

西洛他唑的药理作用机制及其临床应用的研究进展

涂强¹ 综述, 曹政² 审校

(1.湖北医药学院, 2.十堰市太和医院心内科, 湖北省十堰市 442000)

[关键词] 西洛他唑; 动脉粥样硬化; 外周动脉疾病; 缺血性脑卒中

[摘要] 西洛他唑是一种独特的小血小板抑制剂, 目前在临床上应用已有 20 余年。作为一种磷酸二酯酶Ⅲ型抑制剂, 西洛他唑具有可逆性抑制血小板聚集、血管扩张和抗增殖作用, 其广泛应用于外周动脉疾病、脑血管疾病、需经皮冠状动脉介入治疗的冠状动脉疾病等。本文就西洛他唑的药理作用机制及其临床应用做一简要综述。

[中图分类号] R96

[文献标识码] A

Progress in pharmacological action and clinical application of cilostazol

TU Qiang¹, CAO Zheng²

(1.Hubei University of Medicine, 2.Department of Cardiology, Taihe Hospital, Shiyan, Hubei 442000, China)

[KEY WORDS] Cilostazol; Atherosclerosis; Peripheral arterial disease; Ischemic stroke

[ABSTRACT] Cilostazol is a unique antiplatelet agent that has been clinically available for over two decades. As a phosphodiesterase III inhibitor, it reversibly inhibits platelet aggregation yet also possesses vasodilatory and antiproliferative properties. It has been widely applied to a variety of disease states, including peripheral arterial disease, cerebrovascular disease, and coronary artery disease with percutaneous coronary intervention. In this paper we review recent development of cilostazol regarding its pharmacological action and clinical application.

西洛他唑是一类新型抗血小板类药物, 其药理活性成分为其代谢产物 3,4-二氢-西洛他唑和 4'-顺式-羟基-西洛他唑。西洛他唑可选择性抑制磷酸二酯酶 (phosphodiesterase, PDE) 活性, 使富含 PDE Ⅲ的细胞内环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 水平上升, 抑制膜磷脂生成血栓素 A₂ (thromboxane A₂, TXA₂), 从而抑制血小板释放二磷酸腺苷 (adenosine diphosphate, ADP) 和 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT), 发挥抗血小板和舒张血管作用^[1]。西洛他唑最初用于治疗间歇性跛行, 随着临床研究的不断深入, 其临床应用也不断拓展。近期对西洛他唑的研究发现, 西洛他唑不仅有良好的抗血栓作用, 还有抗动脉粥样硬化、保护血管内皮功及抗心律失常作用^[2], 在临床上具有广泛的应用前景。本文就西洛他唑的药理作用机制及其临床应用予以简要综述。

1 西洛他唑的药理研究

1.1 抗血小板和抗血栓作用

西洛他唑的抗血小板作用机制是通过抑制 PDE Ⅲ活性, 与阿司匹林和氯吡格雷均不相同, 可起到互补作用, 减少抗血小板药物抵抗的发生率。西洛他唑通过选择性抑制 PDE Ⅲ A, 导致富含 PDE Ⅲ的细胞内 cAMP 水平上升, 包括血小板、血管平滑肌细胞、内皮细胞、心肌细胞和脂肪细胞, 从而抑制血小板聚集和使血管扩张, 防止血栓形成和血管阻塞^[3]。西洛他唑还可以抑制 TXA₂ 引起的血小板聚集, 使 β-血栓球蛋白 (β-thromboglobulin, β-TG)、血小板第 4 因子 (platelet factor-4, PF-4) 的浓度显著下降, 促使聚集块解离^[4]。

1.2 降血脂作用

西洛他唑被证明可以降低甘油三酯 (triglyceride, TG) 水平并升高高密度脂蛋白 (high density lipoprotein,

[收稿日期] 2016-08-19

[修回日期] 2017-02-03

[基金项目] 湖北省自然科学基金项目 (2013CFB470)

