

文章编号:1672-3384(2004)-01-0024-05

## 抗血小板药物的临床应用

【作者】 杜凤和 田俊萍 赵黎佳

首都医科大学附属北京天坛医院 (北京 100050)

【中图分类号】 R973.2

【文献标识码】 B

血小板在血栓形成、动脉粥样硬化的发生发展过程中起着重要作用。抗血小板药广泛应用于临床心脑血管疾病的预防和治疗。下面对抗血小板药物的作用机理及临床应用作一综述。

### 1 抑制血小板花生四烯酸代谢的药物

代表药物是阿司匹林。此药于1897年合成,1899年作为解热镇痛药问世并广泛应用于临床。1968年Zucker和Weiss首先观察到阿司匹林有体外抑制血小板聚集的作用。1971年Vane证实阿司匹林可抑制前列环素( $\text{PGI}_2$ )合成。同年Smits和Willis证实阿司匹林抗血小板聚集作用与抑制 $\text{PGI}_2$ 合成有关。此后,许多大规模临床试验表明阿司匹林可以减少血管事件的发生率,用于心绞痛、急性心肌梗死的二级预防、冠脉成形术后再狭窄的预防、短暂性脑缺血发作(TIA)和脑卒中等。

#### 1.1 作用机制

血小板上的花生四烯酸(AA)在环氧化酶的作用下主要生成血栓烷 $\text{A}_2$ ( $\text{TXA}_2$ ),而血管内皮上的AA在环氧化酶的作用下主要生成 $\text{PGI}_2$ 。 $\text{TXA}_2$ 有强烈的缩血管作用,可以激活血小板,促进血小板聚集;而 $\text{PGI}_2$ 与之相反,具有舒血管作用,能激活腺苷酸环化酶,使环一磷酸腺苷(cAMP)含量增加,从而抑制血小板聚集。阿司匹林能使环氧化酶活性中心的丝氨酸乙酰化而失活,因而减少血小板内 $\text{TXA}_2$ 的生成,发挥抗血小板聚集和抗血栓形成作用。

#### 1.2 药理

阿司匹林口服后吸收迅速,大约30~40min血浆浓度达到峰值,但肠溶制剂需3~4h方能达峰。因此,紧急情况下如急性心肌梗死患者应嚼服300mg以使其

尽快发挥作用。尽管阿司匹林迅速从血循环中消失,但一旦作用于血小板,其抑制作用是持久的,除非有新的血小板生成,因为血小板本身不能合成环氧化酶,因此,应用阿司匹林后抗血小板作用可持续5~7d。

#### 1.3 临床应用

1.3.1 心绞痛 小剂量阿司匹林治疗慢性稳定型心绞痛的研究发现,服用阿司匹林可明显降低慢性稳定型心绞痛患者发生第一次心肌梗死的危险。迄今为止,已有数个大规模的临床试验证实阿司匹林可以降低不稳定型心绞痛患者的急性心肌梗死的发生率和死亡率。1983年Lewis等随机、安慰剂对照观察了1266例男性病人,服用阿司匹林325mg/d,疗程12周。结果,与安慰剂比较,心肌梗死的死亡率降低51%,随访一年,阿司匹林组的病死率降低43%。此后,1985年Cairns等的研究、1988年Theroux等的研究、1990年欧洲的RISC研究等虽然药物剂量、随访时间存在差异,但均证实了阿司匹林在治疗不稳定型心绞痛中的重要作用。

1.3.2 急性心肌梗死的二级预防 阿司匹林用于急性心肌梗死的二级预防已成为公认的观点。1966年进行的第一次国际心肌梗死存活研究(ISIS)共入选619例患者,服用阿司匹林肠溶片,结果非致死性再梗死率降低18%,住院死亡率降低42%。第一个随机、对照研究在1974年,入选1239例心肌梗死患者,每日服用阿司匹林300mg,疗程平均10周,随访12个月,结果总死亡率下降25%。

1.3.3 心血管病的一级预防 1989年美国医师协会组织进行了“医师保健研究(PHS)”,结果发现与安慰剂组比较,服用阿司匹林组发生心肌梗死的危险性

降低43%,但总死亡率并未减低,脑卒中事件增加。美国对87 678位健康女性注册护士调查研究发现,服用阿司匹林可使冠脉事件(非致命性心肌梗死和冠脉死亡)减少,年龄大于50岁者更有意义,但脑卒中发生率无显著改变。

