

文章编号: 1001-6325(2023)01-0183-05

短篇综述

抗血栓形成药物的研究进展

张杰^{1,2}, 麻旭州^{1,2}, 李慧慧^{1,2}, 王淼^{1,2*}

1. 浙江师范大学 化学与生命科学学院, 浙江 金华 321000; 2. 中国医学科学院 北京协和医学院
国家心血管病中心 阜外医院 心血管疾病国家重点实验室, 北京 100037

摘要: 血栓形成是动脉粥样硬化性心血管疾病患者急性表征(心肌梗死, 卒中)的主要直接诱因。在全球范围内, 血栓栓塞性疾病的发病率近年来有所增加, 患者病死率也随之增加。目前, 针对血栓栓塞性疾病, 已经发展了几种靶向给药策略, 其中包括抗血小板药物和抗凝血药物, 随着抗血栓形成药物的研究进展, 治疗血栓导致的心血管疾病为患者带来了巨大的潜在效益。

关键词: 血栓; 药物; 抗血小板; 抗凝血

中图分类号: R364.1+5 文献标志码: A

DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2023.01.0183

Research progress of antithrombotic drugs

ZHANG Jie^{1,2}, MA Xuzhou^{1,2}, LI Huihui^{1,2}, WANG Miao^{1,2*}

1. College of Chemistry and Life Sciences, Zhejiang Normal University, Jinhua 321000; 2. State Key Laboratory of
Cardiovascular Disease, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Diseases, CAMS & PUMC, Beijing 100037, China

Abstract: Thrombosis is the main direct cause of acute manifestations of atherosclerotic cardiovascular disease (myocardial infarction, stroke). Globally, the incidence of thromboembolic diseases has increased in recent years, accompanied by an increase in patient mortality. Currently, several targeted drug delivery strategies have been developed for thromboembolic diseases, including antiplatelet drugs and anticoagulant drugs. With the development of antithrombotic drugs, the treatment of cardiovascular diseases caused by thrombus shows significant potential benefit for patients.

Key words: thrombus; drugs; antiplatelet; anticoagulant

流行病学研究显示血管栓塞性疾病是造成人类死亡的主要原因之一, 包括引起缺血性心脏病及缺血性卒中的动脉血栓和引起深静脉血栓及肺栓塞等的静脉血栓^[1]。根据 2020 年中国心血管健康与疾病报告推算, 中国现有卒中患者 1 300 万, 冠心病患者 1 139 万, 并且其患病率及病死率仍具有上升趋势^[2], 预防和治疗血栓栓塞性疾病将成为全球范

围内更为重要的医疗保健问题, 因此, 研发新的血栓治疗靶点和研发安全、有效、便捷的抗血栓药物具有重要的临床研究意义。

1 血栓的形成

生理性止血包括局部的血管收缩、血小板血栓形成和血液凝固三个过程, 是血管内皮、血小板、凝

收稿日期: 2021-09-13 修回日期: 2022-02-08

基金项目: 国家重点研发计划(2020YFC2008000); 中国医学科学院医学与健康技术创新工程(2017-I2M-1-008, 2016-I2M-1-003)

* 通信作者 (corresponding author): wangmiao_frank@aliyun.com

血因子、抗凝因子和纤溶因子等之间相互作用的结果,当其发生功能紊乱时,可在血管或者心腔内发生异常的凝固形成血栓栓子,根据血栓形成部位的不同分为动脉血栓和静脉血栓。动脉血栓形成的主要触发因素是动脉粥样硬化斑块破裂后血小板迅速黏附在血管壁上,并发生血小板的激活、聚集和凝血级联反应,最终导致动脉血栓的形成^[3],由于动脉血栓富含血小板,所以也被称为白血栓(white clots);静脉血栓形成主要包括血管壁、血流动力学的改变,遗传(基因突变)、环境(感染、肿瘤疾病、手术等)等^[4]因素,它们最终促进凝血级联反应导致血栓的形成,由于静脉血栓形成过程中,大量红细胞存在于纤维蛋白多聚体中使得血栓显红色,所以也叫红血栓(red thrombus)。