[作者简介] 涂强, 硕士研究生, 研究方向为冠心病的防治, E-mail 为 tuqiang1223@163.com。通讯作者曹政, 博士, 主任医师, 副教授, 博士研究生导师, 研究方向为冠心病的防治, E-mail 为 caozheng908@163.com。

HDL)水平^[5],从而降低心血管事件发生风险。临床试验表明,西洛他唑可以显著改善间歇性跛行合并高脂血症患者血脂水平,与安慰剂组相比,服用西洛他唑(0.2 g/d)12 周后,TG 下降约 15%,HDL 增加约 10%,但其对总胆固醇(total cholesterol,TC)及低密度脂蛋白(low density lipoprotein,LDL)水平无明显影响^[6]。Tani 等^[7]发现西洛他唑可以增加链霉素糖尿病大鼠模型中肝素诱导的脂蛋白酶活性,而不影响肝脏脂肪酶活性,同时也增加心脏内的脂蛋白酶活性,其能催化脂蛋白中的 TG 水解,产生甘油和游离脂肪酸,使富含 TG 的大颗粒转变为较小的脂蛋白。西洛他唑降血脂的可能机制为西洛他唑使 cAMP 增加,进一步通过激活蛋白激酶 A(protein kinase A,PKA)途径减少小鼠干细胞内极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein,VLDL)的分泌^[8]。也有研究证明,西洛他唑上调肝脏低密度脂蛋白受体相关蛋白 1(low density lipoprotein receptor related protein 1,LRP1)的表达从而降低 TG 水平^[9],但其具体机制还有待进一步深入研究。

1.3 抗动脉粥样硬化作用

多种心血管疾病与炎症反应密切相关,动脉粥样硬化被认为是一种由动脉血管损伤引发的慢性炎症过程^[10]。多种黏附分子参与动脉粥样硬化的形成,如细胞黏附分子 1(intercellular adhesion molecule-1,VCAM-1)、P-选择素、单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemoattractant protein-1,MCP-1)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF)、白细胞介素 6(interleukin-6,IL-6)等^[11]。有研究证明,西洛他唑在人脐静脉内皮细胞培养中抑制由 TNF- α 诱导的 MCP-1 的生成和表达^[12],在人神经母细胞瘤的培养中能抑制 TNF 的表达^[13]。此外,西洛他唑在大鼠主动脉内皮细胞培养中能够增强脂蛋白脂肪酶的活性,抑制 IL-6 的表达^[14]。西洛他唑抗动脉粥样硬化的机制可能是西洛他唑增加细胞内 cAMP 水平,进而抑制丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase,MAPK)的活化及核因子 κ B(nuclear transcription factor- κ B,NF- κ B)信号传导通路,西洛他唑可能通过降低 NF- κ B 活性,抑制 MCP-1 和基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase-9,MMP-9)的表达从而减少细胞外基质成分的降解,有防止斑块破裂、稳定斑块的作用^[15]。研究证实,西洛他唑可以通过增加内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase,eNOS)的磷酸化水平,促进一氧化氮(nitric oxide,NO)表达,从而发挥抗动脉粥样硬化、保护血管内皮、减轻缺血再灌注损伤的作用^[16]。此外,西洛他唑可以提高血管平滑肌内 cAMP 水平,通

过 PKA 依赖的信号通路阻断钙离子释放,抑制血管平滑肌收缩,产生扩张血管作用^[17]。因此,西洛他唑可能通过多个途径发挥抗动脉粥样硬化作用,其用于防治动脉粥样硬化具有广阔前景。