1.3.4 缺血性脑血管病 阿司匹林用于缺血性脑血管病的二级预防,发生脑卒中和(或)TIA后的患者单独应用阿司匹林可以使严重血管事件的发生率降低18%。抗血小板治疗不仅能降低脑卒中、心肌梗死和血管性死亡的联合终点,也明显降低其中每一种临床终点的发生,对致死性临床终点的降低程度更为明显。阿司匹林治疗使脑卒中的相对危险性降低23%。但对其给药剂量存在分歧。为减少出血倾向,应尽量采取低剂量,但多大剂量才能发挥最大疗效而又避免并发症仍需进一步研究。Antiplatelet Trialists Collaboration推荐的剂量是75~150mg/d。

阿司匹林作为脑卒中中的一级预防药物证据尚不十分充足。抗血小板试验者协作(ATC)研究发现,与安慰剂比较,接受阿司匹林治疗(主要研究的剂量范围75~325mg/d)的患者对脑卒中的预防无统计学差异,但非致死性心肌梗死减少,代之以出血性卒中增加。

综合国内外文献资料,一级预防和二级预防应以75~150mg/d长期服用,而急性冠脉综合征患者则倾向于160~325mg/d,经皮冠状动脉介入治疗(PCI)前的用量以100~200mg/d为宜。

1.3.5 其他回顾性研究发现,长期应用阿司匹林可使大肠癌的发病率下降40%~50%。其机理和预防效果目前均无定论。Gann等采用随机、对照、双盲、干涉法研究观察了22 000例男性病例,结果显示,服药至少5年以后大肠癌发病趋于降低趋势,确切疗效还需观察更长时间。阿司匹林治疗大肠癌的可能机制为阻止前列腺素合成,使作为白介素和脂合酶活性的花生四烯酸增多,具有抗增生作用,减少细胞增生和分裂。

#### 1.4 阿司匹林抵抗

一些患者由于某种原因存在一过性或持久的阿司匹林抵抗现象,发生率8%~26%。具体机理不甚清楚,可能有以下几点原因:①虽然阿司匹林有效地

抑制了TXA<sub>2</sub>介导的血小板聚集,起到了“治疗效果”,但是体内还有其他因子可以激活血小板,这些因子的作用超过了阿司匹林的作用,导致阿司匹林抵抗;②由于病人体内血小板激活程度的差异,有时需超常规剂量的阿司匹林才能起效;③可能与血小板GPⅢa的多态现象有关,血小板GPⅢa亚基受体有多种基因型,其中P1<sup>A2</sup>突变发生率较高,其突变型患者对阿司匹林的反应较弱<sup>[1]</sup>。

#### 1.5 不良反应

阿司匹林的主要副作用是胃肠道毒副反应。阿司匹林是通过双重机制产生胃肠道毒性的。口服阿司匹林可直接损伤胃粘膜,渗透到胃粘膜的上皮细胞内,细胞内pH较高,药物多以离子形式存在,从而改变了细胞内的渗透压,促进离子反流,造成胃粘膜损伤。另一方面是当阿司匹林进入体循环后对全身的影响。它通过抑制环氧化酶,使胃内前列腺素分泌下降,导致胃粘膜防御因子减少,同时也影响到与组织修复和溃疡愈合有关的物质如表皮生长因子等的产生。肠溶阿司匹林由于避免了药物与胃粘膜的直接接触,有益于短时间服药者,但不可能根除由于全身用药所致环氧化酶持续抑制所产生的副作用。因此,预防阿司匹林诱发的胃肠道损伤是必要的。胃酸抑制剂如雷尼替丁可预防由阿司匹林所诱发的十二指肠溃疡,但不能有效预防胃粘膜损伤。米索前列醇既可预防阿司匹林诱发胃溃疡又可预防十二指肠溃疡,也可保护胃粘膜免受小剂量阿司匹林的损害。临床上,长期预防用药不现实,但对于高危患者,在服用阿司匹林的前3个月内可预防用药。此外,阿司匹林还可引起过敏反应、气管平滑肌痉挛等。

## 2 抑制ADP诱导血小板聚集药

### 2.1 噻氯匹定(Ticlopidine)

此药于1974年合成,1980年后广泛应用于临床。

2.1.1 作用机理及不良反应 噻氯匹定主要是抑制ADP诱导的血小板GPⅡb/Ⅲa受体-纤维蛋白原结合部位的暴露,同时还抑制其他血小板诱导剂所引起的聚集,包括vWF与血小板受体的结合,也可抑制由切变力引起的血小板聚集,对已形成的血小板血栓