2 抗血栓形成药物的分类

根据血栓形成机制及血栓构成成分,抗血栓形成药物主要分为抗血小板药和抗凝血药。

2.1 抗血小板药物

抗血小板药物主要是抑制血小板的激活、黏附和聚集(图1),用于动脉血栓形成的预防和急性治疗。

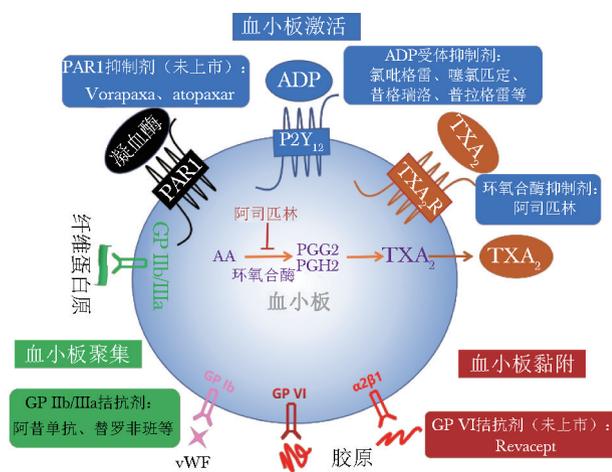
以氯吡格雷(Clopidogrel)、噻氯匹定(Ticlopidine)、替格瑞洛(Ticagrelor)、普拉格雷(Pragrelor)等为代表的二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)受体(P2Y₁₂)拮抗剂,能抑制ADP与血小板P2Y₁₂受体结合引起的血小板激活,被广泛用于急性冠脉综合征和冠状动脉介入治疗^[5-8]。

第三代抗血小板药物阿昔单抗(Abciximab)、依替巴肽(Eptifibatide)、替罗非班(Tirofiban)、拉米非班(Lamifiban)与血小板膜糖蛋白IIb/IIIa(platelet membrane glycoprotein, GP IIb/IIIa)结合,竞争性抑制纤维蛋白原、纤连蛋白等与GP IIb/IIIa结合导致的小血小板聚集,从而抑制血栓形成,这类药物主要用于心肌梗死、卒中的防治,也同样用于急性冠脉综合征和冠状动脉介入治疗^[7]。

目前已上市的抗血小板药物主要是通过抑制血小板的激活和聚集功能达到抗血栓的目的,但存在增加出血风险的不良反应。

2.2 抗凝血药物

抗凝药物是预防和治疗静脉血栓的基石,因为

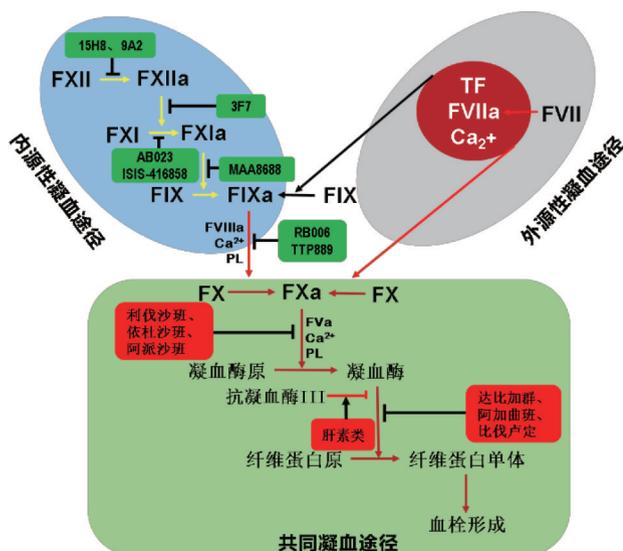


Thromboxane A₂(TXA₂): 血栓素 A₂

图1 抗血小板药物靶点

Fig 1 Targets for the antiplatelet drugs

抗凝药物可减弱静脉血栓中纤维蛋白的形成。抗凝药物也是预防心房颤患者中风的主要治疗方法^[1]。抗凝血药物主要通过直接或间接抑制凝血酶(thrombin)的形成或活性从而抑制血栓形成(图2),这类药物可简单分为直接凝血酶抑制剂和间接凝血酶抑制剂,主要用于静脉血栓和手术相关血栓并发症的防治。前者主要包括达比加群酯(Dabigatran)、阿加曲班(Agatroban)和比伐卢定(Bivalud-



