

(第二版)

PROGRESS IN MEDICINE
内科学新进展

厉有名 胡申江 主编



ZHEJIANG UNIVERSITY PRESS
浙江大学出版社

(第二版)

PROGRESS IN MEDICINE

内科学新进展

厉有名 胡申江 主编

图书在版编目(CIP)数据

内科学新进展 / 厉有名, 胡申江主编. —2版. —
杭州: 浙江大学出版社, 2018.12
ISBN 978-7-308-18692-6

I. ①内… II. ①厉… ②胡… III. ①内科学 IV.
①R5

中国版本图书馆CIP数据核字(2018)第228110号

内科学新进展(第二版)

厉有名 胡申江 主编

特约编辑 雷水英 王攀智

责任编辑 余健波

责任校对 王安安

封面设计 周 灵

出版发行 浙江大学出版社

(杭州市天目山路148号 邮政编码310007)

(网址: <http://www.zjupress.com>)

排 版 杭州中大图文设计有限公司

印 刷 浙江省邮电印刷股份有限公司

开 本 787mm×1092mm 1/16

印 张 32.5

字 数 835千

版 印 次 2018年12月第2版 2018年12月第1次印刷

书 号 ISBN 978-7-308-18692-6

定 价 88.00元

版权所有 翻印必究 印装差错 负责调换

浙江大学出版社市场运营中心联系方式:0571-88925591; <http://zjdxcb.com>, <http://zjdxcb.tmall.com>

《内科学新进展》(第二版)

编写委员会

主 编 厉有名 胡申江

编 委 (按章节先后为序)

傅国胜 胡申江 郑良荣 朱建华

王建安 周建英 王雪芬 沈毅弘

沈华浩 季 峰 姒健敏 厉有名

虞朝辉 徐承富 王良静 佟红艳

金 洁 赵小英 黄 河 蔡 真

钱文斌 李 红 李成江 周嘉强

陈江华 李夏玉 方 强 李兰娟

俞云松 林 进 杨旭燕 吴华香

黄满丽 陈 智 郑 敏 蒋天安

学术秘书 胡春燕 陈韶华

前 言

《内科学进展》第一版于2000年出版,并于2004年经学校教材建设委员会评审后被列入浙江大学研究生教材,同年经修订出版了《内科学进展》第二版。由于基础医学和临床医学的飞速发展,2009年经更新改版为《内科学新进展》。出版八年来,我们收到了许多教师、研究生及临床医师在使用《内科学新进展》过程中提出的宝贵意见和建议,我们深表感谢。

当前,现代内科学的发展日新月异,医学知识的更新越来越迅速。免疫学、分子生物学、心理学、微创医学等学科广泛渗透到内科学领域,使内科学不断涌现新理论、新知识、新技术,有鉴于此,我们再次组织了医学院有关专家教授对《内科学新进展》进行更新补充。

在编写过程中,我们采纳国内外有关研究生教材编写的先进经验,在内容上贯彻教材的先进性、科学性、启发性和实用性原则,综合近年来内科各专科领域内的最新进展,帮助医学研究生及时更新知识,了解各专业的前沿动态。全书共15章54个专题,采用专题论述方式,对有关内科学领域的新理论、新知识、新技术作了重点介绍。在每小节末尾列出思考题和参考文献。同时中英文双语的内容提要强调规范英文注释,有利于学生提高专业英语水平,方便查阅和自学。本书除了满足临床医学研究生内科学教学外,还可作为住院医师规范化培训和临床医师继续教育用书以及医学院高年级本科生的课外读本。

本书由浙江大学医学院附属医院学有专长,在医、教、研第一线的有丰富临床和教学经验的专家、教师撰稿,每位编委在繁忙工作之余,对稿件尽职尽责,查阅了国内外大量文献,去芜增菁,反复审校与修改,终于付梓。在此,谨向各位编委以及学术秘书表示衷心感谢。

在编写过程中,我们力求内容新颖、重点突出。但由于本书涉及面广,编写人员较多,知识水平所限,书中错误和疏漏之处在所难免。敬请各位老师、研究生以及临床医师在教学和临床研究中不断提出意见和建议、补充新的资料,以供今后修订时参考。

厉有名 胡中江

2018年9月

目 录

第一章 心血管系统疾病	1
第一节 心血管病的抗血小板和抗凝治疗	1
第二节 心房颤动的机制与治疗	24
第三节 心源性猝死的识别及防治	32
第四节 介入心脏病学概论	41
第五节 细胞移植治疗充血性心力衰竭进展	58
第二章 呼吸系统疾病	65
第一节 肺血栓栓塞症(PTE)的诊断和治疗进展	65
第二节 特殊类型的结核病	74
第三节 侵袭性肺真菌病诊治进展	81
第四节 支气管哮喘	89
第三章 消化系统疾病	97
第一节 消化道早癌的诊治进展	97
第二节 胃食管反流病研究的若干进展	103
第三节 幽门螺杆菌与消化系统疾病	114
第四节 非酒精性脂肪性肝病的研究现状	121
第五节 药物性肝病的研究现状	129
第六节 消化道内镜治疗学概论	135
第七节 炎症性肠病的诊治进展	145
第四章 血液系统疾病	158
第一节 骨髓增生异常综合征及诊治新进展	158
第二节 急性白血病及治疗新进展	168
第三节 慢性病贫血	185
第四节 造血干细胞移植新进展	192
第五节 多发性骨髓瘤研究现状	228
第六节 B细胞非霍奇金淋巴瘤及其诊治新进展	245