1.4 抑制血管内膜增生及促进缺血区域血管新生作用

西洛他唑不仅具有抗血栓和扩张血管作用,还具有抑制血管内膜增生作用。既往动物实验表明,西洛他唑可以抑制内皮细胞损伤后平滑肌细胞的增殖及内膜增生^[18]。西洛他唑对细胞增殖的抑制作用可能与其诱导细胞凋亡能力增加有关;西洛他唑通过抑制 PDE III 的活性导致体内 cAMP 堆积,进一步上调抑癌基因 P53、P21 及肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor,HGF)的表达,从而通过调控细胞周期来诱导平滑肌细胞凋亡,进而增强细胞的抗增殖作用^[19]。西洛他唑对血管平滑肌细胞增殖及内膜增生的抑制作用可能是其用于预防球囊扩张及支架植入术后再狭窄的理论基础。近来研究发现,西洛他唑还具有促进缺血区域血管新生的作用,其可能上调血管紧张素 II(angiotensin II,Ang II)及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)等促血管生成因子的表达有关^[20]。

2 西洛他唑在心血管领域中的应用

2.1 治疗外周血管疾病

西洛他唑自上市以来就被推荐用于外周血管疾病的治疗。Geng 等^[21]的 Meta 分析中发现,西洛他唑对糖尿病患者预防颈动脉粥样硬化和改善脂质代谢紊乱作用更加明显。鉴于西洛他唑对外周动脉疾病间歇性跛行的疗效,美国胸科医师学会建议,对外周血管疾病患者,若通过运动治疗和戒烟后仍有顽固性跛行,主张在阿司匹林(0.075~0.1 g/d)或氯吡格雷(0.075 g/d)的基础上,加用西洛他唑(0.1 g,2 次/天)治疗^[22]。董智慧等^[23]观察 2689 例患者参与的多中心、随机对照试验结果亦表明西洛他唑对于外周动脉疾病所引起的疼痛也具有良好的缓解作用。

2.2 预防 PCI 术后支架再狭窄及血栓形成

金属裸支架(bare metal stent,BMS),尤其是药物涂层支架(drug eluting stent,DES)在冠心病领域中的应用,显著降低了 PCI 术后支架再狭窄的发生率,但也增加了支架内血栓形成的风险。阿司匹林联合 P2Y₁₂ 受体拮抗剂(如氯吡格雷)双联抗血小板治疗已成为 PCI 术后预防支架内再狭窄以及预防

血栓形成及减少严重心脑血管事件风险的标准抗血小板治疗方案,其安全性和疗效在一系列临床试验中得到证实,得到 ESC、AHA、中国等众多指南推荐,具有广泛的适应证^[24]。然而,多项临床研究证实,氯吡格雷抵抗患者支架植入术后再狭窄以及缺血性事件风险明显增高^[25]。由于西洛他唑独特的抗血小板聚集及抗内皮细胞增殖活性,在预防支架内再狭窄以及预防血栓形成具有重要价值。最近的一项包括 41 个临床随机试验的荟萃分析(共纳入 5056 名患者)结果表明,支架植入术后氯吡格雷、阿司匹林联合西洛他唑三联抗血小板治疗与双联抗血小板治疗相比,接受三联抗血小板患者的血小板反应性及心脑血管不良事件发生率均明显下降^[26]。CLARE-LONGH 试验中纳入 PCI 术后患者,随机分配到三联及双联抗血小板组,观察 12 个月,与双联抗血小板组相比,三联药物抗血小板组患者 8 个月内支架再狭窄率及 12 个月内再次血运重建率均降低,血管内超声分析内膜增生体积显著下降^[27]。

