

抗血小板药物研究概述^{*}

★ 邓云 叶松 (安徽理工大学医学院药理教研室 淮南 232001)

★ 徐秋萍 (北京中医药大学中药学院药理教研室 北京 100102)

关键词: 抗血小板; 药物; 综述

中图分类号: R 9 文献标识码: A

随着人口老龄化的加剧, 脑血管病, 尤其是缺血性脑血管病越来越成为威胁人类健康的主要疾病之一。缺血性脑血管病的主要发病过程之一是动脉血栓形成, 即脑血栓, 而血小板对血栓形成意义重大。多种证据表明^[1], 脑缺血后血小板被激活。激活后的血小板可发生粘附、聚集、释放等一系列反应, 进一步加重缺血性脑损伤。抗血小板治疗是通过阻止血小板的粘附、聚集、释放, 防止血栓形成, 从而防治中风、心梗等缺血性脑血管病, 因而运用抗血小板药物治疗缺血性脑血管病受到诸多研究者的关注与重视。本文主要从机制入手对抗血小板药物的研究现状作一综述。

1 抑制血小板花生四烯酸代谢的药物

花生四烯酸(AA)是膜磷脂的正常组分, 为血栓素(TXA₂)生物合成的前体。研究表明, TXA₂ 是诱发血栓形成, 引起脑缺血的一种强效血小板聚集促进剂和血管收缩剂, 当血管内皮细胞损伤后, 血小板与胶原纤维发生粘附而被活化, 随后 Ca²⁺ 内流, 膜磷脂酶活化, 从而催化血小板膜磷脂释放 AA。AA 经环氧化酶途径生成不稳定的环内过氧化物, 后者在血小板内经血栓素合成酶的作用生成 TXA₂。

抑制 AA 代谢的药物通过阻断代谢生成 TXA₂ 的中间环节, 从而减少 TXA₂ 的生成及其对血管内皮细胞的损伤。按药物作用环节可分为环氧化酶抑制剂、TXA₂ 合成酶抑制剂、TXA₂/PGH₂ 受体拮抗剂、磷脂酶抑制剂四类。

1.1 环氧化酶抑制剂

1.1.1 阿司匹林 阿司匹林是目前最常用的抗血小板药物, 也是较早应用于缺血性脑卒中二级预防

的药物。一般认为, 在缺血状态下其主要通过作用于花生四烯酸代谢途径, 使环氧化酶活性中心的丝氨酸发生不可逆乙酰化, 阻止 TXA₂ 的合成, 从而抑制血小板的聚集、释放, 阻止血栓形成。

实验证明^[2], 不同剂量的阿司匹林对血小板 TXA₂ 与血管壁内皮细胞 PGI₂ 形成有不同的影响。小剂量(2 mg/kg)即可完全抑制人的血小板 TXA₂ 的合成, 但不抑制 PGI₂ 的合成, 从而抗血小板聚集, 但大剂量(100~200 mg/kg)时血小板 TXA₂ 和 PGI₂ 的合成均被抑制, 有促进血栓形成的可能性。在我国阿司匹林用于脑卒中二级预防推荐剂量为 50~100 mg·d⁻¹。

阿司匹林抗血小板、对抗脑卒中的作用已被大量临床试验所证实。1997 年, 中国急性脑卒中临床试验(CAST)和国际性脑卒中试验(IST)分别对 21 106 和 19 435 例确诊为缺血性脑卒中患者进行了随机临床研究, 结果发现^[3], 患者皆于发病后 48h 内开始服用阿司匹林, 连续服用 2~4 周后, 患者的死亡率及脑卒中复发率均有不同程度的降低。

1.1.2 鱼油制剂 鱼油制剂的主要成分是二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA)。EPA 是维持人体正常生理功能的重要成分, 经代谢生成 TXA₃ 和 PGI₃, 经实验证明 TXA₃ 无促使血小板聚集作用, 而 PGI₃ 可抑制血小板在血管壁上聚集, EPA 能竞争性地与环氧化酶结合, 抑制能促使血小板聚集的 TXA₂ 的合成。DHA 直接作用于血小板膜, 可抑制花生四烯酸转化为 PG 和 TXA₂, 且能在酶的作用下转化为 EPA。动物实验表明^[4], 于动脉