第五章 内分泌疾病	254
第一节 Graves 病及 Graves 眼病研究新进展	254
第二节 骨质疏松症防治进展	265
第三节 糖尿病的若干研究进展	277
第六章 肾脏疾病	287
第一节 慢性肾脏病进展理论与实践	287
第二节 慢性肾衰竭的肾脏替代治疗	298
第三节 延缓 CKD 进展策略	305
第四节 原发性肾病综合征的免疫抑制治疗进展	313
第七章 急性肾损伤	320
第一节 急性肾损伤定义、流行病学、病理生理	320
第二节 急性肾损伤的非肾替代处理策略	325
第三节 急性肾损伤肾脏替代治疗	329
第八章 心肺复苏新进展	334
第一节 基础生命支持	335
第二节 高级心血管生命支持	344
第三节 特殊人群心肺复苏	348
第四节 复苏后支持	350
第五节 培训	354
第九章 感染性疾病	356
第一节 内毒素与肝病	356
第二节 多重耐药菌感染近况及抗菌药物治疗的选择	371
第三节 细菌耐药机制研究概况	382
第十章 风湿免疫性疾病	397
第一节 风湿免疫性疾病总论	397
第二节 风湿免疫性疾病诊疗标准及治疗原则	401
第三节 生物制剂在风湿性疾病中的应用	421
第十一章 内科领域的心身疾病	439
第一节 概述	439
第二节 心身医学的基础概念与基本理论	440
第三节 常见心理因素相关生理障碍的诊治	445
第四节 心身医学的当代研究方向	448

第十二章	血浆净化疗法在内科难治性疾病中的临床应用	453
第十三章	内科学领域的精准医学	472
第十四章	器官纤维化研究进展	479
第十五章	超声影像学在临床中的应用进展	491
第一节	超声影像学进展概述	491
第二节	超声引导下活检在临床的应用	494
第三节	高能聚焦超声技术在临床治疗中的应用	506
第四节	介入性超声治疗肝癌的综合运用	507

第一章 心血管系统疾病

第一节 心血管病的抗血小板和抗凝治疗

摘要 动脉粥样硬化性心血管疾病占有死亡原因的首位。血小板及凝血酶原在体内的激活在粥样斑块的破裂以及血栓形成过程中占据至关重要的地位。如何抑制血小板及凝血酶原在体内的激活是药物预防及治疗心脑血管疾病的关键。本节简要介绍抗血小板药物:阿司匹林、氯吡格雷、替格瑞洛、血小板糖蛋白 IIb/IIIa(GP IIb/IIIa)拮抗剂、抗凝药物肝素、低分子肝素、华法林及新型口服抗凝药。

Abstract Atherosclerotic cardiovascular disease is the leading cause of death in the world. The activation of platelets and thrombin plays a crucial role in the process of atherosclerotic plaque rupture and thrombosis. How to inhibit the activation of platelets and thrombin is the key to preventing and treating cardiovascular and cerebrovascular diseases. In this section, we introduce the anti-platelet drugs: aspirin, clopidogrel, ticagrelor and GP IIb/IIIa antagonist agents, as well as anticoagulants: heparin and low molecular weight heparin, warfarin and new oral anticoagulants.

心脑血管疾病(cardiovascular & cerebrovascular diseases, CCVD)包括心肌梗死、脑卒中、周围血管疾病,是导致人类死亡的主要原因。据 WHO 近年统计,全球每年有 1900 万人死于 CCVD,约占全球总死亡人数的 1/2。我国 1957 年统计,心血管死亡率 86/10 万,至 2012 年已上升为 255/10 万,即每年死亡 250 万余人(>7000 人/日)。

按照发生的机制和部位,血栓栓塞性疾病(thromboembolic diseases)分为动脉粥样硬化血栓形成(atherothrombosis)、动脉栓塞(arterial embolism)和静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)三大类。其中动脉粥样硬化血栓形成是第一位的致死(mortality)和致残(morbidity)原因;静脉血栓栓塞包括肺栓塞和深静脉血栓形成,在西方国家为第三位的致死原因;动脉栓塞性疾病包括心源性、血管性和反常栓塞三类,在现实世界中其发病率、致死率和致残率都远远超出我们的预想。动脉粥样硬化可以累及全身许多动脉,如冠状动脉、脑动脉、肾动脉、颈动脉、胸及腹主动脉以及下肢的大动脉等,造成这些动脉的狭窄、急性或亚急性闭塞。最危险的血栓性事件为急性冠脉综合征、脑梗死、腹腔血管血栓栓塞,以及危急的下肢缺血,而粥样斑块的破裂是血栓事件发生的基础。这些动脉粥样硬化性血栓病的预防和治疗,主要在于应用抗血小板和抗凝药物。

一、血小板在体内的激活

血管损伤后,流经该血管处的血小板被血管内皮下组织表面激活,立即黏附于损伤处暴露出来的胶原纤维上。血小板膜上的糖蛋白 I b 及由内皮细胞韦—巴(Weibel Palade)小