2.3 用于缺血性脑卒中的二级预防

目前认为脑卒中的发病机制主要是血管狭窄及在动脉粥样硬化的基础上出现血栓形成等,血小板聚集被认为是该病理过程中的重要步骤,抗血小板聚集及调脂是脑卒中治疗重要的基本法则^[28]。西洛他唑作为后起的抗血小板聚集药,受到越来越多的重视。动物实验发现,在小鼠缺血动物模型中,早期使用西洛他唑对于减轻缺血后神经症状、减小脑梗死范围和缓解脑水肿有意义,提示其对于急性脑缺血损伤有保护作用^[29]。其可能的机制是:西洛他唑改善细胞内外离子分布而减轻细胞毒性水肿、抑制凋亡和氧化损伤^[30];另一方面西洛他唑能升高 eNOS 水平并上调 NO 和脂联素水平,持续增加缺血灶周边区脑血流量及血流速度,改善缺血区的再灌注,从而对微血管内皮细胞损伤形成起保护作用,该作用是阿司匹林所没有的^[31]。CSCP 二期纳入了日本 278 家医院的 2681 名药物治疗患者,随机分配到阿司匹林组和西洛他唑组,随访 1~5 年,结果发现,西洛他唑组发生各种卒中事件及需要住院的病例明显低于阿司匹林组。研究认为,西洛他唑在缺血性卒中的二级预防方面不比阿司匹林差,且更少发生出血事件,可长期服用^[32]。近期两个 Meta 分析总结了西洛他唑与阿司匹林的疗效,西洛他唑可以明显降低出血性脑卒中及缺血性脑卒中风险^[33-34]。故目前认为使用西洛他唑对非心源性

脑梗死患者进行卒中二级预防比阿司匹林更安全有效^[35],部分学者认为西洛他唑有望替代阿司匹林用于缺血性卒中的治疗及预防。

2.4 其他应用

研究发现,西洛他唑对心动过缓具有一定的治疗作用,其机制可能是西洛他唑通过对 PDE III 的有效抑制可以抑制腺苷摄取和增加心肌细胞内 cAMP 水平,从而影响窦房结和房室传导有关^[36]。

3 不良反应

尽管西方也有关于西洛他唑的用药研究,但是目前西洛他唑的临床实验主要分析的是东亚地区(特别是中日两国)患者的疗效反应,部分实验涉及的人数较少,覆盖人群不够广泛,设计的观察指标互不相同,因此还有待进一步深入研究。另外,研究发现西洛他唑用药过程中存在心悸、头痛等不良反应,部分受试者因此退出实验。不过,研究认为服用西洛他唑后头痛的发生可能与其扩张血管的效应有关,这可以通过减少用药起始剂量来避免和减轻,也即在最初口服西洛他唑每次 0.05 g,每天 2 次,4 天后加量到每次 0.1 g,每天 2 次,使用该递增方案能明显减少头痛的发生,优于标准给药方案^[37]。

4 结局与展望

西洛他唑于 1998 年在日本首次上市,大型循证医学证实西洛他唑在外周血管疾病治疗中的有效性,继而在 1999 年成为美国市场上第一个获得作为治疗该适应证的抗血小板聚集的药物。西洛他唑作为一种新型抗血小板抑制剂,有抗动脉血栓形成、预防动脉粥样硬化改善血管内皮功能,还可以调节血脂及扩张动脉血管,起到稳定斑块作用。在治疗外周血管疾病、预防 PCI 术后支架再狭窄及血栓形成以及缺血性脑卒中的二级预防中有具有广泛应用,更适合于阿司匹林抵抗或不能耐受者,尤其对亚裔人群,在临床上具有广泛应用前景。

[参考文献]

- [1] Yamamoto S, Kurokawa R, Kim P. Cilostazol, a selective type III phosphodiesterase inhibitor: prevention of cervical myelopathy in a rat chronic compression model[J]. J Neurosurg Spine, 2014, 20(1): 93-101.
- [2] Lee TM, Lin S, Chang NC. Differential effect of phosphodi-

