

- [5] Zhao H, Sapolsky RM, Steinberg GK. Interrupting reperfusion as a stroke therapy: ischemic postconditioning reduces infarct size after focal ischemia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2006, 26(9): 1114-1121.
- [6] Pignataro G, Meller R, Inoue K, et al. In vivo and in vitro characterization of a novel neuroprotective strategy for stroke: ischemic postconditioning. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2008, 28(2): 232-241.
- [7] Gao X, Ren C, Zhao H. Protective effects of ischemic postconditioning compared with gradual reperfusion or preconditioning. *J Neurosci Res*, 2008, 86(11): 2505-2511.
- [8] Gao X, Zhang H, Takahashi T, et al. The Akt signaling pathway contributes to postconditioning's protection against stroke; the protection is associated with the MAPK and PKC pathways. *J Neurochem*, 2008, 105(3): 943-955.
- [9] Ren C, Gao X, Niu N, et al. Delayed postconditioning protects against focal ischemic brain injury in rats. *J PLoS ONE*, 2008, 3(12): e3851.
- [10] Ren C, Yan Z, Wei D, et al. Limb remote ischemic postconditioning protects against focal ischemia in rats. *J Brain Res*, 2009, 1288: 88-94.
- [11] Lee JJ, Li L, Jung HH, et al. Postconditioning with isoflurane reduced ischemia-induced brain injury in rats. *J Anesthesiology*, 2008, 108(6): 1055-1062.
- [12] Wang HY, Wang GL, Yu YH, et al. The role of phosphoinositide-3-kinase/Akt pathway in propofol-induced postconditioning against focal cerebral ischemia-reperfusion injury in rats. *J Brain Res*, 2009, 1297: 177-184.
- [13] Abas F, Alkan T, Goren B, et al. Neuroprotective effects of postconditioning on lipid peroxidation and apoptosis after focal cerebral ischemia/reperfusion injury in rats. *J Turk Neurosurg*, 2010, 20(1): 1-8.
- [14] Turkkan A, Alkan T, Goren B, et al. Citicoline and postconditioning provides neuroprotection in a rat model of ischemic spinal cord injury. *J Acta Neurochir*, 2010, 152(6): 1033-1042.
- [15] Scartabelli T, Gerace E, Landucci E, et al. Neuroprotection by group I mGlu receptors in a rat hippocampal slice model of cerebral ischemia is associated with the PI3K-Akt signaling pathway: a novel postconditioning strategy? *J Neuropharmacology*, 2008, 55(4): 509-516.
- [16] 汤灿. PI-3K/Akt 信号转导在树鼩脑缺血及后适应中的作用机制研究. 昆明:昆明医学院, 2008.
- [17] Shimohata T, Zhao H, Sung JH, et al. Suppression of delta PKC activation after focal cerebral ischemia contributes to the protective effect of hypothermia. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2007, 27(8): 1463-1475.
- [18] Shimohata T, Zhao H, Steinberg GK, et al. Epsilon PKC may contribute to the protective effect of hypothermia in a rat focal cerebral ischemia model. *J Stroke*, 2007, 38(2): 375-380.
- [19] Rehni AK, Bhateja P, Singh N, et al. Diethyl dithiocarbamic acid, a possible nuclear factor kappa B inhibitor, attenuates ischemic postconditioning-induced attenuation of cerebral ischemia-reperfusion injury in mice. *J Can J Physiol Pharmacol*, 2009, 87(1): 63-68.

Caffeinol 治疗急性缺血性脑卒中的研究进展

侯丹 综述 余丹 审校

中南大学湘雅医学院附属海口市人民医院神经内科, 海南省海口市 570208

摘 要: Caffeinol 是由咖啡因与乙醇组成的一种混合物, 是近年来发现的一种治疗急性缺血性脑卒中的新药物。多数研究结果表明, Caffeinol 对急性缺血性脑卒中有脑保护作用, Caffeinol 可减轻缺血后继发性脑损伤、缩小脑组织损害范围、促进神经功能恢复。Caffeinol 可与依达拉奉、t-PA 溶栓及亚低温等联合治疗急性缺血性脑卒中, 并且联合治疗比单独应用 Caffeinol 时神经保护作用更明显。但是, 目前关于 Caffeinol 治疗急性缺血性脑卒中的临床研究资料较少, 众多相关的问题尚需要深入探讨。

