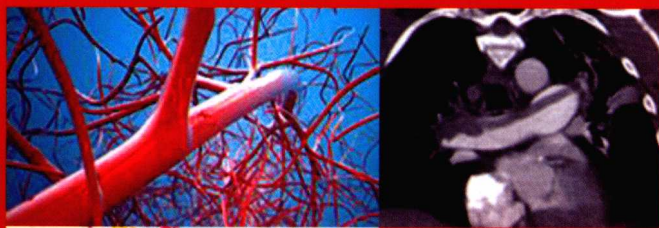


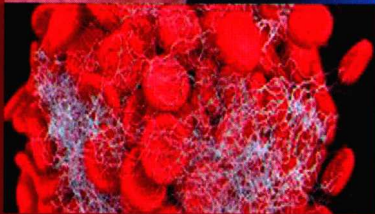
抗血栓治疗

——新药与治疗策略

■ 主 编 樊朝美 王 淼



Antithrombotic Therapy
New Drugs and
Management Strategies



科学出版社

抗血栓治疗

——新药与治疗策略

主编 樊朝美 王 森

科学出版社
北 京

内 容 简 介

本书共 17 章, 内容包括血栓形成机制, 抗血小板药、抗凝血药、溶血栓药的应用, 动脉系统血栓、静脉系统血栓的处理, 抗血栓药物治疗的桥接、检测及典型病例介绍等。全书内容翔实、热点突出、图文并茂, 能够反映当今血栓性疾病的前沿和未来诊治方向, 是心血管病专科医师的必备参考书。

图书在版编目 (CIP) 数据

抗血栓治疗: 新药与治疗策略 / 樊朝美, 王森主编. —北京: 科学出版社, 2018. 3

ISBN 978-7-03-038626-7

I. ①抗… II. ①樊… ②王… III. ①血栓栓塞-药物治疗法 IV. ①R543.05

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2018) 第 034869 号

责任编辑: 杨卫华 戚东桂 / 责任校对: 张小霞

责任印制: 赵 博 / 封面设计: 龙 岩

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

文林印务有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2018 年 3 月第 一 版 开本: 720×1000 1/16

2018 年 3 月第一次印刷 印张: 21 1/2 插页: 2

字数: 400 000

定价: 98.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

《抗血栓治疗——新药与治疗策略》

编写人员

主 编 樊朝美 王 森

编 委 (按姓氏笔画排序)

万 青¹ 王 森¹ 朱丽媛¹ 华 潞¹

安硕研¹ 许 莉¹ 许志勇² 闫丽荣¹

杨尹鉴¹ 杭 霏¹ 郭曦滢¹ 陶永康³

蔡 迟¹ 翟姗姗¹ 樊朝美¹ 霍星宇¹

1 中国医学科学院阜外医院

2 中信惠州医院

3 中日友好医院

前 言

抗血栓药可分为抗血小板药、抗凝血药和溶血栓药三大类。随着人们对血栓形成机制的不断深入了解，现已开发出许多新的抗血栓药物，尤其是新型口服抗凝药的出现和逐渐普及，其疗效显著的同时，也提高了患者的依从性，这对血栓的防治起到了积极的作用。

本书汇集了阜外医院的抗栓与溶栓治疗实践经验，通过总结前人的宝贵诊治经验和国内外的研究成果，运用通俗易懂的语言向广大医务工作者、研究生及患者介绍了切实适用的专业知识和抗血栓新药。

全书重点介绍了近年来国际上在新型口服抗凝药和抗血小板新药方面所取得的最新进展，特别是对近年来出现的有效治疗血栓性疾病的国际多中心临床试验结果进行了详尽的介绍，力求反映近年来新型抗血栓药物治疗中所取得的最新成就。

典型病例分享中介绍了抗血栓新药在动脉、静脉系统血栓治疗中的应用经验及抗栓药物治疗中如何桥接和监测。

每一位参编者都为本书的资料收集、撰写投入了极大的热情，付出了辛勤的汗水。我们相信本书将使每一位感兴趣的读者在抗血栓治疗实践中受益匪浅。全书力求反映当今抗血栓药物治疗的关注热点和未来应用方向，但难免存在不足之处，敬请广大读者予以指正。