能够产生去聚集作用。研究认为,至少有两个 ADP 受体存在:一个是低亲和力的 II 型嘌呤能受体,ADP 与其结合后,使钙离子从钙库释放,激活血小板聚集过程;另一个是高亲和力受体,ADP 与其结合后,使血小板形状发生改变,钙离子内流。噻氯匹定主要干扰 ADP 与低亲和力 II 型受体结合,从而抑制纤维蛋白原与血小板结合而具有抗血小板活性。噻氯匹定的抗血小板作用是不可逆的,在推荐剂量范围内呈浓度依赖性,但进一步增加剂量,作用不再增强。

噻氯匹定  $T_{1/2}$  为 8 ~ 12h,连续服药 (250mg, bid) 2 ~ 4d 后有抗血小板活性,8 ~ 11d 作用最强。主要不良反应包括胃肠道不适如腹泻、胃痉挛、消化不良、恶心,皮肤过敏,药疹等,发生率约 10%。最严重的不良反应是粒细胞减少和血小板减少性紫癜。白细胞减少的发生率约 2%,停药后自行恢复。血小板减少性紫癜的发生率约 0.03%,但死亡率高达 25% ~ 50%。严重的血液学副反应可能在用药的最初几天内出现,高峰在第 3 ~ 4 周,而中性粒细胞减少峰值则在第 4 ~ 6 周。因此,建议在治疗的头 3 个月内每两周复查一次白细胞和血小板。

2.1.2 临床应用 许多临床研究表明,噻氯匹定可用于不稳定型心绞痛和急性心肌梗死患者,也可用于预防冠脉内支架术后狭窄。

对于不稳定型心绞痛和心肌梗死,1990 年进行的不稳定型心绞痛噻氯匹定研究 (STAI) 的对照试验中,652 例不稳定型心绞痛病人入院 48h 内或单纯给予传统药物 (硝酸酯类、钙拮抗剂、 $\beta$  受体阻滞剂或合并应用),或给予传统药物加噻氯匹定 250mg, bid, 疗程 6 个月。结果,与传统药物比较,加用噻氯匹定组使血管性死亡和非致死性心肌梗死的相对危险性降低 46.3% (7.3% 比 13.6%,  $P=0.009$ )。

在冠脉支架术后阿司匹林和噻氯匹定多中心研究 (MATTIS)<sup>[2]</sup> 中,支架植入术 6h 后,分别给予阿司匹林 250mg/d 加噻氯匹定 500mg/d (A + T 组),和阿司匹林 250mg/d 加口服抗凝剂 (A + OAC 组),疗程 30d。主要观察终点是心血管原因死亡率、心肌梗死发生率或血管反复重建率。结果 A + T 组综合发生率 5.6% (10

例), A + OAC 组为 11% (19 例),  $P=0.07$ ;而出血并发症 A + T 组低于 A + OAC 组,分别为 1.7% (3 例) 和 6.9% (12 例)。在冠脉成形术中,尽管噻氯匹定是一种有效的代替阿司匹林的药物,但临床试验表明,二者合用可降低大约 1% ~ 2% 的支架内闭塞发生率。

噻氯匹定对缺血性脑血管病的二级预防也已得到肯定。著名的临床试验有噻氯匹定和阿司匹林研究 (TASS)、加美噻氯匹定研究 (CATS) 和噻氯匹定与吲哚布芬卒中研究 (TISS)。TASS 是一随机、双盲对照、由 56 个中心参与的噻氯匹定和阿司匹林预防脑卒中研究,入选 3 069 例脑缺血患者,分别服用阿司匹林 625mg bid 与噻氯匹定 250mg bid, 疗程 3 年。结果,噻氯匹定使非致死性卒中或全病因死亡的相对危险性降低 12% (17% 比 19%,  $P=0.048$ ),发生脑卒中的相对危险性降低 21% (10% 比 13%,  $P=0.024$ ), TIA 的复发率也显著降低 (30% 比 43%,  $P=0.007$ )。

对于外周血管病,1990 年瑞典进行了间歇性跛行噻氯匹定多中心研究 (STIMS), 随机、安慰剂对照,入选 687 例患者,服用噻氯匹定 250mg, bid, 疗程平均 5.6 年。结果,与安慰剂组相比,心肌梗死、卒中、TIA 降低 11.4%, 病残率降低 38%, 病死率降低 28%。