体释放的血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)在黏附过程中发挥作用。黏附的血小板活化并通过三种协同机制和其他血小板形成血栓:

- (1)促进血小板表面的凝血因子聚集,刺激凝血酶的产生;
- (2)利用周围的血小板释放 ADP;
- (3)活化的血小板产生并释放血栓烷 A₂(TXA₂)。

凝血酶、ADP、TXA₂与胶原、血小板激活因子均可激活及显露血小板的糖蛋白 IIb/IIIa受体,此为纤维蛋白原的受体,两者结合后造成血小板的紧密聚集和血栓形成。血管性血友病因子(vWF)亦参与其中。

在血小板激活的同时血液与组织因子接触,激活凝血系统,使凝血酶原在凝血活酶的作用下转变为凝血酶,凝血酶使纤维蛋白原转变为纤维蛋白,后者网罗血流中的细胞完成最后的凝血反应。

从血小板活化、聚集到最终血栓形成的级联反应中,有许多步骤都可能成为干预的靶点,防止血小板聚集。目前,抗血小板药物研究主要集中于以下靶点:TXA₂、ADP(P₂Y₁₂)、GP IIb/IIIa、PAR1受体(凝血酶受体)。常见的抗血小板药物可分为以下几类:

- (1)抑制血小板花生四烯酸代谢药:环氧化酶抑制剂——阿司匹林。
- (2)影响环核苷酸代谢药:磷酸二酯酶抑制剂——双嘧达莫、西洛他唑。
- (3)作用于血小板膜特异激动剂和受体的药物:包括血小板糖蛋白复合物 IIb/IIIa受体拮抗剂:替罗非班;P₂Y₁₂受体拮抗剂:氯吡格雷,普拉格雷,替格瑞洛;蛋白酶激活受体 1拮抗剂:Vorapaxar。

二、抗血小板药物

(一)双嘧达莫与西洛他唑

双嘧达莫是最早于1961年获批的抗血小板药物,为磷酸二酯酶(PDE)抑制剂,通过抑制cAMP的分解来抑制血小板的激活。现已较少使用,其抗血小板聚集作用可用于心脏手术或瓣膜置换术,可减少血栓栓塞的形成。

西洛他唑片为抗血小板药,适用于治疗由动脉粥样硬化、大动脉炎、血栓闭塞性脉管炎、糖尿病所致的慢性动脉闭塞症。西洛他唑片能改善肢体缺血所引起的慢性溃疡、疼痛、发冷及间歇跛行,并可用作上述疾病外科治疗(如血管成形术、血管移植术、交感神经切除术)后的补充治疗以缓解症状。其通过抑制血小板及血管平滑肌内磷酸二酯酶活性,从而增加血小板及平滑肌内cAMP浓度、发挥抗血小板作用及血管扩张作用。西洛他唑片抑制ADP、肾上腺素、胶原及花生四烯酸诱导的血小板初期、二期聚集和释放反应,且呈剂量相关性。西洛他唑口服100 mg对血小板体外聚集的抑制较相应量阿司匹林强7~78倍(阿司匹林对血小板初期聚集无效)。西洛他唑片不干扰血管内皮细胞合成血管保护性前列环素,对慢性动脉闭塞患者,采用体积描记法显示西洛他唑片能增加足、腓肠肌部位的组织血流量,使下肢血压指数上升、皮肤血流量增加及四肢皮温升高,并改善间歇跛行。

(二)阿司匹林

阿司匹林自首次人工合成至今已有100多年的历史,近30年来人们发现它具有抑制TXA₂的作用,因此有抗血小板聚集抗血栓的作用,1988年经FDA批准用于心血管疾病的防治。

1. 药理作用与药代动力学

阿司匹林抑制血小板 TXA₂ 的生成从而抑制血小板聚集,其机理为不可逆的抑制环氧合酶的合成;由于血小板内这些酶不可再合成,所以此抑制作用尤为显著。阿司匹林口服后经胃肠道完全吸收。阿司匹林吸收后迅速降解为主要代谢产物水杨酸。阿司匹林和水杨酸血药浓度的达峰时间分别为 10~20 min 和 0.3~2 h。阿司匹林和水杨酸均和血浆蛋白紧密结合并迅速分布于全身。水杨酸能进入乳汁和穿过胎盘,主要经肝脏代谢,代谢物为水杨酰尿酸、水杨酚葡萄糖苷酸、水杨酰葡萄糖苷酸、龙胆酸、龙胆尿酸。由于肝酶代谢能力有限,水杨酸的清除为剂量依赖性。因此清除半衰期可从低剂量的 2~3 h 到高剂量的 15 h。水杨酸及其代谢产物主要从肾脏排泄。

2. 适应证

抑制下述情况时的血小板黏附和聚集:不稳定性心绞痛;急性心肌梗死;预防心肌梗死复发;动脉血管的手术后(动脉外科手术或介入手术后,如主动脉冠状动脉静脉搭桥术,PTCA);预防大脑一过性的血流减少(TIA;短暂性脑缺血发作)和已出现早期症状(如面部或手臂肌肉一过性瘫痪或一过性失明)后预防脑梗死。