关键词: Caffeinol; 乙醇; 咖啡因; 急性缺血性脑卒中; 神经保护; 亚低温; 溶栓治疗

收稿日期: 2011-01-08; 修回日期: 2011-03-30

作者简介: 侯丹 (1985-), 女, 硕士研究生, 主要从事脑血管病的研究。

通讯作者: 余丹 (1964-), 男, 科主任, 主任医师, 博士, 教授, 硕士生导师, 主要从事脑血管病的研究。

脑血管疾病是目前严重危害人类健康的主要疾病之一,具有发病率高、致残率高、死亡率高的特点,是继心脏病和癌症后的第三大致死疾病。目前,脑梗死的有效治疗措施较少,唯一被美国 FDA 批准用于治疗超早期脑梗死的有效药物是组织型纤溶酶原激活物 (tissue plasminogen activator, t-PA)。但是,由于超早期脑梗死的治疗时间窗窄,此治疗方法只适合于很少数的患者。在美国,只有 3%~5% 急性缺血性脑卒中患者能接受 t-PA 溶栓治疗^[1]。因此,寻找新的治疗措施势在必行。近年来研究发现 Caffeinol 可以减少脑梗死体积,能有效地减轻缺血性脑损害,改善预后。本文就 Caffeinol 的组成、剂量、用法、作用机制、实验及临床研究等方面的内容作一综述。

1 Caffeinol 的组成

Caffeinol 是咖啡因和乙醇组成的混合物,这种混合物的强度相当于两到三杯浓咖啡加上一到两杯酒饮品的强度^[2]。咖啡因和乙醇是两种普通的精神性饮品,在世界上的一些地区日常摄取咖啡因和乙醇的量可分别高达 300 mg,150 g。长期饮用咖啡或者小剂量饮酒对脑缺血的保护作用很早就得到重视。Strong 等^[2]首次探讨了低、中剂量的咖啡因与乙醇的混合物对大鼠局灶性脑缺血的保护作用,研究发现小剂量的咖啡因与乙醇的混合物可明显减少脑梗死体积。

2 Caffeinol 的剂量

Caffeinol 组合中咖啡因和乙醇的剂量一直都是个争议性问题,尚未得出一个明确的结论。大部分研究者采用的有效、安全剂量通常为咖啡因 6~10 mg/kg,乙醇 0.2~0.65 g/kg^[2,4,6,15,17,18]。在大鼠模型中,0.65 g/kg 的乙醇与 10 mg/kg 的咖啡因的混合物能产生神经保护作用,且对体温、血气 (pH、PO₂、PCO₂) 等生理变量无明显影响^[2]。有人证实,当乙醇与咖啡因合用时,发挥神经保护作用的最低剂量分别为 0.2 g/kg,6 mg/kg,这一剂量远远低于大鼠的乙醇中毒剂量 (2~5 g/kg)。然而对于人类来说,0.2 g/kg 的乙醇相当于 30~35 ml 的烈性酒或 12~14 ml 的纯酒精,6 mg/kg 的咖啡因相当于个人要喝的 2~3 杯的浓咖啡。该实验所用的乙醇、咖啡因剂量都远远低于人类的中毒剂量。因此由低剂量的乙醇、咖啡因所组成的 Caffeinol 相对于人体是安全的^[3]。在临床前试验中,当咖啡因、乙醇的血浓度同时分别达到 8~10 μg/ml、30~50 mg/dl 时可产生有效

地神经保护作用^[2],而人体达到该目标血浓度需要 8 mg/kg 咖啡因和 0.4 g/kg 乙醇,实验证明该剂量作用于人体能产生有效地脑保护作用,而且对人体安全^[4]。

