

·专题报道·

随着基础学科的飞速发展与实验技术的日新月异,血液病学的研究内容和范畴已不断地深入和扩大,为多种基础学科解决了许多问题,开拓了许多新的领域,并已在医学整体中成为分子细胞生物学的前驱。目前治疗血液系统恶性疾病的主要方法是化疗及造血干细胞移植。化疗药物使用后可出现严重的血象下降,引起感染、出血等并发症,需要有效的药物及物理方法治疗,以使患者尽快恢复健康。为此,《中国药房》杂志和第三军医大学新桥医院血液科共同组织了此次专题报道,以期能为血液病专业领域的医师、药师搭建沟通交流的平台,为血液病的药物治疗提供参考。

第三军医大学新桥医院血液科 张曦

抗血小板药物研制与临床应用进展

阮长耿*(苏州大学附属第一医院江苏省血液研究所卫生部血栓与止血重点实验室,江苏苏州 215006)

中图分类号 R973^{+.2};R95;R969.3

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2013)38-3553-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.38.01

摘要 目的:为抗血小板药物的研制与临床应用提供参考。方法:该文就抗血小板药物的研制及临床应用进展作一述评。结果:动脉粥样斑块脱落后血小板黏附、活化和聚集,形成附壁血栓是导致心肌梗死、缺血性脑卒中的主要原因。血小板的活化、释放、黏附和聚集等在这一病理过程中起重要作用。结论:抗血小板药物在动脉血栓的预防和治疗中有着重要的地位。

关键词 动脉粥样硬化;血栓;抗血小板药物

Development and Clinical Application of Antiplatelet Drugs

RUAN Chang-geng (Key Lab of Thrombus and Hemostasis, Ministry of Public Health, Jiangsu Institute of Hematology, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215006, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for the development and clinical application of antiplatelet drugs. METHODS: The development and clinical application of antiplatelet drugs were reviewed in the literature. RESULTS: Main reasons for myocardial infarction and ischemic stroke were lateral thrombus induced by platelet adhesion, activation and aggregation after atherosclerotic plaque shed off. The platelet adhesion, activation and aggregation played an important role. CONCLUSIONS: Antiplatelet drugs is important for the prevention and treatment of arterial thrombosis.

KEY WORDS Atherosclerosis; Thrombosis; Antiplatelet drugs

随着人们生活水平的提高,血栓栓塞性疾病已经成为人类健康的重大威胁。临床上一系列心脑血管不良事件的最主要病理基础即是动脉粥样硬化血栓形成。动脉粥样斑块脱落后血小板黏附、活化和聚集,形成附壁血栓是导致心肌梗死、缺血性脑卒中的主要原因^[1]。在这种病理性血栓形成过程中,血小板的活化、释放、黏附和聚集等功能起着至关重要的作用。因此,抗血小板药物在治疗急性冠脉综合征(ACS)、预防动脉粥样硬化血栓形成以及经皮冠状动脉介入治疗(PCI)前后预防血栓形成中的应用一直受到临床医师的关注。而研制更有效且副作用更小的抗血小板药物也始终是血栓与止血领域研究所关注的热点。

目前临床上广泛应用的抗血小板药物主要包括环氧化酶(COX)抑制剂的(阿司匹林)、二磷酸腺苷(ADP)受体拮抗药(噻氯匹定、氯吡格雷、替格瑞洛)、磷酸二酯酶抑制剂(西洛他唑)和血小板膜糖蛋白(GP) II b/III a受体拮抗药(阿昔单抗、普莱单抗)等^[2]。进入临床试验以及仍在研究中的新型抗血小板药物则有血小板黏附抑制剂(SZ-2、ALX-81、SZ-123)、凝血酶受体拮抗药等。这些血小板药物的抗栓机制、作用持续时间、副作用大小等各不相同,在临床使用中还存在许多尚待探讨的问题。

1 COX 抑制剂

* 中国工程院院士,主任医师,教授,博士研究生导师。研究方向:出血与血栓性疾病的防治

阿司匹林是早使用的抗血小板药物,目前仍作为基础治疗药物广泛使用。阿司匹林作用机制在于使血小板花生四烯酸代谢途径中的COX活性部位第529位丝氨酸乙酰化,COX的活性被抑制;而COX的重要性在于它能将血小板内的花生四烯酸转化为血栓素A₂(TXA₂),TXA₂具有强大的诱导血小板聚集作用。因此,阿司匹林通过抑制血小板COX,阻止TXA₂的生成,从而达到抗血小板聚集作用。阿司匹林对多种血栓栓塞性疾病具有防治作用,包括急性心肌梗死、急性脑卒中或脑缺血、不稳定性心绞痛以及具有外周动脉疾病或心房颤动病史的患者^[3]。由于阿司匹林对ADP、凝血酶等其他刺激产生的血小板活化无明显抑制作用,其抗血小板作用较弱,因此在治疗急性冠状动脉综合征和经皮冠状动脉介入治疗时常常将其与其他抗血小板药物联用。