## 2.2 氯吡格雷 (Clopidogrel)

此药商品名为波力维,它是一种新型的噻吩并吡啶类衍生物,是在噻氯匹定分子结构的侧链上引入羧甲基形成。

2.2.1 作用机理及不良反应 氯吡格雷具有拮抗 ADP 诱导的血小板聚集和抗血栓作用,其抗血小板聚集活性比噻氯匹定强数十倍,口服吸收迅速,6h 内达峰,不受食物及制酸剂的影响。口服后在肝脏被 P450 1A 代谢为有活性的代谢产物——SR26334,最后又被 P450 2B 代谢为无活性物并由肾排泄。氯吡格雷单剂口服 75mg 即能抑制血小板聚集,具有稳定的抗栓活性。氯吡格雷比噻氯匹定有更好的耐受性和较少的不良反应,尤其骨髓毒性作用极低是其主要优点。主要不良反应为胃肠道不适 (如腹泻、胃痉挛、消化不良、恶心等) 及过敏反应。

2.2.2 临床应用 1996 年进行了一项大规模、多中

心、随机双盲试验,即缺血性事件危险病人氯吡格雷和阿司匹林比较研究(Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Event, CAPRIE)<sup>[3]</sup>,共计19 185例症状性动脉粥样硬化病人,包括近期发生过缺血性脑卒中、心肌梗死以及外周动脉疾病的病人入选。随机接受氯吡格雷 75mg/d 或阿司匹林 325mg/d,随访1~3年。结果氯吡格雷治疗组较阿司匹林组发生复合缺血事件的相对危险性减低22.7%,心肌梗死的相对危险降低19.2%,心血管死亡相对危险降低7.6%,而粒细胞减少、出血的发生率与阿司匹林组无明显差异。

2003年完成的氯吡格雷治疗不稳定型心绞痛预防复发事件研究(CURE)<sup>[4]</sup>,入选12 562位患者,随机、安慰剂对照,给予氯吡格雷和阿司匹林治疗,阿司匹林剂量75~325mg/d。结果表明氯吡格雷和阿司匹林合用可减少心血管终点事件,不增加出血发生率,阿司匹林的理想剂量是75~100mg/d。一项氯吡格雷对急性冠脉综合征患者的早期和晚期效果的研究表明氯吡格雷可以减少缺血性血管事件的危险,在治疗开始24h内及随后的12个月均可获益<sup>[5]</sup>。

PCI术前3h给予氯吡格雷负荷量300mg可有效抑制血小板激活,不增加出血的发生率,并可减少缺血事件发生。PCI-CURE<sup>[6]</sup>是对CURE试验中接受氯吡格雷或安慰剂随机双盲对照治疗并拟接受PCI术的患者进行的一项前瞻性的亚研究。PCI术后,所有安置支架的患者在服用阿司匹林的基础上接受氯吡格雷或安慰剂治疗2~4周,结果氯吡格雷使心血管事件的相对危险性减少31%。因此,患者在PCI术前应给予充分的抗血小板治疗。在阿司匹林100~200mg/d的基础上加噻氯匹定250mg, bid,持续3d以上,若有条件则应在阿司匹林100~200mg/d的基础上加氯吡格雷75mg/d,最好予以氯吡格雷300mg/d的负荷量。PCI术后阿司匹林作为二级预防药物以75~325mg/d长期服用为宜,并应与ADP受体抑制剂(噻氯匹定、氯吡格雷)联合使用,由于药物涂层支架有可能使再狭窄延期出现,故氯吡格雷75mg/d最好坚持服用12个月。最新研究结果显示,急诊PCI患

者在家中或在救护车上口服氯吡格雷300mg较导管室服用疗效显著增加。

### 3 血小板 GP II b/III a 受体抑制剂

GP II b/III a 是血小板聚集、血栓形成的最终途径。GP II b/III a 受体抑制剂通过与 GP II b/III a 的结合,阻滞纤维蛋白原与血小板糖蛋白 GP II b/III a 受体,从而阻止了血小板激活的最后途径。代表药物有阿昔单抗、替罗非班、西拉非班等。制剂有静脉和口服两种。此类药物具有起效快、作用强、不良反应少等优点。