3. 剂量和用法

口服。肠溶片应饭前用适量水送服。

(1)降低急性心肌梗死疑似患者的发病风险:建议首次剂量 300 mg,嚼碎后服用以快速吸收。以后每天 100~200 mg。

(2)预防心肌梗死复发:每天 100~300 mg。

(3)中风的二级预防:每天 100~300 mg。

(4)降低短暂性脑缺血发作(TIA)及其继发脑卒中的风险:每天 100~300 mg。

(5)降低稳定性和不稳定性心绞痛患者的发病风险:每天 100~300 mg。

(6)动脉外科手术或介入手术后,如经皮冠脉腔内成形术(PTCA),冠状动脉旁路术(CABG),颈动脉内膜剥离术,动静脉分流术:每天 100~300 mg。

(7)预防大手术后深静脉血栓和肺栓塞:每天 100~200 mg。

(8)降低心血管危险因素者(冠心病家族史、糖尿病、血脂异常、高血压、肥胖、抽烟史、年龄大于 50 岁者)心肌梗死发作的风险:每天 100 mg。

不良反应:由于阿司匹林对血小板的抑制作用,阿司匹林可能增加出血的风险。上、下胃肠道不适,如消化不良、胃肠道和腹部疼痛。罕见的胃肠道炎症、胃十二指肠溃疡。非常罕见的可能出现胃肠道出血和穿孔。严重葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏症患者出现溶血和溶血性贫血。肾损伤和急性肾衰竭。过敏反应,包括皮疹,荨麻疹,水肿,瘙痒症,心血管一呼吸系统不适,极罕见的严重反应包括过敏性休克。极罕见的一过性肝损害伴肝转氨酶升高。

4. 临床研究

(1)80 年代中期,阿司匹林在 ACS 治疗中的地位得以确立。最具代表性的为 ISIS-2 研究(共纳入 17187 例患者)。单用阿司匹林治疗组 4295 名患者中,ACS 35 d 内死亡率为 10.7%(461 例),较安慰剂组(568/4300,13.2%)死亡率明显降低;链激酶溶栓+阿司匹林组 4292 名患者,死亡率为 8.0%(343 例),而仅用链激酶溶栓组死亡率为 10.4%(448/4300)。提示 ACS 患者使用阿司匹林可明显降低一个月内死亡率,总死亡率下降 53%。

对纳入 95000 例 ACS 患者的一级预防研究(包括和纳入 17000 例 ACS 患者的二级预防研究)进行荟萃分析发现,阿司匹林显著降低事件发生率,肯定了低剂量阿司匹林在急性冠脉综合征中基础用药的地位。

(2)阿司匹林用于心血管疾病的预防是最近 20 多年来的一个重大认识,它能降低心肌梗死、卒中的发病及死亡的风险。阿司匹林的这一功效已经通过 6 项大规模随机临床试验得到证实,包括美国男性医师健康研究(PHS)、英国男性医生阿司匹林试验(BMD)、妇女健康研究(WHS)、阿司匹林一级预防计划(PPP)、高血压最适治疗研究(HOT)、血栓形成预防试验(TPT)。WHS 研究、PHS 试验、BMD 研究 3 个试验对于探究阿司匹林在心血管疾病一级预防中的作用较为经典。WHS 研究共入选 39876 例 ≥ 45 岁的美国健康女性医务工作者,随机分组隔日一次服用阿司匹林 100 mg 或安慰剂,平均随访 10 年;结果显示,阿司匹林组的心血管事件发生率减少 9%。PHS 试验纳入 22071 名健康的男性医生,采用随机双盲安慰剂对照的方法,其中 11037 人每 2 d 服用 325 mg 阿司匹林,11034 人服用安慰剂;结果显示,接受阿司匹林治疗组与对照组比较,心肌梗死危险度降低达 44%。BMD 研究共纳入 5139 例男性医生,中位年龄 < 60 岁,其中 65% 被随机分到每日单用阿司匹林组,其余为对照组;结果显示,应用阿司匹林使总病死率、总血管病病死率轻度降低。而针对阿司匹林在心血管疾病二级预防中的作用:二级预防主要目的在于减少再次发生心血管病事件(心血管病死亡、心肌梗死或脑卒中)。HOT 试验在纳入的 18790 例患者身上进行前瞻性研究,评估阿司匹林 75 mg/d 在治疗高血压中可能带来的好处;结果显示,与安慰剂组相比,阿司匹林治疗组将高血压患者的心血管突发事件的发生率降低了 15% ($P=0.03$)。

(3)非瓣膜性持续性房颤患者既往认为可用阿司匹林预防缺血性脑卒中。SPAF III 研究表明,对于低危患者可用阿司匹林预防,而高危患者需使用华法林抗凝。对于 CHADS₂ 评 1 分的房颤患者,在 2006 年美国和我国的指南均推荐华法林治疗,但如患者不同意使用华法林,也可给予阿司匹林治疗。Olesen 等 2011 年公布的一项大型队列研究,观察了非瓣膜病房颤患者服用华法林与阿司匹林预防血栓事件的疗效和安全性,结果显示无论阿司匹林单独应用还是与华法林联合应用,均不具有显著的抗栓疗效,但其主要出血和颅内出血却和华法林无显著区别。2012 年 ESC 房颤更新指南明确指出对于危险因素 ≥ 1 者推荐华法林或新型口服抗凝药。考虑到新型口服抗凝药物的优势,阿司匹林等抗血小板药物仅限于拒绝任何形式抗凝治疗人群。阿司匹林和氯吡格雷联合较阿司匹林单用会增加抗凝疗效,但轻微增加出血风险。所以单用阿司匹林抗凝仅限于拒绝任何形式口服抗凝药,又不能耐受双联抗血小板者。

