·综 述·

抗血小板药物研究进展

郭一洁,邹晓,司全金*
(解放军总医院健康管理研究院,北京 100853)

【摘 要】 目前,急性冠脉综合征标准治疗方案是应用双联抗血小板药物基础上联合抗凝药物,即阿司匹林联合血小板二磷酸腺苷(ADP)受体P2Y12阻滞剂联合肝素类或戊糖类药物,对于一些高危患者还需适当加用血小板膜糖蛋白(GP)Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂。缺血性疾病的二级预防也要求使用一定时期的双联抗血小板药物治疗,之后终生服用合适剂量的阿司匹林或氯吡格雷。然而,抗血小板药物的应用是一把"双刃剑",在发挥治疗作用的同时也存在很大的潜在出血风险,如脑卒中及严重内脏出血等,因此,选择应用抗血小板药物时,应权衡利弊、综合分析,在争取获得最优治疗效果的同时,最大限度减少出血等不良反应的发生。

【关键词】 血小板聚集抑制剂;冠心病;脑卒中
【中图分类号】 R541.4 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.09.164

Research progress on antiplatelet drugs

GUO Yi-Jie, ZOU Xiao, SI Quan-Jin*
(Institute of Healthcare Management, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Current standard therapy for acute coronary syndrome is dual antiplatelet therapy, combining aspirin with an inhibitor of ADP platelet receptor P2Y12, together with anticoagulants, heparin or anticoagulation pentose, and for some high-risk patients, platelet membrane glycoprotein (GP) Ⅱb/Ⅲa antagonists, if needed. Also, the secondary prevention of ischemic events requires a certain period of dual antiplatelet therapy, followed by life-long suitable dose of aspirin or clopidogrel. However, antiplatelet drug, a double-edged sword, its improved antiplatelet efficacy is offset by an increased risk of bleeding, such as stroke, severe visceral bleeding, and so on. Therefore, when selecting the anti-platelet drugs, clinicians should weigh the pros and cons and make comprehensive analysis, so as to obtain the best therapeutic effect and minimize the bleeding and other adverse reactions at the same time.

【Key words】 antiplatelet agent; coronary heart disease; stroke
This work was supported by the Special Project of Healthcare Scientific Research of Military (14BJZ08).
Corresponding author: SI Quan-Jin, E-mail: quanjin2004@sohu.com

抗血小板药物是缺血性疾病治疗的基石,是冠心病(coronary artery disease,CAD)、缺血性脑卒中、外周动脉闭塞性疾病(peripheral arterial disease,PAD)公认的一、二级预防方法。血栓形成事件的类型和严重程度不同,治疗方案也不尽相同,但是所有类型的患者都需要服用抗血小板药物来预防血管事件再发。应用抗血小板药物时,临床医师应该重视并尽可能纠正出血风险,但不能为达到最佳抗血小板疗效导致更高的出血风险,需要综合评估,尽可能平衡抗血栓和出血的风险[1-3]。

近年来,抗血栓药物发展飞速,但是血栓栓塞类疾病如冠心病、脑卒中的发病率和死亡率依然很高[4]。对于脑卒中患者来说,既能有效治疗血栓、又能有效预防出血的药物很少,所以该类患者无法得到有效治疗。开发新型抗血小板药物、寻找新的抗血小板作用靶点迫在眉睫。

1 常用药物

1.1 阿司匹林与环氧化酶1抑制剂

阿司匹林是元老级的抗血小板药物,通过不可逆地与环氧化酶1(cyclooxygenase 1,COX1)结合,抑制血栓素A2(thromboxane A2,TXA2)生成[1]。其作用是不可逆的,服用75~100 mg(1次/d)能够充分抑制血小板中TXA2的生成,指南也明确了小剂量

收稿日期:2017-03-07;修回日期:2017-04-18
基金项目:军队保健专项科研课题(14BJZ08)
通信作者:司全金,E-mail:quanjin2004@sohu.com

维持治疗是防治血栓形成的基石。而对于环氧化酶活性增加的患者,以及患有骨髓增生性疾病(如红细胞增多症)的患者,阿司匹林的反应性降低,所以有专家建议对此类患者应用低剂量阿司匹林,2次/d服用[5,6]。

