

抗血栓药物的临床应用研究进展

胡章海

(安庆市第一人民医院药学部,安徽 安庆 246003)

摘要:非正常凝血可导致血栓形成、动脉粥样硬化等疾病,抗血栓药物能有效预防血栓的形成。该文依据抗血栓药物的作用机制和临床研究,对抗血小板聚集、抗凝血和溶栓类抗血栓药物进行综述。

关键词:抗血栓药物;抗血小板聚集;抗凝血;溶栓

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.05.002

The progress about the clinical application of antithrombotic agents

HU Zhanghai

(Department of Pharmacy, The First People's Hospital of Anqing, Anqing, Anhui 246003, China)

Abstract: Abnormal blood coagulation may cause some diseases, such as thrombosis, atherosclerosis. Antithrombotic drugs can effectively prevent the formation of thrombus. According to mechanism of action and clinical research of antithrombotic agents, three types of antithrombotic drugs are summarized.

Key words: Antithrombotic drugs; Anti-platelet aggregation; Anticoagulation; Thrombolysis

心脑血管疾病亦被称为富贵病,主要包括脑血栓、心肌梗死、动脉粥样硬化、心绞痛等,其中老

年人群中较为常见。近年来,随着生活节奏的加快,体育锻炼的缺乏,加上环境的污染、不合理的膳

- [28] MINTS M, JANSSON M, SADEGHI B, et al. Endometrial endothelial cells are derived from donor stem cells in a bone marrow transplant recipient[J]. Hum Reprod, 2008, 23(1): 139-143.
- [29] 赵潇丹. 小鼠骨髓间充质干细胞对子宫内膜损伤修复的初步研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2012.
- [30] NEUSS S, SCHNEIDER RK, TIETZE L, et al. Secretion of fibrinolytic enzymes facilitates human mesenchymal stem cell invasion into fibrin clots[J]. Cells Tissues Organs (Print), 2010, 191(1): 36-46.
- [31] DUFFY MM, RITTER T, CEREDIG R, et al. Mesenchymal stem cell effects on T-cell effector pathways[J]. Stem Cell Res Ther, 2011, 2(4): 34.
- [32] ASKARI AT, UNZEK S, POPOVIC ZB, et al. Effect of stromal-cell-derived factor 1 on stem-cell homing and tissue regeneration in ischaemic cardiomyopathy[J]. Lancet, 2003, 362(9385): 697-703.
- [33] 付鑫. 人脐带间充质干细胞分泌体预防子宫内膜损伤后纤维化的初步研究[D]. 通辽: 内蒙古民族大学, 2016.
- [34] CAMUSSI G, DEREGIBUS MC, CANTALUPPI V. Role of stem-cell-derived microvesicles in the paracrine action of stem cells[J]. Biochem Soc Trans, 2013, 41(1): 283-287.
- [35] LIECHTY KW, MACKENZIE TC, SHAABAN AF, et al. Human mesenchymal stem cells engraft and demonstrate site-specific differentiation after in utero transplantation in sheep[J]. Nat Med, 2000, 6(11): 1282-1286.
- [36] LE BLANC K, RASMUSSEN I, SUNDBERG B, et al. Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells[J]. Lancet, 2004, 363(9419): 1439-1441.
- [37] SPAGGIARI GM, CAPOBIANCO A, BECCHETTI S, et al. Mesenchymal stem cell-natural killer cell interactions; evidence that activated NK cells are capable of killing MSCs, whereas MSCs can inhibit IL-2-induced NK-cell proliferation[J]. Blood, 2006, 107(4): 1484-1490.
- [38] GHANNAM S, PÈNE J, MOQUET-TORCY G, et al. Mesenchymal stem cells inhibit human Th17 cell differentiation and function and induce a T regulatory cell phenotype[J]. J Immunol, 2010, 185(1): 302-312.
- [39] TOMCHUCK SL, ZWEZDARYK KJ, COFFELT SB, et al. Toll-like receptors on human mesenchymal stem cells drive their migration and immunomodulating responses[J]. Stem Cells, 2008, 26(1): 99-107.
- [40] NAGORI CB, PANCHAL SY, PATEL H. Endometrial regeneration using autologous adult stem cells followed by conception by in vitro fertilization in a patient of severe Asherman's syndrome[J]. J Hum Reprod Sci, 2011, 4(1): 43-48.
- [41] ZHAO Y, WANG A, TANG X, et al. Intrauterine transplantation of autologous bone marrow derived mesenchymal stem cells followed by conception in a patient of severe intrauterine adhesions[J]. Open Journal of Obstetrics and Gynecology, 2013, 3(3): 377-380.
- [42] SINGH N, MOHANTY S, SETH T, et al. Autologous stem cell transplantation in refractory Asherman's syndrome: A novel cell based therapy[J]. J Hum Reprod Sci, 2014, 7(2): 93-98.
- [43] 戴建武. 引导组织再生智能生物材料的转化研究[J]. 生命科学, 2016, 28(8): 907-914.

