

# 动脉粥样硬化的抗血小板分子靶向治疗

李琦玉 张宁 陈婧 王樵梓 黄浙勇

(复旦大学附属中山医院心内科 上海市心血管病研究所, 上海 200032)

**【摘要】** 动脉粥样硬化是动脉硬化的常见形式, 以动脉内膜下的脂质沉积开始缓慢发展, 逐渐出现管腔狭窄、痉挛或堵塞, 继而出现缺血性心脏病, 已成为心血管疾病导致死亡的主要原因。现有的治疗手段并不能有效地降低心血管事件的发生率。近年来, 分子靶向治疗成为治疗动脉粥样硬化的热点。而针对血小板在动脉粥样硬化发生发展中的作用, 以及血栓堵塞血管发生心肌梗死和卒中的危害性, 现着重介绍抗血小板分子靶向治疗的最新进展。

**【关键词】** 动脉粥样硬化; 分子靶向治疗; 血小板

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.05.010

## Anti-platelet Molecular Targeted Therapy for Atherosclerosis

LI Qiyu, ZHANG Ning, CHEN Jing, WANG Qiaozi, HUANG Zheyong

(Shanghai Institute of Cardiovascular Diseases, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China)

**【Abstract】** Atherosclerosis, a common form of arteriosclerosis, starts with lipid deposition under the arterial intima and develops into lumen stenosis, spasm or blockage which results in ischemic heart disease. Current treatments are not effective on reducing the incidence of cardiovascular events whose main mortality are caused by atherosclerosis. In recent years, molecular targeted therapy has become a hot spot in the treatment of atherosclerosis. Considering the role of platelets in the initiation and development of atherosclerosis, and the harm of thromboembolic occlusion in myocardial infarction and stroke, this review will focus on the latest progress of anti-platelet molecular targeted therapy.

**【Key words】** Atherosclerosis; Molecular targeted therapy; Platelet

动脉粥样硬化在全球范围内仍是缺血性心脏病及死亡的主要原因<sup>[1]</sup>。血栓学说认为动脉粥样硬化斑块是由被包埋的血栓软化降解而形成粥样斑块, 但这提示了血小板在动脉粥样硬化发生发展中的重要作用。而针对血栓学说, 靶向血小板及其相关信号通路, 尤其是在减少易损斑块破裂后形成血栓引发心血管事件上, 有着重要发展前景。

### 1 血小板功能

在生理条件下, 血小板在血液中循环以维持血管内的血液成分。血小板在血管完整性受损条件下, 如粥样硬化斑块破裂, 通过整合素  $\alpha_2\beta_1$ 、血小板膜糖蛋白 (platelet membrane glycoprotein, GP) VI、血管性血友病因子受体和血小板黏附受体 GP I b-IX-V 黏附内皮下胶原基质, 活化并聚集, 在受损部位形成血栓。血

小板产生或释放激动剂, 如二磷酸腺苷 (ADP)、血栓素  $A_2$  (TXA<sub>2</sub>)、凝血酶, 通过自分泌和旁分泌调节血小板活化。这些激动剂作用于循环的血小板, 使得血小板被吸收合并到一个不断增长的血栓中。激活的血小板受环氧合酶-1 (cyclooxygenase-1, COX-1) 和 12-脂氧合酶 (12-lipoxygenase, 12-LOX) 的催化, 可以募集更多的血小板形成牢固的血栓, 病理情况下会导致心肌梗死和卒中<sup>[2]</sup>。

传统的抗血小板靶点主要局限于 COX-1 和 ADP 受体 P2Y<sub>12</sub>, 然而最新的研究更多地关注新型靶点的研发。这些新型靶点包括黏附受体: GP I b 和 GP VI、整合素  $\alpha_{IIb}\beta_3$ ; G 蛋白偶联受体、血栓素 (TP)  $\alpha$  受体、ADP 受体 P2Y<sub>12</sub> 和 P2Y<sub>1</sub>、蛋白酶激活受体 (protease-activated receptor, PAR) 1 和 PAR4; 氧合酶 COX-1、12-

基金项目: 国家自然科学基金 (81570223, 81870269)