* 基金项目: 安徽省自然科学基金资助项目(070413122); 安徽理工大学硕博基金资助项目(2004YB41)。

腔内成形术前3周开始应用鱼油制剂可降低动脉腔内成形术时及术后血小板的粘附功能,增加血小板膜的流动性,防止早期血栓形成及晚期中膜平滑肌细胞的增殖。

流行病学调查显示,丹麦格陵兰岛上的爱斯基摩人和我国舟山群岛的渔民尽管存在着心脑血管疾病的危险因素,但其发病率却明显低于其他地区,这可能与大量进食海鱼中的多烯脂肪酸有关。

1.2 TXA₂合成酶抑制剂、TXA₂/PGH₂受体拮抗剂及具有双重活性的化合物

当血小板的强激动剂如凝血酶、胶原等作用于血小板时,AA从血小板膜磷脂中游离出来,经环氧化酶生成环内过氧化物(PGG₂、PGH₂),再进一步生成TXA₂。TXA₂与血小板膜上的受体结合引起血小板变形、聚集和释放。研究表明^[5],TXA₂和PGG₂、PGH₂结合到血小板表面的同一受体,应用(H3)-U46619的直接结合实验证明,血小板膜上存在两种TXA₂/PGH₂受体:一种是与血小板变形、蛋白磷酸化有关的高亲和力受体,另一种是与释放有关的低亲和力受体。

目前已研制出一些特异性抑制TXA₂合成酶,而不影响PGI₂合成的抗血小板药,该类药可阻断PG内过氧化物在血小板内转化为TXA₂,保护血管内皮细胞PGI₂,从而避免阿司匹林抑制环氧化酶选择性较差的缺点。由于TXA₂合成酶抑制剂不影响PGI₂的生成,而TXA₂/PGH₂受体拮抗剂能抵消PGH₂的促聚集作用,两者作用互补,因此筛选对TXA₂合成酶和受体具有双重作用的药物意义重大,现已发现了一些活性较好的化合物,如Ridogrel、Ifetroban、CV-4151等。

1.3 磷脂酶抑制剂

消炎痛、肾上腺皮质激素、盐酸阿的平都有抗磷脂酶的作用,但该类药特异性差,体内抗血小板作用尚不明确,因此未能在临床上广泛应用。

2 影响环核苷酸代谢、增加血小板内cAMP含量的药物

血小板内的ATP在腺苷酸环化酶(AC)的催化下生成cAMP,cAMP在磷酸二酯酶(PDE)的作用下代谢成5'-AMP,cAMP通过cAMP依赖蛋白激酶调节血小板功能。血小板聚集本质上是一个Ca²⁺的纤维蛋白原桥连过程,血小板聚集功能受到血小板内的cAMP含量调节,当cAMP含量增加,可以激活蛋白激酶,使蛋白磷酸化;可以兴奋钙泵并抑制Ca²⁺从储库中释放,从而抑制血小板的聚集;

同时胞浆Ca²⁺浓度的降低,可以减少PLC和PLA₂的激活,从而抑制PIP₂水解为IP₃及AA的释放。

腺苷酸环化酶激活剂和选择性血小板磷酸二酯酶抑制剂均可增加血小板内cAMP含量,抑制血小板聚集。前者代表药物为前列环素,后者为双嘧达莫。

2.1 PGI₂

PGI₂是非常重要的cAMP内源性刺激物,能与血小板膜上的特异性受体相互作用,从而激活血小板AC,促进cAMP生成。PGI₂既能抑制磷酸酯酶和环氧化酶,又能使血小板胞浆中游离Ca²⁺保持较低水平,从而抑制血小板聚集。研究认为^[6],PGI₂不仅是活性最强的内源性血小板聚集抑制剂,而且是有效的血管扩张剂。目前,PGI₂的人工合成品已经用于临床,但因化学性质不稳定,作用短暂,使其应用受限。

2.2 双嘧达莫(潘生丁)

双嘧达莫增加血小板cAMP的机制为通过抑制磷酸二酯酶的活性,使cAMP降解减少,浓度升高;还能抑制红细胞和血管内皮对腺苷的摄取和代谢,增强内源性PGI₂及腺苷活性,使血管内皮中腺苷浓度增加,从而激活AC,使cAMP浓度升高,抑制血小板聚集。作为一种较弱的小血小板聚集抑制剂,它很少单独使用,常与阿司匹林联用。

