

# 血小板膜糖蛋白 IIb/IIIa 拮抗剂—新型的抗血小板药

杨 威 夏斌赞<sup>①</sup>

(湖南医科大学附属第二医院老年病学研究室, 长沙 410011)

**摘要** 血小板膜糖蛋白 IIb/IIIa 拮抗剂有特异、高效抗血小板聚集作用, 在治疗冠心病方面很有潜力。有一些类别在临床试验评价阶段取得了积极结果, 其中 C7E3 已被联邦食品药品管理局批准用于临床。

**关键词** 血小板膜糖蛋白 IIb/IIIa 拮抗剂; 抗血小板; 冠心病

血小板聚集是冠心病发病的重要病理基础之一, 冠状动脉内血栓形成更是不稳定型心绞痛、急性心肌梗塞(acute myocardial infarction, AMI)和冠状动脉成形术(PTCA)后再狭窄的重要因素。因此, 抗血小板药在冠心病治疗中有重要意义。阿斯匹林在 ISIS-Ⅱ 试验(second international study of infarct survival)中被证实能提高 AMI 患者生存率<sup>[1]</sup>, 已在临床广泛应用。但它只能阻断血栓烷素 A<sub>2</sub>(thromboxane A<sub>2</sub>, TXA<sub>2</sub>)的合成, 而对遗传性假血友病因子(von Willebrand factor, VWF)、纤维结合蛋白和 ADP 等引起的血小板聚集无抑制作用。Ticlopidine 抗血小板作用强于阿斯匹林, 已用于临床<sup>[2]</sup>, 但粒细胞减少等严重副作用使其应用很受限。潘生丁单用则未被证实有抗血栓形成作用<sup>[3]</sup>。寻找新型高效、完全的抗血小板药成为重要课题。近来, 针对血小板膜糖蛋白 IIb/IIIa 受体拮抗剂作为血小板聚集终末共同途径的阻断剂成为研究热点。本文对其综述如下。

## 1 血小板膜糖蛋白 IIb/IIIa 的作用

糖蛋白(glycoprotein, GP) IIb/IIIa 受体是由两个亚单位组成的属整合素(integrin)家族的粘附分子, 广泛分布在血小板膜上。血小板被激活剂(ADP、凝血酶、花生四烯酸等)激活后, 该分子构型发生变化, 能与含 RGD 序列(Arg-Gly-Asp)的配体结合。血浆中含量丰富的纤维蛋白原(fibrinogen, Fg)是主要的配体, 它通过分子上 6 个结合位点与活化血小板上的 GP IIb/IIIa 结合。与同一个 Fg 分子连接的两个血小板间就形成桥

链相连, 血小板因此聚集成团。这个过程重复进行就形成血小板血栓。此外, VWF 纤维连接蛋白, Vitronectin 等也可作配体与 GP IIb/IIIa 结合<sup>[4]</sup>, 在高切变率状态下引起血小板聚集<sup>[5]</sup>。

由于 GP IIb/IIIa 整合素受体的表达是血小板聚集的终末共同途径, 糖蛋白 IIb/IIIa 受体拮抗剂(GP IIb/IIIa receptor antagonist, GPRA)理论上应能阻断 Fg 与 GP IIb/IIIa 受体的结合, 消除血栓形成。

目前存在三类有潜力的治疗性血小板膜糖蛋白 IIb/IIIa 受体拮抗剂: Disintegrins、鼠抗体 C7E3 和合成类。

## 2 Disintegrins

Disintegrins 是从蝰科蛇毒中分离出的多种多肽, 均含有 RGD 序列, 通过与 GP IIb/IIIa 结合, 阻碍 Fg、VWF 等配体与该受体结合, 从而抑制血小板聚集。从斑点竹叶青蛇毒中分离得到的 Trigramin 被研究得最多, 它为含 RGD 的单链多肽, 通过竞争性抑制 Fg 与 GP IIb/IIIa 受体的结合而抑制血小板聚集, 半衰期短, 作用有可逆性。Bitistatin<sup>[6]</sup>和 Kistrin<sup>[7]</sup>已作为抗血栓剂用于动物试验或临床试验。但大多数 Disintegrins 有短暂性血小板减少、高度抗原性(引起自身免疫反应)等副作用, 并对 GP IIb/IIIa 特异性不高, 可阻断多种整合素受体, 带来多重副作用, 使临床应用受到限制。来自小响尾蛇毒的 Barbourin 则不同, 它的分子结合上 KGD 序列(Lys-Gly-Asp)取代了 RGD 序列<sup>[4]</sup>, 对 GP IIb/IIIa 有高度特异性而不与其他整合素分子结合, 减少了副作用。Barbourin 的结构帮助人们设计出新结构的 GPRA(见下文)。

