

文章编号: 1672-3384 (2009) -03-0006-07

抗血栓药物的临床应用研究进展

【作者】 赵秀丽 武峰

首都医科大学附属北京同仁医院药品临床研究基地 (北京 100730)

【摘要】 本文对近年来临床上主要应用的抗血栓药物,特别是抗血小板药及抗凝药的研究进展进行了综述。对常用的传统抗血栓药物及各类新型药物的作用机制、临床药代动力学及临床应用的主要问题进行了分析总结,其中血小板糖肽(GP)Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂、直接凝血酶抑制剂为近年来临床研究的热点药物,具有较大的开发前景和临床应用空间。

【中图分类号】 R973.2

【文献标识码】 B

血栓的形成是多种疾病的病因或并发症,如肺血栓栓塞症、动脉粥样硬化、冠心病、脑血管疾病、手术或外伤后的深静脉血栓等^[1]。随着临床上对血栓栓塞性疾病诊断水平的提高,抗血栓药物的合理应用变得愈加重要。除了传统的抗血栓药物外,新的药物也在不断研发。临床常见的各种防治血栓的药物主要有抗血小板药、抗凝血药和纤维蛋白溶解药,前两类用于防治动静脉血栓的形成,后一类用于溶解血栓。本文仅对前两类药物的研究进展予以综述。

1. 抗血小板药的研究进展

抗血小板药是一类能抑制血小板黏附、聚集和释放功能的药物,通过抑制血小板的聚集,在临床上主要用于防治血栓形成和发展。

1.1 抗血小板药物的分类^[1]

根据其作用机制的不同,抗血小板药物主要分成6类。

1.1.1 影响花生四烯酸代谢药 可通过抑制环氧酶而产生抗血小板的作用,代表药物有阿司匹林(aspirin)和磺吡酮(sulfinpyrazone)。

1.1.2 血栓素A₂(TXA₂)合成酶抑制药和TXA₂受体拮抗药 可通过抑制A₂合成酶和拮抗TXA₂受体而产生抗血小板的作用,代表药物有利多格雷(ridogrel)、奥扎格雷(ozagrel)、匹可托安(picotamide)、达唑氧苯(dazoxiben)。

1.1.3 前列腺素类药物 通过激活腺苷酸环化

酶,降低细胞内钙浓度而阻断血小板聚集和分泌。代表药物有依前列醇(epoprostenol)、伊洛前列素(iloprost)。

1.1.4 环核苷酸磷酸二酯酶抑制药 血小板内cAMP增高则血小板聚集受抑制。药物通过抑制环核苷酸磷酸二酯酶,而提高cAMP水平。代表药物有双嘧达莫(dipyridamole)。

1.1.5 干扰ADP介导的抗血小板药 通过干扰ADP介导的血小板活化或阻止ADP与纤维蛋白原结合而产生抗血小板的作用。代表药物有噻氯匹定(ticlopidine)和氯吡格雷(clopidogrel)。

1.1.6 血小板糖肽(GP)Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂 位于血小板膜上的糖肽(GP)受体与血小板活力密切相关,GPⅡb/Ⅲa受体的表达及与纤维蛋白原的结合是所有血小板激动剂的最后共同通路,因而GPⅡb/Ⅲa拮抗剂抗血小板的作用特异性高、作用强^[2]。目前临床上应用的GPⅡb/Ⅲa受体拮抗剂主要有两大类^[3]:多肽类及非肽类制剂,前者有阿昔单抗(abciximab),后者包括埃替巴肽(eptifibatide)、拉米非班(lamifiban)和替罗非班(tirofiban)等。

1.2 临床常用的抗血小板药举例

1.2.1 阿司匹林 阿司匹林是目前应用最广泛的血小板聚集抑制剂,它通过作用于COX-1中529位丝氨酸的羟基而不可逆的抑制该酶的活性,从而妨碍花生四烯酸与385位酪氨酸活性位点的结

合,阻止 TXA₂ 的形成。此外,大剂量的阿司匹林也会抑制血管内皮细胞的 COX-1 而减少 PGI₂ 的合成。

阿司匹林口服后,小部分在胃,大部分在小肠吸收,生物利用度约 68%。在给药 0.5~2 h 血药浓度达峰值。在吸收过程中与吸收后,迅速被胃黏膜、血浆、红细胞及肝中的酯酶水解为水杨酸并很快分布至全身组织,也可进入关节腔及脑脊液,并可通过胎盘。阿司匹林的血浆半衰期约 15min,水杨酸与血浆蛋白结合率高,可达 80%~90%。阿司匹林及其代谢物均自肾排出,清除率为 $9.3\text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$,表观分布容积为 $0.15\text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。

