

前 言

神经与精神系统疾病是影响人类健康的重要公共卫生问题。随着人口老龄化加速、生活节奏加快以及环境与社会因素的变化，神经与精神系统疾病的发病率持续上升，不仅严重影响患者的生活质量，也对家庭和社会带来沉重负担。药物治疗作为神经与精神系统疾病管理的核心手段，其科学性与规范性直接关系到临床疗效与患者生活质量。

怀着对神经与精神系统疾病患者的深切关怀与对临床药学发展的使命感，我们编写了这本《神经与精神系统疾病药物治疗学》。本教材系统梳理了常用神经与精神类药物特点、主要疾病的临床概述与常用治疗方案，并特别增设“临床案例”板块。在系统介绍临床药物治疗学知识的同时，强调临床实践的指导性与可操作性。这些实践性内容将助力临床药学专业学生及相关领域研究人员在复杂神经与精神疾病情境中精准施策。我们希望通过本教材，能够为临床药学专业学生提供一部实用的教学书籍，帮助他们更好地掌握神经与精神系统疾病药物治疗知识与技能，从而在临床实践中为患者提供更为精准、有效的治疗方案。

临床案例部分是本教材的一大特色。我们精心挑选了一系列具有代表性的临床案例，通过对这些案例的分析与讨论，可以更加直观地了解神经与精神类药物在实际临床应用中的具体情况，学习如何在面对不同病情的患者时灵活运用所学药物治疗知识，解决临床实际问题，使学生在今后的临床工作中能够更加从容地应对疾病药物治疗的挑战。

神经与精神系统药物治疗学领域发展迅速，新药物的涌现与诊疗指南的更新对教材编写提出了更高的要求。我们虽力求内容前沿可靠，但难免存在不足之处。我们真诚希望广大读者在使用本教材过程中，能够提出宝贵意见与建议，以便在今后的修订工作中不断完善本教材内容，使其更好地服务于神经与精神系统疾病药物治疗的医学教育与临床实践。

衷心感谢参与本教材编写的专家、学者及工作人员，他们的专业智慧与严谨态度是本教材质量的基石。正是有了他们的辛勤付出与无私奉献，才使得这本教材得以顺利问世。愿此书能为我国神经与精神系统疾病防治事业贡献力量，为患者带来更多福音。

主 编

2025 年 12 月 9 日

目 录

第一章 总论	1
第二章 短暂性脑缺血发作及脑梗死的药物治疗	4
第一节 短暂性脑缺血发作	4
第二节 脑梗死	10
第三章 脑出血及蛛网膜下腔出血的药物治疗	20
第一节 脑出血	20
第二节 蛛网膜下腔出血	26
第四章 多发性硬化的药物治疗	33
第一节 概述	33
第二节 多发性硬化的临床表现及诊断要点	33
第三节 多发性硬化的药物治疗	34
第四节 典型案例	41
第五章 癫痫和癫痫持续状态的药物治疗	43
第一节 癫痫的药物治疗	43
第二节 癫痫持续状态的药物治疗	58
第六章 帕金森病的药物治疗	62
第七章 重症肌无力的药物治疗	76
第八章 阿尔茨海默病的药物治疗	86
第九章 周围神经疾病的药物治疗	96
第一节 特发性面神经麻痹	96
第二节 三叉神经痛	99
第三节 急性炎性脱髓鞘性多神经病	102
第十章 药物及物质滥用与依赖的药物治疗	106
第一节 阿片类药物依赖性	107
第二节 中枢抑制剂——镇静催眠药物依赖性	113
第三节 中枢兴奋剂——可卡因、苯丙胺类药物依赖性	116
第四节 急性酒精中毒	118
第五节 酒精依赖	125
第十一章 头痛的药物治疗	130
第一节 头痛概述	130
第二节 偏头痛的药物治疗	131
第三节 紧张性头痛的药物治疗	140
第十二章 疼痛的药物治疗	143
第一节 疼痛概述	143
第二节 常用镇痛药物	147
第三节 常见疼痛的治疗	157

第十三章 睡眠障碍的药物治疗	162
第十四章 神经系统感染性疾病的药物治疗	174
第一节 细菌性脑膜炎	174
第二节 结核性脑膜炎	182
第三节 真菌性脑膜炎	185
第四节 急性病毒性脑炎及脑膜炎	188
第十五章 器质性精神障碍的药物治疗	191
第一节 阿尔茨海默病	191
第二节 脑血管病所致精神障碍	193
第三节 脑损伤所致精神障碍	194
第四节 癫痫所致精神障碍	195
第五节 颅内感染所致精神障碍	196
第六节 内脏器官疾病伴发精神障碍	196
第七节 甲状腺功能障碍所致精神障碍	198
第十六章 精神分裂症的药物治疗	200
第一节 概述	200
第二节 病因及发病机制	200
第三节 诊断要点	201
第四节 治疗	203
第五节 药物治疗管理	210
第六节 典型案例	212
第十七章 心境障碍的药物治疗	214
第一节 抑郁发作	214
第二节 双相情感障碍	221
参考文献	225

第一章 总 论

一、神经病学概论

神经病学（neurology）是研究神经系统疾病和肌肉疾病的病因、发病机制、临床表现、诊断和鉴别诊断、预防和治疗以及康复等内容的一门临床学科，具有高度逻辑性、理论性、实践性，挑战性极强。

神经病学也是神经科学（neuroscience）的一个重要组成部分，近十年迅猛发展，受益于神经科学的快速进展。与其他学科如神经组织胚胎学、神经解剖学、神经生理学、神经生物学、神经病理学、神经免疫学、神经药理学、神经遗传学、神经流行病学、神经外科学、神经内分泌学、神经影像学、神经心理学、神经眼科学、神经耳科学、实验神经病学及神经分子生物学等联系密切、息息相关，彼此间相互渗透，相互促进。

