

# 新型P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂抗血小板活性的影响因素研究进展<sup>Δ</sup>

王添艳<sup>1\*</sup>, 柳亚敏<sup>2</sup>, 王玉敏<sup>2</sup>, 孙增先<sup>1#</sup>(1.徐州医科大学附属连云港医院/连云港市第一人民医院药学部, 江苏连云港 222002; 2.东南大学附属医院药学部, 南京 210009)

中图分类号 R973 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)21-3018-07  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.21.27

**摘要** 目的:综述新型P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂抗血小板活性的影响因素,为其临床合理用药提供参考。方法:以“P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂”“氯吡格雷”“普拉格雷”“替格瑞洛”“坎格瑞洛”“抗血小板”“抵抗”“血小板反应性”“影响因素”“P2Y<sub>12</sub>-receptor inhibitor”“Clopidogrel”“Prasugrel”“Ticagrelor”“Cangrelor”“Antiplatelet”“Resistance”“Platelet reactivity”“Influence factor”等为关键词,组合查询2000年1月—2019年6月在中国知网、万方数据、PubMed、Elsevier、SpringerLink等数据库中的相关文献,总结新型P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂抗血小板活性的影响因素。结果与结论:共检索到相关文献943篇,其中有效文献62篇。影响新型P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂抗血小板活性的因素有基因多态性、网织血小板水平、药物相互作用、合并症及服药方式等。CYP2C19、CYP4F2代谢型基因可能通过改变P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂的有效暴露量而影响其抗血小板活性;腺苷A<sub>2a</sub>受体基因型可通过影响腺苷与受体的结合效率影响其抗血小板活性。网织血小板水平对普拉格雷或替格瑞洛的抗血小板活性可能存在影响,而对坎格瑞洛的抗血小板活性没有影响。P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂间的相互转换、与阿片受体激动剂的联用可能影响P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂疗效;他汀类药物会影响P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂(如普拉格雷、替格瑞洛)的药理学,但并不影响其抗血小板活性。合并症如糖尿病、维生素D缺乏会削弱P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂的抗血小板活性;服药方式和服药时间等也会影响新型P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂的抗血小板活性。新型P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂疗效确切、不良反应小、临床使用广泛,但影响其活性的因素较多,且具体机制暂不明确,因此,后续可对其影响机制进行深入研究,以期新型P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂的临床合理用药提供参考。

**关键词** 新型P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂;血小板反应性;基因多态性;网织血小板;药物相互作用

2018年版《中国血栓性疾病防治指南》指出,栓塞性疾病是全球人口死亡的首要原因,该病已成为全球的重大健康问题<sup>[1]</sup>。P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂联合阿司匹林的双联抗血小板治疗(DAPT)目前为急性冠状动脉综合征(ACS)<sup>[2]</sup>和经皮冠状动脉介入(PCI)<sup>[3]</sup>患者的首选方案。P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂根据化学结构不同主要分为两类,即噻吩并吡啶类(如噻氯匹定、氯吡格雷和普拉格雷)和非噻吩并吡啶类(如替格瑞洛和坎格瑞洛),其中除了噻氯匹定和氯吡格雷外,其他3种均属于新型P2Y<sub>12</sub>受体拮

抗剂;新型P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂具有疗效确切、不良反应小、临床使用广泛的特点<sup>[4-6]</sup>。但是,并不是所有服用新型P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂的患者均能达到预期理想的抑制血小板作用,部分患者经过标准抗血小板治疗后,仍然可能发生临床缺血事件,如支架内血栓、心肌梗死和缺血性脑卒中等,这称为血小板高反应性(High platelet reactivity, HPR)<sup>[7]</sup>;也有可能发生出血事件<sup>[8]</sup>,如胃肠道出血和出血性脑卒中等,称为血小板低反应性。2010年美国心脏病学会(JACC)在“关于治疗时血小板对二磷酸

[57] 姜利琼,陈兵,张春海,等.瓜蒌皮注射液对老年冠心病心绞痛治疗的临床观察[C]//2017国际数字医学会数字中医药分会论文集.广州:国际数字医学会数字中医药分会、湖南中医药大学期刊杂志社,2017.

[58] 刘莉,牛新萍.瓜蒌皮注射液对稳定型心绞痛痰瘀互结证血管内皮功能的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2014,12(1):3-5.

[59] 吴开春,金美玲.内科学[M].北京:中国医药科技出版社,

<sup>Δ</sup> 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目(No.81700322)

\* 硕士研究生。研究方向:药物分析。电话:0518-85767492。E-mail:tianyanwang@163.com

# 通信作者:主任药师,博士。研究方向:临床药学。电话:0518-85767492。E-mail:sunzx715@163.com

2017:212.

[60] 刘颂,石振东.瓜蒌皮注射液联合阿司匹林治疗高龄不稳定型心绞痛的临床效果及对血小板聚集率的影响[J].中国疗养医学,2016,25(2):188-190.

[61] 冯云红.丹红注射液联合瓜蒌皮注射液治疗不稳定型心绞痛痰瘀互结证的疗效分析[J].中国中医药科技,2016,23(3):344-346.

[62] 王群群,张忠辉.瓜蒌皮注射液治疗冠心病的临床观察[J].心血管病防治知识(学术版),2016(5):60-62.

[63] 杨丽君.瓜蒌皮注射液联合西药治疗痰瘀互结冠心病心绞痛随机平行对照研究[J].实用中医内科杂志,2016,30(12):61-63.

