

直接凝血酶抑制剂在急性冠状动脉综合征中的应用

黄全跃 综述, 赵水平 审校

(中南大学湘雅二医院心内科, 湖南省长沙市 410011)

[关键词] 内科学; 直接凝血酶抑制剂对血栓形成的影响; 综述; 急性冠状动脉综合征; 水蛭素; 肝素

[摘要] 本文主要介绍几种直接凝血酶抑制剂的功能特点, 并与肝素进行比较, 着重阐述了直接凝血酶抑制剂在急性冠状动脉综合征中的临床应用及实验研究。资料显示, 与肝素相比, 直接凝血酶抑制剂与肝素同样有效, 甚至效果更佳, 其安全性优于肝素。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)常由动脉粥样斑块破裂继而冠状动脉内血栓形成所致。斑块破裂后, 血小板迅速粘附、聚集于破裂处并被激活, 随之释放血管活性物质和促凝物质。斑块脂质核心中的组织因子启动凝血系统导致凝血酶生成, 而凝血酶增强血小板聚集, 使纤维蛋白原转化为纤维蛋白, 从而使血栓更稳定。

由于凝血酶在动脉血栓形成中起核心作用, 故目前大多数治疗方案均针对凝血酶, 即阻断凝血酶生成或抑制其活性。肝素和低分子肝素通过抗凝血酶使凝血酶失活, 而直接凝血酶抑制剂则与凝血酶结合, 阻断凝血酶与其底物结合。本文对现已开发应用的直接凝血酶抑制剂进行综述, 并比较其与肝素和低分子肝素的优缺点。

1 凝血酶的结构和功能^[1,2]

凝血酶分为三个不同的区域, 一个活性点和二个外结合点, 外结合点位于酶的两端, 带正电荷。凝血酶外结合点 1 为底物结合点, 纤维蛋白即是通过该结合位点与凝血酶相互作用; 凝血酶外结合点 2 为肝素结合点, 肝素同时还与纤维蛋白结合, 但与凝血酶的结合多于与纤维蛋白的结合。肝素—凝血酶—纤维蛋白三联复合物的形成, 加强了凝血酶—纤维蛋白相互作用的亲和力, 亦使凝血酶相对受到保护, 即免于肝素—抗凝血酶复合物的灭活作用, 这个保护作用至少部分地反映了三联复合物内凝血酶外结合点 2 不能接近抗凝血酶结合的肝素。与肝素—抗凝血酶复合物相反, 直接凝血酶抑制剂可使纤维蛋白结合的凝血酶失活。

2 直接凝血酶抑制剂的特点^[2]

美国食品药品监督管理局(FDA)最近批准上市的直接凝血酶

抑制剂有三种, 它们是水蛭素(hirudin)、二价蛭素(bivalirudin)及阿加曲班(argatroban), 三者均为肠道外途径用药。水蛭素和阿加曲班准许用于治疗肝素诱导的血小板减少症, 二价蛭素批准作为肝素替代物用于经皮腔内冠状动脉成形术(percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA)患者。

2.1 水蛭素

水蛭素是原型直接凝血酶抑制剂, 原是从医用水蛭唾液腺中分离出来的, 由 65 或 66 个氨基酸组成, 相对分子质量为 7 000, 它的球状氨基端与凝血酶活性位点结合, 而其酸性羧基端与凝血酶外结合点 2 结合。原生的水蛭素在 63 位含有硫化酪氨酸残基, 而重组型水蛭素缺乏这个硫酸盐基因, 因而称为脱硫水蛭素。水蛭素与凝血酶形成 1:1 不可逆的复合物, 虽然脱硫水蛭素结合凝血酶的亲和力比水蛭素低 10 倍, 但仍保留强力的凝血酶抑制作用。脱硫水蛭素的终末半衰期为 60 min, 从肾脏中清除, 肾功能不全时可储积体内, 因此肾功能受损时不宜使用。

2.2 二价蛭素

二价蛭素为人工合成的水蛭素, 由 20 个氨基酸多肽组成, 相对分子质量为 1 980, 其氨基端的 D-Phe-Pro-Arg-Pro 区域是与凝血酶活性点相互作用的位点, 通过 4Gly 残基与水蛭素羧基端的十二肽类似物结合。二价蛭素亦与凝血酶形成 1:1 的复合物。二价蛭素的半衰期为 25 min, 与水蛭素相反, 经肾脏排泄不是它主要的清除途径, 它可能是被内源性多肽酶降解, 因此, 二价蛭素可安全用于肾损害患者。

2.3 阿加曲班

阿加曲班是精氨酸的衍生物, 相对分子质量为 527。它只与凝血酶活性位点相互作用, 是凝血酶的竞争性抑制剂。阿加曲班在肝脏代谢, 至少产生三种活性中间产物, 其半衰期为 45 min, 肝功能受损时半衰期延长。