神经系统在人体内不仅起着调节人体以适应外界环境变化的作用，也起到调节机体其他系统、器官功能和稳定内环境的作用，它是人体最精细、结构和功能最复杂的系统，包括中枢神经系统（脑、脊髓）和周围神经系统（脑神经、脊神经）两部分。中枢神经系统主管分析、综合、归纳由体内外环境传来的信息；周围神经系统主管传递神经冲动。人体的循环、呼吸、消化、泌尿生殖、骨骼肌肉、感官等各系统，营养、免疫、代谢等各种功能，以及生长、发育、睡眠觉醒、思维、情感、记忆学习、老化等各种生理现象，都受到神经系统的影响与调节。

神经系统疾病的病因包括血管病变、感染、脱髓鞘疾病、中毒、变性疾病、肿瘤、遗传性疾病、外伤、代谢障碍性疾病、发育异常、系统性疾病。常见神经系统疾病包括脑血管疾病（如缺血性脑血管病和出血性脑血管病）、癫痫、痴呆、帕金森病、重症肌无力、多发性硬化及感染性脑膜脑炎等。需要特别注意的是，某些内外科疾病也可出现神经系统并发症，如干燥综合征的周围神经损害、血栓性血小板减少性紫癜的中枢神经损害、肝性脑病、一氧化碳中毒后迟发性脑病等；另外神经系统疾病亦可导致其他系统和器官的功能障碍，如重症脑出血可导致应激性消化性溃疡出血、蛛网膜下腔出血可引起神经源性肺水肿、心律失常等。

神经系统疾病主要临床表现为运动、感觉、反射、自主神经及高级神经活动功能障碍。临床症状按其发病机制可分为四组：①缺损症状：指神经组织受损时，正常神经功能减弱或缺失，如内囊病变导致对侧肢体偏瘫、偏身感觉障碍和偏盲；②刺激症状：指神经组织受激惹后所产生的过度兴奋表现，如大脑皮质运动区受刺激引起局灶性运动发作；③释放症状：指高级中枢受损后，受其制约的低级中枢出现功能亢进，如上运动神经元损伤可出现锥体束征，表现为肌张力增高、腱反射亢进、病理反射阳性；④断联休克症状：指中枢神经系统局部的急性严重病变，引起在功能上与受损部位有密切联系的远隔部位神经功能短暂缺失，如患有急性横贯性脊髓炎时，病变水平以下表现为弛缓性瘫痪，即脊髓休克，休克期过后，逐渐出现神经缺损和释放症状。

神经系统疾病非常复杂多变，涉及的疾病种类繁多，有些疾病少见甚至罕见，而且疾病发展的过程也是不断变化的。因此，神经系统疾病的诊断（diagnosis of nervous system diseases）具有挑战性。临床思维包括三个层次：第一步是定向诊断，就是通过采集完整的病史资料并进行系统体检，确定患者是否患有神经系统疾病，即确定疾病的方向。第二步是定位诊断（topical diagnosis），确定病变的部位。定位诊断的依据是患者的神经系统体征，结合疾病的病史，如偏瘫、截瘫、偏身感觉障碍、交叉性瘫痪等来推测神经系统损伤的部位是在大脑、小脑、脊髓还是在周围神经等，还要判定病变为弥散性、局灶性、多灶性还是系统性。再结合辅助诊断技术，如影像学技术、神经电生理技术如肌电图、诱发电位和脑电图等，并进行综合分析和判断，明确病变部位。要做到准确定位，不仅需要熟练掌握神经解剖学、神经生理学的理论基础，熟悉神经系统各种疾病的症

状和体征，还需要掌握并合理应用各种辅助诊断技术。第三步是定性诊断（qualitative diagnosis），即确定疾病的性质、引发该病变的原因。定性诊断需根据病史中反映出的不同类型疾病的进展特点、主要症状、体征，同时结合病变部位影像结果、病原菌培养结果、体液检查结果的特征，确定疾病的病因及性质，如血管病变、感染、肿瘤、外伤、变性、中毒、遗传性疾病、自身免疫、先天发育异常等。病史中最具有定性价值的是起病形式与病程经过。一般而言，突然或急性起病者，以卒中、外伤居多；急性或亚急性起病，并且伴有发热者，感染的可能性大；慢性或隐匿起病且进行性加重者，以肿瘤或变性病为多。在临床工作中应将定位诊断和定性诊断相结合，运用于系统而完整的疾病诊断过程中。信息技术、神经影像技术、基因技术等技术设备的不断改进创新，已使神经系统疾病的诊断准确率大幅提升，并朝着精准医疗（precision medicine）的方向发展。

在治疗方面，许多常见疾病可完全或基本治愈，如大多数脑膜炎、脑炎、营养缺乏性疾病、良性肿瘤、特发性面神经炎、吉兰-巴雷综合征、大多数脑出血及脑梗死、脑囊虫病（轻症病例）、脊髓亚急性联合变性（早期病例）等；及时确诊和采取特效或有效治疗至关重要。另外一些常见疾病虽不能根治，但可以完全控制或缓解症状及病情进展，如各种类型癫痫、帕金森病或帕金森综合征、三叉神经痛、多发性硬化、重症肌无力、脊髓空洞症、偏头痛和周期性瘫痪等；应采用有效药物及措施，尽量控制疾病进展，减轻患者残疾程度。当然，目前还有一些疾病尚无有效治疗方法，如恶性肿瘤、神经变性病（如阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化等）、神经遗传性疾病（脊髓小脑性共济失调、腓骨肌萎缩症）、朊蛋白病、获得性免疫缺陷综合征（AIDS）导致的神经系统损害等，应采取适当的对症和支持疗法，并精心护理以减少并发症，提高生活质量。比较可喜的进展是，随着神经科学的发展，一些罕见的神经系统疾病有了治疗方法，如脊髓性肌肉萎缩的基因治疗已经应用到临床，疗效显著，为很多患者解除了痛苦。