(收稿日期:2019-05-09 修回日期:2019-07-11)

(编辑:唐晓莲)

腺苷(Adenosine diphosphate, ADP)高反应性定义的共识和未来自方向”的白皮书中指出, HPR 是已经确定的 PCI 术后血栓事件发生的主要危险因素<sup>[9]</sup>。研究表明, HPR 由多种因素共同作用, 如细胞色素 P<sub>450</sub> 酶(CYP)基因多态性、P2Y<sub>12</sub> 基因多态性等遗传因素; 血小板更新加速、ADP 暴露增加等细胞因素; 患者服药方式、合并症、药物相互作用等临床因素<sup>[10]</sup>。鉴于此, 为了总结新型 P2Y<sub>12</sub> 受体拮抗剂治疗后患者疗效的影响因素, 笔者以“P2Y<sub>12</sub> 受体拮抗剂”“氯吡格雷”“普拉格雷”“替格瑞洛”“坎格瑞洛”“抗血小板”“抵抗”“血小板反应性”“影响因素”“P2Y<sub>12</sub>-receptor inhibitor”“Clopidogrel”“Prasugrel”“Ticagrelor”“Cangrelor”“Antiplatelet”“Resistance”“Platelet reactivity”“Influence factor”等为关键词, 组合查询 2000 年 1 月—2019 年 6 月在中国知网、万方数据、PubMed、Elsevier、SpringerLink 等数据库中的相关文献。结果, 共检索到相关文献 943 篇, 其中有效文献 62 篇。新型 P2Y<sub>12</sub> 受体拮抗剂疗效的影响因素包括基因多态性、网织血小板水平、药物相互作用、合并症、服药方式等, 现就这些因素分别进行总结, 为其临床合理用药提供参考。

## 1 P2Y<sub>12</sub> 受体拮抗剂抗血小板活性的评价指标

P2Y<sub>12</sub> 受体拮抗剂主要是通过抑制血小板表面的 ADP-P2Y<sub>12</sub> 受体, 从而抑制 ADP 诱导的血小板聚集, 因此其抗血小板活性主要以血小板功能进行评价, 血小板功能的检测方法主要包括血小板聚集功能、释放功能、黏附功能、活化功能检测, 以及细胞内信号检测法、床旁快速检测法等<sup>[11]</sup>。但是, 目前血小板功能的检测方法大多只能反映出血小板的聚集能力, 因此, 本文主要以血小板聚集率来评价新型 P2Y<sub>12</sub> 受体拮抗剂的抗血小板活性。

## 2 基因多态性对新型 P2Y<sub>12</sub> 受体拮抗剂抗血小板活性的影响

近年来关于遗传因素对于 P2Y<sub>12</sub> 受体拮抗剂抗血小板活性的研究主要集中于氯吡格雷, 而涉及新型 P2Y<sub>12</sub> 受体拮抗剂的研究较少, 且后者又主要集中于替格瑞洛和普拉格雷。笔者经整理文献后发现目前有关基因多态性对于新型 P2Y<sub>12</sub> 受体拮抗剂抗血小板活性的影响研究主要有 CYP2C19、CYP4F2 代谢型基因及腺苷 A<sub>2a</sub> 受体基因型。

### 2.1 CYP2C19 代谢型基因的影响

CYP 作为介导氯吡格雷和普拉格雷代谢的主要酶系, 其基因多态性会影响二者活性代谢物的产生, 最终导致不同个体间出现疗效差异; CYP2C19 作为氯吡格雷代谢激活的关键酶, 其基因多态性显著影响氯吡格雷药物暴露量及其代谢速率<sup>[12-13]</sup>。目前认为, CYP2C19\*2、\*3 突变位点(弱代谢型)和\*17 突变位点(强代谢型)的等位

基因型对氯吡格雷抗血小板活性影响较大<sup>[14]</sup>, 而 CYP2C19 作为普拉格雷代谢过程中的非关键酶, 其基因型不会显著影响普拉格雷的抗血小板活性。Ogawa H 等<sup>[15]</sup>在 1 363 例日本 ACS 患者中进行的随机、双盲、多中心研究结果表明, 日本 ACS 患者行 PCI 术时, 可不考虑 CYP2C19 基因型对普拉格雷抗血小板活性的影响; 但 Li J 等<sup>[16]</sup>对 206 例行 PCI 术的韩国患者进行大规模、单种族、单中心的前瞻性队列研究时, 采用血小板凝集功能快速测定法测定血小板凝集功能, 检测结果以 P2Y<sub>12</sub> 反应单元(P2Y<sub>12</sub> reaction units, PRU)表示, 结果发现, 在普拉格雷常规剂量治疗期, CYP2C19 基因型携带者比非携带者表现出更高的残余血小板活性[(104.1 ± 70.8) PRU vs. (144.5 ± 79.7) PRU,  $P=0.001$ ]。以上 2 项研究结果不同, 可能是由于观察的治疗时间和样本量不同导致, 因此, 对于 CYP2C19 基因型是否影响普拉格雷的抗血小板活性, 需进一步研究证实。