阿司匹林是否能为患者带来净效益取决于其是否导致消化道出血或者脑出血。在心血管疾病一级预防中,有研究观察到阿司匹林能够降低非致死性心肌梗死的发生,从而使严重心血管事件风险降低12%,但并没有观察到其降低脑卒中发生的风险,因为其较弱的抗血栓效果被出血风险抵消了[7]。在心血管疾病二级预防中,大量临床研究和meta分析显示,标准剂量(75~100 mg,1次/d)的阿司匹林能够将缺血性血栓栓塞性事件的发生率降低约20%[8]。所以,阿司匹林作为一级预防用药时,有效预防血栓栓塞发生的同时也使出血风险大大增加,临床医师应当视患者具体情况来决定,人种、年龄、合并症等许多因素都应当考虑在内[8]。对于缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack,TIA)患者,许多指南推荐早期长期给予阿司匹林预防再发心血管事件,还推荐阿司匹林与双嘧达莫联用[9,10]。最近的一项meta分析表明,短期双联抗血小板药物治疗既安全又有效,而长期双联会增加大出血风险[11]。也有大型研究并未观察到双联抗血小板药物治疗在其他方面有任何优越性,因而现在很多住院患者仍然使用单独一种抗血小板药物进行治疗[12]。

1.2 P2Y12受体

P2Y12受体是抗血小板药物发挥作用的一个重要靶点。噻氯匹定、氯吡格雷和普拉格雷这3种噻吩吡啶类化合物在肝脏进行代谢,活性代谢产物可与P2Y12受体共价结合,发挥抗血小板作用[13,14]。另外,替格瑞洛和坎格瑞洛可以直接与P2Y12受体可逆性结合,发挥抑制的效果[15]。研究表明,替格瑞洛可以非竞争性地抑制P2Y12受体,这说明其与P2Y12-二磷酸腺苷(P2Y12-adenosine diphosphate,P2Y12-ADP)结合位点并不相同[16]。近年来研究发现,替格瑞洛类似物AZD1283是一种P2Y12受体竞争性抑制剂[17],位于97位的半胱氨酸在噻吩吡啶类化合物活性代谢产物发挥作用的过程中至关重要[13,14]。

P2Y12受体参与完成ADP诱导的血小板聚集过程,这个过程由P2Y12受体激活开始,血小板激活、分泌、聚集,最终形成稳定的血栓。在此过程中,P2Y12受体主要参与ADP释放导致的瀑布效应,在1期凝血中发挥着重要作用。动物实验显示,与对照组相比,P2Y12基因敲除小鼠出血持续受体时间明显增长。这提示P2Y12受体功能缺陷的患者,发生大出血的概率更大[15]。同样,给予大剂量P2Y12受体抑制剂的实验动物出血时间明显延长,通常>30 min,甚至会导致死亡。因此,应用P2Y12抑制剂时,防治出血至关重要。

1.2.1 噻吩吡啶类药物 大型临床研究结果证实,噻吩吡啶类药物能够有效预防冠状动脉支架置入术后的心血管事件,同时在预防心脑血管和周围血管疾病的大血管事件方面也十分有效[8,9]。氯吡格雷对于缺血性脑卒中的预防效果比阿司匹林更好。CAPRIE大型研究首次将氯吡格雷与阿司匹林进行了比较,发现75 mg、1次/d的氯吡格雷在降低脑卒中、心肌梗死或血管性死亡风险方面均要优于阿司匹林[18]。后续研究表明,阿司匹林与氯吡格雷联合应用效果更佳,尤其对于那些进行了经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention,PCI)治疗的患者。但是CHARISMA研究表明,对于那些动脉粥样硬化严重的患者,双联抗血小板治疗与单用阿司匹林相比并没有明显降低心肌梗死、脑卒中和心源性死亡的概率[19]。TRITON-TIMI研究表明,大剂量氯吡格雷能够使血栓发生率降低19%,尤其是支架内再发血栓(52%),但同时会使大出血和致死性出血的风险增加32%[20]。尽管氯吡格雷的应用存在许多问题,但其仍在缺血性疾病的防治中发挥着十分重要的作用。对于急性期患者,应用起效快速的普拉格雷和替卡格雷,能高效抑制血小板的聚集,但同时伴随较高的出血风险。替卡格雷可与P2Y12受体可逆性结合。2011年欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology,ESC)指南建议将替卡格雷作为抗血小板治疗的药物之一,并指出其可以用于存在一定出血风险的患者。