二、精神病学概论

精神病学（psychiatry）是临床医学的一个分支学科，是研究精神疾病病因、发病机制、临床表现、疾病发展规律以及治疗和预防的一门学科。根据服务对象年龄的不同，将精神病学划分为儿童精神病学、老年精神病学、成人精神病学等。

在世界万物中，精神现象最为复杂，精神病学具有复杂性与特殊性。精神病学与其他学科关系密切，包括神经病学、神经科学、医学心理学、行为医学、心身疾病与心身医学、医学人类学与医学社会学等。由于精神病学主要疾病的病因与发病机制尚不清楚，没有生物学标志物，其诊断主要依靠病史和症状，难免有主观性，这是对精神病学的重要挑战。随着精神病学的发展，又划分出多个亚专科，如社会精神病学、司法精神病学、精神病理学、生物精神病学、成瘾精神病学等。

精神障碍（mental disorder）是一类病因复杂的脑部疾病，特征为认知、情绪、行为等方面的改变，可伴有痛苦体验和（或）功能损害。传统上，精神障碍根据有无器质性因素分为器质性精神障碍（如脑炎、慢性器官衰竭所致的精神障碍）和功能性精神障碍，后者又分为重性精神障碍（又称精神病性障碍，如精神分裂症）和轻型精神障碍（如焦虑症、抑郁症、应激所致的精神障碍等）。虽然临床上仍在使用上述传统分类，但由于存在许多争议，现逐渐被新的分类所替代。《国际疾病分类》第10版（ICD-10）将精神疾病分为器质性精神障碍，使用精神活性物质所致的精神及行为障碍，精神分裂症、分裂型障碍及妄想性障碍，心境（情感）障碍，神经症性、应激相关的及躯体形式障碍，伴有生理功能紊乱及躯体因素的行为综合征，成人人格与行为障碍，精神发育迟滞，心理发育障碍，通常起病于儿童及少年期的行为和情绪障碍以及待分类的精神障碍。我国目前精神病性障碍患者约为1600万，抑郁症患者约有3000万，其识别率、治疗率均较低，这是我国精神卫生事业面临的巨大挑战之一。

精神症状是异常精神活动的表现，它涉及人们精神活动的各个方面，并通过人的行为，如仪

表动作、言谈举止、神态表情及书写内容等表现出来。常见精神症状有感知觉障碍（如感觉减退、感觉过敏、内感性不适以及错觉和幻觉）、思维障碍（思维奔逸、思维迟缓、思维不连贯、强制性思维以及妄想等）、注意障碍、记忆障碍、智力障碍、定向力障碍、情感障碍、意志障碍、动作行为障碍、意识障碍、自知力障碍等。

精神疾病的病因十分复杂，迄今尚未完全阐明。按照现代医学观点（生物、心理、社会），可将精神疾病的病因分为生物因素、心理因素、社会因素3个方面。生物因素指通过生物途径影响了大脑的功能，导致精神障碍的因素。导致精神疾病的主要生物学因素有遗传因素、感染因素、化学毒物因素、中枢神经系统及其他系统疾病等。应激性生活事件、情绪状态、人格特征、性别、父母的养育方式、社会阶层、社会经济状况、种族、文化宗教背景、人际关系等均构成影响精神疾病的心理、社会因素。一些精神疾病如急性应激性精神障碍、创伤后应激障碍、适应性障碍等，心理、社会因素是作为原因因素在精神疾病的发病中起重要作用；另一些精神疾病如焦虑障碍、抑郁障碍、精神分裂症，心理、社会因素是作为相关因素影响精神障碍的发生、发展。

诊断精神疾病缺乏客观的指标异常，如头颅影像学的异常、血生化指标的异常等，因此精神疾病的诊断主要依靠完整的病史和精神障碍的检查。在完整获取了患者的信息，包括现病史、精神疾病史、个人史和社会背景资料、家族史、躯体疾病史以及完成了精神障碍的检查、躯体检查、神经系统检查、实验室检查后，首先形成症状学诊断。然后从症状构筑综合征，由综合征引出各种可能的假设诊断，通过鉴别诊断最终做出疾病分类学诊断，这是精神疾病的诊断思路。

精神疾病的治疗以药物治疗为主，分为以下几类药物：①主要用于治疗精神分裂症或其他具有精神病性症状的精神障碍的药物，称为抗精神病药；②主要用于治疗各种心境障碍（抑郁发作）症状的药物，归为抗抑郁药；③主要用于治疗躁狂状态的药物，归为抗躁狂药；④绝大部分抗躁狂药既有抗躁狂作用又有抗抑郁作用，且能预防躁狂或抑郁的复发，故又称心境稳定剂；⑤主要用于改善焦虑症状的药，称为抗焦虑药。随着社会的进步和科技的发展，各种心理治疗和物理治疗的技术逐步得到推广及应用，神经调控治疗也日益受到关注。同时各种精神疾病的康复手段也日益受到重视，取得了较好的成果，可以预见未来精神疾病的治疗将进一步得到重视，从而改善目前的诊疗困境。

第二章 短暂性脑缺血发作及脑梗死的药物治疗

脑血管疾病（cerebrovascular disease, CVD）是指脑血管壁病变、血液成分或血流动力学改变等病因所引起的局限性或弥漫性脑功能障碍。卒中（stroke）为脑血管疾病的主要临床类型，包括缺血性卒中和出血性卒中。卒中是一组以突然发病、迅速出现局限性或弥散性脑功能缺损为共同临床特征，伴有器质性脑损伤的脑血管疾病。