阿司匹林临床主要用于预防心、脑血管疾病的发作,也可用于预防人工心脏瓣膜或其他手术后的血栓形成。对 100 多项临床随机对照试验的荟萃分析表明,在心血管高危患者中,长期使用阿司匹林能够使严重血管事件联合终点发生率降低约 1/4,其中非致死性心肌梗死的危险减少 1/3,非致死性卒中的危险减少 1/4,血管事件死亡率减少 1/6^[4]。

阿司匹林长期使用的最低有效剂量为 $75 \sim 150\text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,临床试验结果表明:在减少高危患者血管事件方面,阿司匹林 $75 \sim 150\text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 剂量的疗效优于更高剂量的疗效^[5],目前建议临床使用阿司匹林的剂量为 $100\text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

在急性冠脉综合征患者,不论 ST 段是否抬高,均建议联合使用阿司匹林和氯吡格雷。如需立即获得抗栓疗效,则需要给予阿司匹林 150~300mg 的负荷量,以确保迅速彻底地抑制 TXA₂ 依赖性血小板聚集^[6]。

阿司匹林的不良反应主要有:出血、胃肠道刺激症状及腹泻、皮疹等。对于经皮冠状动脉介入术 (PCI) 后需用大剂量阿司匹林时,可同时使用胃黏膜保护剂、H₂ 受体拮抗剂及质子泵抑制剂,有助于减少胃肠黏膜出血的发生。

1.2.2 噻氯匹定和氯吡格雷 两者同属于噻吩吡啶类药物,能选择性地抑制 ADP 与血小板受体的

结合,随后抑制激活 ADP 与糖蛋白 GP II b/III a 的复合物,从而抑制血小板的聚集,也可抑制非 ADP 引起的小血小板聚集,而不影响磷酸二酯酶的活性。此外,本类药物也可通过不可逆地改变血小板 ADP 受体,使血小板的寿命受到影响。

噻氯匹定口服易吸收,1~2h 后血药浓度达峰值,血浆半衰期约 6h。该药通过代谢产物发挥作用,故血药峰值与最大效应之间约有 24~48h 延迟,在 4~6d 后可达最大作用。氯吡格雷口服吸收迅速,血浆蛋白结合率为 98%,主要在肝脏代谢,主要代谢产物无抗血小板聚集作用。氯吡格雷起效快,抑制血小板的作用可在 6 h 内达到高峰。

噻氯匹定和氯吡格雷临床上主要用于预防和治疗脑血管、心血管及周围动脉硬化伴发的血栓栓塞性疾病。在急性冠脉综合征的治疗中,氯吡格雷与阿司匹林联合应用,在非 PCI 患者 (CURE 研究) 及 PCI 的患者 (PCI-CURE 研究) 均优于单用阿司匹林^[7]。CURE 研究认为,应在标准治疗 (包括阿司匹林) 的基础上及早应用氯吡格雷;对不稳定型心绞痛、非 Q 波心肌梗死病人长期应用氯吡格雷,能使缺血性事件相对危险性降低,在标准治疗的基础上加用氯吡格雷的总体安全性和耐受性良好^[8]。

噻氯匹定的常用剂量为 0.25g,每天 1~2 次;氯吡格雷的推荐剂量为 75mg,每天 1 次。比较而言,氯吡格雷起效较快,不良反应较少,且由于噻氯匹定的不良反应后果严重,目前基本上全被氯吡格雷取代。ACC/AHA 最新指南推荐:PCI 患者氯吡格雷的负荷剂量为 600mg,有研究证实了 600mg 负荷剂量与 PCI 术后 1 个月心血管主要事件发生率降低显著相关,且无出血并发症增加。也有研究提示增加氯吡格雷的使用剂量,可获得更佳临床预后^[9]。