1.2.2 替格瑞洛 替格瑞洛是P2Y12受体可逆性拮抗剂,同时还可以抑制1型平衡核苷载体(equilibrative nucleoside transporter 1,ENT1),从而抑制腺苷的重吸收,使细胞外液腺苷浓度上升,有益于血管。替格瑞洛负荷剂量180 mg,维持剂量90 mg,2次/d,能够有效地抑制血小板聚集,但由于其与血小板是可逆性结合,所以用药后3~5 d才能发挥作用。PLATO研究表明,与氯吡格雷相比,替格瑞洛在预防心肌梗死等血管事件方面表现更好[21]。替格瑞洛最危险的不良反应是呼吸抑制和心跳骤停,这也与其抑制腺苷重吸收的作用机制有关。

当前各项研究面临的最主要问题集中在:是否

所有患者都适合应用双联抗血小板治疗以及阿司匹林是否应该被淘汰。CAPRIE 研究表明,在治疗 PAD 方面,氯吡格雷比阿司匹林表现出了更大的优势,这不禁让人怀疑抑制 P2Y12 受体预防动脉粥样硬化性血栓形成的效果比 COX1 好。最近还在进行中的 EUCLID 研究试图进一步比较氯吡格雷与替格瑞洛在治疗 PAD 方面的效果。另外也有研究结果与之相反:CAPRIE 研究表明,对于脑卒中患者,氯吡格雷与阿司匹林相比并没有明显差异。

1.3 糖蛋白ⅡⅠb/Ⅲa

一些患者体内存在机能异常的血小板,ADP、TXA2、凝血酶、胶原蛋白等激动剂并不能促进这些血小板聚集,这是因为他们缺少在血小板聚集过程中最重要的糖蛋白(glycoprotein,GP)ⅡⅠb/Ⅲa 或 αⅡⅠbβⅢ整合素。

通过对 GPⅡⅠb/Ⅲa 的克隆和基因测序,人们发现了大量作用于 GPⅡⅠb/Ⅲa 的抑制剂。现在常用的有单克隆抗体阿昔单抗和人工合成的非肽类抑制剂替罗非班等。这类药物仅仅适用于出血风险低、栓塞风险高的患者。阿司匹林联合 P2Y12 受体拮抗剂,外加低分子量肝素的应用取得了非常好的效果,使得 GPⅡⅠb/Ⅲa 抑制剂的应用逐渐减少。与此同时,GPⅡⅠb/Ⅲa 抑制剂可能诱发出血,所以针对卒中患者,不推荐应用[22]。GPⅡⅠb/Ⅲa 抑制剂的主要不良反应是血小板减少,且其治疗窗也十分窄,>90% 的受体结合后才能达到目标疗效。

2 药物的应用

2.1 适应证

当前指南对不同缺血性疾病抗栓药物的选择做出了较为明确的推荐。(1)冠心病的抗血小板治疗。慢性稳定型心绞痛患者均应服用阿司匹林,不能耐受者,氯吡格雷可作为替代治疗;急性冠状动脉综合征(acute coronary syndromes,ACS)急性期应予双联抗血小板药物,稳定期口服阿司匹林长期维持,有禁忌者,可用氯吡格雷替代;PCI 术后应予双联抗血小板治疗(阿司匹林+氯吡格雷)≥12 个月,之后如无禁忌证,应长期维持;冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass graft,CABG)术后应予单联抗血小板治疗,可服用阿司匹林,对阿司匹林有禁忌证者,用氯吡格雷。(2)缺血性脑卒中和 TIA 的抗血小板治疗。非心源性缺血性脑卒中应尽早给予单联抗血小板治疗,可选氯吡格雷或阿司匹林;脑卒中急性期应尽早服用阿司匹林,对不能耐受阿司匹林者,用氯吡格雷等其他抗血小板药物。(3)周围动脉疾病的抗血小板治疗。给予单联抗血小板治疗,长期使用阿司匹林或氯吡格雷,不推荐联合应用。对于慢性肾脏病(chronic kidney diseases,CKD)患者,GPⅡⅠb/Ⅲa受体拮抗剂需减量。根据使用药物和出血严重程度,必要时应停用抗血小板药物或输注血小板;胃肠道出血高危患者服用抗血小板药物,应联合应用质子泵抑制剂(proton pump inhibitors,PPIs)或胃黏膜保护剂等[23]。