第一节 短暂性脑缺血发作

一、概述

短暂性脑缺血发作（transient ischemic attack, TIA）是由于颈内动脉或椎基底动脉系统狭窄、闭塞或血流动力学异常而导致短暂性、反复发作性脑局部组织血液供应不足，而致该动脉所支配区域的脑组织发生缺血性损伤，表现出相应的神经功能障碍。本病患者临床表现可持续数分钟至数小时，可在 24 小时内完全恢复正常，一般持续时间小于 30 分钟。由于部分 TIA 可演变为脑梗死，且 TIA 是卒中的重要危险因素，也是即将发生脑梗死的警告，故应及早诊断和紧急干预。

二、病因和发病机制

1. 血流动力学改变 在脑动脉粥样硬化或管腔狭窄的基础上，当患者出现低血压或血压波动时，病变血管的血流减少，引起一过性脑缺血症状，当血压回升后，局部脑血流恢复正常，TIA 症状消失。

2. 微栓塞 微栓子最初被发现于视网膜循环中，通过检眼镜能直接观察到这种栓子。患者主要表现为一过性单眼失明。微栓子主要来自颅内外大动脉，特别是颅内动脉起始部的动脉粥样硬化斑块（破裂），也可来自心脏及其发出的大血管。微栓子脱落后，随血流进入脑动脉远端形成微栓塞，引起局部缺血症状。当微栓子破碎移向远端或自发溶解时，血流恢复，症状缓解。

3. 心脏病变学说 心脏疾病引起 TIA 的原因系心脏产生的栓子不断地进入脑动脉导致阻塞；或心脏功能减退，向脑动脉供血量减少，导致脑动脉供血不足。引起 TIA 常见的心脏病有卵圆孔未闭、心脏瓣膜病、心律失常、心肌梗死、心血管手术、心脏黏液瘤、心力衰竭等。

4. 其他 如血液成分的改变、脑血管痉挛或受压，亦可导致 TIA。

三、诊断要点

TIA 的诊断及鉴别诊断有赖于其临床表现、实验室检查及影像学检查。由于 TIA 患者就诊时，大多数人已恢复正常，因此，主要靠患者及陪伴人讲述病史方能作出诊断。本病的诊断要点是：①发病突然，短暂出现的局灶性神经功能障碍，在数秒钟内达到高峰，并持续数分钟至数小时；一般在半小时以内完全恢复正常，最长持续时间不超过 24 小时；②临床表现符合某一支脑动脉病变的表现；③在发作间歇期，患者没有任何神经系统体征；④常有反复发作史；⑤多见中老年人发病；⑥多数伴有高血压、高脂血症、糖尿病、心脏病等病史；⑦脑 CT 或 MRI 检查排除其他脑部疾病。

（一）临床表现

TIA 每次发作时的临床表现刻板相似，同时符合脑神经功能定位。主要临床表现：①颈内动脉系统 TIA 患者可表现为偏瘫或单侧轻瘫，一侧感觉缺失，视野缺损（或单眼失明），凝视瘫痪，失语，视空间障碍，认知和行为功能改变等。②椎基底动脉系统 TIA 患者可表现为复视、偏盲、眩晕、呕吐、眼球震颤、声音嘶哑、饮水呛咳、吞咽困难、共济失调、猝倒发作、单侧或双侧的口周及舌部麻木、交叉性面部及肢体感觉障碍、单侧或双侧的肢体无力及病理反射阳性等。

（二）辅助检查

辅助检查的目的在于明确 TIA 的病因，寻找可干预的危险因素及进行鉴别诊断。

1. 头颅 CT 和 MRI 一般无异常。部分病例弥散加权成像（DWI）可显示早期的缺血病灶，灌注加权成像（PWI）可发现局部脑血流的变化，一旦影像学出现病理改变，提示患者近期出现卒中的风险明显增加。计算机体层血管成像（CTA）和磁共振血管成像（MRA）是无创性血管成像技术，可由此初步了解脑部血管狭窄等情况。

2. 颈动脉超声 可显示动脉粥样硬化斑块，发现颈部大动脉狭窄或闭塞。

3. 经颅多普勒超声（TCD）以及发泡实验 可发现严重的颅内血管狭窄、判断侧支循环情况、进行微栓子监测等，还可在血管造影前评估脑血液循环状况。

4. 经食管超声心动图（TEE） 可发现房间隔的异常（如房间隔的动脉瘤、卵圆孔未闭、房间隔缺损），还可探查心房附壁血栓、二尖瓣赘生物及主动脉弓动脉硬化等心源性栓子的来源。

5. 无创的血管影像检查后，可以进一步通过微创的数字减影血管造影（DSA）检查明确颅内外动脉的狭窄程度及血流代偿变化。

6. 单光子发射计算机断层成像（SPECT）和正电子发射计算机断层扫描术（PET） 检查可发现局部脑血流量减少及缺血部位，脑代谢率降低等情况。

7. 血常规、血脂、血糖、血流动力学、凝血功能、纤维蛋白原等检查 常可发现患者有脂质代谢紊乱、血糖升高、血黏度增高、凝血功能异常、纤维蛋白原增高等异常情况，需要注意有无血液系统疾病。

四、治疗原则

（一）病因治疗

积极查找病因，并针对病因进行治疗；控制疾病危险因素如调整血压，治疗心脏病、糖尿病，纠正血脂异常，戒烟限酒，合理运动，纠正血液成分异常及治疗血液系统疾病等。病因治疗是预防 TIA 复发的关键。

（二）发作期治疗

在发作期，TIA 的治疗需要根据 TIA ABCD₂ 评分标准对患者进行风险评估，对于高危患者，应该积极干预，防止 TIA 进展为不可逆转的脑梗死。值得注意的是，TIA 是重要的急性病症，早期致残率及复发风险高，对于症状持续时间 ≥ 30 分钟者，应按急性缺血性卒中流程开始绿色通道评估。目前，关于 TIA 溶栓治疗仍缺乏循证医学证据，建议对于合并大动脉狭窄、NIHSS（美国国立卫生研究院卒中量表）评分高的患者，参考缺血性脑卒中急性期的血管再通治疗原则进行静脉溶栓或机械取栓等治疗。