## 3 鼠抗体 C7E3

1985 年, Collier 等<sup>[9]</sup>首次得到一种针对 GP IIb/IIIa 的鼠源性克隆抗体, 命名为 C7E3 或 abciximab, 对 GP IIb/IIIa 有绝对特异性和高度亲和力。Collier 用胃蛋白酶去掉 Fc 段, 得到抗原性较小的有双价抗体活性的 F(ab')<sub>2</sub> 段。又有人用酶水解法得到 Fab 段。近来的

① 湖南医科大学湘雅医院心内科, 长沙 410078

人一鼠嵌合单克隆抗体(即把鼠抗体的可变区连接到人抗体的恒定区片段上)的抗原性更为降低。

最初在犬模型的研究中表明静注 C7E3 能预防  $\gamma$ -tPA 溶栓后的冠状动脉再闭塞<sup>[10,11]</sup>。佛佛等灵长目动物试验也取得了积极成果<sup>[12]</sup>。Gold 等<sup>[13]</sup>对 16 例静息时有胸痛的不稳定型心绞痛患者给予 C7E3F(ab')<sub>2</sub>, 剂量达 0.20 mg/kg 时, 出血时间超过 30 min, 停药 24 h 恢复正常, 未再发生缺血和胸痛。借助放射性同位素标记抗体来计算, 脾脏内和循环血小板上有 87% 的 GP IIb/IIIa 受体在剂量 0.20 mg/kg 时被封闭, 12 h 后这些受体才逐渐恢复。结果证实 C7E3 疗效优于“阿斯匹林+肝素”疗法。Simoons 对 69 例难治性不稳定型心绞痛病人进行随机、安慰剂对照试验<sup>[14]</sup>, 表明 C7E3Fab 能明显降低心肌梗塞, 急诊冠状动脉重建术或搭桥术和新近发生心绞痛的发生率。

EPIC (The evaluation of the 7E3 for the prevention of ischemic complications) 研究是一项前瞻性双盲法第三阶段的试验<sup>[15]</sup>, 对行 PTCA 有并发症倾向的高危病人观察了 C7E3Fab (嵌合抗体) 的疗效。对 560 个中心的 2 099 例病人都给予“阿斯匹林+肝素”, 另外在术前 10 min 分成三组, 分别给予安慰剂静注后静滴, C7E3Fab 静注后安慰剂静滴, C7E3Fab 静注后静滴。静滴持续 12 h, 试验终点为死亡, 非致命性心肌梗塞、未预期的冠状动脉搭桥术, 再次 PTCA, 支架置入或主动脉内气囊反搏等。与安慰剂组比较, C7E3Fab 静注后静滴组使终点事件减少 35% (12.8% 比 8.3%),  $P=0.08$ , 差异有高度统计学意义, 而 C7E3Fab 单独静注组仅减少 10%, 且差异无统计学意义。

EPIC 研究结果有力地证实: ① GPRA 在预防血小板血栓上比阿斯匹林更有效; ② 血小板依赖性血栓形成对 PTCA 术后缺血并发症的发生有重要作用。有鉴于此, 联邦食品药品管理署批准了 C7E3Fab (abciximab, Reopro) 用于行 PTCA 的病人。

EPIC 研究中使用 C7E3Fab 的病人有 65% 产生人抗鼠抗体, 但无过敏反应或变态反应发生。C7E3Fab 静注后静滴组的明显出血发生率为 14%, 单独静注组为 11%, 安慰剂组为 7% ( $P=0.01$ , 安慰剂组与前两组比较)。目前使用 C7E3 治疗时对出血时间的延长与出血事件的相关性已有疑问, 探索有价值的预测出血事件的临床监测指标成为重要课题。