### 2.2 CYP4F2 代谢型基因的影响

20-羟基二十碳四烯酸(20-HETE)通过阻断血小板膜上的血栓素受体, 减少血栓素 A<sub>2</sub> 生成, 抑制血小板聚集<sup>[17]</sup>, 而 CYP 家族中 CYP4F2 是催化花生四烯酸生成 20-HETE 的关键酶, Stec De 等<sup>[18]</sup>发现 CYP4F2 的一个单核苷酸多态性(rs2108622, CYP4F2\*3)代谢活性较低, 可减少 20-HETE 的生成, 增加血小板活性。Tatarunas V 等<sup>[19]</sup>为研究 CYP4F2\*3 对双联抗血小板疗效的影响, 共选取 146 位 ACS 患者, 其中 36 位给予负荷剂量替格瑞洛 180 mg 和阿司匹林 300 mg, 110 位给予负荷剂量氯吡格雷 600 mg 和阿司匹林 300 mg, 给药后第 2 天同时测定所有患者 CYP2C19\*2、CYP4F2\*3 基因型和血小板聚集值, 结果发现, 在整个研究群体中携带 CYP4F2\*1\*3 突变型等位基因的患者血小板聚集值最高, 且显著高于 CYP4F2\*3\*3 突变型等位基因携带者( $P=0.016$ ), 和 CYP4F2\*1\*1 突变型等位基因携带者相比血小板聚集率有增高趋势( $P=0.108$ ); 进一步研究发现, 只有替格瑞洛组 CYP4F2\*1\*3 突变型等位基因携带者的血小板聚集率高于 CYP4F2\*1\*1 和 CYP4F2\*3\*3 突变型等位基因携带者( $P=0.058$ ), 而氯吡格雷组, CYP4F2\*3 3 种等位基因无明显差异。

### 2.3 腺苷 A<sub>2a</sub> 受体基因型的影响

研究发现, 血小板表面表达的腺苷 A<sub>2a</sub> 受体与腺苷结合后, 刺激腺苷酸环化酶产生环磷酸腺苷(cAMP)<sup>[20]</sup>, 进而抑制糖蛋白 II b/III a 与纤维蛋白原结合, 引起血小板聚集<sup>[21]</sup>。腺苷主要由钠离子非依赖型平衡核苷转运蛋白(ENT)<sup>[22]</sup>进行调节摄取, 而替格瑞洛可以抑制人红细胞表达的 ENT1, 使得细胞腺苷摄取减少, 血浆腺苷水平增加, 血小板聚集受到抑制<sup>[23]</sup>。腺苷 A<sub>2a</sub> 受体编码基因表现出的单核苷酸多态性 rs5751876 将第三外显子

13772位C突变为T<sup>[24]</sup>,这种遗传变异可通过增加受体暴露量或蛋白质折叠变异显著影响临床疗效。Nardin M等<sup>[24]</sup>在244例ACS或择期行PCI术患者中研究发现,替格瑞洛治疗后,患者的血小板反应性和rs5751876基因多态性存在相关性,携带T/T纯合型基因的患者高残余血小板反应性(High-residual platelet reactivity, HRPR)发生率低于C等位基因携带者(纯合型T/T组 vs C等位基因携带组 = 3.9% vs. 15.1%,  $P=0.03$ );对生化指标基线差异进行校正后,多变量分析发现,携带T/T纯合型基因的患者HRPR发生率明显低于携带C等位基因的患者( $P=0.048$ ),因此,认为C等位基因是替格瑞洛治疗时,患者出现HRPR的唯一独立预测因子。

### 3 网织血小板水平对新型P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂抗血小板活性的影响

网织血小板(Reticulated platelets, RPs)又称未成熟血小板,是骨髓释放到外周血中的新生血小板,有较多的RNA和更高的聚集潜力,是血液循环中最年轻的血小板;因此,与外周血中常规的血小板计数相比,测定外周血中的RPs数更能反映出骨髓血小板的更新情况<sup>[25]</sup>。未成熟血小板分数(Immature platelets fraction, IPF)是RPs占全血血小板的比例,反映了人体血小板的更新率<sup>[26]</sup>,即血小板更新能力越强,RPs水平越高,IPF值越大,血小板聚集能力越强,抗血小板药物的疗效越弱。已有研究显示,IPF与早期冠状动脉疾病和急性心血管事件有关<sup>[27-29]</sup>。因此,检测RPs水平、IPF对于预测抗血小板药物的疗效是有意义的。

#### 3.1 RPs水平对噻吩并吡啶类药物抗血小板活性的影响

研究认为<sup>[29-30]</sup>,噻吩并吡啶类药物的疗效减弱和RPs水平增加有关,且这种相关性是由于血小板更新引起的。Bernlochner I等<sup>[29]</sup>发现,普拉格雷治疗时,患者IPF值和血小板聚集率存在显著正相关( $r=0.41$ ,  $P<0.001$ ),即IPF值越大,患者RPs水平越高,普拉格雷抗血小板活性减弱。Stratz C等<sup>[31]</sup>同样发现,氯吡格雷或普拉格雷负荷剂量治疗时,其抗血小板活性减弱;进一步研究发现,噻吩并吡啶类药物抗血小板活性减弱可能不仅是血小板更新引起的,可能还存在其他机制。但Verdoia M等<sup>[32]</sup>却发现,普拉格雷常规剂量治疗时,IPF对血小板活性没有影响,与其他研究报道不同,其原因可能与研究对象、给药方式、给药周期、测定时间等有关,因此,RPs水平对噻吩并吡啶类药物抗血小板活性的影响,还需进一步深入研究。