五、药物治疗方案

（一）非心源性 TIA 的抗栓治疗

对于非心源性 TIA 患者，建议给予口服抗血小板药物而非抗凝药物以预防脑卒中复发及其他

心血管事件的发生。阿司匹林（50~325mg/d）或氯吡格雷（75mg/d）单药治疗均可以作为首选抗血小板药物。阿司匹林抗血小板治疗的最佳剂量为75~150mg/d。阿司匹林（25mg）联合缓释型双嘧达莫（200mg）2次/日或西洛他唑（100mg）2次/日，均可作为阿司匹林和氯吡格雷的替代治疗药物。最新证据研究结果表明，非心源性高危TIA（ABCD2评分 ≥ 4 分）的患者，发病24小时内给予替格瑞洛治疗，其安全性与阿司匹林无异，但有效性并不优于阿司匹林。因此，抗血小板药物应在考虑患者危险因素、费用、耐受性和其他临床特性的基础上进行个体化选择。发病时间在24小时内，具有脑卒中高复发风险（ABCD2评分 ≥ 4 分）的急性非心源性TIA患者，应尽早给予阿司匹林联合氯吡格雷治疗3~4周。此后阿司匹林或氯吡格雷均可作为长期二级预防的一线用药。如果患者的氯吡格雷代谢为慢代谢型，应选择替格瑞洛代替氯吡格雷治疗。

1. 阿司匹林（aspirin, acetylsalicylic acid） 主要通过使血小板的环氧合酶（即前列腺素合成酶）乙酰化，以抑制环内过氧化物的形成，使血栓烷 A_2 （ TXA_2 ）的生成减少；还能抑制血小板的释放反应，抑制内源性腺苷二磷酸和5-羟色胺（5-HT）的释放。作用是抑制血小板聚集，防止血栓形成，适用于治疗和预防TIA，脑血栓形成，冠心病，心肌梗死，偏头痛，人工心脏瓣膜、动静脉瘘和其他手术后的血栓形成，血栓闭塞性脉管炎等。用法用量：每日100mg，口服，肠溶片建议空腹服用，长期服用可达到预防脑血栓复发的效果。活动性溃疡或其他原因引起的消化道出血者禁用；血友病或血小板减少症者禁用；有阿司匹林或其他非甾体抗炎药过敏史者，尤其是出现哮喘、神经血管性水肿或休克者禁用。

注意事项：阿司匹林对消化道有刺激作用，严重者可引起胃出血，因此既往有消化性溃疡病史者慎用；同时使用抗凝药物、肝功能损害药物者慎用；低剂量阿司匹林减少尿酸的排泄，高尿酸血症及痛风患者慎用。阿司匹林禁忌与甲氨蝶呤合用。阿司匹林肠溶片应用适量水送服，至少在饭前30分钟服用，且不应压碎、掰开或咀嚼肠溶片，这样可确保药物中的活性物质在小肠的碱性环境中释放。

2. 腺苷二磷酸（adenosine diphosphate, ADP）受体拮抗剂 ADP是体内重要的血小板激动剂，在血小板膜表面有2个ADP受体，分别是P2Y₁和P2Y₁₂受体，P2Y₁₂受体是ADP诱导血小板聚集反应中的主要受体。P2Y₁₂-ADP受体拮抗剂是临床重要的抗血小板药物，第一代药物有噻氯匹定（ticlopidine），第二代药物有氯吡格雷（clopidogrel）。

（1）噻氯匹定：是该类药物的早期代表，常用剂量为125~250mg/d。不良反应为个别患者出现白细胞减少、血小板减少、腹泻、皮疹、出血等。由于其不良反应较多，目前已经被其他ADP受体拮抗剂代替。

（2）氯吡格雷：是第二代ADP受体拮抗剂。能选择性地抑制ADP与血小板受体的结合，随后抑制激活ADP与血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa（GPⅡb/Ⅲa）复合物从而抑制血小板的聚集，也可抑制非ADP引起的血小板聚集，作用过程中不影响磷酸二酯酶的活性。氯吡格雷通过不可逆地抑制血小板ADP受体，使血小板的功能受到影响。可用于防治心肌梗死、血栓闭塞性脉管炎、动脉粥样硬化及血栓栓塞引起的并发症。用法用量：在发病后初期，口服负荷剂量300mg 1次，后续用为每日1次，口服75mg，可长期服用。不良反应：偶见胃肠道反应（如腹痛、消化不良、便秘或腹泻），皮疹，皮肤黏膜出血，罕见白细胞减少和粒细胞缺乏。对本品成分过敏者禁用；近期有活动性出血者（如消化性溃疡或颅内出血等）禁用。

注意事项：氯吡格雷可与或不与食物同服。对于老年患者不需调整剂量。氯吡格雷是一种前体药，经氧化生成2-氧基-氯吡格雷，继之水解形成活性代谢物（一种硫醇衍生物）。氯吡格雷活性代谢物的药代动力学和抗血小板作用（后者通过体外测定血小板聚集率来衡量）随着CYP2C19基因型的不同而有差别。

（3）替格瑞洛：是一种环戊基三唑嘧啶类化合物，是选择性ADP受体拮抗剂，替格瑞洛直接作用于P2Y₁₂受体，无须经肝脏代谢激活，抑制ADP介导的血小板活化和聚集。与噻吩并吡啶类药物（如氯吡格雷）不同，替格瑞洛对血小板P2Y₁₂ADP受体的作用是可逆的，受体没有构象