3 Caffeinol 的用法

Caffeinol 无论是预防性的口服给药还是急性缺血性卒中后静脉注射给药,都能产生有效的神经保护作用^[2]。咖啡因和乙醇,两者都可快速分布于血液中,进而进入大脑。咖啡因脂溶性高,吸收快而完全,口服 5~8 mg/kg 咖啡因,其血浆峰浓度可达到 8~10 μg/L。乙醇在人体内不需要经过消化作用,就可直接扩散进入血液并分布至全身。有人体实验证实,在饮酒 6 min 后乙醇即可到达大脑^[5]。Strong 等^[2]在大鼠脑缺血性梗死模型中,将 0.65 g/kg 乙醇和 10 mg/kg 咖啡因溶解于 3 ml 生理盐水中,通过不锈钢胃管注入大鼠胃内,可减少约 18% 的脑梗死体积,而缓慢静脉注射 Caffeinol 则可减少 47.1%~71.7% 的脑梗死面积。在人体实验中,大多数学者采用静脉注射方式给药,Caffeinol 持续静脉注射时间 ≥2 h。有人将 Caffeinol 溶于生理盐水中,2 h 内缓慢静脉注射,有效减轻了缺血性脑卒中患者的脑损害^[4,6]。

4 Caffeinol 的作用机制

Caffeinol 通过影响神经递质系统而发挥其神经保护作用,其中包括影响腺苷受体 (adenosine receptor, AR)、N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartate, NMDA) 受体、γ-氨基丁酸 A (gamma-aminobutyric acid A, GABA_A) 受体。脑缺血、缺氧及缺血后再灌注均可引起缺血中心区神经元死亡,同时伴有大量内源性腺苷释放。在缺血中心区的周边部位,神经元死亡主要与谷氨酸递质系统过度兴奋、Ca²⁺大量内流有关。腺苷的大量增加可以抑制兴奋性氨基酸和乙酰胆碱的释放,抑制神经细胞对钙离子的摄取,减少磷酸酶的激活,增加星形细胞的糖原分解,通过局灶性的血管扩张和抑制凝血,使病变部位的血流增加,从而有助于维持神经细胞的内环境稳定,减少神经细胞死亡。咖啡因的基本化学结构含有甲基黄嘌呤类活性成分,是 AR 的非选择性拮抗剂。在脑缺血相关研究证实,咖啡因通过拮抗腺苷受体发挥其神经保护作用,其相关机制包括减少脑血流量,降低颅内压,减少脑微循环 CO₂ 的生成^[7],增加关键代谢途径的新陈代谢率,确保关键代谢途径正常运行^[8]。NMDA 受体是兴奋性氨基酸谷氨酸 (Glu) 的特异性受体,在中枢神经系统缺

血性疾病中通过兴奋性氨基酸的神经毒性引起病理损害^[9]。GABA 是中枢神经系统一种重要的抑制性神经递质。研究证实,乙醇通过激动脑内 GABA_A 受体^[10],抑制 NMDA 受体^[11],从而抑制脑内兴奋性毒性损害作用。乙醇具有抗血小板功能,能在一定程度上影响缺血后脑灌注^[12]。大剂量口服乙醇的大鼠,给予咖啡因后,发现咖啡因可在某种程度上阻止乙醇性逆行性遗忘^[13]。研究发现,单独应用咖啡因看不到明显的神经保护作用,而单独应用乙醇在一定程度上还有加重缺血性脑损伤的作用,只有当两者同时作用时才能发挥脑保护作用,这说明 Caffeinol 组合中低剂量咖啡因起着关键作用,它能够放大乙醇的抑制脑内兴奋性毒性损害作用^[2]。有人认为 Caffeinol 组合中的咖啡因通过调制 NMDA 受体,降低 NMDA 受体兴奋后对大脑的损害作用,从而达到神经保护作用^[14]。但对于长期饮酒,或者慢性酒精中毒的大鼠,Caffeinol 则无神经保护作用^[2]。这可能与长期饮酒上调了 NMDA 受体活性,下调了 GABA_A 受体功能,增加了谷氨酸敏感性有关^[3]。

5 Caffeinol 的实验研究

许多学者证实,在动物实验性局灶性急性脑缺血后给予 Caffeinol 治疗,可减轻缺血后继发性脑损伤、缩小脑组织梗死范围、促进神经功能恢复。在大鼠急性缺血性脑梗死模型中,将 Caffeinol 通过胃管注入或静脉注射,均取得了良好的脑保护效果^[2]。Belayev 等^[15]报道,Caffeinol (10 mg/kg 咖啡因和 0.33 g/kg 乙醇)治疗可减少 52% 的大脑总梗死面积,其中主要是减少皮质区梗死面积,此外,该研究发现 Caffeinol 不能减轻皮质下区的细胞水肿,不能缩小皮质下区的梗死范围。但也有学者报道,免局灶性急性脑缺血后,Caffeinol 不能改善缺血后神经功能,不具有神经保护作用^[16]。尽管多数学者证实 Caffeinol 对实验性急性缺血性脑卒中有脑保护作用,但结果尚有不一致,这可能与动物实验模型、Caffeinol 剂量、给药时间不同等因素有关。