2.2 疗程

双联抗血小板治疗的持续时间取决于患者的基本情况及置入的是金属裸支架还是药物洗脱支架等因素。一项关于双联抗血小板的研究(DAPT)表明[24],术后进行≥1 年的双联抗血小板治疗,能够有效减少置入药物洗脱支架患者的支架内再栓塞风险和主要不良心脑血管事件;尽管组间致死性出血的发生率并没有明显差异,但双联治疗的出血风险仍有所提高;在停止治疗的最初 3 个月,支架内血栓形成和心肌梗死的风险会升高。另一方面,也有研究报道,不必要的延长双联抗血小板治疗中 P2Y12 抑制剂的应用,可能会导致出血事件增加且不能增加任何功效[25,26]。这样的矛盾意味着必须综合评估患者的一般情况、支架类型、支架质量等因素,综合制定治疗方案。

3 展 望

抗血小板的效果取决于患者对药物的反应。诚然,阿司匹林存在药物抵抗、氯吡格雷存在个体化反应性差异大等问题,但是,真正的的阿司匹林抵抗发生率很低,大部分患者对阿司匹林敏感或者半敏感;而氯吡格雷的低反应性主要是由个体间新陈代谢率的差异造成的,目前已经可以通过血小板聚集试验和血管扩张刺激磷蛋白(vasodilator stimulated phosphoprotein,VASP)磷酸化试验来调整剂量以达到最佳疗效[23]。随着分子生物学的发展,越来越多的抗血小板作用靶点被发现,如蛋白酶激活受体 1(protease-activated receptor 1,PAR1)、糖蛋白Ⅵ(glycoprotein Ⅵ,GPⅥ)、糖蛋白 Ib-血管性血友病因子(glycoprotein Ib-von willebrand factor,GPIb-VWF)通路、脾酪氨酸激酶(spleen tyrosine kinase,Syk)等,寻找更有效、特异性更高的抗血小板作用靶点将是今后研究工作的重点。

【参考文献】

[1] Huber K, Bates ER, Valgimigli M, *et al*. Antiplatelet and anticoagulation agents in acute coronary syndromes: what is the current

status and what does the future hold? [J]. Am Heart J, 2014, 168(5): 611 - 621. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.06.014.

[2] Depta JP, Bhatt DL. New approaches to inhibiting platelets and coagulation[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2015, 55: 373 - 397. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010814-124438.

[3] Franchi F, Angiolillo DJ. Novel antiplatelet agents in acute coronary syndrome[J]. Nat Rev Cardiol, 2015, 12(1): 30 - 47. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.156.

[4] Andre R, Elbaz M, Simon T, *et al*. Prevalence, clinical profile and 3-year survival of acute myocardial infarction patients with and without obstructive coronary lesions: the FAST-MI 2005 registry[J]. Int J Cardiol, 2014, 172(1): e247 - e249. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.12.103.

[5] Pascale S, Petrucci G, Dragani A, *et al*. Aspirin-insensitive thromboxane biosynthesis in essential thrombocythemia is explained by accelerated renewal of the drug target[J]. Blood, 2012, 119(15): 3595 - 3603. DOI: 10.1182/blood-2011-06-359224.

[6] Rocca B, Santilli F, Pitocco D, *et al*. The recovery of platelet cyclooxygenase activity explains interindividual variability in responsiveness to low-dose aspirin in patients with and without diabetes[J]. J Thromb Haemost, 2012, 10(7): 1220 - 1230. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04723.x.

[7] Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, *et al*. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials[J]. Lancet, 2009, 373(9678): 1849 - 1860. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60503-1.

[8] Gaziano JM, Greenland P. When should aspirin be used for prevention of cardiovascular events? [J]. JAMA, 2014, 312(23): 2503 - 2504. DOI: 10.1001/jama.2014.16047.