改变和信号传递，停药后血小板功能快速恢复，且药效不受肝脏 *CYP2C19* 基因多态性影响。替格瑞洛起效迅速，180mg 负荷剂量给药 0.5 小时后平均血小板聚集抑制（IPA）率达 41%，给药 2~4 小时后达到最大的 IPA 作用，抑制率为 89%，此作用可保持 2~8 小时。

用法用量：在发病期，首次剂量 180mg 顿服后，调整剂量为每日 2 次，每次 90mg。不良反应可出现胃肠道出血，皮下或真皮出血，瘀斑及穿刺部位出血。

注意事项：治疗过程中应尽量避免漏服。如果患者漏服了一剂，应在预定的下次服药时间服用一片（患者的下一个剂量）。如果计划将其他抗血小板药物更换为替格瑞洛，应在其他抗血小板药物最后一次给药 24 小时后给予首剂替格瑞洛片。

3. 其他口服抗血小板治疗药物

（1）吲哚布芬：可逆性地抑制环氧化酶 I 型（COX-I），对前列腺素抑制率较低，胃肠道反应较轻、出血风险较低，可考虑作为出血及胃溃疡高风险等阿司匹林不耐受患者的替代治疗。用于动脉硬化所致的缺血性心脑血管病和周围血管疾病，静脉血栓形成，血脂或血糖代谢障碍等；也可用于体外循环手术时预防血栓形成。

用法用量：每日剂量为 200~400mg，分 2 次口服。老年人及肾功能不全者宜用量减半。

注意事项：不良反应常见恶心、呕吐、消化不良、上腹部不适、腹痛、腹胀、便秘、头痛、头晕、皮肤过敏反应、牙龈出血及鼻出血等。患者如果出现荨麻疹样皮肤过敏反应，应立即停药。治疗期间必要时需进行出血时间测定。

（2）西洛他唑（cilostazol）：通过选择性抑制血小板细胞及血管平滑肌细胞内的磷酸二酯酶的活性，从而抑制环磷酸腺苷（cAMP）分解，使 cAMP 上升，也有增加脑血流量的作用。用法为 100mg/次，2 次/日。注意事项：相较于传统抗血小板药物，西洛他唑单药的出血性卒中风险更低，且联合用药没有增加出血性卒中的风险。但禁用于充血性心力衰竭患者，因为心率加快可能导致心绞痛发作，所以冠状动脉狭窄的患者慎用。

（3）双嘧达莫（dipyridamole, DPA）：为血小板内磷酸二酯酶抑制剂，DPA 的缓释剂联合应用阿司匹林（ASA）可加强其药理作用。DPA 的不良反应有头痛、头晕、恶心、呕吐、腹泻及轻度胃肠道反应，减药后可缓解。也可以用小剂量阿司匹林 25mg/次与双嘧达莫 200mg/次联合应用，2 次/日。

4. 静脉抗血小板药物

（1）替罗非班：为可逆的血小板糖蛋白 IIb/IIIa 受体拮抗剂，静注 5 分钟即抑制血小板聚集，1 小时达稳态血浆药物浓度，半衰期 1.4~1.8 小时，约 50% 患者停药 4 小时后血小板功能恢复正常；药物主要从尿路、胆管排出，肾功能不全患者需调整剂量。用量用法：替罗非班 0.4μg/(kg·min) 静脉滴注 30 分钟，后 0.1μg/(kg·min) 连续静脉滴注 ≥24 小时。注意事项：如出现微出血不必停药，密切观察、积极对症处理和治疗原发病即可；对重度出血患者，需停用替罗非班并对症处理（如输注血小板）。罕见不良反应有血小板减少，其发生率为 0.5%~2.0%，一般出现在用药后 1~24 小时。所有患者应在给药前、负荷剂量后 6 小时检测血常规（血小板、血红蛋白、血细胞比容），此后每天复查。证实患者出现血小板减少，先停用替罗非班，再调整阿司匹林、氯吡格雷、肝素等药品用量，如血小板计数 $<10 \times 10^9/L$ 或患者出现严重出血时需输注血小板，必要时加输免疫球蛋白。

（2）奥扎格雷（ozagrel）：主要通过抑制血栓素 A（TXA）合成酶，达到抗血小板聚集和解除血管痉挛的作用。目前因其缺乏大规模临床观察，故其疗效尚未确定。临床上奥扎格雷用于蛛网膜下腔出血术后血管痉挛及其并发症脑缺血的症状改善。用法用量：成人每次 80mg，每日 2 次，静脉滴注，2 周为一个疗程。注意事项：患者可有出血倾向；偶有过敏、肝功能障碍，血压下降、室上性期前收缩、头痛、上腹胀满等不良反应。

（二）心源性栓塞性 TIA 的抗凝治疗

心源性栓塞性 TIA 可采用抗凝治疗。抗凝药物主要包括肝素、低分子肝素和华法林及新型抗

凝剂。一般治疗方案选择短期使用肝素或低分子量肝素皮下注射治疗，后改为长期应用华法林或者新型抗凝剂口服抗凝治疗。

1. 低分子量肝素 与肝素相比有以下优势：①皮下注射生物利用度高，量效关系明确，抗凝效应易于预测；②血浆半衰期较长，具有快速而持续的抗血栓形成作用；引起血小板减少症概率较肝素低；③低分子量肝素常规推荐剂量皮下注射，无须实验室监测活化部分凝血活酶时间（activated partial thromboplastin time, APTT），效果肯定，安全性有保证；④可用于深部静脉血栓治疗或手术后预防血栓形成等。