(收稿日期: 2016-10-14, 修回日期: 2016-10-21)

食和不规律的作息,心脑血管疾病的发病率和病死率呈逐年上升趋势^[1]。据报道,我国约有 2.3 亿人口患有心脑血管疾病,每年约有 350 万人口因患有心脑血管疾病而死亡。血栓形成和血栓栓塞可导致心肌梗死、缺血性脑梗死等心脑血管疾病的发生,因此减少血栓形成和血栓栓塞能够降低心脑血管疾病的发生率^[2-3]。

治疗血栓性疾病的药物按照作用机制可分为抗血小板类药物,主要包括磷酸二酯酶抑制剂、TXA₂ 合成酶抑制剂、血小板膜糖蛋白(GP)Ⅱb/Ⅲa 受体拮抗剂和二磷酸腺苷(ADP)受体拮抗剂等;抗凝血类药物,主要包括肝素类药物、凝血酶抑制剂和 Xa 因子抑制剂等;溶栓类药物,主要包括对纤维蛋白无选择性类药物、对纤维蛋白有选择性类药物。本研究对以上三类抗血栓药物进行综述,希望为临床治疗心脑血管疾病提供参考价值。

1 抗血小板药物

正常情况下血小板处于静息状态,其主要作用是加速凝血、止血和维护血管壁完整。当血液中出现血小板活化因子时,血小板开始被释放、聚集、黏附,逐渐形成血栓^[4-5]。抗血小板药物能够有效抑制血小板的聚集,防治血栓的形成,从而降低心脑血管疾病的发病率。

1.1 磷酸二酯酶抑制剂 磷酸二酯酶分布于机体多个组织,具有 11 个基因家族,是水解细胞内第二信使——环磷酸腺苷(cAMP)、环磷酸鸟苷(cGMP)的一类酶。研究表明,血小板聚集功能与细胞内 cAMP 含量有着密切的关系,当 cAMP 的含量增加时,细胞内的蛋白激酶被激活,使蛋白磷酸化,钙离子的释放被抑制,进而抑制血小板的聚集^[6-7]。因此可以通过开发磷酸二酯酶抑制剂来提高血小板内的环磷酸腺苷的含量进而抑制血小板聚集。磷酸二酯酶抑制剂代表药物主要有西洛他唑和双嘧达莫等^[8]。西洛他唑是由日本研发的一种喹啉类衍生物,临床上主要被用于治疗外周血管病和血栓闭塞性脉管炎等。临床试验表明,西洛他唑对血小板聚集的抑制活性优于阿司匹林等传统药物。此外,西洛他唑能有效降低冠心病合并 2 型糖尿病病人的血小板聚集率、超敏 C-反应蛋白的水平,改善预后^[9]。双嘧达莫最早作为血管舒张剂在临床被广泛使用,后期研究发现其具有较好的抗血小板聚集活性,并逐渐被用作抗血小板药^[10],但该药化学性质不稳定,半衰期较短,在临床使用过程中必须加大剂量或用缓释剂。近年来,双嘧达莫的联合用药受到了关注,研究表明,双嘧达莫和氯吡格雷联