3 直接凝血酶抑制剂作用机理及其优点

范亚明等^[3]早期的观察发现, 水蛭素和水蛭素有抗凝、抑制血栓形成的作用, 同时还有抗脂质过氧化及促进前列腺素 F 合成等作用。近年的研究认为, 水蛭素和二价蛭素与凝血酶的活性位点及外结合点 1 相互作用, 而阿加曲班只与凝血

[收稿日期] 2002-08-15

[修回日期] 2003-03-07

[作者简介] 黄全跃, 女, 1960 年 11 月生, 湖南省邵阳市人, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事动脉粥样硬化与血栓的临床研究。E-mail: quanyueh3239@163.com。赵水平, 男, 1954 年 10 月生, 湖南省湘潭市人, 教授, 博士研究生导师, 心内科主任, 主要从事临床血脂学与动脉粥样硬化的研究。

酶的活性位点结合,作用机制可能有如下几点:①与凝血酶结合后使凝血酶的蛋白酶解作用受抑制;②与凝血酶结合后使凝血酶诱导的血小板聚集和释放功能受损;③与凝血酶结合后血栓中形成的凝血酶使受损血管的收缩功能受到抑制^[2,4]。

与肝素相比,直接凝血酶抑制剂具有潜在的优势,具体表现在以下几方面:第一,直接凝血酶抑制剂不与血浆蛋白结合,能产生可预测性的抗凝疗效,且不需实验室监测。肝素则与血浆蛋白结合,且个体对肝素的抗凝反应差异较大,因此必须进行实验室监测以便获得治疗性抗凝效应;第二,直接凝血酶抑制剂不受血小板因子4(platelet factor 4, PF4)的影响,PF4是激活的血小板中释放的阳离子蛋白,与肝素有高度亲和力。因此,富含血小板血栓附近释放的PF4可在局部使肝素灭活;第三,直接凝血酶抑制剂能有效地灭活与纤维蛋白或纤维蛋白降解产物结合的凝血酶,而肝素-抗凝血酶复合物对纤维蛋白或纤维蛋白降解产物结合的凝血酶的抑制作用十分有限,即后者对前者有抵抗作用。由于凝血酶活性位点与酶和纤维蛋白的相互作用无关,所以它仍可与活性位点引导的凝血酶抑制剂接近,即使凝血酶与纤维蛋白结合时亦如此。所以,活性位点引导的凝血酶抑制剂如阿加曲班使纤维蛋白结合凝血酶失活,而不使酶从纤维蛋白脱位。与此相反,二价凝血酶抑制剂如水蛭素、二价蛭素在使凝血酶灭活过程中,通过与纤维蛋白竞争性接近凝血酶结合位点1而使凝血酶与纤维蛋白脱离。

低分子直接凝血酶抑制剂,如二价蛭素和阿加曲班比水蛭素更能抑制凝血酶与纤维蛋白的结合,这种差异可能是较大分子量的水蛭素弥散进入完整的血栓受到限制,因为血栓溶解以后,它们三者的抗结合凝血酶的活性相当。

由于直接凝血酶抑制剂具有上述潜在优势,因此有不少临床研究比较它们在ACS中的作用。

4 直接凝血酶抑制剂的临床试验

4.1 不稳定型心绞痛

有关比较水蛭素和肝素最大的④期研究(OASIS-1)随机对909例不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)或非ST段抬高心肌梗死患者静脉注射低剂量(0.2 mg/kg)或中剂量(0.4 mg/kg)水蛭素,然后以0.10 mg/(kg·h)静滴或肝素静注72 h并调整剂量以保持APTT为60~100 s。与肝素治疗组比较,水蛭素能使心血管总死亡率、心肌梗死或7天时顽固性心绞痛发作一级终点事件明显减少(OR 0.57),二级终点事件亦明显减少(OR 0.49),两组的主要出血率均为1%,而中、小剂量水蛭素组小出血事件明显高于肝素组。

OASIS-2为④期研究,该研究将10141例UAP患者或非ST抬高心肌梗死患者分别予以72 h中剂量水蛭素或肝素。研究发现,水蛭素治疗后死亡联合终点或心肌梗死发生率明显降低。虽然两组一级终点,即7天和35天时的死亡率和心肌梗死发生率无明显差异,但水蛭素治疗组7天和35天的死亡率和心肌梗死发生的绝对危险性减低。大出血事件以水蛭素组多见,但危及生命的出血事件两组相等^[5]。