噻氯匹定的主要不良反应包括恶心、皮疹以及腹泻,其发生率可达 20%,最严重的不良反应是白细胞减少及血栓性血小板减少性紫癜。白细

胞减少的发生率约 2%，停药后常可自行恢复。血栓性血小板减少性紫癜的发生率很低，大约为 0.03%，但其病死率却高达 25%~50%。因此主张在治疗的头 3 个月内每 2 周查 1 次白细胞及血小板。氯吡格雷的作用类似于噻氯匹定，但不良反应轻而少，尤其无骨髓毒性作用是氯吡格雷的主要优点。

1.2.3 替罗非班 替罗非班为新型可逆性非肽类 GPⅡb/Ⅲa 受体拮抗剂，竞争性抑制纤维蛋白原和血小板 GPⅡb/Ⅲa 受体的结合，静脉注射可剂量依赖性地抑制体外血小板聚集、延长出血时间、抑制血栓形成。由于替罗非班对血小板聚集的可逆性抑制作用，一旦停止用药，其抑制血小板聚集的作用在 4 h 内就迅速消失。

替罗非班血浆蛋白结合率约 65%，持续静脉滴注血药浓度可达到稳态，稳态后其表观分布容积为 22~42L。替罗非班在体内很少代谢，主要以原形经肾和胆汁排泄，半衰期约 2h。

替罗非班临床主要用于急性冠脉综合征、不稳定型心绞痛和非 Q 波心肌梗死等，替罗非班可减少急性冠脉综合征和冠脉内介入治疗后冠心病事件的发生率，减少患者的症状和改善预后。Steen 等^[10]通过磁共振成像技术研究急性心肌梗死中心肌损伤的面积，发现直接 PCI 联合替罗非班能有效改善心肌细胞灌注，减少损伤心肌的面积，从而改善心功能。

替罗非班起始剂量为 $10\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，静脉推注 3min， $0.1 \sim 0.15\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 速度维持静滴 24~48h。有研究显示，替罗非班起始负荷剂量 $25\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，静脉注射，优于常用起始剂量 $10\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，能迅速发挥抗血小板疗效，5min 内血小板聚集抑制率可达 93%^[11]。

替罗非班的主要不良反应为出血，使用中需严密观察出血反应并检测出血时间和血小板计数等。

2. 抗凝血药的研究进展

2.1 普通肝素 (UFH) 及低分子量肝素 (LMWH)

低分子肝素是由肝素衍生而来。肝素的分子

量在 5000~30 000D 之间，经化学或酶促解聚后而成为低分子肝素，其分子量在 4000~6500D 之间。与肝素相比，低分子肝素具有许多独特的优点：如半衰期长、能更好地预测剂量效应、可 1 天 1 次注射用药而不需要实验室监测等。临床常用的 3 种 LMWH 是达肝素 (dalteparin)、那屈肝素 (nadroparin)、依诺肝素 (enoxaparin)。

肝素能特异地与抗凝血酶Ⅲ结合，而后者抑制凝血酶和 Xa。低分子肝素不能催化对凝血酶的抑制，但仍保留与抗凝血酶Ⅲ的结合能力，使其结构改变，从而加快对 Xa 的抑制作用^[12]。

肝素口服无效，静脉注射后在血浆中均匀分布，迅速发挥最大抗凝效果，作用可维持 3~4h，血浆蛋白结合率约 80%，经肝脏代谢后由肾脏消除，半衰期约 1h，且随剂量增加而延长。低分子肝素皮下注射后，生物利用度 >90%，消除比肝素慢，且随剂量增加并无显著改变，抗 Xa 的活性在给药后 3~5h 达高峰，半衰期约 3~5h。

肝素可用于防治血栓形成和栓塞，也可用于弥散性血管内凝血 (DIC) 的治疗。低分子量肝素在临床上主要用于预防深静脉血栓、肺动脉血栓，治疗不稳定心绞痛和心肌梗死，还用于血液体外循环和血液透析等。与普通肝素相比，低分子肝素具有生物利用度高、抗栓作用强，出血不良反应少等优点，在临床上的应用越来越广泛。

用低分子肝素治疗静脉血栓有以下优点：药动学稳定、给药方便、血小板减少症和骨质疏松症的发生率低、出血危险性小等。Massicotte 等^[13]比较了普通肝素和低分子肝素对静脉血栓患儿和少年的安全性和疗效，结果显示后者在治疗中具有显著的优越性。在急性冠脉综合征患者中，低分子肝素具有的优点是：生物利用度高，无须监测，血小板减少症发生率低，给药方便等^[14]。随机对照研究结果表明，与静脉输注普通肝素相比，急性冠脉综合征患者皮下注射伊诺肝素具有更高的抗因子 Xa 活性，并且安全性更佳^[15]。