合使用,可降低心脑血管疾病的病死率^[11]。双嘧达莫联合阿司匹林可有效预防和治疗脑中风^[12]。

1.2 血小板膜糖蛋白(GP)Ⅱb/Ⅲa 受体拮抗剂

GP Ⅱb/Ⅲa 受体属于整合素家族,是由两个亚基通过非共价键结合而成。GP Ⅱb/Ⅲa 受体大多分布于血小板膜表面,当血小板活化时,其与纤维蛋白原结合使血小板交联,引发血小板凝聚,并可导致血栓的形成。因此,开发 GP Ⅱb/Ⅲa 受体拮抗剂降低心脑血管疾病的发病率成为了科研工作者研究的热点^[13]。单克隆抗体如阿昔单抗、非肽类拮抗剂如替罗非班、合成肽类拮抗剂如依替巴肽等是目前临床上应用较多的 GP Ⅱb/Ⅲa 受体拮抗剂。阿昔单抗是由礼来公司开发,于 2001 年被 FDA 批准上市的第一个应用于人体的单克隆抗体类 GP Ⅱb/Ⅲa 受体抑制剂,其与血小板表面的 GP Ⅱb/Ⅲa 受体相结合形成复合物,抑制 GP Ⅱb/Ⅲa 受体与纤维蛋白原的结合,进而达到抑制血小板聚集的效果^[14]。近年研究发现,阿昔单抗也具有改善微循环和降低急性心肌梗死和不稳定心绞痛等主要心血管事件的发生率,临床上阿昔单抗主要用于急性冠状动脉综合征辅助治疗^[15]。替罗非班是由默克公司开发,于 1998 年被 FDA 批准上市的化学合成类可逆性非肽 GP Ⅱb/Ⅲa 受体拮抗剂,具有较高的物种特异性和低亲和性,其半衰期为 1.6 h,主要通过肾脏排泄,所以肾功能不全病人慎用,临床主要用于急性冠状动脉综合征的治疗以及心脏缺血及并发症的预防^[16]。

1.3 血栓素 A₂ (TXA₂) 抑制剂 TXA₂ 又名血栓素花生四烯酸,是一种强效血管收缩剂和血小板聚集促进剂,能够诱发血栓形成、脑缺血等疾病的发生。临床上 TXA₂ 抑制剂作为一种重要的抗血栓药物,其主要代表药物有阿司匹林、吲哚布芬等。阿司匹林又称乙酰水杨酸,最初作为一种镇痛消炎药被广泛使用于临床。后期临床发现,其具有抑制前列腺素的合成和延长出血时间等作用,因此在临床上作为抗血小板药物用于血栓栓塞性疾病^[17]。其作用机制为阿司匹林与环氧化酶-1(COX-1)、环氧化酶-2(COX-2)丝氨酸残基通过乙酰化反应,使 COX-1、COX-2 失活,最终导致 TXA₂ 生成减少,阻止血小板过度聚集、防止血栓形成。由于其具有胃肠道反应,可能有引起胃肠道出血等副作用,因此一些学者认为在缺血性心脑血管事件的一级预防中应减少剂量,以每日 75 ~ 100 mg 为宜^[18]。此外,阿司匹林对血小板黏附以及其他因素刺激的血小板活化没有抑制作用,因此对动脉硬化等血栓疾病

无效^[19]。

1.4 二磷酸腺苷(ADP)受体拮抗剂 ADP受体拮抗剂主要通过抑制血小板膜ADP受体的表达、结合及其活性,从而抑制纤维蛋白原与GPⅡb/Ⅲa之间的附着,活化血小板腺苷酸环化酶,升高血小板内环磷酸腺苷水平,从而抑制血小板的功能^[20]。目前临床上使用的ADP受体拮抗剂主要包括噻氯匹定、氯吡格雷、替格瑞洛和坎格雷洛等^[21-22]。噻氯匹定、氯吡格雷等属于噻吩并吡啶类药物,该类物质在CYP₂C₁₉和CYP₂B₆作用下,噻吩环被氧化生成中间体2-氧噻氯匹定,随后进一步开环,得到同时包含巯基与羧基的活性代谢产物,活性代谢物与P₂Y₁₂不可逆结合,抑制P₂Y₁₂受体活性,从而抑制血小板聚集。噻氯匹定于1978年上市,但服药后不良事件风险较高,已逐渐退出临床应用。氯吡格雷是目前临床上应用最为广泛的抗血小板药物,但仍存在个体性差异等缺点,因此,开发疗效佳且副作用少的新型抗血小板聚集药物成为了人们的研究热点。替格瑞洛是由阿斯利康公司开发的一类环戊基三唑嘧啶类药物,直接作用于P₂Y₁₂受体,无需代谢激活。临床试验证明,同剂量服药,替格瑞洛比氯吡格雷有更高的抗血小板聚集效果,并且与受体结合是可逆的,应用范围更加广泛,但其也存在皮下出血、消化道出血以及鼻出血等不良反应^[23-24]。