(三)噻氯匹定(Ticlid, 抵克立得)

1. 药理作用与药代动力学

1991 年,第一代噻吩并吡啶类药物噻氯匹定问世,通过不可逆结合 ADP 受体(P2Y₁₂ 受体),抑制血小板活化后所释放的 ADP 与其受体结合,使结合纤维蛋白原的 GP IIb/IIIa 不能活化,从而防止血栓形成。此外,还有减少血浆纤维蛋白原,增加红细胞变形能力,降低全血黏滞性及抑制血管壁平滑肌增生的作用。ADP 对血小板的作用远大于 TXA₂。口服噻氯匹定,吸收好且见效迅速,服药后 7~10 d 可达稳态血浓度,主要在肝脏代谢,在尿(59%)及粪便(25%)中排泄,最大抗血小板聚集作用出现在服药后 8~10 d,停药后其作用维持 7~10 d。

2. 适应证

主要适应证有血栓栓塞性中风,稳定或者不稳定型心绞痛,短暂性脑缺血发作,心肌梗死,可逆性缺血性神经功能障碍,PTCA和支架植入术后、冠脉搭桥后冠脉阻塞,糖尿病性视网膜病变,肾、神经的微血管病变,下肢动脉粥样硬化,周围动脉硬化性闭塞症。

3. 剂量与用法

噻氯匹定,每片250 mg,1~2片/d,进餐时服用。

副作用:偶有恶心、腹泻,中性粒细胞减少或者粒细胞缺乏症,血小板减少,罕见再生障碍性贫血。需要注意与其他血小板聚集抑制药、溶栓药及血小板减少的药物合用,有加重出血的危险。可使茶碱血药浓度升高,可使环孢素血药浓度降低。

4. 临床实验

加拿大、美国噻氯匹定研究(CATS):探讨噻氯匹定能否减少新近患血栓栓塞性中风患者继发脑梗死、心肌梗死或预期的随机、双盲、多中心研究。共纳入1072例患者,其中噻氯匹定组531例,安慰剂组541例,在3年随访期内,噻氯匹定组再发脑卒中、心肌梗死或血管性死亡相对危险性减少30%,中风复发危险性降低34%。白细胞减少发生率为1%。

噻氯匹定、阿司匹林脑卒中研究(TASS):比较噻氯匹定和阿司匹林脑卒中发生危险性和脑卒中死亡率的随机、双盲、多中心研究。共纳入3068名新近出现短暂性局灶性脑或视网膜缺血的患者(噻氯匹定组1529例和阿司匹林组1549例)。随访2~6年。结果噻氯匹定组较阿司匹林组血管性致死或非致死性脑卒中的危险性低42%。噻氯匹定组较阿司匹林组血管性致死或致命性脑卒中危险性低48%。

5. 现状

第一代P2Y₁₂受体抑制剂噻氯匹定因严重不良反应被淘汰。噻氯匹定可引起危及生命的血液不良反应,包括中性粒细胞减少/粒细胞缺乏症、血栓性血小板减少性紫癜(TTP)和再生障碍性贫血。在参与临床研究的2048例卒中患者中,50例(2.4%)出现中性粒细胞减少(<1200 个/mm³),其中17例(0.8%)患者的中性粒细胞计数 <450 个/mm³。1992—1997年间美国临床医生报道了约100例血栓性血小板减少性紫癜病例,估算事件发生率为10%(真实发生率未知),噻氯匹定相关TTP的发生率可能高达1/4000~1/2000。尽管在针对卒中患者的临床研究中并未观察到再生障碍性贫血,但是美国临床医生在1992—1998年间报道了大约50例病例。根据接受噻氯匹定治疗的患者数约为200~400万人来估算事件发生率(真实发生率未知),噻氯匹定相关再生障碍性贫血的发生率可能高达1/8000~1/4000。

(四) 氯吡格雷(Clopidogrel)

1. 药理作用与药代动力学

通过引入甲酯基团修饰第一代噻氯匹定,从而增加药物的脂溶性,增加药物与受体的亲和力,得到第二代ADP受体(P2Y₁₂受体)拮抗药物氯吡格雷。氯吡格雷是一种前体药,经氧化生成2-氧基-氯吡格雷,继而水解形成活性代谢物(一种硫醇衍生物),它可迅速、不可逆地与血小板受体结合,从而抑制血小板聚集。氯吡格雷吸收迅速,多次口服氯吡格雷75 mg以后,代谢产物1 h达血浆浓度高峰。氯吡格雷在肝脏内代谢,在尿(50%)和粪便(46%)中排泄。阿司匹林、糖蛋白Ⅱb/Ⅲa抑制剂、华法林、肝素、溶栓药以及非甾体类抗炎药等可增加本药出血风险;奥美拉唑可降低本药血药浓度,增加心血管事件风险。