James 等研究发现急性冠脉综合征患者早期应用 GP II b/III a 受体抑制剂可降低死亡率。David 等观察到直接 PCI 前予以阿昔单抗治疗可减少早期并发症,但一年内死亡、再梗死及再狭窄发生率无明显降低。Montalescot 等<sup>[7]</sup>发现长期应用阿昔单抗可增加 PCI 术前血管开通率及支架植入成功率。阿昔单抗在缺血性卒中调查中也证实了其治疗的安全性。上述研究证实静脉制剂可降低急性冠脉综合征和介入治疗的死亡率和梗死率。目前,临床上主张对于急性冠脉综合征计划导管检查和 PCI 的患者宜联合应用阿司匹林、ADP 受体抑制剂和 GP II b/III a 受体抑制剂。对于口服制剂虽有数个试验证实,但也有相反观点,尚需进一步大规模的临床研究。

### 4 其他

磷酸二酯酶抑制剂代表药物有双嘧达莫(潘生丁)。作用机制为抑制磷酸二酯酶的活性,增强内源性 PGI<sub>2</sub> 及腺苷活性,提高 cAMP 浓度, cAMP 可激活蛋白激酶,使蛋白磷酸化,促进钙离子摄取,从而抑制血小板聚集。双嘧达莫和阿司匹林再梗死研究(PARIS-II)的结果表明两药合用可降低冠脉死亡率,也可降低非致死性和致死性冠脉事件的发生率。欧洲卒中预防研究(Second European Stroke Prevention Study, ESPS-2)用阿司匹林和潘生丁观察了6 602例脑卒中和(或)TIA患者,结果表明二者合用对预防脑卒中有协同作用。由于潘生丁可强烈扩张冠脉血管,导致冠脉窃血,因此,临床上很少用于治疗冠心病,而常用于冠心病的辅助检查,如超声心动图负荷试验。

此外,抗血小板药物还有 TXA<sub>2</sub> 合成酶抑制剂、

钙通道阻滞剂、中药等。

## 5 小结

临床上常用的抗血小板药为肠溶阿司匹林、噻氯匹定、氯吡格雷。阿司匹林在心脑血管病的二级预防中有肯定作用。一级预防要根据危险因素权衡利弊,综合考虑。噻氯匹定常用于不能耐受或禁忌阿司匹林的患者,或不稳定型心绞痛、急性心肌梗死、PCI术患者,与阿司匹林合用可加强疗效,但要注意定期监测血象。因其副作用较大,可以用副作用小、作用快的氯吡格雷替代,急性心肌梗死、PCI术患者应尽早使用,首剂300mg负荷量,以后每日口服75mg,氯吡格雷主要的缺点是价格较贵。而GPⅡb/Ⅲa受体抑制剂尚未进入国内市场。

## 【参考文献】

- [1] zczeklik, Musial, Undas. Reasons for Resistance to Aspirin in Cardiovascular Disease. Journal of the American Heart Association, 2002,106(22):181
- [2] Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ, et al. Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent

implantation in high-risk patients: the multicenter aspirin and ticlopidine trial after intracoronary stenting (MATTIS). Circulation, 1998, 98(20):2126~2132

- [3] CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet, 1996, 348(9038):1329~1339
- [4] Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. Circulation, 2003, 108(14):1682~1687
- [5] Yusuf S, Mehta SR, Zhao F, et al. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. Circulation, 2003, 107(7):966~972
- [6] 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(9281):527~533
- [7] Montalescot G, Barragan P, Wittenberg U, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. N Engl J Med, 2001,344(25):1895~1903

文章编号:1672-3384(2004)-01-0028-04

# 阿尔茨海默氏病临床药物治疗进展

【作者】 耿同超

中日友好医院 (北京 100029)

【中图分类号】 R749.1

【文献标识码】 B

近年来,阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease, AD)的分子基础和病理生理的研究已经取得巨大进步,但是由于AD发病机制错综复杂,尚未获得治疗该病的有效方法。因而临床工作者应该按照循证医学的观点,选择应用相对“成熟”的药物。

## 1 胆碱酯酶抑制剂

能量代谢、血流量变化和病理研究表明,AD患者大脑皮质、海马结构、边缘系统等区域的胆碱能神经

元选择性丢失,功能降低,乙酰胆碱递质缺乏,在AD发病机制中占据重要位置。胆碱酯酶抑制剂可以通过抑制乙酰胆碱的降解,弥补由于递质不足造成的神经功能缺陷。现在被美国食品和药品管理局(FDA)批准使用的胆碱酯酶抑制剂包括他克林(Tacrine)、多奈哌齐(Donepezil)、卡巴拉汀(Rivastigmine)和加兰他敏(Galantamine),在我国还有石杉碱甲(HuperzineA),这类药物的共同特点是小分子,脂溶性,能