2 抗凝血药物

抗凝血药物临床主要用于预防血栓形成的高危人群发展为血栓栓塞性疾病,主要包括肝素类、凝血酶直接抑制剂、维生素K拮抗剂和Xa因子抑制剂等。

2.1 肝素 肝素中含有多种结构中带有羧基和硫酸基的酸性黏多糖,是一种混合物,通过抑制凝血因子Ⅱ和Xa发挥抗凝活性。肝素被用于预防和治疗静脉血栓栓塞性疾病,也被用于治疗弥散性血管内凝血,口服无效需静脉注射给药,经肝脏代谢肾脏消除,且随剂量增加半衰期和疗效均延长,但剂量过大易导致出血风险,因此预测剂量成为了应用肝素的关键^[25]。低分子肝素是由肝素经化学或酶促解聚后而形成,相比肝素具有半衰期长、剂量好预测、药动学稳定等优点,其中达肝素、那屈肝素和依诺肝素在临床中已被广泛使用,主要用于预防肺动脉血栓,治疗不稳定心绞痛和心肌梗死。

2.2 凝血酶抑制剂 凝血酶在凝血级联反应中起着重要的作用,不仅可以催化纤维蛋白原转化为纤维蛋白,而且能够诱导血小板的聚集。因此,抑制凝血酶,可以有效地阻止血栓的形成。比伐卢定和

达比加群酯是目前临床使用较多的凝血酶直接抑制剂。比伐卢定为人工合成的水蛭素类似物,在体内大部分经蛋白酶降解,不足20%经肾脏排泄,因此比伐卢定成为了肾功能损害不稳定心绞痛等疾病病人的主要治疗方案。比伐卢定也被用于预防术后凝血,与水蛭素相比,比伐卢定具有更低的出血风险和更广的治疗窗口^[26]。达比加群酯属于一种新型可口服非肽类凝血酶直接抑制剂,且抗凝作用可逆。在体内达比加群酯经酯酶作用转化为达比加群,而发挥抗凝活性。在临床中达比加群酯主要用于预防非瓣膜性心房颤动病人中风和全身栓塞疾病^[27-28]。

2.3 维生素K拮抗剂 维生素K拮抗剂可在肝细胞中竞争性抑制维生素K的转化,进而抑制未合成凝血因子的生成,从而达到抑制凝血的效果。华法林、双香豆素是目前上市的主要维生素K拮抗剂。华法林为口服中效双香豆素类抗凝剂,其半衰期为35~45 h,在体内经P450酶系代谢,代谢物由尿和粪便排出。华法林在临床中主要用于防治血栓栓塞性疾病,也作为心肌梗死的辅助治疗药物,但由于其疗效和不良反应易受环境和遗传因素的影响,其使用受到一定限制^[29]。

2.4 Xa因子抑制剂 Xa因子可以通过调节凝血级联反应,促进血栓的形成。近年来,Xa因子作为抗凝药物设计的重要靶点受到了高度关注^[30-31]。利伐沙班是第一个被批准上市的口服Xa因子抑制剂。剂量为每日1次,一次100 mg。口服后被迅速吸收,且生物利用度高达80%以上,在体内大部分经肝脏代谢,由肾脏清除,临床上主要用于降低肺栓塞、深静脉血栓栓塞、脑卒中和全身性栓塞的风险^[32]。