2 ADP 受体拮抗药

目前最常与阿司匹林联用的ADP受体拮抗药是噻吩吡啶类药物。第1代噻吩吡啶类药物噻氯匹定在20世纪70年代发现其有抗栓作用,但在使用中逐渐发现它有导致中性粒细胞减少、诱发血栓性血小板减少性紫癜(TTP)等副作用,极少数还可引起再生障碍性贫血,因此已基本被第2代药物氯吡格雷所代替。氯吡格雷口服经肠道吸收后,少部分经细胞色素P₄₅₀(CYP)亚型转化为有活性的代谢产物,这些代谢产物不可逆地与血小板表面ADP受体P_{2Y12}结合,抑制ADP与血小板膜受体结合,从而阻滞ADP介导的血小板聚集。氯吡格雷联合阿

司匹林抗血小板治疗,经多个大规模临床试验证实应用于ACS和PCI围术期具有良好的疗效和安全性,在欧美已进入多个临床用药指南^[4]。

氯吡格雷为前体药物,需在肝脏代谢成活性形式方能发挥抗血小板作用,因此药物代谢酶如CYP2C19等基因多态性可导致氯吡格雷的吸收利用率降低,使一部分服药患者不能达到理想的血小板抑制作用。而且许多体内、外因素也会影响氯吡格雷的抗血小板作用,如药物相互作用、血小板激活途径的变异、血小板个体反应性差异等。

由于氯吡格雷的局限性,其替代药物如普拉格雷和替格瑞洛等已迅速进入临床。近两年来,欧美急性心肌梗死治疗指南,包括PCI、ST段抬高型心肌梗死(STEMI)和非ST段抬高心肌梗死(NSTEMI)指南更是将新型P2Y₁₂受体阻滞类抗血小板药物推荐为一线用药。与氯吡格雷相比,普拉格雷在体内只需要一步CYP依赖性的转化就能激活并转化为活性代谢物,因此其抗血小板聚集作用强、起效快。TRITON-TIM38研究将13 608例行PCI手术的ACS患者随机分入普拉格雷和氯吡格雷组,治疗6~15个月。研究结果显示,与氯吡格雷相比,普拉格雷的主要临床终点事件(MACE),包括心血管死亡、非致死性心肌梗死及中风的发生率显著降低[危险比(HR)0.81,95%置信区间(CI)0.73~0.90, $P<0.001$],同时普拉格雷组支架内血栓(HR 0.48,95%CI 0.36~0.64, $P<0.001$)、非致死性心肌梗死及紧急血运重建的发生率也显著降低^[5]。

替格瑞洛与噻吩吡啶类的氯吡格雷、普拉格雷不同,该药为环戊基三唑并嘧啶,可与ADP竞争性结合CYP2Y₁₂受体,发挥可逆性的抗血小板作用。替格瑞洛不是前体药,不需代谢酶转化,因此其口服吸收迅速,血小板抑制作用较氯吡格雷更早、更强,作用更持久,同时个体间变异低。由于其可逆性抑制CYP2Y₁₂受体,因而血小板功能在停药后短时间内可迅速恢复。PLATO(Platelet inhibition and patient outcomes)^[6]研究纳入了18 000余例中高危ACS且拟行PCI的患者,并随机分为氯吡格雷组(300 mg 负荷量,75 mg、qd)和替格瑞洛组(180 mg 负荷量,90 mg、bid)。12个月研究结果显示,替格瑞洛组一级终点事件发生率显著低于氯吡格雷组(9.8% vs. 11.7%, $P<0.001$),并且其总致死性出血率并未增加^[7]。

3 血小板GP II b/III a受体拮抗药

血小板通过由许多不同的活化途径组成的复杂网络而活化,因此单一阻滞该复杂通路中的某一条,并不能完全阻滞血小板聚集。无论血小板活化的最初途径是通过何种方式触发的,血小板聚集的最终共同通路都是活化血小板表面暴露出GP II b/III a,并和纤维蛋白原结合。因此,阻滞GP II b/III a形成是开发抗血栓药物的一个非常有吸引力的选择。基于这种思路开发的GP II b/III a受体抑制剂,其目的都是阻滞纤维蛋白原配体与GP II b/III a受体的结合,从而阻滞血小板聚集和血栓形成的“最后共同通路”。