Factor XII(FXII): 凝血因子XII; Factor XI(FXI): 凝血因子XI; Tissue factor(TF): 组织因子; Factor VIIa(FVIIa): 激活的凝血因子VII; Factor X(FX): 凝血因子X

图2 抗凝血药物靶点

Fig 2 Targets for the anticoagulant drugs

ine)等,后者主要包括利伐沙班(Rivaroxaban)、阿哌沙班(Apixaban)和依度沙班(Edoxaban)等。

3 抗血栓形成药物研究进展

目前已有较多的抗血栓药被广泛应用于血栓栓塞性疾病,临床疗效也已得到了充分的证实,个体差异、半衰期等得到了较好的解决,但是依然存在出血风险增加的缺点^[8],因此,安全、有效、使用方便的抗血栓药物研发仍极具重要意义。

现阶段已有不少出血风险极低的抗血栓药物靶点得到验证,相关抗血栓药物也进入临床实验阶段(表1),并有望进一步通过考验推向市场。

3.1 抗血小板药物研究进展

目前尚没有抗血小板黏附的抗血栓药物上市,但目前首个抑制血小板黏附的药物—Revacept在2019年已进入临床Ⅱ期实验^[9]。Revacept是一种可溶性融合蛋白二聚体,由血小板糖蛋白Ⅵ(GPⅥ)受体和人类Fc-片段的胞外结构域组成。Revacept与动脉粥样硬化斑块或血管损伤部位的胶原蛋白结合,防止循环中的血小板黏附于暴露的胶原,抑制血栓的形成,而不损害血小板本身的活性。2021年3月底Revacept的临床Ⅱ期研究结果中表明:Revacept没有减少缺血性心脏病患者经皮冠状动脉介入治疗中的心肌损伤,但降低了胶原诱导的血小板聚集,且不增加患者出血风险^[10]。

凝血酶通过与血小板表面蛋白酶激活受体1(platelet surface protease activated receptor 1, PAR1)结合促进血小板的激活,是抗血小板治疗的新靶点。两种PAR1拮抗剂Atopaxar和Vorapaxar,目前已进行临床Ⅱ期试验。临床试验表明Atopaxar能显著性减少急性冠状动脉综合症患者早期的心肌缺血,而不增加出血风险^[11-12];同样,在TRA 2P-TIMI 50试

验中表明Vorapaxar降低了动脉粥样硬化患者心血管死亡或缺血性事件的风险但增加了出血的风险^[13]。Vorapaxar作为单一抗血小板治疗的疗效尚不清楚。尽管vorapaxar得到了批准,但却没有被使用,大概是因为担心出血,而Atopaxar虽然在多个Ⅱ期临床试验中进行了测试,但是其发展被叫停,部分原因是对于肝脏有毒性^[7, 14-17]。

3.2 抗凝血药物研究进展

凝血过程主要分为3个途径:内源性凝血途径、外源性凝血途径和共同凝血途径(图2)。目前,新型口服抗凝药发展迅速,应用广泛,但其的作用靶点是针对凝血级联反应共同凝血通路,依旧存在着增加出血风险的不良反应。以内源性凝血途径中的FIX(a)、FXI(a)、FXII(a)为抗血栓药物的靶点成为了一种安全有效的选择^[18-19]。

FIX激活后形成FIXa可与血小板结合促进血小板的激活和在血小板表面形成FIXa/VIIIa复合物,进而促FX和凝血酶激活,导致血栓的形成。因此, FIX已成为抗血栓药物的新靶点。以FIX为靶点的抗血栓药物包括FIXa活性位点阻断抑制剂、单克隆抗体、口服抑制剂和RNA适配体。其中, FIXa单克隆抗体(SB249417)已进入临床Ⅰ期试验^[20]; FIXa的口服抑制剂(TTP889)和RNA适配体(RB006)已进入了临床Ⅱ期实验,前期结果表明,抑制FIXa不增加患者出血风险,但是药物的安全性、有效有待进一步公布^[21];同时, FIXa活性位点阻断抑制剂已经用于几个不能接受肝素抗凝的体外循环患者中,为针对FIX靶点抗血栓药物的开发带来了希望。