3 溶栓类药物

溶栓类药物又被称为纤维蛋白溶解药,不仅具有激活纤溶酶的作用,且具有疏通血管的功能,用于治疗急性心肌梗死、急性缺血性脑卒中、急性肺血栓栓塞症。第一代溶栓类药物主要包括链激酶(蛋白激酶纯制品,从链球菌中所提取)和尿激酶(丝氨酸蛋白酶,从尿或肾细胞组织培养液中所提取),该类物质能够降解血浆中的纤维蛋白,溶栓作用可达全身,但选择性差,且临床常伴有出血。第二代溶栓类药物主要包括APSAC、SAK、pro-UK等,该类物质可选择性降解纤维蛋白,临床主要用于治疗急性心肌梗死、脑卒中等疾病^[33]。第三代溶栓类药物主要包括瑞替普酶和去氨普酶等,该类物质主要通过蛋白质工程、基因技术、重组技术等制得,用于治疗急性心肌梗死^[34]。

4 小结

近年来,抗血栓药物的研究已经成为了当代医药工作者研究的焦点。各类不同作用机制抗血栓药物的不断出现,为血栓相关性疾病的预防和治疗打下了坚实的基础。但目前临床用药仍存在一定的缺点,因此新型抗血栓药物的研发以及对现有药物的改进对血栓性疾病的治疗非常重要,本研究的综述对抗血栓药物的后续研究具有重要的参考意义。