[9] Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, *et al*. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines[J]. Chest, 2012, 141(2 Suppl): e601S - e636S. DOI: 10.1378/chest.11-2302.

[10] Zhang Q, Wang C, Zheng M, *et al*. Aspirin plus clopidogrel as secondary prevention after stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis[J]. Cerebrovasc Dis, 2015, 39(1): 13 - 22. DOI: 10.1159/000369778.

[11] Zhang Q, Wang C, Zheng M, *et al*. Aspirin plus clopidogrel as secondary prevention after stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis[J]. Cerebrovasc Dis, 2014, 39(1): 13 - 22. DOI: 10.1159/000369778.

[12] Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, *et al*. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2004, 364(9431): 331 - 337. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16721-4.

[13] Algaier I, Jakubowski JA, Asai F, *et al*. Interaction of the active metabolite of prasugrel, R-138727, with cysteine 97 and cysteine 175 of the human P2Y12 receptor[J]. J Thromb Haemost, 2008, 6(11): 1908 - 1914. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.03136.x.

[14] Savi P, Zachayus JL, Delesque-Touchard N, *et al*. The active metabolite of clopidogrel disrupts P2Y12 receptor oligomers and partitions them out of lipid rafts[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103(29): 11069 - 11074. DOI: 10.1073/pnas.0510446103.

[15] Cattaneo M. The platelet P2Y12 receptor for adenosine diphosphate: congenital and drug-induced defects[J]. Blood, 2011, 117(7): 2102 - 2112. DOI: 10.1182/blood-2010-08-263111.

[16] VAN Giezen J, Nilsson L, Berntsson P, *et al*. Ticagrelor binds to human P2Y12 independently from ADP but antagonizes ADP-induced receptor signaling and platelet aggregation[J]. J Thromb Haemost, 2009, 7(9): 1556 - 1565. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03527.x.

[17] Zhang K, Zhang J, Gao ZG, *et al*. Structure of the human P2Y12 receptor in complex with an antithrombotic drug[J]. Nature, 2014, 509(7498): 115-118. DOI: 10.1038/nature13083.

[18] Warren J, Baber U, Mehran R. Antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation[J]. J Cardiol, 2015, 65(2): 98 - 104. DOI: 10.1016/j.jjcc.2014.10.006.

[19] Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, *et al*. Clopidogrel and aspirin *versus* aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events[J]. N Engl J Med, 2006, 354(16): 1706 - 1717. DOI: 10.1056/NEJMoa060989.

[20] Bhatt DL. Prasugrel in clinical practice[J]. N Engl J Med, 2009, 361(10): 940 - 942. DOI: 10.1056/NEJMp0806848.

[21] Wallentin L, Becker RC, Budaj A, *et al*. Ticagrelor *versus* clopidogrel in patients with acute coronary syndromes[J]. N Engl J Med, 2009, 361(11): 1045 - 1057. DOI: 10.1056/NEJMoa0904327.

[22] Adams HP Jr, Leira EC, Torner JC, *et al*. Treating patients with 'wakeup' stroke: the experience of the AbESTT-II trial[J]. Stroke, 2008, 39(12): 3277 - 3282. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.508853.

[23] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死的诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2010, 38(8): 675 - 690.
Chinese Society of Cardiology, Editorial Committee of Chinese Journal of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute ST elevation myocardial infarction[J]. Chin J Cardiol, 2010, 38(8): 675 - 690.

[24] Chan NC, Eikelboom JW, Ginsberg JS, *et al*. Role of phenotypic and genetic testing in managing clopidogrel therapy[J]. Blood, 2014, 124(5): 689 - 699. DOI: 10.1182/blood-2014-01-512723.

[25] Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, *et al*. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents[J]. N Engl J Med, 2014, 371(23): 2155 - 2166. DOI: 10.1056/NEJMoa1409312.

[26] 于茜, 王凡, 刘宏斌, 等. 老年查体人群抗血小板药物应用的现况分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2016, 15(12): 902 - 906. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.12.216.
Yu Q, Wang F, Liu HB, *et al*. Inventory survey of antiplatelet drugs application among the elderly taking physical examination[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2016, 15(12): 902 - 906. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.12.216.

(编辑: 吕青远)