STEEPLE 试验^[16]是一项针对 PCI 术中使用依

诺肝素安全性和有效性的的大规模随机对照研究。该试验入选 3528 例接受介入治疗的患者, 随机接受静脉依诺肝素 ($0.5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 或 $0.75\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 或普通肝素治疗。结果显示: 依诺肝素组严重出血事件的发生率比普通肝素组下降了 57%, 轻度出血事件的发生率无明显差异; 此外, 依诺肝素组术中抗凝达标率在 $0.5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量亚组为 78.8%, $0.75\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量亚组为 91.7%, 均远远高于普通肝素组 19.7% 的达标率, 表明在 PCI 术中选用依诺肝素在安全性和有效性方面均优于普通肝素。

2.2 华法林 (warfarin)

本品为双香豆素类中效抗凝剂。其作用机制为竞争性对抗维生素 K 的作用, 抑制肝细胞中凝血因子的合成, 还具有降低凝血酶诱导的血小板聚集反应的作用, 因而兼有抗凝和抗血小板聚集功能。

华法林口服后很快自肠道吸收, 90% 与血浆蛋白结合, 肝中被细胞色素 P450 酶系代谢, 代谢产物与葡萄糖醛酸结合, 并由尿和粪便排出。半衰期 35 ~ 45h, 用药后 20 ~ 30h 显效, 3 ~ 5d 后达最大抗凝效果, 停药后抗凝作用可持续 4 ~ 5d。

华法林临床主要用于防治血栓栓塞性疾病, 可防止血栓形成, 降低肺栓塞和静脉血栓的发生率和死亡率, 也作为心肌梗死的辅助治疗药物。

ACCP 建议对持续性心房颤动或阵发性心房颤动患者, 如具有卒中的高风险因素 (卒中病史、TIA 或系统栓塞的病史、年龄 > 75 岁、中度或重度左室功能受损和 (或) 充血性心力衰竭、高血压病史或糖尿病史), 建议口服华法林抗凝, 且目标 INR 为 2.0 ~ 3.0。华法林抗凝有效, 但安全的 INR 治疗窗比较窄。房颤抗栓治疗研究发现: INR < 2.0, 脑卒中发生率明显增加; 如 INR < 1.5, 则华法林几乎无效; 如 INR > 3.0, 出血事件增加, > 5.0 出血事件急剧增加。多数情况下华法林不与其他抗栓药物合用, 抗凝强度维持目标 INR 于 2.5 (2.0 ~ 3.0)。

华法林的疗效和不良反应易受多种遗传和环境因素的影响。药物、饮食以及疾病状态等都会干扰华法林的药效。近年来国内外的各种研究结果表明, 华法林的使用剂量和出血不良反应与 CYP2C9 和维生素 K 环氧化物还原酶复合物亚单位 1 (VKORC1) 的遗传多态性有关^[17,18]。美国食品药品监督管理局 (FDA) 基于各种研究结果, 批准了修改华法林的产品说明书, 要求在警示信息中标明人的遗传差异可能影响对该药的反应, 并建议医生如患者存在两种相关基因的变异, 在处方华法林时应采用较低的初始剂量。

尽管华法林有效但是其药理学特点存在很多局限性。因缺乏安全有效方便的抗凝治疗药物, 且随着抗凝新药希美加群 (ximelagatran) 的撤市, 华法林再次成为口服抗凝药的主要选择。

2.3 直接凝血酶抑制剂

2.3.1 水蛭素 (hirudin) 水蛭素是最早的直接凝血酶抑制剂, 是由 65 个氨基酸构成的肽链, 其可与凝血酶以 1:1 的比例直接结合, 并包绕凝血酶分子, 通过其羧基末端和凝血酶表面识别部位相结合, 并通过其氨基末端连接到凝血酶的催化中心。水蛭素对凝血酶有独特的亲和性和选择性, 在各种直接凝血酶抑制剂中, 它是原形药物和金标准, 是一种强效的二价直接凝血酶抑制剂。

水蛭素口服不易吸收, 皮下给药具有 100% 的吸收率, 生物利用度为 85% ~ 100%, 半衰期为 60min。水蛭素几乎不被肝脏降解代谢, 以原形或衍生物的形式从尿中排出, 而这些衍生物也同样具有抗凝血酶的活性。