编 者

2017年10月

目 录

第一章 概论	1
第二章 抗血小板药	3
第一节 血小板的结构与功能	4
第二节 抗血小板药的分类	5
一、血栓素合成抑制剂	5
二、二磷酸腺苷 P2Y ₁₂ 受体拮抗剂	6
三、血小板糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂	6
四、增加血小板内环腺苷酸的药物	7
五、5-羟色胺受体拮抗剂	7
六、凝血酶受体拮抗剂	7
第三节 抗血小板药的作用机制	7
第四节 抗血小板药的临床应用	9
一、抗血小板药在冠心病中的临床应用	9
二、抗血小板药适宜的治疗人群	9
三、抗血小板药在治疗心脑血管疾病中的地位	9
第五节 临床常用的抗血小板药物	22
一、血栓素合成抑制剂	22
1. 阿司匹林	22
2. 奥扎格雷	28
二、二磷酸腺苷 P2Y ₁₂ 受体拮抗剂	31
1. 噻氯匹定	31
2. 氯吡格雷	33
3. 替格瑞洛	39
4. 普拉格雷	51
5. 坎格雷洛	57
三、血小板糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂	61
1. 阿昔单抗	61
2. 埃替巴肽	66

3. 替罗非班	70
四、增加血小板内环腺苷酸的药物	76
1. 西洛他唑	76
2. 双嘧达莫	77
五、5-羟色胺受体拮抗剂	78
沙格雷酯	78
六、凝血酶受体拮抗剂	82
沃拉帕沙	82
第六节 抗血小板药治疗反应多态性	86
一、抗血小板药治疗反应多态性的影响因素	86
二、抗血小板药治疗反应降低的检测方法	86
三、血小板功能监测预测血栓事件及检查的必要性	87
四、抗血小板药治疗反应多态性和出血之间的关系	87
五、抗血小板药治疗后残余血小板活性升高的处理	88
六、血小板功能监测对评估抗血小板治疗预后的意义	88
第七节 抗血小板药的未来发展方向	89
第三章 抗凝血药	91
第一节 抗凝血药的分类	91
第二节 抗凝血药的作用机制	94
第三节 抗凝血药的临床应用	94
一、抗凝血药在治疗血栓性疾病中的地位	94
二、抗凝血药应用的适宜人群	95
三、抗凝治疗的卒中风险评估	95
四、抗凝治疗的出血风险评估	96
五、抗凝血药的临床应用	97
第四节 常用的抗凝血药	100
一、间接凝血酶抑制剂	100
1. 肝素	100
2. 低分子量肝素	102
3. 磺达肝癸钠	104
二、直接凝血酶抑制剂	112
1. 来匹卢定	112
2. 比伐卢定	114

3. 阿加曲班	117
三、凝血酶生成抑制剂	118
1. 利伐沙班	118
2. 阿哌沙班	133
3. 达比加群酯	140
4. 依度沙班	150
四、维生素 K 依赖性抗凝血药	154
华法林	154
第五节 抗凝血药的未来发展方向	161
第四章 溶血栓药	163
第一节 溶血栓药的分类、作用机制及药理学特性	163
一、根据溶血栓药与纤维蛋白结合有无选择性分类	163
二、根据发现溶血栓药的时间顺序和药物作用特点分类	164
三、溶血栓药的作用机制	167
四、溶血栓药的药理学特性	167
第二节 溶血栓药的临床应用	169
一、治疗急性心肌梗死的循证证据	169
二、溶栓和 PCI 的合理结合	170
三、急性肺栓塞的循证证据	170
四、治疗急性缺血性脑卒中的循证证据	171
第三节 临床常用的溶血栓药	172
一、纤溶酶原激活剂	172
1. 链激酶	172
2. 重组链激酶	173
3. 尿激酶	174
4. 乙酰化纤溶酶原链激酶激活剂复合物	176
5. 重组单链尿激酶型纤溶酶原激活剂	177
6. 阿替普酶	178
7. 瑞替普酶	186
8. 替奈普酶	191
9. 兰替普酶	192
10. 孟替普酶	192
11. 葡激酶	193