## 4 合成类 GP IIb/IIIa 受体拮抗剂

### 4.1 肽类

肽类血小板膜糖蛋白 IIb/IIIa 受体拮抗剂系仿照

disintegrin barbourin 的分子结构而合成。与大多数 disintegrin 比较有两点不同, 一是增加二硫键而成环状肽类; 二是以 RGD 序列 (Lys-Gly-Asp) 取代了 KGD 序列。DMP728 在犬试验中被证实对 GP IIb/IIIa 有高度亲和力和特异性, 抗血小板作用有高效性和可逆性<sup>[16]</sup>。Integrelin 在第一阶段评价其药动学特点和安全性性的临床试验中被表明其抗血小板作用有快速可逆性<sup>[17]</sup>, 这对治疗不稳定事件很有意义。Nicolini<sup>[18]</sup>在犬试验中表明小剂量联用  $\gamma$ -hirudin (水蛭素) 等凝血酶抑制剂和 integrelin 能更有效地降低血管再闭塞率。IMPACT<sup>[19]</sup>为双盲法、安慰剂对照的第二阶段临床试验, 结果提示 Integrelin 能有效减少 PTCA 术后并发症而不伴有严重出血的增加 (虽然轻微出血发生率高于对照组), 并进一步证明了血小板膜糖蛋白 IIb/IIIa 受体拮抗剂在提高 PTCA 安全性方面优于阿斯匹林和肝素。合成肽类 GPRA 较 C7E3 有些优点, 如缩短出血时间、作用可逆性和无抗原性。且 C7E3 只能静脉给药, 限于急性血栓形成的情况, 而肽类 GPRA 的 RPR11073, DMP757 和 DMP728 等已在动物试验中被证实口服有抗血栓形成作用<sup>[20-22]</sup>, 可能是有希望的预防治疗药。

### 4.2 非肽类

其中 MK-383 (trifofiban) 和 RO 44-9883 (lamifiban) 已在临床试验中用于不稳定型心绞痛、心肌梗塞和行 PTCA 的病人<sup>[23,24]</sup>。口服有活性的糖酯类前体药 SC-54684A (xemlofiban) 也在进行第一、二阶段的试验<sup>[25,26]</sup>。非肽类合成 GPRA 的发展已更接近于安全、有效和可逆的抗血小板药。

## 参考文献

- ISIS- I (Second international study of infarct survival) collaborative group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 Cases of suspected acute myocardial infarction; ISIS- I. *Lancet* Ltd, 1988, 8 607: 349.
- White CW, Chaitman B, Lassar TA, et al. Antiplatelet agents are effective in reducing the immediate complications of PTCA: result from the ticlopidine multicenter trial. *Circulation*, 1987, 76(Suppl IV): IV~400.
- Frishman WF. Current cardiovascular drugs. 2nd ed. Philadelphia: *Current Medicine*, 1995; 73.
- Bennett JS. Mechanisms of platelet adhesion and aggregation: an update. *Hosp Pract (off Ed)*, 1992, 27: 124~138.
- Ikeda Y, Handa M, Kawanok, et al. The role of von Willebrand factor and fibrinogen in platelet aggregation