综合OASIS-1研究和OASIS-2研究结果发现,水蛭素比肝素更能降低35天时死亡率和心肌梗死发生率,两个研究所观察到水蛭素早期治疗的益处至少可持续1个月。

4.2 溶栓的辅助治疗

有三个研究比较水蛭素和肝素用作溶栓的辅助疗法。TIMI-9A研究^[6]和HIT-④研究^[7]只观察了心肌梗死患者,而GUSTO-2A研究对象为UAP患者和那些不适合溶栓的心肌梗死患者,TIMI-9A研究和GUSTO-2A研究中使用的水蛭素剂量比OASIS-2研究要大,而HIT-④研究中使用的水蛭素剂量与OASIS-2研究中相同。由于出血事件发生率高,这三个临床实验均被提前终止。虽然TIMI-9A研究中水蛭素主要出血率高于肝素组,GUSTO-2A研究和HIT-④研究也发现水蛭素有使颅内出血增加的趋势,但肝素在GUSTO-2A和TIMI-9A研究中大出血事件比在GUSTO-1研究中要高,所以TIMI-9B和GUSTO-2B研究中以比OASIS-2研究中更低的低剂量水蛭素开始,两试验调整APTT分别为55~85 s和60~85 s,肝素的剂量亦减低至与GUSTO-1研究相匹配。由于较低剂量的抗凝剂,两个试验按均计划结束。

在GUSTO-2B研究中,与肝素相比,水蛭素使原发终点即30天时的综合死亡率或心肌梗死轻度降低(OR 0.89);在最初24 h,水蛭素能明显降低死亡和心肌梗死发生率(1.3%和2.1%,OR 0.61)。回顾性亚组分析提示,当与链激酶联合应用时,水蛭素与肝素不化合能使30天时死亡率降低和心肌梗死发生率更大,降幅增加39%。相反,对给予组织型纤溶酶原激活物(tissue plasminogen activator, t-PA)的患者,水蛭素不比肝素优越^[8]。

在TIMI-9B研究中,水蛭素未显示比肝素好,因此,30天时原发终点、死亡率、心肌梗死、心衰或心源性休克发生率两组相似。有趋势表明,住院期间和30天时水蛭素使非致死性心肌梗死发生率降低。在TIMI-9B和GUSTO-2B研究中,水蛭素组和肝素组主要出血及颅内出血发生率相似^[9]。

TIMI-9B研究和GUSTO-2B研究结果提示,作为溶栓的辅助治疗,水蛭素至少与肝素同样有效。将这些结果与OASIS-2研究结果综合分析,水蛭素与肝素比较可使30~35天的心肌梗死及死亡发生率下降10%。

4.3 经皮腔内冠状动脉介入

在欧洲有研究比较了水蛭素和肝素预防PTCA后再狭窄的作用^[10]。研究将计划行PTCA的1141名患者随机分为水蛭素组和肝素组,予一次水蛭素或肝素静注,再静脉滴注24 h,随之予以皮下注射安慰剂或水蛭素72 h。观察原发终点为30周时无事件发生,即无死亡、心肌梗死、冠状动脉搭桥术(CABG)或不需在既往血管成形术处再行血管成形术或安放支架。结果发现,7个月时无事件生存率在肝素组、静注水蛭素组或静注水蛭素+皮下注射水蛭素组相似,分别为67.3%、63.5%和68%。同样,6个月时重复血管造影,三组扩张血管平均内径亦无明显差异。然而水蛭素能使96 h的一级联合终点明显减少,一直持续至30天,以后时间一事件曲线偏移,可能反映了两组再狭窄的形成,水蛭素未见过多的出血事件。

水蛭素未能预防再狭窄并不令人失望,因为至今尚无任何抗血栓剂能影响这个过程。在 OASIS-2 研究中,117 例不稳定型心绞痛接受 PTCA 的患者随机进入水蛭素组或肝素组,35 天时水蛭素组死亡率和心肌梗死的发生率明显低于肝素组。同样,在 GUSTO-2B 研究中,1 404 名患者在 PTCA 期间接受水蛭素或肝素并维持使用 72 h,水蛭素组死亡和心肌梗死的危险性低于肝素组。因此,水蛭素比肝素更能降低 PTCA 患者的死亡或心肌梗死发生率,提示冠状动脉机械损伤以后需要强有力的抗血栓药以预防血栓形成。

有一项研究比较了 4 098 例 UAP 或心肌梗死后心绞痛拟行 PTCA 患者使用二价蛭素和肝素的情况。结果发现,二价蛭素未能减少一级终点,即住院死亡、心肌梗死、突发血管闭塞、心源性临床恶化需冠状动脉介入的发生率无减少,但二价蛭素的大出血事件比肝素明显降低^[11]。在前瞻性 704 例心肌梗死后心绞痛患者分层亚组中,二价蛭素治疗组的一级终点发生率显著低于肝素组(OR 0.6),出血率亦明显低于肝素组。