目前临床上使用的该类物质主要有三类:抗GP II b/III a受体单克隆抗体、含KGD序列的肽类(依替巴肽)及含RGD序列的小分子拟肽(替罗非班)。这三类物质中,抗栓效果最好、持续作用时间最长的仍是单抗类药物。20世纪80年代,Collier等制备了一株特异性阻滞GP II b/III a复合物的单克隆抗体7E3,该抗体经人源化改造,1994年被美国FDA批准上市,成为第一个用于抗栓治疗的单抗药物——阿昔单抗。多个临床试验结果显示阿昔单抗可以明显降低PCI术后再梗风险和患者心血管不良事件的发生率,可明显减少远期死亡、急性心肌梗死的发生。此外,介入治疗前注射阿昔单抗也能有效稳

定病情,增加介入治疗的安全性^[8]。

与阿昔单抗几乎同时,我所(江苏省血液研究所)也研制成功了作用类似的针对GP II b/III a的单抗SZ-21^[9]。SZ-21的人源化改造药物——普莱单抗在临床前研究中显示了很好的抗栓效果^[10],并且出血副作用小于阿昔单抗。目前该药物在国内的临床试验仍在进行中。

RGD序列衍生物替罗非班抑制血小板聚集效果弱于阿昔单抗,但非班类药物的生物半衰期短、清除迅速,出现副作用时比较容易纠正,因此对于出血风险较大的患者,该类物质也可以考虑选择。替罗非班治疗阿司匹林或氯吡格雷抵抗的研究发现,阿司匹林或氯吡格雷抵抗患者在常规应用阿司匹林和氯吡格雷基础上加用替罗非班可以降低PCI围术期心肌梗死的发生率^[5]。

4 血小板黏附抑制剂

血小板GP II b/III a受体拮抗药的抗栓效果明显,但其副作用尤其是出血副作用为这类药物的临床应用带来困扰。抗栓药物就像一把双刃剑,在降低心脑血管不良事件的同时如何平衡出血风险一直是临床要面对的问题。对此,血栓与止血领域的研究者开始尝试把抗栓药物的靶点转向血小板的黏附环节。

我们知道,血小板黏附到受损的血管壁上为血栓形成的第一步。在这一过程中,血管性血友病因子(Von willebrand factor, VWF)首先在血小板与内皮下基质(主要是各型胶原纤维)的相互黏附中起着桥梁作用,介导血小板黏附于血管损伤部位暴露的内皮下胶原。VWF是一种多结构域、多功能的多聚糖蛋白,它一方面通过自身的A1区与血小板膜受体GP I b/IV/V复合物结合,另一方面通过其A3区与胶原结合。阻滞胶原-VWF-GP I b/IV/V相互作用,在阻滞血小板黏附的同时可阻滞血小板内容物的活化和释放。此外,在抑制血小板结合到受损血管壁的同时,还可能抑制血管平滑肌的迁移和增殖,减少血管狭窄的发生。

基于上述原理,特异性针对GP I b、VWF或者胶原都有可能成为抑制血小板黏附的靶点。针对GP I b的特异性抗体有ALX-0081、SZ-2等。ALX-0081已在欧洲进行PCI术后抗栓治疗的II期临床试验^[11];而我所研制的单抗SZ-2,在动物模型中已证明能有效抑制血栓且出血副作用小^[12],该抗体药物受国家重大新药创制基金资助,目前已准备进入临床试验。针对VWF A1区的基因工程抗体AJW200是人源化的抗VWF A1区嵌合Fab抗体,它可以阻滞VWF与GP I b的结合,抑制高剪切力诱导的血小板黏附和聚集以及凝血酶产生,但不引起出血时间的明显延长。针对VWF A3区的单抗有SZ-123、82D6A3等,这些抗体能抑制VWF与胶原的黏附,在动物模型试验中已显示出很好的应用前景。

与目前临床使用的药物相比,血小板黏附抑制剂的预期优势包括:(1)VWF-GP I b/IV/V相互作用是血小板黏附及随后形成血小板血栓的起始环节因此,抑制该途径可有很强的抗栓效果。(2)VWF-GP I b/IV/V相互作用仅在高剪切力条件下的血小板黏附中起重要作用,能够更特异地发挥抗动脉血栓作用,对静脉系统的止血功能则影响不大,因此临床出血的风险明显减少。