- under vary shear stress. *J Clin Invest*, 1991, **87**: 1 234~240.
- 6 Mellot MJ, Polokoff MA, Bencen GH, et al. Effects of bitistafin, a snake venom peptide and platelet fibrinogen receptor antagonist in a canine model of thrombolysis and reocclusion (Abstract). *Circulation*, 1989, **80** (Suppl **I**): 216.
  - 7 Yasuda T, Gold HF, Leinbach RC, et al. Kistrin, a polypeptide GP **I b/III a** receptor antagonist, enhances and sustains coronary arterial thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator in a canine preparation. *Circulation*, 1991, **83**: 1 038~047.
  - 8 Scarborough RM, Rose JW, Hsu MA, et al. Barbourin, a GP **I b/III a**-specific integrin antagonist from the venom of *Sistrurus m. barbouri*. *J Biol Chem*, 1991, **266**: 9 359.
  - 9 Collier BS. A new murine monoclonal antibody reports and activation dependent change in the conformation and / or microenvironment of the glycoprotein **I b/III a** complex. *J Clin Invest*, 1985, **76**: 101~108.
  - 10 Gold HK, Collier BS, Yasuda T, et al. Rapid and sustained coronary artery recanalization with combined bolus injection of recombinant tissue-type plasminogen activator and monoclonal antiplatelet GP **I b/III a** antibody in a canine preparation. *Circulation*, 1988, **77**: 670~676.
  - 11 Mickelson JK, Simpson PJ, Cronin M, et al. Antiplatelet antibody [7E3F(ab')<sub>2</sub>] prevents rethrombosis after recombinant tissue-type plasminogen activator-induced coronary artery thrombolysis in a canine model. *Circulation*, 1990, **81**: 617~627.
  - 12 Hanson SR, Parti FI, Ruggeri ZM, et al. Effects of monoclonal antibodies against the platelet glycoprotein **I b/III a** on thrombosis and hemostasis in the baboon. *J Clin Invest*, 1988, **81**: 149~158.
  - 13 Gold HK, Gimpl LW, Yasuda T, et al. Pharmacodynamic study of F(sb')<sub>2</sub> fragments of murine monoclonal antibody 7E3 direct against human platelet glycoprotein **I b/III a** in patients with unstable angina pectoris. *J Clin Invest*, 1990, **86**: 651~659.
  - 14 Simoons ML, deBoer MJ, Van den Brand MJB, et al. Randomized trial of GP **I b/III a** platelet receptor blocker in refractory unstable angina. *Circulation*, 1994, **89**: 596~603.
  - 15 EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein **I b/III a** receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med*, 1994, **330**: 956~961.
  - 16 Mousa SA, Bozarth JM, Forsy MS, et al. Antiplatelet and antithrombotic efficacy of DMP728, a novel platelet GP **I b/III a** receptor antagonist. *Circulation*, 1994, **89**: 3~12.
  - 17 Charo IF, Scarborough RM, duMee CP, et al. Pharmacodynamics of the GP **I b/III a** antagonist, integrilin, phase I clinical studies in normal healthy volunteers (abstract). *Circulation*, 1994, **89**: 260.
  - 18 Nicolini FA, Lee P, Bios G, et al. Combination of platelet fibrinogen receptor antagonist and direct thrombin inhibitor at low doses markedly improves thrombolysis. *Circulation*, 1994, **89**: 1 802~809.
  - 19 Tchong JE, Kleiman NS, Harrington RA, et al. Outcome of patients treated with the GP **I b/III a** inhibitor integrilin during coronary angioplasty, results of the IMPACT study (abstract). *Circulation*, 1993, **88** (Suppl **I**): 595.
  - 20 Leadley RJ, Bostwick JJ, Kasiewski CJ, et al. Antithrombotic activity of RPR110173, an orally active platelet fibrinogen receptor antagonist, in canine models of arterial thrombosis. *Circulation*, 1995, **92** (Suppl **I**): 488.
  - 21 Mousa SA, DeGrado WF, Jackson S, et al. Intravenous and oral antiplatelet/antithrombotic efficacy and specificity DMP757, a novel platelet GP **I b/III a** antagonist. *Circulation*, 1995, **92**(Suppl **I**): 488.
  - 22 Mousa SA, DeGrado WF, Mu Dun-Xu, et al. Oral antiplatelet, antithrombotic efficacy of DMP728, a novel platelet GP **I b/III a** antagonist. *Circulation*, 1996, **93**: 537~543.
  - 23 Peerlinck K, Delepeleire ID, Goldberg M, et al. MK-383(L-700,462), a selective nonpeptide platelet glycoprotein **I b/III a** antagonist, is active in man. *Circulation*, 1993, **88**: 1 512~517.
  - 24 Theroux P, White H, David D, et al. A heparin-controlled study of MK-383 in unstable angina (abstract). *Circulation*, 1994, **90** (Suppl **I**): 231.
  - 25 Nicholson NS, Panzerknodel SG, Salyers AK, et al. SC-54684A; an orally active inhibitor of platelet aggregation. *Circulation*, 1995, **91**: 403~410.
  - 26 Kandice Kottke-Marchant, Simpenderfer C, Lowrie M, et al. Sustained but variable inhibition of platelet aggregation with xemlofiban, an oral GP **I b/III a** receptor antagonists, in patients with unstable angina. *Circulation*, 1995, **92** (Suppl **I**): 488.

(1996-06-16 收到, 1996-09-10 修回)