2.3.2 重组水蛭素 (recombinant hirudin) 由于水蛭素出血的发生率较高, 目前利用基因工程通过大肠杆菌、酵母菌等表达产生的重组水蛭素的出血不良反应发生率较水蛭素明显降低, 使其临床应用得到了进一步扩展。目前常用已被 FDA 批准生产的有来匹卢定 (lepirudin), 用于治疗肝素相关性血小板减少症 (HIT) 和不稳定型心绞痛。

重组水蛭素能与凝血酶以 1:1 比例形成高亲

和力、不可逆的复合物,从而使凝血酶失去凝血活性,静脉注射给药的血浆半衰期为0.5~1h,主要通过肾脏清除,用药安全剂量范围狭窄,必须进行实验室监测,使活化部分凝血活酶时间(APTT)维持在正常值的1.5~2.0倍。重组水蛭素的并发症为出血现象,其发生率与剂量有关。

临床研究表明^[19,20],重组水蛭素在深层静脉血栓、急性心肌梗死、不稳定型心绞痛、HIT等方面都有非常好的治疗效果,还可用于预防外科手术后的静脉血栓形成,预防血栓溶解后的再栓塞,以及被用于血液透析过程中的抗凝等^[21]。

2.3.3 比伐卢定(bivalirudin) 在与肝素比较的早期研究中发现,虽然水蛭素可减少ACS患者心肌梗死、心血管死亡的发生,但是严重出血明显增加,并且治疗窗口很窄。但是人工合成的水蛭素类似物比伐卢定(bivalirudin)克服了上述缺点,该药可逆性抑制凝血酶,治疗窗口较宽,临床研究证实其安全性优于肝素。

对741名不稳定型心绞痛或心肌梗死后心绞痛病人,在经皮腔冠状动脉成形术(PTCA)术前应用比伐卢定或肝素治疗,比伐卢定治疗组的终点事件发生率明显低于肝素治疗组,同时比伐卢定组出血的发生率也显著低于肝素治疗组^[22]。对该研究数据的进一步分析结果也支持比伐卢定可显著减少PCI术后心肌缺血并发症及出血的发生率^[23]。

比伐卢定与水蛭素相反,经肾排泄不是其主要的清除途径,它可能是被内源性多肽酶降解,因此可安全用于肾损害患者。肾功能正常时比伐卢定的半衰期为25 min。基于比伐卢定的以上特点与生物学活性,用比伐卢定作为防治血栓的药物有诸多优点:①专一性强,特异性直接抑制凝血酶活性,且对血栓结合的凝血酶也有抑制作用;②半衰期短,且对凝血酶的抑制作用是可逆性的,故抗凝效果可以被预测,不需要实验室监测;③可安全用于肾损害患者。因此比伐卢定用于抗凝防栓安全有效^[24]。

2.3.4 希美加群(ximelagatran)及达比加群(dabigatran) 比伐卢定的成功推动了口服直接凝血酶抑制剂的发展,第一个是希美加群,多项临床^[25,26]研究证实希美加群至少与华法林等效,但安全性更好。希美加群^[27-29]在静脉血栓栓塞的预防和心房颤动血栓栓塞预防中均取得了良好的疗效,遗憾是因该药导致肝酶增加而撤市。

新型口服抗凝药达比加群目前正在进行临床研究中。达比加群口服后起效迅速,0.5~2h内血浆药物浓度达峰值并产生抗凝作用,且尚未发现达比加群与其他药物及食物有明显的相互作用。在一项针对整形手术后患者预防静脉血栓栓塞形成的研究中,达比加群的有效性安全性优于或不劣于伊诺肝素^[30]。最新一项研究表明,在全髋(髌)关节置换术后血栓栓塞预防中,应用达比加群与伊诺肝素(40mg, qd)具有相同的疗效和安全性,且治疗成本更低^[31]。目前,有关达比加群在房颤患者的卒中预防的研究正在进行中。从已完成的临床研究来看,达比加群仍有希望成为备受关注的新一代口服抗凝药物,但有关其长期应用后的安全性和有效性,尚需进一步研究来验证。