2. 适应证

氯吡格雷用于以下患者的预防动脉粥样硬化血栓形成事件:心肌梗死患者、缺血性脑卒中患者或确诊外周动脉性疾病的患者。急性冠脉综合征患者:非 ST 段抬高型急性冠脉综合征,包括经皮冠状动脉介入术后置入支架的患者,与阿司匹林合用。ST 段抬高型急性冠脉综合征患者,与阿司匹林联用,可合并溶栓治疗中使用。

3. 用法用量

推荐剂量为每日 75 mg,与或不与食物同服。对于急性冠脉综合征患者:非 ST 段抬高型急性冠脉综合征患者,应以单次负荷量氯吡格雷 300 mg 开始,然后以 75 mg/次、12 次/mon 连续服药(合用阿司匹林 75~325 mg/d)。临床试验资料支持用药 12 mon。用于 ST 段抬高型急性冠脉综合征患者,应以单次负荷量氯吡格雷 300 mg 开始,然后以 75 mg/次、12 次/mon 连续服药,与阿司匹林联用,可合用或不合用溶栓剂。

4. 临床研究

(1)CAPRIE 研究:在高危缺血事件患者中对比氯吡格雷和阿司匹林疗效和安全性的随机、双盲、国际性多中心临床研究。共纳入新发缺血性卒中、心肌梗死或有症状的周围血管病患者 19185 例,随机分为两组,分别服用氯吡格雷 75 mg/d 或阿司匹林 325 mg/d,随访时间长者达 3 年,平均 1.91 年。意向治疗分析显示,氯吡格雷组缺血性卒中、心梗或血管性死亡发生率为 5.32%/年,而阿司匹林组为 5.83%/年。与阿司匹林组相比,应用氯吡格雷的患者相对风险下降 8.70%($P=0.043$)。两组在安全性方面无显著差异。与阿司匹林相比,氯吡格雷组胃肠道出血发生率更低,且并未出现更多的中性粒细胞减少。

(2)CURE 研究:揭幕阿司匹林+氯吡格雷双联抗血小板时代的到来。为了探索如何降低 ACS 患者的短期及长期缺血事件的再发风险,研究者进行了 CURE 研究(不稳定性心绞痛患者服用氯吡格雷预防复发事件研究),研究结果于 2001 年发表于《新英格兰医学杂志》。CURE 研究共计纳入 12562 例急性发作 24 h 内的 NSTEMI-ACS 患者,随机分组后分别给予阿司匹林+氯吡格雷(300 mg 负荷剂量,继以 75 mg/d 维持)或阿司匹林单药治疗 3~12 mon。主要终点为心血管死亡、非致死性心肌梗死或卒中组成的复合终点。研究结果显示,与阿司匹林单药治疗相比,阿司匹林联合氯吡格雷双联抗血小板治疗显著降低主要终点事件发生率 20.0%(9.3% vs 11.4%, $P<0.001$)。主要终点事件或难治性缺血事件发生率方面,联合治疗组也显著低于阿司匹林单药治疗组(16.5% vs 18.8%, $P<0.001$)。进一步分析显示,氯吡格雷的获益在随机化后数小时内即体现出来,随机化后 24 h 内联合治疗组心血管死亡、非致死性心梗、卒中、难治性或严重缺血均明显低于阿司匹林单药治疗组[1.4% vs 2.1%;风险比(HR)=0.66;95%可信区间(CI)0.51~0.86]。安全性方面,阿司匹林联合氯吡格雷双联抗血小板治疗组的严重出血更为常见[3.7% vs 2.7%,相对风险比(RR)=1.38, $P=0.001$],但两组威胁生命的出血事件($P=0.13$)或出血性卒中发生率无显著差异。CURE 研究的亚组分析 PCI-CURE 研究提示与单用阿司匹林相比,患者住院期间行 PCI 之前(中位时间:6 天)预先给予氯吡格雷+阿司匹林治疗(中位时间:10 d),可减少 PCI 后 30 d 内主要终点事件发生率 30%。

(3)CREDO 研究奠定氯吡格雷在 PCI 患者术前预处理及术后长期应用的地位。研究结果提示氯吡格雷长期(1 年)治疗降低死亡、心肌梗死和卒中复合终点事件 26.9%($P=0.02$),且大出血风险未见显著增加。预处理结果显示,术前应用氯吡格雷的时间越早,减

少 28 d 主要终点事件的获益越明显。

(4)COMMIT-CCS2 研究:对于发病 24 h 内住院的中国 AMI 患者,与阿司匹林单用相比,阿司匹林与氯吡格雷联合应用降低复合终点的相对风险 9%($P=0.002$)。

(5)CURRENTOASIS7 研究:针对 18 岁以上的 NSTEMI-ACS 或 STEMI 并计划接受早期(<72 h)有创治疗策略的患者,PCI 患者获益于氯吡格雷 600 mg 高负荷剂量;保守治疗的 ACS 患者,遵循标准剂量的氯吡格雷+阿司匹林双抗治疗方案,维持临床获益。

5. 局限性

氯吡格雷作为第二代 P2Y₁₂ 受体拮抗药,在抗血小板聚集、预防及治疗心脑血管疾病中的作用获得了大量临床实验的支持,但是其具有三大局限性:首先不可逆的血小板抑制作用,在血小板整个生命周期持续存在,增加了出血风险;其次需要通过肝脏转化为活性代谢产物,起效较慢,受 CYP2C19 活性影响个体差异大,与部分 PPII 药物存在相互作用;最后 ADP 诱导的血小板聚集的平均抑制水平为中度,疗效差异大,低反应与临床转归差相关。