- esterase-3 inhibitors on sympathetic hyperinnervation in healed rat infarcts[J]. *Circ J*, 2014, 78(2): 366-376.
- [3] Sanada F, Kanbara Y, Taniyama Y, et al. Induction of angiogenesis by a type III phosphodiesterase inhibitor, cilostazol, through activation of peroxisome proliferator-activated receptor- γ and cAMP pathways in vascular cells[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(3): 545-552.
- [4] Donato G, Setacci F, Galzerano G, et al. The use of cilostazol in patients with peripheral arterial disease: results of a national physician survey[J]. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 2016, 57(3): 457-465.
- [5] Tanaka H, Zaima N, Ito H, et al. Cilostazol inhibits accumulation of triglycerides in a rat model of carotid artery ligation[J]. *J Vasc Surg*, 2013, 58(5): 1 366-374.
- [6] Rogers KC, Oliphant CS, Finks SW, et al. Clinical efficacy and safety of cilostazol: a critical review of the literature[J]. *Drugs*, 2015, 75(4): 377-395.
- [7] Tani T, Uehara K, Sudo T, et al. Cilostazol, a selective type III phosphodiesterase inhibitor, decreases triglyceride and increases HDL cholesterol levels by increasing lipoprotein lipase activity in rats [J]. *Atherosclerosis*, 2000, 152(2): 299-305.
- [8] Rizzo M, Corrado E, Patti AM, et al. Cilostazol and atherogenic dyslipidemia: a clinically relevant effect [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2011, 12(4): 647-655.
- [9] 柏乾明, 宁艳霞, 殷 莲, 等. 动脉粥样硬化血栓形成疾病的发病机制进展[J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2006, 2015, 26(2): 106-109.
- [10] Kim HJ, Moon JH, Kim HM, et al. The hypolipidemic effect of cilostazol can be mediated by regulation of hepatic low-density lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP1) expression[J]. *Metabolism*, 2014, 63(1): 112-119.
- [11] 李红蓉, 刘红利, 马柳一, 等. 动脉粥样硬化进程中单核/巨噬细胞的行为变化[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(12): 1 291-296.
- [12] Park SY, Lee JH, Kim YK, et al. Cilostazol prevents remnant lipoprotein particle-induced monocyte adhesion to endothelial cells by suppression of adhesion molecules and monocyte chemoattractant protein-1 expression via lectin-like receptor for oxidized low-density lipoprotein receptor activation[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, 312(3): 1 241-248.
- [13] Hung KW, Kim KY, Shin HK, et al. Cilostazol prevents tumor necrosis factor- α -induced cell death by suppression of phosphatase and tensin homolog deleted from chromosome 10 phosphorylation and activation of Akt/cAMP response element-binding protein phosphorylation[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2003, 306(3): 1 182-190.
- [14] Lee T, Su S, Hwang J, et al. Differential lipogenic effects of cilostazol and pentoxifylline in patients with Intermittent claudication: potential role for interleukin-6[J]. *Atherosclerosis*, 2001, 158(2): 471-476.
- [15] 卢振华, 马业新, 冯达应, 等. 西洛他唑抗动脉粥样硬化的作用机制[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2008, 16(11): 881-884.
- [16] Ragab D, Abdallah DM, El-Abhar HS, et al. Cilostazol renoprotective effect: modulation of PPAR- γ , NGAL, KIM-1 and IL-18 underlies its novel effect in a model of ischemia-reperfusion[J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e95313.
- [17] Li H, Hong DH, Son YK, et al. Cilostazol induces vasodilation through the activation of Ca^{2+} -activated K^{+} channels in aortic smooth muscle[J]. *Vasc Pharmacol*, 2015, 70: 15-22.
- [18] Omote Y, Deguchi K, Kono S, et al. Neurovascular protection of cilostazol in stroke-prone spontaneous hypertensive rats associated with angiogenesis and pericyte proliferation[J]. *J Neurosci Res*, 2014, 92(3): 369-374.
- [19] Liu Y, Wang T, Yan J, et al. HGF/c-Met signalling promotes Notch3 activation and human vascular smooth muscle cell osteogenic differentiation in vitro[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 219(2): 440-447.
- [20] Herath SC, Lion T, Klein M, et al. Stimulation of angiogenesis by cilostazol accelerates fracture healing in mice [J]. *J Orthop Res*, 2015, 33(12): 1 880-887.
- [21] Geng DF, Deng J, Jin DM, et al. Effect of cilostazol on the progression of carotid intima-media thickness: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 220(1): 177-183.
- [22] Alonso-Coello P, Bellmunt S, McGorrian C, et al. Antithrombotic therapy in peripheral artery disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed; American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl): e 669S-690S.
- [23] 董智慧, 符伟国, 王玉琦, 等. 西洛他唑治疗下肢缺血的疗效与安全性观察[J]. *中国临床医学*, 2009, 16(4): 30-31.
- [24] Chen J, Meng H, Xu L, et al. Efficacy and safety of cilostazol based triple antiplatelet treatment versus dual antiplatelet treatment in patients undergoing coronary stent implantation: an updated meta-analysis of the randomized controlled trials[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2015, 39(1): 23-34.
- [25] Spiliopoulos S, Pastromas G, Katsanos K, et al. Platelet responsiveness to clopidogrel treatment after peripheral endovascular procedures: the PRECLOP study: clinical impact and optimal cutoff value of on-treatment high platelet reactivity[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(24):