#### 3.2 RPs水平对非噻吩并吡啶类药物疗效的影响

Bernlochner I等<sup>[29]</sup>发现,替格瑞洛治疗时,患者IPF值的变化与替格瑞洛抗血小板活性无关( $r=0.08$ ,  $P=0.51$ )。Vaduganathan M等<sup>[33]</sup>也发现,替格瑞洛治疗ACS患者时,RPs水平不影响替格瑞洛的抗血小板活性( $P>$

0.05)。Stratz C等<sup>[34]</sup>发现坎格瑞洛治疗期间,患者IPF值与血小板活性没有明显相关性( $r=0.06$ ,  $P=0.47$ ),但坎格瑞洛治疗后第2天与氯吡格雷( $r=0.59$ ,  $P=0.01$ )或普拉格雷( $r=0.47$ ,  $P<0.001$ )进行转换时发现,RPs水平与血小板活性存在明显相关性,而与替格瑞洛进行转换时未发现相关性( $r=0.22$ ,  $P<0.13$ )。该研究结果表明,坎格瑞洛和其他P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂相互转换时,RPs水平不会影响坎格瑞洛的抗血小板活性,但可能会影响噻吩并吡啶类药物的抗血小板活性。

### 4 药物相互作用对新型P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂抗血小板活性的影响

药物相互作用(Drug-drug interactions, DDIs)是一种临床常见的影响药物疗效的因素。P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂是ACS或PCI术患者常用的抗栓药物,由于抗栓治疗的长期性,其与其他药物联用的可能性较大,因此发生DDIs的概率也就越大。目前,P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂的药物相互作用常见于各类P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂的相互转换、与阿片类激动剂联用、与他汀类药物联用等。

#### 4.1 P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂相互转换对新型P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂抗血小板活性的影响

由于出血或血栓风险、用药依从性和治疗费用等问题,临床医师会在各类P2Y<sub>12</sub>受体抑制剂间对患者进行转换治疗,但是由于与P2Y<sub>12</sub>受体结合方式、药物半衰期以及药效发挥和消除速度等不同,其相互转换间可能存在药物相互作用<sup>[35]</sup>。

4.1.1 口服型P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂间相互转换 Dominick J等<sup>[36]</sup>将口服剂型间的相互转换分为增强型、降低型和转换型,其中增强型包括氯吡格雷向普拉格雷或替格瑞洛转换;降低型包括普拉格雷或替格瑞洛向氯吡格雷转换;转换型包括普拉格雷和替格瑞洛相互转换,其中增强型转换间无DDI,而降低型和转换型中,当替格瑞洛向氯吡格雷或普拉格雷转换存在DDI。Angiolillo DJ等<sup>[37]</sup>研究发现替格瑞洛向普拉格雷转换后24、48 h,血小板反应性明显高于持续使用替格瑞洛治疗组;转换第7天,转换组和替格瑞洛组的HPR差异无统计学意义( $P>0.05$ )。该研究结果表明,替格瑞洛向普拉格雷转换时存在DDI,且转换越早普拉格雷抗血小板作用越弱,但是可以通过服用负荷剂量普拉格雷增强抗血小板活性。而Alexopoulos D等<sup>[38]</sup>以及Franchi F等<sup>[39]</sup>研究发现普拉格雷向替格瑞洛转换时,普拉格雷并不影响替格瑞洛的抗血小板作用,因此认为,普拉格雷可直接向替格瑞洛转换,而无相互作用。Bassez C等<sup>[40]</sup>发现普拉格雷抵抗患者在转换为替格瑞洛后,虽然HRPR得到有效抑制,但约有25%的患者出现血小板反应性过低,由高缺血风险转化为高出血风险,因此对于普拉格雷向替格瑞洛的转换仍需进一步探究。

4.1.2 静脉给药型坎格瑞洛与口服型P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂间相互转换 作为唯一具有静脉给药途径的坎格瑞洛,临床上常将其用于迅速达到血小板抑制作用;对于一些等待心脏或非心脏手术的患者,术前为迅速达到血小板抑制作用,会从口服剂型转换为坎格瑞洛,称为桥接;而在围手术期内,仍需要口服剂型以维持血小板抑制作用,这种从坎格瑞洛转换为口服剂型的过程,称为过渡<sup>[36]</sup>。Angillillo DJ等<sup>[36]</sup>认为,桥接时无DDI,而过渡时,除向替格瑞洛过渡外,坎格瑞洛向氯吡格雷或普拉格雷转换,均存在DDI。一项临床研究发现<sup>[41]</sup>,坎格瑞洛合并氯吡格雷时,坎格瑞洛占据更多受体,因此氯吡格雷活性代谢物不能与受体有效结合,且快速从体内消除,导致氯吡格雷无血小板抑制作用,但是在坎格瑞诺输注结束后给予氯吡格雷可避免DDI。Rollini F等<sup>[35]</sup>认为,普拉格雷和氯吡格雷相似,均属于噻吩并吡啶类药物,所以应该也在坎格瑞诺输注结束后给药,以避免DDI。但Hochholzer W等<sup>[42]</sup>却在研究中发现,坎格瑞洛静注同时给予普拉格雷负荷剂量无DDI发生。虽然普拉格雷活性代谢物不是很稳定,但是其半衰期较长(消除半衰期为2~15 h)<sup>[43]</sup>,可以在坎格瑞洛(半衰期为3~6 min)输注结束后,为其与P2Y<sub>12</sub>受体结合提供足够的时间,以避免DDI,该研究为坎格瑞洛和普拉格雷的联合使用提供了新的认识,但是这并不能有力地应用于临床实践,还需要进一步详细研究。