参考文献

- [1] 李勇. 心血管疾病急诊分析及临床治疗方法探讨[J]. 中国社区医师, 2016, 32(2): 107, 109.
- [2] KEARON C, AKL EA, COMEROTA AJ, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [J]. J Thromb Thrombolysis, 1999, 141(2): 1513-1514.
- [3] 蒋如男, 姚学军, 乔兰芳, 等. 体外血栓检测在急性心脑血管病预防中的应用[J]. 河北医药, 1991, 13(3): 152-153.
- [4] 程鹏飞, 魏增泉. 抗血小板药物研究进展[J]. 世界中西医结合杂志, 2012, 7(7): 639-642.
- [5] 吴小平, 刘放. 抗血小板聚集药物研究进展[J]. 西北药学杂志, 2009, 24(4): 327-330.
- [6] TORPHY TJ, UNDEM BJ. Phosphodiesterase inhibitors: new opportunities for the treatment of asthma[J]. Thorax, 1991, 46(7): 512-523.
- [7] GIACHINI FR, LIMA VV, CARNEIRO FS, et al. Decreased cGMP level contributes to increased contraction in arteries from hypertensive rats: role of phosphodiesterase I [J]. Hypertension, 2011, 57(3): 655-663.
- [8] 陈昌亮, 黄爽. 磷酸二酯酶及其抑制剂的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2014, 30(2): 283-286.
- [9] 杨颖, 蒋金法. 新型抗血小板药物研究进展[J]. 外科研究与新技术, 2014, 3(4): 263-266.
- [10] 崔烽, 耿雪. 新型抗栓药的临床应用[J]. 中国心血管杂志, 2015, 20(5): 328-333.
- [11] 赵磊. 双嘧达莫联合丹参酮 II A 磺酸钠对心绞痛患者血流速度的影响[J]. 中国老年学, 2012, 32(20): 4367-4368.
- [12] DAVIDAI G, COTTON D, GORELICK P, et al. Dipyridamole-induced headache and lower recurrence risk in secondary prevention of ischaemic stroke: a post hoc analysis[J]. Eur J Neurol, 2014, 21(10): 1311-1317.
- [13] 徐伟, 曹蓓. IIb/IIIa 受体抑制剂治疗急性冠脉综合征的最新研究进展[J]. 心脏杂志, 2014, 26(2): 233-235.
- [14] AHN SG, LEE SH, JI HL, et al. Efficacy of combination treatment with intracoronary abciximab and aspiration thrombectomy on myocardial perfusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary coronary stenting[J]. Yonsei Med J, 2014, 55(3): 606-616.
- [15] 陶军, 刘磊, 杨惜泉, 等. 阿昔单抗降低急性心肌梗死直接 PT-CA 术缺血危险性的观察[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2001, 3(6): 390-392.
- [16] 罗亚玮, 陈方, 潘昱, 等. 血小板糖蛋白 IIb/IIIa 受体拮抗药替罗非班的抗血小板以外作用[J]. 中国药房, 2015, 26(2): 278-281.
- [17] CAVARRETTA E, CHIARIELLO GA, CONDORELLI G. Platelets, endothelium, and circulating microRNA-126 as a prognostic biomarker in cardiovascular diseases: per aspirin ad astra[J]. Eur Heart J, 2013, 34(44): 3400-3402.
- [18] 梁峰, 胡大一, 沈珠军, 等. 小剂量阿司匹林在心脑血管事件一级预防中的研究进展[J]. 中国医院用药评价与分析, 2014, 14(11): 1044-1048.
- [19] 许臻. 冠心病心绞痛患者经皮冠状动脉介入围手术期对阿司匹林和氯吡格雷抗血小板效应分析[J]. 心血管病防治知识, 2015(8): 67-68.
- [20] MOUSA SA, JESKE WP, FAREED J. Antiplatelet therapy prasugrel: anovel platelet ADP P2Y12 receptor antagonist[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2010, 16(2): 170-176.
- [21] ELLIS KJ, STOUFFER GA, MCLEOD HL, et al. Clopidogrel pharmacogenomics and risk of inadequate platelet inhibition: USFDA recommendations[J]. Pharmacogenomics, 2009, 10(11): 1799-1817.
- [22] 叶金朝. 噻氯匹定的药理及临床应用[J]. 新药与临床, 1990, 9(5): 291-292.
- [23] 李江, 刘文娟, 赵一楠, 等. 替格瑞洛在治疗氯吡格雷抵抗患者时血小板聚集率分析[J]. 中国全科医学, 2014, 17(19): 2231-2234.
- [24] 何芸, 王淑香, 赵强, 等. 替格瑞洛与氯吡格雷用于急性冠状动脉综合征疗效及安全性比较的 Meta 分析[J]. 白求恩医学杂志, 2015, 13(4): 354-356.
- [25] 张菁蕾. 肝素抗凝血浆用于急诊生化检验的效果分析[J]. 实用心脑血管病杂志, 2013, 21(11): 104-105.
- [26] 王小东, 刘学波. 急性冠脉综合征新型抗凝药物研究进展[J]. 国际心血管病杂志, 2015, 42(1): 6-9.
- [27] 高防, 储慧民. 达比加群酯在心房颤动抗凝治疗方面的研究进展[J]. 临床荟萃, 2015, 30(11): 1316-1320.
- [28] 姚璐, 张薇, 田国祥, 等. 达比加群酯应用于高龄老年非瓣膜性心房纤颤患者中的安全性评价[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2016, 8(5): 547-549.
- [29] 徐梅, 韩强, 杜金凤. 一例口服华法林引起出血的病例分析[J]. 北方药学, 2014, 11(11): 33-35.
- [30] 张清. 新型 Xa 因子抑制剂——依度沙班在心房颤动患者抗凝治疗中的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2016, 37(2): 151-155.
- [31] 王兵, 刘颖, 刘登科, 等. 直接 Xa 因子抑制剂贝曲沙班[J]. 现代药物与临床, 2015, 30(2): 217-221.
- [32] 杨平. 利伐沙班与华法林对非瓣膜性房颤预防血栓栓塞 128 例疗效观察[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2015, 18(1): 14-16.
- [33] 苟治然, 龙小滨, 白磊, 等. RGD-重组葡激酶-人 α 微球蛋白融合蛋白原核表达、纯化及鉴定[J]. 基础医学与临床, 2015, 35(3): 329-335.
- [34] 李淑娟, 谢秀峰, 陈凤英. 重组人组织型纤溶酶原激活酶衍生物静脉溶栓治疗急性心肌梗死的疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(8): 952-954.

(收稿日期: 2016-12-19, 修回日期: 2016-12-29)