2. 口服抗凝剂 对伴有心房颤动（包括阵发性）的 TIA 患者，推荐使用适当剂量的华法林口服抗凝治疗，预防再发的血栓栓塞事件。华法林的目标剂量需维持国际标准化比值（INR）在 2.0~3.0。新型口服抗凝剂可作为华法林的替代药物，新型口服抗凝剂包括达比加群、利伐沙班、阿哌沙班及依度沙班，选择何种药物应考虑个体化因素。伴有心房颤动的 TIA 患者，若不能接受口服抗凝药物治疗，推荐应用阿司匹林单药治疗，也可以选择阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板治疗。同时伴有心房颤动的 TIA 患者，应根据病变部位脑缺血的严重程度和出血的风险，选择合适的抗凝时机进行抗凝治疗以预防卒中中复发，对于出血风险高的患者，应适当延迟抗凝治疗的启动时间。

（三）危险因素的控制及药物治疗

（1）高血压：抗高血压药物种类和剂量的选择以及降压目标值的设定应个体化，要全面考虑药物特性、脑卒中的特点和患者 3 个方面因素。

（2）对于非心源性 TIA 患者，无论是否伴有其他动脉粥样硬化证据，推荐给予强化他汀类药物长期治疗以减少脑卒中和心血管事件的风险。使用中高强度他汀类药物使得低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）下降 $\geq 50\%$ 或低密度脂蛋白（LDL） $\leq 1.8\text{mmol/L}$ （70mg/dl）时，二级预防更为有效。

（3）糖代谢异常和糖尿病：对糖尿病或糖尿病前期患者进行生活方式和（或）药物干预能减少 TIA 事件的发生率，推荐糖化血红蛋白（HbA1c）治疗目标为 $< 7\%$ 。应充分考虑患者的临床特点和药物的安全性，制订个体化的血糖控制目标，要警惕低血糖事件带来的危害。

（四）外科治疗

对有颈动脉或椎基底动脉严重狭窄（70% 以上）的 TIA 患者，经抗血小板聚集治疗和（或）抗凝治疗效果不佳者，或病情有恶化趋势者，可酌情选择血管内介入治疗、动脉内膜切除术或动脉搭桥术治疗。

六、药物治疗管理

（一）治疗方案分析

（1）治疗药物合理性分析：药物治疗方案必须考虑患者年龄、发病因素、过敏史，以及器官功能不全的可能情况，关注药物的品种、给药剂量的合理性，特别关注老人、肝肾功能不全患者药物剂量的调整。

（2）药物治疗方案优化：TIA 患者需要长期使用抗血小板药物以及他汀类降脂药物，因此抗血小板药物的使用应该充分评估其药物基因多态性导致的药物抵抗。建议患者口服阿司匹林或者氯吡格雷等药物时，在用药数天后检测其血小板抑制率是否达标。应用他汀类降脂药物需要检测血清总胆固醇水平是否达到治疗标准，同时在用药初期观察是否出现肝功能异常及肌肉损害。

（二）疗效监测

观察患者疾病是否再次引起 TIA 发作以及随访监测其影像学变化并监测血小板抑制率、实验室血糖、肝肾功能、血脂等，规律的二级预防能够有效地减少 TIA 的发作及脑梗死的发生。

（三）主要治疗药物的安全性监测

抗血小板药物的主要副作用为出血，包括胃肠道出血，皮下或真皮出血，瘀斑以及颅内出血。在日常用药监测中需要注意患者有无黑便、柏油便，以及因为血红蛋白下降带来的心慌、气促。颅内出血多为缓慢进展性出血，需要观察患者有无神经系统局灶性症状以及有无意识改变、认知异常等特殊改变。

七、案例分析

【病例介绍】主诉：18小时内一过性右侧肢体无力5次，言语不利3次。

现病史：患者，男性，40岁。于昨日17时无明显诱因突发右侧肢体无力，无言语不利，无口角歪斜，约5分钟后症状自行缓解。于19时，又出现右侧肢体无力，无言语不利，无口角歪斜，约5分钟后症状自行缓解。后至医院就诊，头颅CT未见明显异常。于23时又出现右侧肢体无力，言语不利，无口角歪斜，约15分钟后自行缓解。今晨8时40分又分别出现两次右侧肢体无力，言语不利，无口角歪斜，均约20分钟后自行缓解，为进一步诊治收入院。

既往史：高脂血症病史3年，具体治疗不详。否认高血压、糖尿病、冠心病病史。患者父亲曾患有脑出血。生活规律，有吸烟和饮酒史。

【体格检查及辅助检查】入院查体：体温36℃，心率74次/分，呼吸18次/分，血压130/80mmHg，体重指数31kg/m²。神志清楚，双侧额纹对称，双侧鼻唇沟对称，示齿口角不偏，伸舌居中，双侧咽反射存在。双侧肢体肌力V级，双侧肌张力正常，双侧指鼻试验、跟膝胫试验稳准，双侧针刺觉正常，双侧腱反射(++)，双侧巴宾斯基征(-)。心肺腹查体未见异常。ABCD2评分3分，饮水试验1级。

辅助检查：①血生化：丙氨酸转氨酶(ALT)75U/L，天冬氨酸转氨酶(AST)33U/L，白蛋白45.15g/L，低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)3.08mmol/L，高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)1.4mmol/L，甘油三酯(TG)2.37mmol/L，葡萄糖7.54mmol/L②头颅CT：未见明显异常。

【诊断】短暂性脑缺血发作；高脂血症。

【治疗经过】患者一过性右侧肢体活动不利，言语不利。既往高脂血症病史。查体无明显神经系统阳性体征，头颅CT未见明显责任病灶，诊断为TIA。入院后即给予口服阿司匹林肠溶片100mg，qd和硫酸氢氯吡格雷片75mg，qd双联抗血小板治疗；阿托伐他汀20mg，po，qn降脂治疗。