#### 4.2 阿片受体激动剂对新型P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂抗血小板活性的影响

阿片类药物作为镇痛剂,常用于ACS或AMI患者缓解疼痛。一项随机双盲研究指出<sup>[44]</sup>,70位AMI患者静注5 mg吗啡可降低替格瑞洛及其活性代谢物AUC约36%,延长 $t_{max}$ 至4 h,增加血小板反应性。Ibrahim K等<sup>[45]</sup>发现,与单用替格瑞洛组相比,芬太尼约延长替格瑞洛 $t_{max}$ 至3 h( $P=0.01$ ),降低AUC<sub>0-24h</sub> 70%( $P=0.03$ ),且给药2 h后血小板抑制率降低( $P=0.03$ ),因此认为芬太尼可延迟或削弱替格瑞洛的抗血小板活性,二者联用时存在DDI。12名健康志愿者在静注5 mg吗啡或安慰剂后立即口服60 mg普拉格雷,结果发现,与安慰剂组比较,吗啡并未明显降低普拉格雷的总体暴露量( $P=0.239$ )及其活性代谢物 $t_{max}$ ( $P=0.798$ ),但是其活性代谢物的 $c_{max}$ 约降低31%( $P=0.019$ )<sup>[46]</sup>,所以吗啡与普拉格雷联用,存在DDI。当阿片类药物与P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂联用时,应考虑潜在DDI,对于需要阿片受体激动剂镇静或止痛的患者,建议选择胃肠外给药途径药物,如坎格瑞洛和阿西单抗等。

#### 4.3 他汀类药物对新型P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂抗血小板活性的影响

新型P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂作为强效抗血小板药物,常

与他汀类药物合用已达到对冠心病患者的抗栓和降脂管理<sup>[47-48]</sup>,但是经CYP3A4酶代谢的他汀类药物(阿托伐他汀、辛伐他汀和洛伐他汀)和普拉格雷、替格瑞洛的代谢途径相似,因此合用时可能存在DDI。一项关于替格瑞洛药物代谢的研究发现替格瑞洛与他汀类药物合用,可减缓他汀类药物的代谢,增加其血药浓度和副反应,而他汀类药物并不影响替格瑞洛的抗血小板活性<sup>[49]</sup>。Farid NA等<sup>[50]</sup>研究发现,与单用普拉格雷相比,阿托伐他汀可增加普拉格雷活性代谢暴露量,但对 $c_{max}$ 和 $t_{max}$ 无明显影响,且两组间血小板抑制作用无差异,所以认为普拉格雷和阿托伐他汀合用时,无DDI。

#### 4.4 其他

Zhang C等<sup>[51]</sup>发现一例由于替格瑞洛和环孢素A联用引起的威胁生命的出血事件。作为P-gp底物的替格瑞洛和P-gp抑制剂环孢素A联用时,环孢素A会抑制P-gp对替格瑞洛的外排,导致血清中替格瑞洛药物浓度增加,血小板聚集过渡抑制,引起大出血。药动力学研究发现<sup>[52]</sup>,环孢素A可增加替格瑞洛AUC(约提高183%) and  $c_{max}$ (约提高130%),该研究进一步佐证了二者联用时,存在DDI。

研究发现,不论在体外<sup>[53]</sup>还是体内<sup>[54]</sup>,肾上腺素均可增加替格瑞洛治疗后ADP诱导的血小板激活与聚集,同时肾上腺素还可以增加ADP诱导的纤维蛋白原受体激活和P-选择素表达、减少血块形成时间,增加血块硬度,减缓因替格瑞洛引起的出血风险,这为临床医师解决P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂引起的出血事件提供了参考。

#### 5 合并症对新型P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂抗血小板活性的影响

##### 5.1 糖尿病对新型P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂抗血小板活性的影响

糖尿病作为心血管疾病的主要决定因素,约三分之一患者被确诊为ACS<sup>[55]</sup>,血糖控制不佳者的抗血小板作用会减弱。Nardin M等<sup>[56]</sup>在对224位ACS患者(86位患有糖尿病)予以DAPT(阿司匹林+替格瑞洛)时发现,与非糖尿病患者相比,糖尿病患者表现出HRPR(18.8% vs. 9.4%, $P=0.06$ ;调整OR=2.12,95%CI=1.1~4.1, $P=0.025$ ),故对于ACS患者,糖尿病可以作为替格瑞洛疗效减弱的独立预测因子。同样Verdoia M等<sup>[57]</sup>在对190位ACS患者予以DAPT治疗(阿司匹林+普拉格雷)时发现,糖尿病组患者HRPR发生率较高(15.9% vs. 6.5%, $P=0.045$ ),多变量分析结果显示,高水平糖基化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>,OR=2.1,95%CI=1.32~3.33, $P=0.002$ )和低密度脂蛋白(LDL,OR=1.03,95%CI=1.01~1.05, $P=0.003$ )是普拉格雷抗血小板活性减弱的独立预测因子,且与LDL相比( $r=0.13$ , $P=0.09$ ),HbA<sub>1c</sub>( $r=0.24$ , $P=0.002$ )更能预测血小板聚集能力。