3 作用于血小板膜特异激动剂和受体的药物

3.1 血小板糖蛋白复合物Ⅱb/Ⅲa(GPⅡb/Ⅲa)受体拮抗剂

目前已知GPⅡb/Ⅲa是血浆或组织中许多粘附蛋白如纤维蛋白原(Fg)、纤维结合蛋白(Fn)等的受体,是各种因素所致血小板聚集的最终共同通道。GPⅡb/Ⅲa属于整合素受体大家族,为一种异二聚体细胞表面蛋白质,在细胞粘附中起重要作用。血小板的粘附、活化和聚集最终都依赖于纤维蛋白原与血小板膜蛋白Ⅱb/Ⅲa的结合来实现。与多数整合素不同,此受体的组织分布较窄,仅见于血小板和巨核细胞谱系细胞,以血小板表面最为丰富。

GPⅡb/Ⅲa受体抑制剂通过阻断Fg与GPⅡb/Ⅲa受体的结合而抑制血小板聚集,具有高效性和特异性,具有良好的临床应用前景。目前已有三大类制剂进行了体内外抗血栓作用的研究,包括单克隆抗体、去结合素(蛇毒中提取的多肽)或人工合成的肽类及非肽类小分子物质。其中阿昔单抗(abciximab, reopro)、埃替巴肽(eptifibatide)和替罗非班(tirofiban)3种已被美国FDA批准,以阿昔单抗的临床效果最好。

3.2 腺苷受体拮抗剂

腺苷受体拮抗剂主要抑制二磷酸腺苷(ADP)诱导的血小板聚集,抑制血小板膜蛋白 II b/III a 受体与纤维蛋白原的结合,同时还抑制花生四烯酸、胶原和凝血酶等引起的血小板聚集,对环氧化酶和磷酸二酯酶并无抑制作用。血小板 ADP 受体亚基目前又被称为 P2Y₁₂受体,研究表明^[7],ADP 诱导血小板聚集是通过 P2Y₁受体启动并在 P2Y₁₂受体的协同作用下放大传导信号,诱发 Ca²⁺由胞内储存区释放和胞质 Ca²⁺去除抑制的结果。

3.2.1 噻氯匹啉(ticlopidine) 噻氯匹啉能明显抑制 ADP 诱导的纤维蛋白原与糖蛋白 II b/III a 复合物的结合,抑制 ADP 引起的血小板聚集,对外源性和内源性 ADP 均有效。噻氯匹啉对血小板无直接作用,主要通过体内代谢产物发挥作用,体外无抗血小板活性。其作用机制可能是选择性地抑制 Ca²⁺依赖性纤维蛋白原与其血小板膜表面受体(GP II b/III a 复合物)的结合,致使纤维蛋白原在血小板的相互结合中不能起到桥联作用;同时它能激活血小板 AC、促进 cAMP 的生成,从而抑制血小板聚集;此外该药还能增强红细胞的变形能力和降低血液粘滞度,降低血浆纤维蛋白原的水平。

噻氯匹啉预防缺血性脑卒中的疗效已被多项临床试验所证实,但副作用较多,常见的为消化道反应,以及血小板减少,牙龈出血、皮肤红斑和肝功异常等。

3.2.2 氯吡格雷(clopidogrel) 氯吡格雷是噻氯匹啉的类似物,其活性为后者的 5~10 倍。氯吡格雷可以选择性抑制 ADP 与其血小板膜受体的结合及继发的 ADP 介导的 GP II b/III a 复合物的活化,并可阻断由释放的 ADP 引起的血小板活化的扩增,从而抑制血小板聚集。

3.3 5-HT₂受体拮抗剂

血小板的 5-HT 受体有两类:5-HT₁受体和 5-HT₂受体,分别与 5-HT 的转运及血小板聚集有关。5-HT₂通过位于细胞表面的 5-HT₂受体激活血小板,为血小板的激动剂,可促进动脉血栓的形成。但其激活作用较弱,与其他激动剂合用则有协同作用。

研究报道^[8],此类受体拮抗剂中的依莫帕米(Semopamil)可缩小局灶性脑缺血模型的脑梗塞范围;氟西汀(fluxetine)和马普替林(maprotiline)可改善脑卒中恢复期患者的功能状态;酮舍林(Ketanserin)和沙格雷酯(Sarpogrelate,12)亦可抑制血栓形成等。但目前诸多学者对 5-HT₂受体拮抗剂在急性脑缺血动物模型中的效果仍有争议。