目前, FXI、FXII已成为抗血栓药物研发的热门靶点,与其相关的抗凝药物主要包括反义核苷酸(ISIS-416858和FXII ASO)和单克隆抗体(MAA8688、AB023和3F7、15H8、9A2)。

表1 抗血栓形成药物的试验进展

Table 1 Investigating progress of antithrombotic drugs

药物类型	药物类别	药物名称	给药方式	作用机制	发展阶段
抗血小板药物	血小板 GPVI 抑制剂	Revacept	静脉注射	抑制胶原诱导的血小板聚集	临床Ⅱ期
	血小板表面蛋白酶激活受体1拮抗剂	Atopaxar	口服	抑制凝血酶与PAR1结合激活血小板	临床Ⅱ期
抗凝血药物	内源性凝血抑制剂	SB 249417;	皮下,静脉注射,	上游凝血因子抑制剂FIX, FXI和FXII	临床Ⅰ期/Ⅱ期
		TTP 889	口服		

FXI的反义核苷酸 ISIS-416858 能减少甚至阻断体内 FXI的合成,抑制凝血反应产生抗血栓的效果。MAA8688、AB023 为 FXI(a)的单克隆抗体可以直接抑制 FXI(a)的活性,抑制凝血级联反应,从而抑制血栓的形成^[19]。

4 抗血栓药物的市场份额

尽管目前抗血栓药物竞争激烈且相当饱和,但全球抗血栓药物市场仍具有良好的增长前景。至2017年为止,抗血栓药物在全球销售总额为338亿美元(图3)。

非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药是迄今为止最大的抗血栓药物类别,2017 年的销售额为 172 亿美元,其中利伐沙班以 76 亿美元的全球销售额引领着该药物类别的市场;阿哌沙班销售额为 69 亿美元;而达比加群和依度沙班的销售额分别为 20 亿美元和 5 亿 7 100 万美元。预计非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药的市场会继续增长,因为相对于维生素 K 拮抗剂,它有着更高的安全性,无需常规检测和逆转药剂,这种增长主要由新诊断的患者驱动的,而不是从其他抗凝药物转向的患者。由于非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药没有被批准用于急性冠脉综合征的治疗,并且相较于华法林价格方面更贵,因此并不会从抗血小板药物中夺取市场份额。抗血小板药物占总市场份额的第二,为 85 亿美元;肝素主要用于短期预防,并且非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药减少了使用肝素的患者的数量,但肝素仍然占据 51 亿美元抗血栓药物的市场^[22]。

参考文献:

- [1] Mackman N, Bergmeier W, Stouffer GA, et al. Therapeutic strategies for thrombosis: new targets and approaches[J]. Nat Rev Drug Discov, 2020, 19: 333-352.
- [2]《中国心血管疾病与报告 2020》编写组.《中国心血管疾病与健康》要点解读[J]. 中国心血管杂志, 2021, 26: 209-218.
- [3] Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990—2019: update from the GBD 2019 Study[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76: 2982-3021.

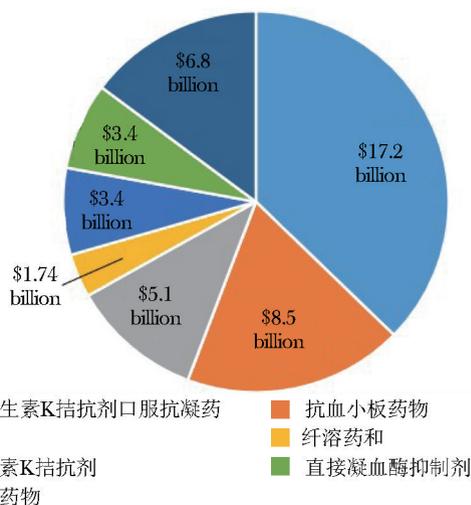


图3 不同类型的抗血栓形成药物所占市场份额

Fig 3 Market share of different antithrombotic drugs

5 问题与展望

虽然尚未有既能充分防治血栓性疾病又不增加出血风险的抗血栓药物上市,但相关靶点和药物的研究一直都在取得新的进展。

新型抗血栓药物的发现依赖血栓形成的分子信号传导、相互作用等基础研究,为药物靶点的发现和药物设计提供扎实的根基。建立新疗法的主要挑战包括证明新药物与已批准药物相比的优劣性,相关实验的成本,以及为患者选择最合适且风险最小的药物。尽管有着这些挑战,但新一代的抗血栓药物仍具有巨大的前景,并且这些正在进行临床试验的新药的结果也令人期待。