综上所述,作为近年来临床研究的热点药物,血小板糖肽(GP) II b/III a受体拮抗剂、直接凝血酶抑制剂具有较大的开发前景和临床应用空间。但传统抗血栓药物以其确实的临床疗效和较好的安全性,目前仍占据抗血栓治疗不可替代的重要地位。未来开发的新型药物,不仅需要有更优越的有效性和安全性,还应当更为经济、使用方便,提高患者的依从性,为临床提供更多的理想选择。

【参考文献】

- [1] 李家泰. 临床药理学第3版. 北京:人民卫生出版社, 2007, 1546-1558
- [2] 赵秀丽、胡大一. 血小板糖肽II b/III a受体拮抗剂研究现状. 中国介入心脏病学杂志, 1998, 6(1): 41-42
- [3] The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Antithrombotic therapy during percutaneous coronary in-

- tervention. *Chest*, 2004, 126: 576S-599S
- [4] Patrono C, Collier B, Fitz Gerald GA, et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 2004, 126 (3 Supp 1): S234-S264
- [5] Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*, 2002, 324: 71-86
- [6] 阿司匹林在动脉硬化性心血管疾病中的临床应用: 中国专家共识. *中华心血管病杂志*, 2006, 34 (3): 281-284
- [7] Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*, 2001, 358: 527-533
- [8] Akbulut M, Ozbay Y, Karaca I et al. The effect of long-term clopidogrel use on neointimal formation after percutaneous coronary intervention. *Coron Artery Dis*, 2007, 15 (6): 347-352
- [9] Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL. Prasugrel compared with high loading-and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention. *Circulation*, 2007, 116: 2923-2932
- [10] Steen H, Lehrke S, Wiegand UK, et al. Very early cardiac magnetic resonance imaging for quantification of myocardial tissue perfusion in patients receiving tirofiban before percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Am Heart J*, 2005, 149 (3): 564
- [11] Valgimigli M, Percoco G, Barbieri D, et al. The additive value of tirofiban administered with the high-dose bolus in the prevention of ischemic complications during high-risk coronary angioplasty: The ADVANCE Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44 (1): 14-19
- [12] 赵秀丽, 胡大一. 抗凝制剂-低分子肝素的研究发展. *心血管病学进展*, 1998, 19 (6): 321-322
- [13] Massicotte P, Julian JA, Gent M, et al. An open-label randomized controlled trial of low molecular weight heparin compared to heparin and coumadin for the treatment of venous thromboembolic events in children: the REVIVE trial. *Thromb Res*, 2003, 109 (223): 85-92
- [14] Prasad A, Mathew V, Holmes DR, et al. Current management of non-ST segment elevation acute coronary syndrome: reconciling the results of randomized controlled trials. *Eur Heart J*, 2003, 24 (17): 1544-1553
- [15] Gurfinkel E, Duronto E, Colorio C, et al. Thrombotic reactant markers in non-ST segment elevation acute coronary syndromes treated with either enoxaparin (low molecular weight heparin) or unfractionated heparin. *J Thromb Thrombol*, 1999, 8 (3): 227-232
- [16] Montalescot G, White HD, Gallo R, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*, 2006, 355 (10): 1006-1017
- [17] Zhu Y, Shennan M, Reynolds KK, et al. Estimation of warfarin maintenance dose based on VKORC1 (-1639G > A) and CYP2C9 genotypes. *Clin Chem*, 2007, 53 (7): 1199
- [18] Limdi NA, McGwin G, Goldstein JA, et al. Influence of CYP2C9 and VKORC1 1173C/T genotype on the risk of hemorrhagic complications in African-American and European-American patients on warfarin. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, 83 (2): 312
- [19] Greinacher A, Lubenow N. Recombinant Hirudin in Clinical Practice. *Circulation*, 2001, 103: 1479
- [20] Prisco D, Falciani M, Antonucci E, et al. Hirudins for prophylaxis and treatment of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost*, 2001, 27 (5): 543
- [21] Deitcher SR. Clinical utility of subcutaneous hirudins. *Am J Health Syst Pharm*, 2003, 5: 27-31
- [22] Bittl JA, Feit F. A randomized comparison of bivalirudin and heparin in patients undergoing coronary angioplasty for postinfarction angina. *Hirulog Angioplasty Study Investigators. Am J Cardiol*. 1998, 82 (8B): 43-49
- [23] Bittl JA, Chaitman BR, Feit F et al. Bivalirudin versus heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina: Final report reanalysis of the Bivalirudin Angioplasty Study. *Am Heart J*, 2001, 142 (6): 952-959
- [24] Nawarskas JJ, Anderson JR. Bivalirudin: a new approach to anticoagulation. *Heart Dis*, 2001, 3: 131-137
- [25] Eriksson BI, Agnelli G, Cohen AT, et al. The direct thrombin inhibitor melagatran followed by oral ximelagatran compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement: the EXPRESS study. *J Thromb Haemost*, 2003, 1 (12): 2490-2496
- [26] Francis CW, Berkowitz SD, Comp PC, et al. Comparison of ximelagatran with warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement. *New Engl J Med*, 2003, 349 (18): 1703-1712
- [27] Wallentin L, Wilcox RG, Weaver WD, et al. Oral ximelagat-