二、去纤维蛋白药·····	194
1. 去纤酶·····	194
2. 降纤酶·····	195
3. 巴曲酶·····	196
第四节 溶血栓药的未来发展方向·····	197
第五章 抗血栓药在冠心病中的联合应用策略·····	200
第一节 稳定型缺血性心脏病的抗血栓药联合应用策略·····	200
一、稳定型缺血性心脏病患者 PCI 术后 DAPT 时间·····	200
二、稳定型缺血性心脏病抗血小板治疗方案推荐·····	200
第二节 非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合症的抗血栓药联合应用策略·····	201
一、2011 年 ACCF/AHA 的 UA/NSTEMI 指南抗血小板治疗方案推荐·····	201
二、2014 年 ACCF/AHA 对非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征患者管理指南抗血小板治疗推荐·····	202
三、2015 年 ESC 非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征管理指南抗血小板治疗推荐·····	202
四、2016 年 AHA 及 ACC 冠心病患者双联抗血小板治疗指南更新与推荐·····	213
五、2017 年 ESC 冠心病患者双联抗血小板治疗指南更新与推荐·····	214
第三节 急性 ST 段抬高型心肌梗死的抗血栓药联合应用策略·····	219
一、抗血小板联合抗凝血药治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死的循证证据·····	219
二、2014 年欧洲心脏病学会 ST 段抬高型 MI 管理指南抗血小板联合抗凝血药治疗推荐·····	220
三、2016 年 ACC 和 AHA 推荐 STEMI 患者溶栓后双联抗血小板治疗的时间·····	221
四、2017 年 ESC ST 段抬高型 MI 管理指南推荐的抗血栓药物治疗策略·····	221
第四节 冠状动脉旁路移植术及围术期的抗血栓药联合治疗策略·····	221
一、冠状动脉旁路移植术双联抗血小板治疗策略·····	221
二、围术期抗血小板治疗策略·····	221

第六章 抗凝血药在心房颤动治疗中的应用	223
第一节 抗凝血药在心房颤动治疗中的应用策略	224
一、2012 年 ESC 心房颤动指南对新型抗凝血药的推荐	224
二、2013 年心房颤动抗凝治疗中国专家共识推荐	224
三、2014 年美国神经病学会对非瓣膜性心房颤动预防卒中的指南 推荐	224
四、2014 年 AHA/ACC/HRS 心房颤动患者治疗指南推荐	225
五、2016 年 ESC 心房颤动管理指南推荐	225
第二节 新型口服抗凝血药治疗心房颤动患者的循证证据	230
第三节 心房颤动合并慢性肾病的抗血栓治疗	231
第七章 抗凝血药在人工心脏瓣膜置换术后的应用	233
第一节 人工心脏瓣膜置换术后抗凝治疗	233
一、人工心脏瓣膜置换术后抗凝治疗推荐	233
二、人工瓣膜置换术后联合使用口服抗凝血药和抗血小板药	234
第二节 维生素 K 拮抗剂过量和出血的处理	234
一、高 INR 或抗凝治疗中出血的处理	234
二、人工瓣膜置换术后手术操作时的口服抗凝治疗	235
三、人工瓣膜置换术患者脑出血后的抗凝治疗	236
第三节 抗凝选择原则与注意事项	236
一、抗凝选择原则	236
二、抗凝注意事项	236
三、华法林抗凝治疗的常用监测方法	237
第四节 新型口服抗凝血药在机械瓣置换术后的作用	238
第八章 非瓣膜性心房颤动合并缺血性脑卒中或短暂性脑缺血发作的 抗血栓治疗及临床研究	240
第一节 心房颤动合并脑卒中的抗血栓治疗	240
第二节 心房颤动合并脑卒中抗血栓治疗的临床研究	241
第九章 抗血栓药在心房颤动复律和导管射频消融围术期的应用	243
第一节 心房颤动复律患者的抗凝策略	243
一、房颤导管消融围术期抗血栓治疗及循证证据	243
二、心房颤动患者抗凝治疗中联合用药的风险及循证证据	245
三、房颤导管消融围术期抗血栓药联合应用策略及指南推荐	247
第二节 房颤射频消融围术期患者的抗凝策略	248