(五)普拉格雷

1. 药理学与药代动力学

第三代 P2Y₁₂ 受体抑制剂普拉格雷,通过在第二代药物的研究基础上进一步修饰,将甲酯基团转换为更加稳定的环丙基,增加半衰期,同时在噻吩基团引入乙酰酯基团增加药物脂溶性,并将氯原子换为与人体亲和性更好的氟原子,从而获得稳定性更好,亲和力更强的药物。普拉格雷是一种前体药物,口服后迅速被吸收快,在小肠水解为 R-95913,随后通过肝脏细胞色素 P450 系统(CYP 450)转化为活性代谢产物 R-138727,具有生物活性。普拉格雷能选择性地抑制 ADP 与血小板受体的结合,随后抑制激活 ADP 与糖蛋白 GP IIb/IIIa 复合物,从而抑制血小板的聚集,抑制率 70%以上。普拉格雷也可抑制非 ADP 引起的血小板聚集,不影响磷酸二酯酶的活性。普拉格雷通过不可逆地改变血小板 ADP 受体,使血小板的寿命受到影响。

服用负荷剂量普拉格雷后 1 h,约 90%患者实现至少 50%的抑制血小板聚集的作用,最大血小板抑制率约 80%。负荷后 10 mg/次、1 次/d 服用 3~5 d 可达稳态。活性成分半衰期为 7 h(2~15 h),停用普拉格雷 5~9 d 后血小板聚集功能逐渐恢复到基线值。

2. 适应证

适用于不稳定心绞痛及非 ST 段抬高型心肌梗死患者,以及经 PCI 治疗的 ST 段抬高型心肌梗死患者。

3. 用法

普拉格雷开始剂量为 60 mg,维持剂量为 10 mg,对体重低于 60 kg 的患者可考虑剂量为每天 5 mg。使用者也需每天联合使用 75~325 mg 剂量的阿司匹林。75 岁以上患者使用该药出血风险加大,因此 75 岁以上患者不推荐使用。

4. 不良反应

由于较高的出血风险,普拉格雷的说明书上会有黑框警告以警示出血风险,并建议有活动性病理性出血、短暂性脑缺血发作或卒中病史或需要手术包括冠状动脉搭桥手术的患者不要服用此药。其他不良反应包括:短暂性脑缺血发作、脑卒中(曾有相关病史者禁忌使用),过敏反应。

5. 临床研究

(1)TRITON TIMI-38:该试验对普拉格雷和氯吡格雷在对急性冠状动脉综合征患者进行经皮冠状动脉介入(PCI)治疗时的疗效进行了对比。该项随机、双盲多中心研究共纳入中到高危 UA 或者 NSTEMI 患者 10074 例,STEMI 患者 3534 例。实验的初步分析表明,普拉格雷组患者的心血管死亡、心脏病发作或中风的复合终点风险比氯吡格雷组患者低 19%(2.4% vs 1.8%),但是,有卒中病史的患者服用普拉格雷时发生再次卒中的可能性更高。同时普拉格雷带来的严重出血事件风险明显较高。

(2)TRITON-TIMI-38:该试验的亚组分析显示,诊断患有急性冠状动脉综合征(ACS)的糖尿病患者如果接受普拉格雷治疗,那么他们心脏病发作的可能性要比接受氯吡格雷治疗低 40%(8.2% vs 13.2%, $P<0.001$)。此外,根据这一分析,接受普拉格雷治疗的糖尿病患者的心血管死亡、非致命性心脏病发作和非致命性中风的综合概率要比接受氯吡格雷治疗的患者低 30%(12.2% vs 17.0%, $P<0.001$)。在没有患糖尿病的患者中,接受普拉格雷治疗的效果也有改善,其中接受普拉格雷治疗的患者有 9.2% 出现主要终点,而接受氯吡格雷治疗的患者有 10.6% 出现主要终点($P=0.02$)。

(3)TRILOGY-ACS:比较在不稳定心绞痛/非 ST 段抬高型心肌梗死患者长期治疗中普拉格雷/阿司匹林组与氯吡格雷/阿司匹林组的安全性和有效性。共纳入 9326 例患者,研究结果显示,在平均 17 mon 的随访中,75 岁以下组服用氯吡格雷与普拉格雷两者的初级终点事件(心血管死亡、心肌梗死、卒中)发生率并无明显差异(16.0% vs 13.9%, $HR=0.91$;95% CI:0.79~1.05, $P=0.21$)。并且在 75 岁以上组患者中,服用氯吡格雷与普拉格雷两者的初级终点事件亦无显著差异。然而在亚组分析中,研究发现普拉格雷组患者的复合缺血事件发生率显著降低($HR=0.85$;95% CI:0.72~1.00, $P=0.04$)。同时,研究发现吸烟患者以及同时合用质子泵抑制剂的患者中,普拉格雷的有效性优于氯吡格雷。两组患者之间在严重出血及颅内出血事件发生率方面并无显著差异。