## 5.2 维生素D缺乏对新型P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂抗血小板活性的影响

有研究报道<sup>[58]</sup>,维生素D和动脉粥样硬化形成以及心血管事件有关,Silvagno F等<sup>[59]</sup>也在血小板中发现维生素D受体及其抗血栓作用。Verdoia M等<sup>[60]</sup>在对503位意大利ACS或行PCI术患者研究时发现,低水平维生素D和高血小板反应性以及替格瑞洛抗血小板活性减弱有关(调整OR=1.40,95%CI=0.95~2.06,P=0.08)。

## 6 服药方式和服药时间对新型P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂抗血小板活性的影响

Asher E等<sup>[61]</sup>将50位非ST段抬高型心肌梗死患者随机分成替格瑞洛正常吞服组和替格瑞洛咀嚼组,采用血小板凝集功能快速测定法测定服药0、1、4 h的患者血小板反应性,结果发现,咀嚼组患者在服药1 h后血小板聚集相对抑制率高于正常吞服组(83% vs. 47%, $P < 0.001$ ),但4 h后两种服药方式无统计学差异(84% vs. 77%, $P = 0.59$ ),因此认为,咀嚼式服药可以比正常吞服更快,更早地发挥抗血小板作用,因此对于需要快速达到治疗效果的患者,建议采用咀嚼方式服药。口服型P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂存在疗效延迟现象,这对ACS患者出院后的抗血小板作用是一个重要且不可控的因素。Deharo P等<sup>[62]</sup>在对474位ACS出院患者晨起空腹血浆样本和采血前最后一次服药时间进行研究时发现,延迟服用氯吡格雷和普拉格雷组几乎不影响抗血小板作用,但延迟服用替格瑞洛与抗血小板活性具有相关性,且若未按时服药可能会造成瞬时的血栓。

## 7 结语

与氯吡格雷相比,新型P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂疗效确切、不良反应小,临床使用广泛。但是综上所述,新型P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂对血小板聚集的抑制作用,有多种影响因素,如基因多态性、网织血小板水平、药物相互作用、合并症和患者服药方式、服药时间等,但具体机制尚未明确。另外,近几年关于替格瑞洛的影响因素研究较多,而关于普拉格雷和坎格瑞洛的影响因素研究较少,这可能与普拉格雷的临床使用不及氯吡格雷、替格瑞洛广泛,坎格瑞洛的给药途径不便且价格昂贵有关,后续可对其影响机制进行深入研究,以期对新型P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂的临床合理用药提供参考。

## 参考文献

[1] 《中国血栓性疾病防治指南》专家委员会.中国血栓性疾病防治指南[J].中华医学杂志,2018,98(36):2861-2888.  
[2] PRICE MJ. Diabetes mellitus and clopidogrel response variability[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(10): 1015-1018.  
[3] SO DYF, BAGAI A, TRAN U, et al. P2Y<sub>12</sub> receptor inhibitor resistance and coronary artery disease: a bench to bedside primer for cardiovascular specialists[J]. *Curr*

*Opin Cardiol*, 2017, 32(5):626-671.

[4] 孙忠实,朱珠.第三代抗血小板药普拉格雷[J].中国新药杂志,2010,19(22):2023-2025,2030.  
[5] AL-SALAMA ZT, KEATING GM, KEAM SJ. Ticagrelor: a review in long term secondary prevention of cardiovascular events[J]. *Drugs*, 2017, 77(18):2025-2036.  
[6] ALEXOPOULOS D, PAPPAS C, SFANTOU D, et al. Cangrelor in percutaneous coronary intervention: current status and perspectives[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2018, 23(1):13-22.  
[7] ARADI D, KIRTANE A, BONELLO L, et al. Bleeding and stent thrombosis on P2Y<sub>12</sub>-inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(27):1762-1771.  
[8] GROVE EL, HOSSAIN R, STOREY RF. Platelet function testing and prediction of procedural bleeding risk[J]. *Thromb Haemost*, 2013, 109(5):817-824.  
[9] BONELLO L, TANTRY US, MARCUCCI R, et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(12):919-933.  
[10] STEINER S, MOERTL D. Platelet reactivity tests for assessing antiplatelet drug response: what the clinician needs to know[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2013, 11(8):975-984.  
[11] 徐娜.血小板功能检测对冠心病患者抗血小板治疗出血事件的预测价值[J].中国循环杂志,2017,32(2):193-196.  
[12] GONG IY, CROWN N, SUEN CM, et al. Clarifying the importance of CYP2C19 and PON1 in the mechanism of clopidogrel bioactivation and in vivo antiplatelet response [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(22):2856-2464a.  
[13] SIMON T, BHATT DL, BERGOUGNAN L, et al. Genetic polymorphisms and the impact of a higher clopidogrel dose regimen on active metabolite exposure and antiplatelet response in healthy subjects[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2011, 90(2):287-295.  
[14] 付梦璐,董若兰,涂玲,等.氯吡格雷抵抗研究进展[J].医药导报,2018,37(2):139-145.  
[15] OGAWA H, ISSHIKI T, KIMURA T, et al. Effects of CYP2C19 allelic variants on inhibition of platelet aggregation and major adverse cardiovascular events in Japanese patients with acute coronary syndrome: the PRAS-FIT-ACS study[J]. *J Cardiol*, 2016, 68(1):29-36.  
[16] LI J, KIM MH, GUO L, et al. Impact of CYP2C19 polymorphism on antiplatelet potency of prasugrel 5 and 10 mg daily maintenance[J]. *Cardiology*, 2018, 140(3):155-162.  
[17] HILL E, FITZPATRICK F, MURPHY RC. Biological ac-