6 Caffeinol 的临床应用

Caffeinol 治疗急性缺血性脑卒中的临床研究有少量报道。平均年龄 71 岁的 23 名急性缺血性脑卒中患者在梗死后 3 h 内静脉注射 Caffeinol,结果 57% 的患者神经功能评分增加 4 分以上^[4]。急性缺血性脑卒中患者通过静脉注射 Caffeinol,可减轻脑梗死造成的脑损害^[6]。

7 Caffeinol 与其他治疗方法联合应用

一些研究结果表明,Caffeinol 可与其他药物联合治疗急性缺血性脑卒中,并能产生更好的脑保护作用。胰岛素样生长因子-1 在体内能被一种酸性蛋白酶降解成为一种 N 末端的甘氨酸-脯氨酸-谷氨酸三肽,单独使用这种 N 末端的甘氨酸-脯氨酸-谷氨酸三肽类似物治疗大鼠大脑中动脉闭塞只有微弱的神经保护作用,但与 Caffeinol 联合应用后则显示出了强大的脑保护作用,能明显缩小皮质和皮质下病灶范围,能有效地改善大鼠的行为缺陷障碍^[17]。单独使用 Caffeinol、依达拉奉可分别降低 29%、43% 的神经功能损伤,并可分别减小 43%、46% 的皮质梗死灶体积,而依达拉奉与 Caffeinol 联合治疗后降低了 50% 的神经功能损伤,减少了 64.9% 的皮质梗死灶体积,实验证明两者的联合应用具有更好的神经保护作用^[18]。大鼠颈内动脉/大脑中动脉梗死后,应用 Caffeinol 与亚低温联合治疗比两者单独应用时的神经保护作用更明显,且 Caffeinol 能够与 t-PA 溶栓治疗联用,两者不相互影响,不增加脑出血发生率^[3]。临床研究发现,Caffeinol 可与亚低温、t-PA 溶栓联合治疗急性缺血性脑卒中,联合治疗后,70% (14/20) 患者的神经功能缺损评分增加 ≥ 4 分,不增加脑出血发生率,没有出现严重的副作用,因此联合治疗是安全的^[6]。但在兔急性缺血性脑卒中模型中,Caffeinol 与 t-PA 溶栓的联合治疗增加了脑出血的发生率^[16]。

8 问题与展望

综上所述,大多数动物实验研究和少量的临床研究结果证实 Caffeinol 对急性缺血性脑卒中有脑保护作用,但目前 Caffeinol 疗法仍处于初步研究阶段,国外对 Caffeinol 疗法的研究仍为数不多,国内目前尚未见相关研究报道,需要进一步探讨的问题很多,如 Caffeinol 剂量的最优化组合、最佳给药途径和时机、确切的脑保护机制、联合治疗的弊益,等等。从目前的文献资料来看,Caffeinol 治疗急性缺血性脑卒中前景广阔。

参 考 文 献

- [1] Gropen TI, Gagliano PJ, Blake CA, et al. Quality improvement in acute stroke: the New York State Stroke Center Designation Project. *Neurology*, 2006, 67(1): 88-93.
- [2] Strong R, Grotta JC, Aronowski J. Combination of low dose ethanol and caffeine protects brain from damage produced by focal ischemia in rats. *Neuropharmacology*, 2000, 39(3): 515-522.