象水蛭素一样,二价蛭素看起来比肝素对 PTCA 术后患者更加有效,而大出血事件只有肝素的 50%。但有人认为,这是因为研究中肝素使用的剂量太大,导致出血事件升高。因为最近 6 个随机研究资料综合分析结果发现,用肝素使活化凝血时间维持在 350~375 s 时可使 PTCA 术后患者 7 天的出血性事件发生率最低。

至今尚无活性点引导的凝血酶抑制剂的三期研究。在三期评估中,阿加曲邦与肝素比较,作为 t-PA 辅助用药用于急性心肌梗死患者,而 efegatran 和 inogatran 与肝素比较用于 UAP 患者,efegatran 与肝素作为溶栓治疗的辅助用药。与水蛭素或二价蛭素的三期临床结果相反,至今仍无一种活性点引导的凝血酶抑制剂优于肝素,这需要进行进一步的研究来确定这是否说明这类抑制剂的剂量不当或内在问题。

5 展望

根据临床随机研究结果,水蛭素对 UAP 患者比肝素优越,对冠状动脉成形术患者水蛭素至少与肝素一样。在 UAP 治疗中,水蛭素和 GP IIb/IIIa 拮抗剂对减少复发性缺血的危险性同样有效。然而,水蛭素在 ACS 的作用有待确定,主要

是因其安全性和价格。监测水蛭素的抗凝效应并酌情调整剂量可能改善水蛭素的安全性。由于其价格昂贵,水蛭素可能仅适合于高危患者。

最近认为,二价蛭素是唯一的直接凝血酶抑制剂在 ACS 中有确定的适应证,对于心肌梗死后心绞痛且接受 PTCA 患者,二价蛭素比肝素更安全、更有效。根据三期研究资料的再分析结果,二价蛭素在低危个体也可能有优势。因此,二价蛭素可能提供一个安全平台,在其基础上可增加其他抗血栓剂,例如 GP IIb/IIIa 拮抗剂。通过较好地抑制凝血酶介导的血小板聚集,二价蛭素可避免同时需要其他治疗,这些概念目前正在冠状动脉支架术患者中进行研究证实。

[参考文献]

- [1] Stubbs MT, Bode W. A player of many parts: the spotlight falls on thrombin's structure. *Thromb Res*, 1993, **69**: 1-58
- [2] Weitz JI, Buller HR. Direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes: present and future. *Circulation*, 2002, **105** (8): 1 004-011
- [3] 范亚明,张颖,王绿亚,王明,方虹,潘小冬,等. 水蛭和水蛭素对实验性动脉粥样硬化的影响及其机理研究. *中国动脉硬化杂志*, 1995, **3** (2): 157-158
- [4] 方新生. 水蛭在心脑血管病中的应用. *四川中医*, 1990, **9**: 25
- [5] Organisation to Access Strategies for Ischaemic Syndromes (OASIS-2) Investigators. Effects of recombinant hirudin (lepirudin) compared with heparin on death, myocardial infarction, refractory angina, and revascularisation procedures in patients with acute myocardial ischaemia without ST elevation: A randomised trial. *Lancet*, 1999, **353**: 429-438
- [6] Antman EM. Hirudin in acute myocardial infarction: safety report from the thrombolysis and thrombin inhibition in myocardial infarction (TIMI) 9A trial. *Circulation*, 1994, **90**: 1 624-642
- [7] Neuhaus KL, von Essen R, Tebbe U, Jessel A, Heinrichs H, Maurer W, et al. Safety observation from the pilot phase of the randomized r-Hirudin for improvement of thrombolysis (HIT-9) study: a study of the Arbeitsgemeinschaft Leitender Kardiologischer Krankenhausärzte. *Circulation*, 1994, **90**: 1 638-642
- [8] The Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries (GUSTO) Investigators. A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 1996, **335**: 775-782
- [9] Antman EM. Hirudin in acute myocardial infarction. Thrombolysis and thrombin inhibition in myocardial infarction (TIMI) 9B trial. *Circulation*, 1996, **94**: 911-921
- [10] Seruys PW, Herman JP, Simon R, Rutsch W, Bode C, Lamman GJ, et al. A comparison of hirudin with heparin in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. Helvetica investigators. *N Engl J Med*, 1995, **333**: 757-763
- [11] Bittl JA, Chaitman BR, Feit F, Kimball W, Topol EJ. Bivalirudin versus heparin during coronary angioplasty for unstable or post-infarction angina: the final report of the bivalirudin angioplasty study. *Am Heart J*, 2001, **142**: 952-959

(此文编辑 文玉珊)