- tivity and metabolism of 20-hydroxyecosatetraenoic acid in the human platelet[J]. *Br J Pharmacol*, 1992, 106(2): 267-274.
- [18] STEC DE, ROMAN RJ, AVERIA F, et al. Functional polymorphism in human CYP4F2 decreases 20-HETE production[J]. *Physiol Genomics*, 2007, 30(1): 74-81.
- [19] TATARUNAS V, KUPSTYTE N, GIEDRAITIENE A, et al. The impact of CYP2C19\*2, CYP4F2\*3, and clinical factors on platelet aggregation, CYP4F2 enzyme activity, and 20-hydroxyecosatetraenoic acid concentration in patients treated with dual antiplatelet therapy[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2017, 28(8): 658-664.
- [20] NYLANDER S, FEMIA EA, SCAVONE M, et al. Ticagrelor inhibits human platelet aggregation via adenosine in addition to P2Y12 antagonism[J]. *J Thromb Haemost*, 2013, 11(10): 1867-1876.
- [21] DAVI G, PATRONO C. Platelet activation and atherothrombosis[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(24): 2482-2494.
- [22] WARD JL, SHERALI A, MO ZP, et al. Kinetic and pharmacological properties of cloned human equilibrative nucleoside transporters, ENT1 and ENT2, stably expressed in nucleoside transporter-deficient PK15 cells. Ent2 exhibits a low affinity for guanosine and cytidine but a high affinity for inosine[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(12): 8375-8381.
- [23] VAN GIEZEN JJ, SIDAWAY J, GLAVES P, et al. Ticagrelor inhibits adenosine uptake in vitro and enhances adenosine-mediated hyperemia responses in a canine model[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2012, 17(2): 164-172.
- [24] NARDIN M, VERDOIA M, PERGOLINI P, et al. Impact of adenosine A2a receptor polymorphism rs5751876 on platelet reactivity in ticagrelor treated patients[J]. *Pharmacol Res*, 2018. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.12.035.
- [25] 张延京, 王刚. 血小板相关参数在血小板减少性疾病诊断中的临床意义[J]. *临床和实验医学杂志*, 2013, 12(19): 1533-1535.
- [26] 待冬成, 封启明, 杨柳. 网织血小板百分比增加与阿司匹林抵抗的关系[J]. *中国药房*, 2008, 19(29): 2280-2282.
- [27] CESARI F, MARCUCCI R, GORI AM, et al. Reticulated platelets predict cardiovascular death in acute coronary syndrome patients. Insights from the AMI-Florence 2 study[J]. *Thromb Haemost*, 2013, 109(5): 846-853.
- [28] PONS I, MONTEAGUDO M, LUCCHETTI G, et al. Correlation between immature platelet fraction and reticulated platelets. Usefulness in the etiology diagnosis of thrombocytopenia[J]. *Eur J Haematol*, 2010, 85(2): 158-163.
- [29] BERNLOCHNER I, GOEDEL A, PLISCHKE C, et al. Impact of immature platelets on platelet response to ticagrelor and prasugrel in patients with acute coronary syndrome [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(45): 3202-3210.
- [30] PERL L, LERMAN-SHIVEK H, REHAVIA E, et al. Response to prasugrel and levels of circulating reticulated platelets in patients with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(6): 513-517.
- [31] STRATZ C, NUHRENBURG T, AMANN M, et al. Impact of reticulated platelets on antiplatelet response to thienopyridines is independent of platelet turnover[J]. *Thromb Haemost*, 2016, 116(5): 941-948.
- [32] VERDOIA M, PERGOLINI P, ROLLA R, et al. Impact of immature platelet fraction on platelet reactivity during prasugrel maintenance treatment[J]. *Platelets*, 2018. DOI: 10.1080/09537104.2018.1535707.
- [33] VADUGANATHAN M, ZEMER-WASSERCUG N, REHAVIA E, et al. Relation between ticagrelor response and levels of circulating reticulated platelets in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2015, 40(2): 211-217.
- [34] STRATZ C, NUHRENBURG T, VALINA CM, et al. Impact of reticulated platelets on the antiplatelet effect of the intravenous P2Y12-receptor inhibitor cangrelor[J]. *Thromb Haemost*, 2018, 118(2): 362-368.
- [35] ROLLINI F, FRANCHI F, ANGIOLILLO DJ. Drug-drug interactions when switching between intravenous and oral P2Y12 receptor inhibitors: how real is it?[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017, 10(2): 130-132.
- [36] ANGIOLILLO DJ, ROLLINI F, STOREY RF, et al. International expert consensus on switching platelet P2Y12 receptor-inhibiting therapies[J]. *Circulation*, 2017, 136(20): 1955-1975.
- [37] ANGIOLILLO DJ, CURZEN N, GURBEL P, et al. Pharmacodynamic evaluation of switching from ticagrelor to prasugrel in patients with stable coronary artery disease: results of the SWAP-2 study (switching antiplatelet-2)[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(15): 1500-1509.
- [38] ALEXOPOULOS D, GALATI A, XANTHOPOULOU I, et al. Ticagrelor versus prasugrel in acute coronary syndrome patients with high on-clopidogrel platelet reactivity following percutaneous coronary intervention: a pharmacodynamic study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(3): 193-199.
- [39] FRANCHI F, FAZ GT, ROLLINI F, et al. Pharmacodynamic effects of switching from prasugrel to ticagrelor: results of the prospective, randomized SWAP-3 study[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016, 9(11): 1089-1098.
- [40] BASSEZ C, DEHARO P, PANKERT M, et al. Effectiveness of switching low responders' to prasugrel to ticagrelor after acute coronary syndrome[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 176(3): 1184-1185.
- [41] STEINHUBL SR, OH JJ, OESTREICH JH, et al. Transitioning patients from cangrelor to clopidogrel: pharmacologic