- [3] Aronowski J, Strong R, Shirzadi A, et al. Ethanol Plus Caffeine (Caffeinol) for Treatment of Ischemic Stroke: Preclinical Experience. *Stroke*, 2003, 34(5): 1246-1251.
- [4] Paisith P, Labiche LA, Burgin WS, et al. Pilot Dose-Escalation Study of Caffeine Plus Ethanol (Caffeinol) in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, 2003, 34(5): 1242-1245.
- [5] Biller A, Bartsch AJ, Homola G, et al. The effect of ethanol on human brain metabolites longitudinally characterized by proton MR spectroscopy. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2009, 29(5): 891-902.
- [6] Martin-Schild S, Hallevi H, Shaltoni H, et al. Combined Neuroprotective Modalities Coupled with Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke: A Pilot Study of Caffeinol and Mild Hypothermia. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2009, 18(2): 86-96.
- [7] Blaha M, Benes V, Douville CM, et al. The effect of caffeine on dilated cerebral circulation and on diagnostic CO₂ reactivity testing. *J Clin Neurosci*, 2007, 14(5): 464-467.
- [8] Fredholm BB, Battig K, Holmen J, et al. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol Rev*, 1999, 51(1): 83-133.
- [9] 宋启民, 杨卫忠, 陈春美. N-甲基-D-天冬氨酸受体与中枢神经系统缺血性疾病的关系. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2009, 36(2): 185-188.
- [10] 李真, 刘儒林, 程秀臻. 乙醇对中枢神经系统 γ -氨基丁酸受体和转运体的作用. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2007, 34(4): 343-346.
- [11] Lovinger DM. Developmental decrease in ethanol inhibition of n-methyl-d-aspartate receptors in rat neocortical neurons: relation to the actions of ifenprodil. *J Pharmacol Exp Ther*, 1995, 274(1): 164-172.
- [12] Ruf JC. Alcohol, wine and platelet function. *Biol Res*, 2004, 37(2): 209-215.
- [13] Spinetta MJ, Woodlee MT, Feinberg LM, et al. Alcohol-induced retrograde memory impairment in rats: prevention by caffeine. *Psychopharmacology (Berl)*, 2008, 201(3): 361-371.
- [14] Zhao X, Strong R, Piriyaat P, et al. Caffeinol at the Receptor Level: Anti-Ischemic Effect of N-Methyl-D-Aspartate Receptor Blockade Is Potentiated by Caffeine. *Stroke*, 2010, 41(2): 363-367.
- [15] Belayev L, Khoutorova L, Zhang Y, et al. Caffeinol confers cortical but not subcortical neuroprotection after transient focal cerebral ischemia in rats. *Brain Res*, 2004, 1008(2): 278-283.
- [16] Hoyte L, Kaur J, Buchan AM. Lost in translation: taking neuroprotection from animal models to clinical trials. *Exp Neurol*, 2004, 188(2): 200-204.
- [17] Zhao X, Liu SJ, Zhang J, et al. Combining Insulin-Like Growth Factor Derivatives Plus Caffeinol Produces Robust Neuroprotection After Stroke in Rats. *Stroke*, 2005, 36(1): 129-134.
- [18] Zhao X, Aronowski J, Sun G, et al. Edaravone and Caffeinol are Neuroprotective After Transient Middle Cerebral Artery Occlusion in Rats. *J Neur Sci*, 2005, 22(4): 374-381.

血管性认知功能损害患者血液生物学指标的研究进展

刘扬 综述 孙中武 审校

安徽医科大学第一附属医院, 安徽省合肥市 230022

摘要: 血管性认知功能损害 (VCI) 的早期诊断和干预对防止其进展成为严重的血管性痴呆具有重要价值。虽然脑脊液变化能反映中枢神经系统疾病的真实情况, 但腰椎穿刺不是常规检查手段。本文就血液中 β -淀粉样蛋白、tau 蛋白、胆固醇、同型半胱氨酸和 C 反应蛋白等生物学指标在 VCI 的研究进展进行综述, 我们认为血液生物学指标有望用于 VCI 早期诊断。

关键词: 血管性认知功能损害; 血管性痴呆; β -淀粉样蛋白; tau 蛋白; 胆固醇; 同型半胱氨酸; C 反应蛋白

基金项目: 国家“973 计划”项目子项目 (2007CB512306); 安徽省自然科学基金项目 (090413121)

收稿日期: 2011-01-29; **修回日期:** 2011-05-12

作者简介: 刘扬 (1978-), 男, 硕士研究生, 主治医师 (现工作于蚌埠医学院第一附属医院 神经内科, 233004), 主要从事老年神经病学研究。

通讯作者: 孙中武, 博士, 博士研究生导师, 主任医师, 教授。E-mail: sunzhwu@hotmail.com。