- 2 428-434.
- [26] Bangalore S, Singh A, Toklu B, et al. Efficacy of cilostazol on platelet reactivity and cardiovascular outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention: insights from a meta-analysis of randomised trials[J]. *Open Heart*, 2014, 1(1): e000068.
- [27] Lee SW, Park SW, Kim YH, et al. A randomized, double-blind, multicenter comparison study of triple antiplatelet therapy with dual antiplatelet therapy to reduce restenosis after drug-eluting stent implantation in long coronary lesions: results from the DECLARE-LONG II (Drug-Eluting Stenting Followed by Cilostazol Treatment Reduces Late Restenosis in Patients with Long Coronary Lesions) trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(11): 1 264-270.
- [28] 朱锡群, 易伟, 熊晓星, 等. 巨噬细胞和缺血性脑卒中[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2015, 42(4): 362-365.
- [29] Biscetti F, Pecorini G, Arena V, et al. Cilostazol improves the response to ischemia in diabetic mice by a mechanism dependent on PPAR γ [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2013, 381(1-2): 80-87.
- [30] Nakase T, Sasaki M, Suzuki A, et al. The effect of acute medication with cilostazol, an anti-platelet drug, on the outcome of small vessel brain infarction[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(6): 1 409-415.
- [31] Oyama N, Yagita Y, Kawamura M, et al. Cilostazol, not aspirin, reduces ischemic brain injury via endothelial protection in spontaneously hypertensive rats [J]. *Stroke*, 2011, 42(9): 2 571-577.
- [32] Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama S, et al. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS2): an aspirin-controlled, double-blind, randomised noninferiority trial [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(10): 959-968.
- [33] Dinicolantonio JJ, Lavie CJ, Fares H, et al. Meta-analysis of cilostazol versus aspirin for the secondary prevention of stroke[J]. *Am J Cardiol*, 2013, 112(8): 1 230-234.
- [34] Tan L, Margaret B, Zhang JH, et al. Efficacy and safety of cilostazol therapy in ischemic stroke: A meta-analysis [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24(5): 930-938.
- [35] Kamal AK, Naqvi I, Husain MR, et al. Cilostazol versus aspirin for secondary prevention of vascular events after stroke of arterial origin[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, 19(1): CD008076.
- [36] Kwon BJ, Lee SH, Kim DB, et al. A randomized comparison study assessing the impact of cilostazol on the heart rate and arrhythmias by 24-hour ambulatory holter electrocardiographic monitoring after drug-eluting stent implantation for coronary artery disease[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2015, 22(2): 152-164.
- [37] Nishiyama K, Seyama H, Okano H, et al. Escalation regimen of cilostazol for acute brain infarction [J]. *Intern Med*, 2011, 50(15): 1 559-563.
- (此文编辑 文玉珊)