5 结语

考虑到临床治疗一线对抗栓药物的巨大需求,寻找理想抗血栓药物的努力仍然需要进行下去。另一方面,在具体治疗过程中,还需要更有针对性的血小板功能检测手段以准确

硼替佐米在恶性血液病治疗中的应用进展[△]

高力*, 张曦[#](第三军医大学新桥医院血液科, 重庆 400037)

中图分类号 R973;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)38-3555-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.38.02

摘要 目的:归纳硼替佐米在恶性血液病治疗中的应用进展。方法:对硼替佐米的结构性质、作用机制与其在恶性浆细胞病、非霍奇金淋巴瘤和白血病中的应用以及不良反应进行述评。结果与结论:蛋白酶体成为恶性血液病治疗中的重要靶点。硼替佐米在骨髓瘤的治疗中显示出独特优势,在白血病、恶性淋巴瘤等治疗中也取得了进展。以硼替佐米为核心的方案在治疗恶性血液病方面的疗效值得期待。

关键词 硼替佐米;恶性血液病;进展

Application of Bortezomib in the Treatment of Malignant Hematonosis

GAO Li, ZHANG Xi (Dept. of Hematology, Xinqiao Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To summarize the application and development of bortezomib in the treatment of malignant hematonosis. METHODS: The structure, property and mechanism of bortezomib, application of it in malignant plasma cell dyscrasias, non-Hodgkin lymphoma and leukocythemia as well as ADR were all reviewed. RESULTS&CONCLUSIONS: Proteasomes is considered as a target in malignant hematonosis therapy. Bortezomib shows unique advantage in myeloma therapy and completes some achievements in leukocythemia and lymphoma therapy, etc. Therapeutic efficacy of bortezomib-based malignant hematonosis therapy plan will have been worth the waiting.

KEY WORDS Bortezomib; Malignant hematonosis; Development

评估患者血小板反应性的高低以及对药物的敏感程度,在此基础上,才有抗血小板药物个性化治疗的可能。血栓与止血领域基础科研人员与临床心脑血管科医师间更深层次的合作将有助于这一目标的实现。

参考文献

- [1] 李家增.关注动脉血栓栓塞性疾病[J].中华内科杂志,2006,45(1):2.
- [2] 阮长耿.冠心病抗血小板治疗的进展(2)抗血小板药物研究进展[J].中国循环杂志,2004,19(2):86.
- [3] Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(12):1 179.
- [4] 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):1 483.
- [5] Van't Hof AW, Ten Berg J, Heestermaans T, et al. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty

(On-TIME 2): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2008, 372(9 638):537.

- [6] Navarese EP, Buffon A, Kozinski M, et al. A critical overview on ticagrelor in acute coronary syndromes[J]. *QJM*, 2013, 106(2):105.
- [7] 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):1 045.
- [8] Califf RM, Lincoff AM, Tcheng JE, et al. An overview of the results of the EPIC trial[J]. *Eur Heart J*, 1995, 16 (Suppl):43.
- [9] Ruan CG. Monoclonal antibody SZ-21 to platelet membrane glycoprotein III a[J]. *Chinese Medical Journal*, 1987, 67(2):76.
- [10] Shao BJ, Zhao YM, Shen F, et al. Studies on the anti-thrombotic effects of anti-platelet mAb SZ-21 F(ab')₂ fragment[J]. *Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology*, 2003, 19(3):269.
- [11] Bartunek J, Barbato E, Heyndrickx G, et al. Novel anti-platelet agents: ALX-0081, a Nanobody directed towards von Willebrand factor [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2013, 6 (3):355.
- [12] Ruan C, Du X, Xi X, et al. A murine antiglycoprotein Ib complex monoclonal antibody, SZ2, inhibits platelet aggregation induced by both ristocetin and collagen[J]. *Blood*, 1987, 69(2):570.

(收稿日期:2013-08-16 修回日期:2013-08-21)

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81070388);国家重点基础研究发展计划(973计划)资助课题子课题(No.2012CB518103)

* 主治医师,讲师,博士。研究方向:多发性骨髓瘤的诊治。电话:023-68774309。E-mail:gaotiantiantiger@163.com

[#] 通信作者:副主任医师,副教授,硕士研究生导师,医学博士。研究方向:造血干细胞移植与造血微环境功能损伤机制及重建新策略。电话:023-68755609。E-mail:zhangxxi@sina.com.cn