- [4] Badimon L, Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture[J]. J Intern Med, 2014, 276: 618-632.
- [5] Thompson AE. Deep vein thrombosis[J]. JAMA, 2015, 313: 2090-2090.
- [6] Baqi Y, Muller CE. Antithrombotic P2Y12 receptor antagonists: recent developments in drug discovery[J]. Drug Discov Today, 2019, 24: 325-333.
- [7] Zwart B, Parker WAE, Storey RF. New antithrombotic drugs in acute coronary syndrome[J]. J Clin Med, 2020,

- 9; 2059-2077.
- [8] Capodanno D, Angiolillo DJ. Antithrombotic therapy for atherosclerotic cardiovascular disease risk mitigation in patients with coronary artery disease and diabetes mellitus [J]. *Circulation*, 2020, 142: 2172-2188.
- [9] Patrono CM, Baigent C, Collet J, *et al.* Antiplatelet agents for the treatment and prevention of coronary atherosclerosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70: 1760-1776.
- [10] Barra ME, Fanikos J, Connors JM, *et al.* Evaluation of dose-reduced direct oral anticoagulant therapy [J]. *Am J Med*, 2016, 129: 1198-1204.
- [11] Warkentin TE, Pai M, and Linkins LA. Direct oral anticoagulants for treatment of HIT: update of Hamilton experience and literature review [J]. *Blood*, 2017, 130: 1104-1113.
- [12] Schüpke S, Hein-Rothweiler S, Mayer K, *et al.* Revacept, a novel inhibitor of platelet adhesion, in patients undergoing elective pci-design and rationale of the randomized isar-plaster trial [J]. *Thromb Haemost*, 2019, 119: 1539-1545.
- [13] Mayer K, Hein-Rothweiler R, Schüpke S, *et al.* Efficacy and safety of revacept, a novel lesion-directed competitive antagonist to platelet glycoprotein vi, in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention for stable ischemic heart disease: the randomized, double-blind, placebo-controlled isar-plaster phase 2 trial [J]. *JAMA Cardiol*, 2021, 6: 753-761.
- [14] Mackman N, Bergmeier W, Stouffer GA, *et al.* Therapeutic strategies for thrombosis: new targets and approaches [J]. *Nat Rev Drug Discov* 2020, 19: 333-352.
- [15] Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, *et al.* Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366: 1404-1413.
- [16] Suehiro E, Fujiyama Y, Kiyohira M, *et al.* Risk of deterioration of geriatric traumatic brain injury in patients treated with antithrombotic drugs [J]. *World Neurosurg*, 2019, 127: e1221-e1227.
- [17] Weitz JI, Chan NC. Novel antithrombotic strategies for treatment of venous thromboembolism [J]. *Blood*, 2020, 135: 351-359.
- [18] Lorentz CU, Verboort NG, Wallisch M, *et al.* Contact activation inhibitor and factor XI antibody, ab023, produces safe, dose-dependent anticoagulation in a phase I first-in-human trial [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39: 799-809.
- [19] Koch AW, Schiering N, Melkko S, *et al.* MAA868, a novel FXI antibody with a unique binding mode, shows durable effects on markers of anticoagulation in humans [J]. *Blood*, 2019, 133: 1507-1516.
- [20] Pireaux V, Tassignon J, Demoulin S, *et al.* Anticoagulation with an inhibitor of factors XIa and XIIa during cardiopulmonary bypass [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74: 2178-2189.
- [21] Bauml M, Hilgendorf I. Future antithrombotic therapies in cardiology [J]. *Hamostaseologie*, 2018, 38: 236-239.
- [22] Bielecki S, Lee D, Hamad B. The market for oral anticoagulants [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17: 617-618.