3.4 血小板激活因子(PAF)受体拮抗剂

PAF 受体是目前报道中最强的低分子量血小板激活剂,为血小板激活过程中除 ADP、AA 之外的第三条途径,在人、兔、豚鼠等的血小板上均发现有亲和力很强的结合位点。近年来,对 PAF 受体拮抗剂的研究十分活跃,尤其是对中药提取物的研究较多,因这方面的西药如 Bepafant、Apafant、E-5880 等多存在选择性差的特点。

银杏叶提取物中的许多成分如银杏苦内酯 A、B、C、槲皮素、芦丁、山柰素、水杨梅素等均能有效地抑制 PAF、AA、ADP 诱导的血小板聚集,还能抑制肥大细胞、嗜碱性粒细胞释放组胺,调节细胞内 cAMP 和 Ca²⁺。Brquet 等已证明^[9],银杏中所含银杏苦内酯成分,尤其是苦内酯 B 是一种高效的、高特异性的 PAF 受体拮抗剂,它能特异性地与 PAF 受体结合,从而可以明显抑制血小板聚集。

此外有发现^[10],红花提取物中的杨梅素(Myricetin)和山奈酚(Kaempferol)对胶原、花生四烯酸及 PAF 诱导的血小板聚集有抑制作用,且可抑制 PAF 所致的血小板内游离 Ca²⁺浓度,作用类似于银杏总内酯。

3.5 凝血酶和凝血因子 Xa(FXa)抑制剂

FXa 都是影响血液凝固的重要因子,在止血和血栓形成过程中发挥重要作用,凝血酶是血小板功能最强的刺激素,当血小板形成一个促凝血的表面之后,就产生了高浓度的凝血酶,进一步引起血栓的生成和稳定。

水蛭素及其类似物等抗凝血酶制剂大多为多肽,水蛭素可与凝血酶活性中心的可识别位点牢固结合,并且在活性中心外的新生活区域,两者亦有紧密接触,形成高度稳定的非共价结合复合体。水蛭素等直接的凝血酶抑制剂临床主要用于预防 PTCA 术后冠状动脉再阻塞。其最主要的副作用是出血,尤其是同肝素或其他抗血小板药物共同使用时,出血次数更多。

3.6 钙离子(Ca²⁺)拮抗剂

血小板的聚集、粘附、释放反应均需 Ca²⁺参与。血小板内 Ca²⁺浓度变化,是血小板活化的根本性改变,Ca²⁺浓度改变既可以是细胞外 Ca²⁺内流也可以是细胞内储存 Ca²⁺动员的结果。但是,人类血小板不具有电压依赖性 Ca²⁺通道,因而钙拮抗剂可能通过其他方式影响跨膜 Ca²⁺转运,钙拮抗剂影响细胞内储存 Ca²⁺释放的作用主要通过抑制磷酸二酯酶活性,使细胞内 cAMP 增加所致。体外研究发现^[11],钙拮抗剂可影响某些血小板激活剂的作用,如维拉帕米可选择性抑制肾上腺素所诱导的血小板

活化,而对ADP诱导聚集无效;硝苯地平呈现浓度依赖性地抑制胶原诱导的胞内储存 Ca^{2+} 动员。

4 一氧化氮(NO)供体

NO原不属于抗血小板药物,但它具有类似 PGI_2 的抗血小板和血管扩张剂的特性。研究发现^[12],给予NO的底物L-精氨酸和NO供体如硝酸酯类药物均可减轻组织器官缺血和再灌注损伤,抑制血小板的粘附和聚集,并与溶栓药物协同作用而改善预后。NO的抗血小板效应被认为是不依赖cAMP的,NO的作用除与cGMP有关外,还与 Ca^{2+} 密切相关, Ca^{2+} 从胞内致密管道释放并跨膜转运至胞外形成的 Ca^{2+} 流被认为是血小板激活的先决条件,而cGMP可以抑制 Ca^{2+} 流的形成。

NO对急性脑卒中的作用,大多通过对大鼠永久局灶性缺血模型的研究所证实。研究一致认为,内皮细胞源NO对急性脑缺血有效。急性缺血时脑内NO水平升高,伴有内皮细胞NOS(eNOS)减少,造成血管痉挛、血栓形成;早期血管内给予NO供体可减轻脑损伤,而急性缺血时给予非特异性NOS抑制剂可通过降低局部脑血流而使脑组织缺血损伤加重。另外采用基因敲除技术发现^[13],缺乏eNOS的大鼠缺血性损伤较为严重,而缺乏nNOS的大鼠缺血性损伤比预期的要轻,这可能与神经元源性NO参与了谷氨酸介导的神经毒有关。