一、房颤消融术前患者的抗凝策略	249
二、房颤消融术中患者的抗凝策略	249
三、房颤消融术后患者的抗凝策略	249
四、利伐沙班是华法林用于房颤射频消融的安全替代治疗	250
五、抗凝血药在房颤患者围术期的应用	250
第十章 急性肺栓塞的抗血栓治疗	251
第一节 急性肺栓塞的风险评估及抗血栓治疗策略	251
一、高危急性肺栓塞患者的抗血栓治疗策略	252
二、中高危或低危急性肺栓塞患者的抗血栓治疗策略	252
第二节 急性肺栓塞的抗血栓治疗措施	253
一、抗凝治疗	253
二、溶栓治疗	254
三、导管介入治疗	254
四、肺动脉血栓内膜剥脱术治疗慢性血栓栓塞性肺动脉高压	255
第三节 急性肺栓塞的抗凝治疗时程	255
一、有明确诱发危险因素的急性肺栓塞抗凝治疗时程	255
二、无明确诱发危险因素的急性肺栓塞抗凝治疗时程	255
第四节 影响新型口服抗凝血药疗效及发生不良事件的危险因素	256
第五节 急性肺栓塞抗凝治疗的临床研究 with 典型病例介绍	257
一、口服 Xa 因子抑制剂利伐沙班的理论基础与低危肺栓塞的 家庭治疗研究	257
二、典型病例介绍	257
第十一章 抗凝血药在静脉血栓栓塞防治中的应用	260
第一节 静脉血栓栓塞的抗血栓治疗策略	260
第二节 静脉血栓栓塞的临床研究与典型病例介绍	263
第十二章 抗凝血药在防治心腔内血栓形成中的应用	269
第一节 左心室腔内抗血栓治疗策略	269
第二节 左心室腔内抗血栓治疗的临床研究 with 典型病例介绍	270
第三节 左、右心房内抗血栓治疗策略	278
第四节 左、右心房内抗血栓治疗的临床研究 with 典型病例介绍	279
第十三章 抗凝血药之间的相互转换与新型口服抗凝血药出血并发症的 处理	286
第一节 抗凝血药之间的相互转换	286

一、新型口服抗凝血药与传统抗凝血药或另一种新型口服抗凝血药的桥接	286
二、其他抗血栓药与新型口服抗凝血药的桥接	287
第二节 新型口服抗凝血药出血并发症的处理	287
一、出血并发症的一般处理	288
二、达比加群酯导致出血的处理	288
三、Xa 因子抑制剂导致出血的处理	289
第十四章 心房颤动合并冠心病的抗血栓药联合应用策略	290
第一节 心房颤动合并稳定型冠心病的抗血栓治疗策略	290
一、缺血性卒中风险的评估	290
二、抗血栓治疗策略	291
第二节 心房颤动合并急性 ST 段抬高型心肌梗死的风险评估和抗血栓治疗策略	291
一、卒中风险的评估	291
二、抗血栓治疗策略	292
第三节 心房颤动合并非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征的治疗策略	292
一、心房颤动合并非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征的治疗策略	292
二、心房颤动合并急性冠状动脉综合征的双联抗血栓治疗	293
第四节 心房颤动合并急性冠状动脉综合征的口服抗凝治疗策略	293
第五节 心房颤动合并 ACS 或行 PCI 的双联或三联抗血栓治疗推荐及疗程	294
第六节 心房颤动行 PCI 术的双联或三联抗血栓治疗的循证证据	295
第七节 ESC、EHRA、EAPCI、ACC 等欧美学会联合发布心房颤动合并 ACS 和（或）行 PCI 或瓣膜介入术后抗血栓治疗共识	299
第八节 AHA、ACC、HRS 制订的心房颤动合并 ACS 指南（2014 年）	299
第九节 EHRA 非瓣膜性心房颤动服用新型口服抗凝血药临床指南（2015 年）	300
一、服用 NOAC 的 AF 患者并发 ACS 时的处理建议	300
二、近期（1 年）ACS 并发 AF 时的处理建议	300
第十五章 冠心病合并急性肺栓塞的联合抗血栓治疗策略	303
第一节 稳定型冠心病合并急性肺栓塞的联合抗血栓治疗策略	303