ACCOAST 试验:旨在评估普拉格雷在 PCI 手术以及 NSTEMI 患者提前治疗的临床效果。试验中,临床试用剂量以及不同负荷剂量的普拉格雷没有降低 NSTEMI 患者心血管事件发病风险,且可增加 NSTEMI 患者的早期出血风险。2012 年 11 月,临床研究数据监测委员会(DMC)裁定终止这项研究。

6. 局限性

普拉格雷对于 75 岁以上高龄患者,以及低体重(<60 kg)患者获益不明显,且增加出血风险;对有卒中或者 TIA 病史的患者可能增加再发的风险。由于较高的出血风险,普拉格雷的说明书上会有黑框警告以警示出血风险。

(六)替格瑞洛

1. 药理学与药代动力学

替格瑞洛是非噻吩并吡啶类 P2Y₁₂ 受体抑制剂,在完全不同于 ADP 结合区域的部位可逆结合 P2Y₁₂ 受体,抑制 ADP 信号传导,并使之构象发生改变,“锁住”受体使之处于非活化状态。当替格瑞洛分子解离后,受体仍然具有功能。ADP 仍然能结合到它原来的结合点上,受体受抑制的程度取决于替格瑞洛的浓度。而噻吩并吡啶类药物与受体共价结合导致受体在血小板生命周期内无功能。

替格瑞洛的药代动力学呈线性,替格瑞洛及其活性代谢产物(AR-C124910XX)的暴露

量与用药剂量大致成比例。替格瑞洛吸收迅速,中位 T_{\max} 约为 1.5 h。替格瑞洛可快速生成其主要循环代谢产物 AR-C124910XX(也是活性物质),中位 T_{\max} 约为 2.5 h(1.5~5.0 h)。在所研究的剂量范围(30~1260 mg)内,替格瑞洛与其活性代谢产物的 C_{\max} 和 AUC 与用药剂量大致成比例增加。替格瑞洛及其代谢产物与人血浆蛋白广泛结合(>99%)。替格瑞洛主要通过肝脏代谢消除。通过使用替格瑞洛放射示踪测得放射物的平均回收率约为 84%(粪便中含 57.8%,尿液中含 26.5%)。替格瑞洛及其活性代谢产物在尿液中的回收率均小于给药剂量的 1%。活性代谢产物的主要消除途径为经胆汁分泌。替格瑞洛的平均 $t_{1/2}$ 约为 7 h,活性代谢产物为 9 h。

2. 适应证

用于急性冠脉综合征(不稳定性心绞痛、非 ST 段抬高心肌梗死或 ST 段抬高心肌梗死)患者,包括接受药物治疗和经皮冠状动脉介入(PCI)治疗的患者,降低血栓性心血管事件的发生率。

3. 用法用量

口服,可在饭前或饭后服用。起始剂量为单次负荷量 180 mg(90 mg/片×2 片),此后每次 1 片(90 mg),每日两次。除非有明确禁忌,否则应与阿司匹林联合用药。在服用首剂负荷阿司匹林后,阿司匹林的维持剂量为每日 1 次,每次 75~100 mg。已经接受过负荷剂量氯吡格雷的 ACS 患者,可以开始使用替格瑞洛。替格瑞洛治疗时间可长达 12 mon,除非有临床指征需要中止本品治疗。超过 12 mon 的用药经验目前尚有限。

4. 不良反应

- (1)高尿酸血症,血尿酸升高。
- (2)脑出血,颅内出血,出血性卒中。
- (3)呼吸困难,劳力性呼吸困难,静息时呼吸困难,夜间呼吸困难。
- (4)胃肠道出血、直肠出血、小肠出血、黑便、潜血。
- (5)胃肠溃疡出血、胃溃疡出血、十二指肠溃疡出血、消化性溃疡出血。
- (6)皮下血肿、皮肤出血、皮下出血、瘀点。
- (7)挫伤、血肿、瘀斑、挫伤增加倾向、创伤性血肿。
- (8)血尿、尿中带血、尿道出血。
- (9)血管穿刺部位出血、血管穿刺部位血肿、注射部位出血、穿刺部位出血、导管部位出血。

5. 临床研究

(1)PLATO PLATELET 研究:旨在比较替格瑞洛与氯吡格雷在 ACS 患者中抗血小板作用。患者随机接受氯吡格雷(300~600 mg 负荷量,75 mg/d 维持量)或替格瑞洛(180 mg 负荷量,90 mg bid 维持量)。评估维持治疗后 28 d 时给药前和给药后 2~4 h 抗血小板疗效。在 24 例既往未使用氯吡格雷的患者中评估负荷剂量的抗血小板疗效。对患者进行透光率集合度测定(ADP 5~20 μ M)、VerifyNow P2Y12 测定以及血管舒张剂刺激磷蛋白(VASP)磷酸化测定。结果显示,在高峰(维持剂量后 2~4 h)和低谷(维持剂量前)时替格瑞洛 PRI 水平均显著低于氯吡格雷。

(2)ONSET/OFFSET 研究:一项多中心、随机、双盲研究,入组 123 例接受阿司匹林 75~100 mg/d 治疗的稳定型冠状动脉疾病患者,随机给予替格瑞洛(180 mg 负荷量,继而 90 mg bid 维持量)($n=57$)或氯吡格雷(600 mg 负荷量,继而 75 mg/d 维持量)($n=54$)或安