- dynamic evidence of a competitive effect[J]. *Thromb Res*, 2008, 121(4):527-534.
- [42] HOCHHOLZER W, KLEINER P, YOUNAS I, et al. Randomized comparison of oral P2Y<sub>12</sub>-receptor inhibitor loading strategies for transitioning from cangrelor: the excelsiorLOAD2 trial[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017, 10(2):121-129.
- [43] FARID NA, KURIHARA A, WRIGHTON SA. Metabolism and disposition of the thienopyridine antiplatelet drugs ticlopidine, clopidogrel, and prasugrel in humans[J]. *J Clin Pharmacol*, 2010, 50(2):126-142.
- [44] KUBICA J, ADAMSKI P, OSTROWSKA M, et al. Morphine delays and attenuates ticagrelor exposure and action in patients with myocardial infarction: the randomized, double-blind, placebo-controlled IMPRESSION trial[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(3):245-252.
- [45] IBRAHIM K, SHAH R, GOLI RR, et al. Fentanyl delays the platelet inhibition effects of oral ticagrelor: full report of the PACIFY randomized clinical trial[J]. *Thromb Haemost*, 2018, 118(8):1409-1418.
- [46] HOBL EL, REITER B, SCHOERGENHOFER C, et al. Morphine interaction with prasugrel: a double-blind, cross-over trial in healthy volunteers[J]. *Clin Res Cardiol*, 2016, 105(4):349-355.
- [47] ANDERSON JL, ADAMS CD, ANTMAN EM, et al. 2012 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACCF/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines[J]. *Circulation*, 2013, 127(23):e663-828.
- [48] O' GARA PT, KUSHNER FG, ASCHEIM DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines[J]. *Circulation*, 2013, 127(4):e362-425.
- [49] 赵雪银, 王晓, 聂绍平. P2Y<sub>12</sub>受体抑制剂与他汀类药物相互作用的研究进展[J]. *中国心血管病研究*, 2016, 14(9):776-779.
- [50] FARID NA, SMALL DS, PAYNE CD, et al. Effect of atorvastatin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel in healthy subjects[J]. *Pharmacotherapy*, 2008, 28(12):1483-1494.
- [51] ZHANG C, SHEN L, CUI M, et al. Ticagrelor-induced life-threatening bleeding via the cyclosporine-mediated drug interaction: a case report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(37):e8065.
- [52] TENG R, KUJACIC M, HSIA J. Pharmacokinetic interaction study of ticagrelor and cyclosporine in healthy volunteers[J]. *Clin Drug Investig*, 2014, 34(8):529-536.
- [53] SINGH S, MALM CJ, RAMSTROM S, et al. Adrenaline enhances in vitro platelet activation and aggregation in blood samples from ticagrelor-treated patients[J]. *Res Pract Thromb Haemost*, 2018, 2(4):718-725.
- [54] SINGH S, DAMEN T, NYGREN A, et al. Adrenaline improves platelet reactivity in ticagrelor-treated healthy volunteers[J]. *Thromb Haemost*, 2019, 119(5):735-743.
- [55] WIVIOTT SD, BRAUNWALD E, ANGIOLILLO DJ, et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-thrombolysis in myocardial infarction 38[J]. *Circulation*, 2008, 118(25):1626-1636.
- [56] NARDIN M, VERDOIA M, SARTORI C, et al. Diabetes mellitus, glucose control parameters and platelet reactivity in ticagrelor treated patients[J]. *Thromb Res*, 2016. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.04.021.
- [57] VERDOIA M, PERGOLINI P, NARDIN M, et al. Prevalence and predictors of high-on treatment platelet reactivity during prasugrel treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing stent implantation[J]. *J Cardiol*, 2019, 73(3):198-203.
- [58] EDWARD G, YAN L, HOLLIS BW, et al. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study[J]. *Archives of Internal Medicine*, 2008, 168(11):1174-1180.
- [59] SILVAGNO F, VIVO ED, ATTANASIO A, et al. Mitochondrial localization of vitamin D receptor in human platelets and differentiated megakaryocytes[J]. *PLoS One*, 2010, 5(1):e8670.
- [60] VERDOIA M, PERGOLINI P, ROLLA R, et al. Vitamin D levels and high-residual platelet reactivity in patients receiving dual antiplatelet therapy with clopidogrel or ticagrelor[J]. *Platelets*, 2016, 27(6):576-582.
- [61] ASHER E, FRYDMAN S, KATZ M, et al. Chewing versus swallowing ticagrelor to accelerate platelet inhibition in acute coronary syndrome-the CHEERS study. for the PLATIS (platelets and thrombosis in sheba) study group [J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117(4):727-733.
- [62] DEHARO P, QUILICI J, BONNET G, et al. Is platelet inhibition correlated with time from last intake on P2Y<sub>12</sub> blockers after an acute coronary syndrome? a pilot study [J]. *Platelets*, 2016, 27(8):791-795.

(收稿日期:2019-06-09 修回日期:2019-07-30)

(编辑:唐晓莲)