第二节	非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征合并急性肺栓塞的联合抗血栓治疗策略	304
第三节	急性心肌梗死合并急性肺栓塞的联合抗血栓治疗策略	306
第十六章	人工机械瓣置换术后合并冠心病的联合抗血栓治疗策略	316
一、	人工机械瓣置换术后接受冠状动脉支架植入术后联合抗血栓治疗	316
二、	人工机械瓣置换术后合并急性冠状动脉综合征的联合抗血栓治疗	318
第十七章	抗血栓新药在抗磷脂综合征中的应用	326
一、	APS 的病因及发病机制	326
二、	APS 的临床表现	326
三、	APS 的治疗	327

彩图

第一章 概 论

血栓性疾病 (thrombotic disease) 是一种遗传和环境因素相互作用与影响, 具有多因素变化过程的临床综合征, 具有发病率高、发病年轻化、症状重、易复发及家族遗传性等特点。本病致残率和致死率较高, 预后不良, 且近年来发病率有渐增趋势。血栓性疾病包括血栓形成和血栓栓塞两种病理过程。

血栓形成 (thrombosis) 是指在血管腔或心腔内流动的血液变为固态凝块的过程, 所形成的凝块称为血栓或栓子 (thrombus)。血栓可以在体内任何部位的血管腔内形成, 使血管腔发生部分或完全闭塞, 导致血流淤滞或停止, 从而引发血栓性疾病。血栓依据成分可分为血小板血栓、红细胞血栓、纤维蛋白血栓、混合血栓等。按发生血栓的血管种类又可分为动脉性血栓、静脉性血栓及毛细血管性血栓。血栓栓塞 (thromboembolism) 是指血栓从形成的部位脱落, 并随血流移动的过程中造成血管腔的部分或全部闭塞, 引起相应组织或器官缺血、坏死 (动脉血栓) 及淤血、水肿 (静脉血栓) 的病理过程。这两种病理过程所致的疾病统称为血栓性疾病, 血栓性疾病可引起心肌梗死、心力衰竭、心源性休克、心律失常等心血管疾病。

血栓性疾病的病因及发病机制复杂, 迄今尚未完全明确, 但近年的研究表明血栓性疾病的发生、发展主要与以下因素有关:

(1) 血管内皮损伤。当血管内皮细胞因机械 (如动脉粥样硬化)、化学 (如药物)、生物 (如内毒素)、免疫及血管自身病变等因素受损伤时, 可促使血栓形成。

(2) 血小板数量增加, 活性增强。各种导致血小板数量增加、活性增强的因素均有诱发、促进血栓性疾病发生的可能, 如血小板增多症、机械因素等导致的小血小板破坏加速等。

(3) 血液凝固性增高。在多种生理及病理状态下, 人体凝血活性可显著增强, 表现为某些凝血因子水平升高或活性增加, 如妊娠、高龄、应激反应、高脂血症等, 而高凝状态是血栓性疾病的发病基础。

(4) 抗凝活性降低。

(5) 纤溶活力降低。

(6) 血液流变学异常可为血栓形成创造必要的条件。

有研究表明, 血小板过度活化和凝血系统激活是血栓形成和血栓栓塞过程中

起决定作用的两个重要环节，在血栓形成及血栓性疾病的发生、发展中起到重要作用，两者在体内密切联系，凝血系统激活后产生的凝血酶是强有力的血小板活化因子，血小板活化后又促进凝血过程。抗血栓治疗主要是针对血小板活化和凝血系统两个重要过程。抗血栓药物主要由抗血小板聚集、抗凝血系统、激活纤溶酶溶栓类等药物构成。