入院期间主要辅助检查如下：①颈动脉超声：双侧颈动脉内膜不均增厚伴斑块(单发)。②经颅多普勒(TCD)：左侧大脑中动脉狭窄(重度)。③MRI平扫+DWI、头颈部CTA血管造影：未见明确病变。住院11天好转出院。出院后继续服用阿司匹林肠溶片0.1g，qd；阿托伐他汀40mg，qn；氯吡格雷75mg，qd；3周后停用氯吡格雷。

【用药分析】

1. 抗血小板治疗 TIA患者发病24小时内，可启动阿司匹林和氯吡格雷双联抗血小板治疗，持续用药30天。该患者入院后即给予阿司匹林肠溶片100mg，qd和硫酸氢氯吡格雷片75mg，qd口服治疗。住院期TIA发作逐渐减少，至出院时无发作。住院期间无牙龈出血、大便潜血等不良反应。阿司匹林每天剂量为30~300mg，建议每天用量为100mg。本品为肠溶片，饭前整片吞服。该患者为TIA，给予100mg口服每天1次。氯吡格雷的推荐剂量为75mg/次，每天1次。该患者口服75mg，qd是适宜的。阿司匹林和氯吡格雷对严重肝脏损害、活动性病理性出血患者禁用。该患者尿便检查无潜血，无出血证据，可以使用双联抗血小板治疗。出院时嘱患者3周后停用氯吡格雷，双抗治疗按照指南持续1个月后再根据血小板抑制率检测结果进行调整。

2. 危险因素控制 TIA危险因素有高血压、血脂异常、糖代谢紊乱、肥胖、代谢综合征、缺乏体力活动、营养不良、睡眠呼吸暂停、吸烟、饮酒等。该患者具有的危险因素控制如下：

(1) 血脂异常：在动脉粥样硬化源性TIA患者中，若LDL-C≥2.58mmol/L，有或无其他临床

ASCVD 证据, 推荐接受高强度他汀治疗, 以减少卒中和心血管事件 (I 类, B 级证据)。该患者为 TIA, LDL-C 为 3.08mmol/L, 给予阿托伐他汀 40mg, qn, 为中高强度他汀治疗。

(2) 糖代谢紊乱: TIA 患者应进行糖尿病筛查。该患者经筛查诊断为糖耐量减低, 嘱其通过控制饮食来控制血糖。

(3) 吸烟、饮酒: TIA 患者, 有吸烟史, 强烈建议其戒烟。酒精摄入 (男性不超过 2 杯啤酒/天) (I 类, C 级证据)。建议该患者戒烟、限酒。

3. 其他可选治疗

(1) 改善循环, 脑保护: 口服丁苯酞软胶囊 0.2g, tid。可以保护脑细胞, 提高对缺血缺氧的耐受性。

(2) 扩容治疗: 目前多选择晶体液 (如生理盐水和等张的平衡盐溶液), 胶体液 (如白蛋白和人工胶体液) 已较少使用。由于 5% 葡萄糖溶液很快分布到细胞内间隙, 因此不推荐用于扩容治疗。该患者肾功能正常, 血压 130/80mmHg 左右, 不排除低灌注可能, 同时予以晶体液 0.9% 氯化钠注射液 500ml, qd 进行扩容治疗。

晶体液: 常用的晶体液有生理盐水或乳酸林格液。晶体液输注后约 25% 存留在血管内, 而其余 75% 则分布于血管外间隙。因此, 若以大量晶体液进行复苏, 可引起血浆蛋白的稀释以及胶体渗透压下降, 同时出现组织水肿。生理盐水是等渗的且含氯高, 大量输注可引起高氯性代谢性酸中毒; 乳酸林格液的电解质组成接近生理, 含有少量的乳酸, 一般情况下, 其所含的乳酸可在肝脏迅速代谢, 大量输注应考虑对血乳酸水平的影响。

【用药监护】

1. 服用阿司匹林和氯吡格雷双联抗血小板治疗, 注意有无牙龈出血、尿色变红等出血现象。
2. 羟乙基淀粉开始滴注时宜缓慢, 密切观察患者有无过敏、肾功能损害等不良反应。

第二节 脑梗死

一、概述

脑梗死 (cerebral infarction, CI) 又称缺血性发作 (ischemic stroke, IS) 是指各种原因所致的脑部血液供应障碍, 导致局部脑组织发生缺血、缺氧性坏死, 而出现相应神经功能缺损的一类临床综合征。脑梗死是脑血管疾病最常见类型, 占 70%~80%。脑梗死的临床分型目前主要使用牛津郡社区卒中项目 (Oxfordshire community stroke project, OCSP) 分型, 该分型不依赖影像学结果, 在常规 CT、MRI 尚未能发现病灶时就可根据临床表现迅速分型, 并提示闭塞血管和梗死灶的大小和部位, 临床简单易行, 对指导治疗、评估预后有重要价值。根据 OCSP 临床分型标准将脑梗死分为四型。全前循环梗死 (total anterior circulation infarction, TACI)、部分前循环梗死 (partial anterior circulation infarction, PACI)、后循环梗死 (posterior circulation infarction, POCI) 和腔隙性脑梗死 (lacunar infarction, LACI)。脑梗死的病因分型国际上目前主要采用 TOAST 分型, 分为大动脉粥样硬化型、心源性栓塞型、小动脉闭塞型、其他明确原因型和不明原因型; 根据局部脑组织发生缺血性坏死的机制可将脑梗死分为 3 种主要病理生理学类型: 脑血栓形成 (cerebral thrombosis)、脑栓塞 (cerebral embolism) 和血流动力学机制所致的脑梗死。

二、发病机制

(一) 脑血栓形成

1. 概述 大动脉粥样硬化型脑梗死是指由于脑动脉血管病变, 尤其是在动脉粥样硬化的基础上发生血流缓慢, 血液成分改变或血黏度增加而形成血栓, 致使动脉管腔明显狭窄或闭塞, 引起