- ran for secondary prophylaxis after myocardial infarction; the ESTEEM randomised controlled trial. *Lancet*, 2003, 362 (9386): 789-797
- [28] Tangelder MJ, Frison L, Weaver D, et al. Effect of ximelagatran on ischemic events and death in patients with atrial fibrillation after acute myocardial infarction in the efficacy and safety of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran in patients with recent myocardial damage (ESTEEM) trial. *Am Heart J*, 2008, 155 (2): 382-387
- [29] Wolowacz SE, Roskell NS, Maciver F Economic evaluation of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism after total knee and hip replacement surgery. *Clin Ther*, 2009, 31 (1): 194-212
- [30] Baetz BE, Spinler SA. Dabigatran etexilate: an oral direct thrombin inhibitor for prophylaxis and treatment of thromboembolic diseases. *Pharmacotherapy*, 2008, 28 (11): 1354-1373
- [31] Wolowacz SE, Roskell NS, Maciver F Economic evaluation of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism after total knee and hip replacement surgery. *Clin Ther*, 2009, 31 (1): 194-212

文章编号: 1672-3384 (2009) -03-0012-05

急性冠脉综合征抗栓与溶栓治疗

【作者】 周玉杰* 杨士伟

首都医科大学附属安贞医院心脏内科 (北京 100029)

【中图分类号】 R543.31; R973

【文献标识码】 B

概述

急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 是以冠状动脉粥样硬化斑块破裂 (rupture) 或糜烂 (erosion), 继发斑块表面血栓形成 (thrombosis) 和 (或) 远端血栓栓塞 (embolization), 造成完全或不完全的心肌缺血为特征的一组疾病^[1-4]。根据心电图表现, ACS 分为 ST 段抬高型 (ST segment elevation ACS, STE-ACS) 和非 ST 段抬高型 (Non-ST segment elevation ACS, NSTEMI-ACS)。STE-ACS 患者具有典型的缺血性胸痛症状, 且心电图相应导联 ST 段持续 (> 20min) 抬高, 这类患者绝大多数发展成为 ST 段抬高心肌梗死 (ST segment elevation AMI, STE-AMI)^[1,2]。STE-ACS 通常反映了冠状动脉急性完全闭塞, 血栓成分以纤维蛋白和红细胞为主, 即红血栓 (red thrombus)。NSTEMI-ACS: 患者具有典型的缺血性胸痛症状, 但心电图未见 ST 段持续抬

高, 而仅表现为 ST 段压低、T 波低平、倒置或假性正常化 (pseudonormalization), 也可大致正常^[3,4]。NSTEMI-ACS 通常反映了冠状动脉非完全闭塞, 血栓成分以血小板为主, 即白血栓 (white thrombus)。无论 STE-ACS 还是 NSTEMI-ACS, 血栓形成和 (或) 血栓栓塞都是导致 ACS 最主要的病理生理机制, 因此, 抗栓在 ACS 的治疗中占据极为重要的地位^[1-7]。

近年来, 针对急性冠脉综合征的临床试验不断有新的结果公布, 尤其是关于新型抗栓与溶栓药物的有效性与安全性成为新的研究热点。2007 年欧洲心脏病学会 (ESC) 和美国心脏学院/美国心脏病协会 (ACC/AHA)^[2-3] 相继更新了急性冠脉综合征的诊疗指南^[1-4]。中华医学会心血管病分会及中华心血管病杂志编辑委员会也结合我国心血管病防治的具体成果, 对急性冠脉综合征的诊断和治疗指南进行了相应的修订^[5]。撰写此

* 通讯作者: 周玉杰, 教授、主任医师, E-mail: azzyl2@163.com