抗血小板药是具有治疗和预防功能的抗血栓药物，在抗血栓领域具有非常重要的地位。长期应用此类药物可显著降低心脑血管事件的发生率和病死率。口服抗血小板药是目前抗血栓治疗的主要策略，典型代表是阿司匹林联合氯吡格雷的双联抗血小板治疗。阿司匹林联合氯吡格雷是目前临床上治疗心脑血管疾病中抗血小板治疗的标准组合。目前临床应用的新型抗血小板药物是新型 P2Y₁₂ 受体拮抗剂，包括口服的替格瑞洛、普拉格雷和静脉应用的坎格雷洛。需要注意的是，尽管在欧美冠心病（特别是急性冠状动脉综合征）治疗指南中优先推荐替格瑞洛和普拉格雷，但这些较新型的 P2Y₁₂ 受体拮抗剂目前均不推荐与口服抗凝血药（包括华法林）合用。因此，当需要联合应用华法林及单联或双联抗血小板药物时，应使用阿司匹林和（或）氯吡格雷。

抗凝、溶血栓亦是抗血栓治疗的重要策略，维生素 K 拮抗剂（vitamin K antagonist, VKA）是目前常用的口服抗凝治疗药物，华法林则是具有代表性的抗凝治疗药物，其特点是疗效可靠，但起效缓慢、药物代谢个体差异大、药物易受食物的影响、治疗窗口较窄并需定期监测国际标准化比值以调整华法林的用量，这使其临床应用受限。传统抗凝血药物的局限性促进了新型抗凝血药的研究和开发。随着对凝血作用机制的深入认识，临床上已经出现了以凝血过程中特定凝血因子或凝血环节为特异性靶点的新型抗凝血药。目前已经应用于临床的主要新型口服抗凝血药包括直接 Xa 因子抑制剂利伐沙班、阿哌沙班和直接抗凝血因子 II a 抑制剂达比加群酯及静脉用直接凝血酶抑制剂比伐卢定。直接凝血酶抑制剂比伐卢定目前主要应用于经皮冠状动脉介入治疗（PCI）的术中抗凝，欧美抗凝指南均将其作为 I 类推荐，尤其是应用于急性冠状动脉综合征患者经皮冠状动脉介入治疗的术中抗凝。

抗凝血药物中最有前景的是口服的静脉栓塞治疗药物，如利伐沙班和达比加群酯等。此类新型口服抗凝血药物在治疗和预防潜在致死性血栓方面将发挥越来越重要的作用。随着众多新型抗血栓药的问世，更多的血栓疾病患者将会获益。新型抗凝血药在预防缺血性脑卒中及特定血液栓塞方面比华法林更安全，同时也可明显减少抗凝血药物带来的出血风险事件。

第二章 抗血小板药

血小板在止血、血栓形成、动脉粥样硬化等过程中起着重要作用。众多的循证证据表明，尽早、充分、持久的抗血小板治疗对于抑制急性冠状动脉综合征患者的疾病进展及改善其预后具有重要意义。

经典的抗血小板药物包括阿司匹林（血小板环氧化酶抑制剂）和氯吡格雷（二磷酸腺苷 P2Y₁₂ 受体拮抗剂），二者联合的双抗治疗是急性冠状动脉综合征和冠状动脉介入术后抗血小板的标准疗法。目前，抗血小板药物研究进展迅速，其中包括新型 P2Y₁₂ 受体拮抗剂、血小板糖蛋白（GP）Ⅱb/Ⅲa 受体拮抗剂、凝血酶受体拮抗剂等。

新型二磷酸腺苷 P2Y₁₂ 受体拮抗剂包括与氯吡格雷同类的噻吩吡啶类普拉格雷和非噻吩吡啶类替格瑞洛。普拉格雷的作用特点是：起效更快、抗血小板作用更强，但同时带来的出血风险相应地有所增加，特别是潜在的脑出血风险增加。因此，普拉格雷适合于缺血风险大、出血风险小的急性冠状动脉综合征患者，对于年龄 ≥ 75 岁，体重 ≥ 60kg，有卒中或短暂性脑缺血发作（transient ischemic attack, TIA）病史的患者应慎用或避免使用。普拉格雷负荷量 60mg，维持量 10mg，每天 1 次。