5 其它抗血小板药物

血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、蛇毒药物、蚓激酶(lumbrokinase)、血栓调节素等亦具有抗血小板效应。

综上所述,血小板的活化、聚集、释放等激活过程与缺血性脑血管病的病理生理机制关系密切,抗血小板药物对缺血性脑卒中、血管性痴呆的防治是从多种机制,作用于不同靶点而发挥作用的,其价值已为大量的临床试验所证实。相信随着对血小板激活机制的深入研究,以及对抗血小板药物活性的深

入了解,将会有越来越多的毒副作用小、药效强、选择性好的新型抗血小板药物被开发和利用。

参考文献

- [1] Bedar MM, Gross CE. Antiplatelet therapy in acute cerebral ischemia [J]. Stroke, 1999, 30(4): 8878~893
- [2] Tijssen JGP. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid, with and without dipyridamole. A review of clinical trial results [J]. Neurology, 1998, S1(Suppl 3): S15
- [3] He J, Whelton PK, Vu B, et al. Aspirin and risk of hemorrhagic: a metaanalysis of randomized controlled trials [J]. JAMA, 1998, 280(22): 1930
- [4] Holub BJ, Bakker DJ, Skeaff CM. Alterations in molecular species of cholesterol esters formed via plasma lecithin-cholesterol acyltransferase in human subjects consuming fish oil [J]. Atherosclerosis, 1987, 66(18~2): 11
- [5] Morinelli TA, Niewiarowski S, Daniel JL, et al. Receptor-mediated effects of a PGH_2 analogue (U 46619) on human platelets [J]. Am J Physiol, 1987, 253: H10358~H1043
- [6] Bath PM, Bath FJ. Prostacyclin and analogues for acute ischemic stroke [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2000(2): CD000177
- [7] 陆雷, 吴建波, 张怀勤. 心血管疾病抗血栓的新靶点— P2Y_{12} 受体 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2006, 14(11): 8478~849
- [8] Dam M, Tonin P, de Boni A, et al. Effects of fluoxetine and maprotiline on functional recovery in poststroke hemiplegic patients undergoing rehabilitation therapy [J]. Stroke, 1996, 27(7): 1211
- [9] Braquet P, Touqui L, Shen TY, et al. Perspectives in platelet activating factor research [J]. Pharmacol Rev, 1987, 39(2): 97
- [10] 陈文梅, 金鸣, 吴伟等. 红花黄酮成分抑制血小板激活因子介导的血小板活化作用 [J]. 药学报, 2001, 36(12): 8818~885
- [11] Hjendahl P, Wall NH. Calcium antagonist treatment: sympathetic activity and platelet function [J]. Eur Heart J. 1997, 18(Suppl A): A36
- [12] Chazalen FA, Francischetti IM, Gombarovits ME, et al. Arch Biochem Biophys, 1997, 339(2): 3628~367
- [13] Naruri K, Montecot C, Springhetti V, et al. The selective inhibitor of neuronal nitric oxide synthase, 7-nitroindazole, reduces the delayed neuronal damage due to forebrain ischemia in rats [J]. Stroke, 1998, 29: 1248~1253

(收稿日期: 2007-07-11)

新专栏征稿

《江西中医学院学报》(双月刊)以下重点栏目面向全国征稿:

● **百家争鸣** 旨在打破中医学学术界的沉闷局面,对中医药事业发展的重大问题展开讨论争鸣。争鸣要求坚持良好的学术道德,敢说真话,敢亮观点。争鸣的主要内容有:中医教育反思、中医科研走向、中医发展前景、中西医结合前景、新时期中医的生存模式等。

● **中医文化研究** 主要反映中医与古代哲学、古代社会政治经济、人文地理等文化形态的研究成果以及五运六气研究、生命学说研究的最新动态。

● **道教医学研究** 包括道教医药文献研究、道教医药人物研究、道教医药史研究、道教医学理论研究、道教医学方药研究、道教医学养生研究等,要求观点正确,不违背国家宗教政策。

欢迎广大作者踊跃投稿。