联合口服抗血小板药物是目前抗血栓治疗的主要策略，典型代表是氯吡格雷联合阿司匹林的双联抗血小板治疗。阿司匹林可抑制环氧化酶-1（COX-1），从而阻碍血栓素 A₂（TXA₂）的生成，氯吡格雷可抑制 P2Y₁₂ 的 ADP 受体，两者均减少血小板活化和聚集，从而用于抗血栓治疗。多通路并行阻断血小板聚集相对于单用阿司匹林可在各种心血管疾病患者中更多地减少缺血性心血管事件发生，但双联抗血小板药物疗法也会增加出血风险。同时，阿司匹林作为二级预防基础药物，可减少高危患者心肌梗死、心源性猝死及脑卒中的发生，但在规律服用治疗剂量阿司匹林的情况下，仍有心脑血管事件的发生，称为阿司匹林治疗反应多态性，又称为阿司匹林抵抗（aspirin resistance）。氯吡格雷为活性药物形式的前体物质（前药），要产生活性代谢产物需经生物转化，其最大限度地抑制血小板作用出现在服药至少 6h 后，而且其血小板抑制逆转缓慢，停药后血小板功能恢复至少需要 5~7 天，临床上也有氯吡格雷治疗反应多态性的现象发生。针对上述情况，目前各大制药公司研制了多种新型抗血小板药物，以弥补传统抗血小板药物的不足。

第一节 血小板的结构与功能

长期以来,血小板(platelet)一直被看作是血液中无功能的细胞碎片。1882年意大利医师J. B. 比佐泽罗发现这种“无功能的细胞碎片”在血管损伤后具有止血功能,故将其命名为血小板。血小板是从骨髓中成熟的巨核细胞胞质裂解脱落下来的具有生物活性的小块胞质,体积小,无细胞核,呈双面微凸的圆盘状,直径为 $2\sim 3\mu\text{m}$,具有特定的形态结构和生化组成。在正常人血液中血小板计数为 $(100\sim 300)\times 10^9/\text{L}$, $1/3$ 的血小板平时储存在脾脏中。血小板的寿命平均为 $7\sim 14$ 天,每天约更新总量的 $1/10$,衰老的血小板大多在脾脏中被清除。血小板的主要功能是凝血和止血,修补破损的血管,在止血、伤口愈合、炎症反应、血栓形成及器官移植排斥等生理和病理过程中发挥重要作用。血小板的生成受血液中血小板生成素的调节,但其详细过程和机制尚不清楚。

正常血小板止血是一个复杂的过程,其中涉及血小板、血管内皮、凝血因子和相互作用的细胞等。止血通常分为三个阶段:首先,通过血小板与血管内皮的相互作用形成血小板栓(主要止血过程);其次,通过凝血因子加强血小板栓与交联纤维蛋白的网状结构,从而形成血栓(二级止血过程);最后,血纤维蛋白溶酶分解纤维蛋白并消除血栓(纤维蛋白溶解过程)。形成短暂的血小板栓是止血的第一个步骤,但血小板栓仅能稳定很短的时间,若没有纤维蛋白的强化参与,血栓不会长久稳定形成。

当暴露于受损的血管内皮时,血小板将通过多种配体和受体开始黏附。在高剪切条件下,血小板黏附于血管内皮下膜,主要通过受体与血管性血友病因子(vWF)和胶原蛋白结合。血小板黏附开始于糖蛋白(GP) I b α 与vWF的结合,从而使流动的血小板减速。减速的血小板开始沿着血管内皮滚动,从而与另外的受体结合,例如,胶原蛋白与血小板上的胶原蛋白受体[GPIV和 $\alpha_2\beta_1$ 整合素(GP I a/II a)]、vWF与GP II b/III a复合物(整合素 α II b β_3)结合。GP I b-IX-V复合物是介导血小板与vWF相互作用的主要受体,同时有能力结合黏附蛋白,如胶原蛋白和血小板反应蛋白-1。

随着受体的结合和血小板黏附,快速的胞内信号转导引起血小板激活,这通常包括血小板形状的变化、跨膜受体的表达、(TXA₂,是强效血小板激动剂)的合成和分泌及血小板颗粒的释放。当血小板被激活时,形态从一个简单的盘状转变为球体,伸出许多长伪足,提供额外的表面积给予凝血因子,促使凝血酶产生、纤维蛋白沉积及血栓形成。激活的血小板也会表达一些跨膜整合蛋白,提供血小板黏附和聚集的条件。此外,血小板合成和分泌TXA₂,并释放血小板颗粒