通讯作者: 黄浙勇, E-mail: zheyonghuang@126.com

LOX。新型靶点的研发可以在减少血栓事件的同时不增加出血风险,优化了动脉粥样硬化的治疗。

## 2 氧合酶抑制剂

血小板表达两类氧合酶:COX-1 和 12-LOX,可以从多不饱和脂肪酸中产生促凝的氧化脂类。阿司匹林不可逆地作用于血小板的 COX-1 阻断花生四烯酸产生前列腺素类。阿司匹林在血浆中的半衰期大约是 15 min,在吸收后 30 ~ 40 min 达顶峰浓度<sup>[3]</sup>。现在,阿司匹林多和 P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂联合双抗治疗防止经皮冠脉介入术(PCI)术后出现血栓。最初的 12-LOX 抑制剂无选择性,除了抑制 12-LOX 还会作用于环氧合酶等其他靶点。新型选择性抑制剂 ML355 是一种非还原性、非竞争性、可逆的 12-LOX 抑制剂,选择性高于其他氧合酶 50 倍<sup>[4]</sup>。在体外,ML355 降低了人血小板聚集对低剂量激动剂的反应。经质谱分析证实,ML355 剂量依赖性地抑制人血小板聚集和 12-LOX 脂氧化物的产生,并且其抗血小板能力会被体外高浓度凝血酶所逆转<sup>[5]</sup>。ML355 可以抑制氯化铁诱导的肠系膜血栓形成小鼠模型和激光诱导的提睾肌微动脉血栓形成小鼠模型中的血栓生长和血管阻塞<sup>[6]</sup>。综上所述,这些临床前研究表明,ML355 靶向 12-LOX 可有效预防血栓事件,且对出血的影响很小。

## 3 P2Y<sub>12</sub>受体抑制剂

噻吩并吡啶类药物(噻氯吡啶、氯吡格雷、普拉格雷)是 FDA 批准的一类前药,在体内代谢后与血小板结合(7 ~ 10 d)。其中以氯吡格雷使用最为广泛,但仍有诸多缺点,例如标准剂量下起效慢,抑制血小板的功能个体变异性大。普拉格雷的生物利用度高于氯吡格雷,所以起效快,血小板抑制增强,血小板反应的个体变异性更低。替格瑞洛属于环戊基-三唑-嘧啶类,与氯吡格雷相比,替格瑞洛具有更高的血小板抑制一致性和可预测性<sup>[7-8]</sup>。P2Y<sub>1</sub>的活化启动 ADP 诱导的血小板聚集,并导致血小板形状的改变,而 P2Y<sub>12</sub>的活化导致聚集反应的放大和稳定。某种程度上 ADP 仍可以通过 P2Y<sub>1</sub>,在使用 P2Y<sub>12</sub>抑制剂的情况下激活血小板,导致治疗后残余血小板反应性高和缺血事件发生增加<sup>[9]</sup>。四磷酸二腺苷类似物及其衍生物可以作用于 P2Y<sub>1</sub>、P2Y<sub>12</sub>和 P2X<sub>1</sub>受体,GLS-409 可抑制 P2Y<sub>1</sub>和 P2Y<sub>12</sub>,抑制小鼠模型中 ADP 和胶原诱导的血小板聚集,减少狗模型中血小板调节的血栓形成,而不影响其血流动力学<sup>[9-10]</sup>。P2Y<sub>1</sub>和 P2Y<sub>12</sub>的双拮抗剂是抗血小板药物的候选药物,特别是在急性冠脉综合征的初始阶段。

## 4 整合素 $\alpha_{IIb}\beta_3$ 抑制剂

整合素  $\alpha_{IIb}\beta_3$  受体抑制剂阻止纤维蛋白原与血

小板表面的整合素  $\alpha_{IIb}\beta_3$  结合,从而抑制血小板聚集。阿昔单抗可识别  $\beta_3$  表位,是第一个 FDA 批准用于 PCI 患者的整合素  $\alpha_{IIb}\beta_3$  抑制剂<sup>[11]</sup>。EPIC、EPILOG、EPISTENT 临床试验研究表明,PCI 术后长期随访发现阿昔单抗可以将所有原因的死亡率降低约 20%<sup>[12]</sup>。此外,Xu 等<sup>[13]</sup>证实载脂蛋白(apo)A-IV 是整合素  $\alpha_{IIb}\beta_3$  的新型配体,是血小板聚集和血栓形成的内源性抑制剂。内源性 apoA-IV 可以阻断 20% ~ 40% 的在静态或低剪切力下的整合素  $\alpha_{IIb}\beta_3$  和纤维蛋白原或其他凝血配体间的相互作用。所以提高 apoA-IV 的合成和分泌,可能对动脉粥样硬化早期预防有重要影响。

## 5 GPVI 抑制剂

GPVI 抑制剂是潜在的抗血小板药物,包括可溶性 GPVI-fc 融合蛋白 Rvacept 和抑制性抗 GPVI 抗体<sup>[14]</sup>。GPVI-fc 主要靶向损伤血管部位暴露的内皮下胶原,并阻止 GPVI 与暴露的内皮下胶原基质结合。Ungerer 等<sup>[15]</sup>的临床前试验证明动脉粥样硬化的兔子注射 GPVI-fc 后可以改善内皮功能障碍和血管功能,减少血栓形成。来自 GPVI 特异性激动剂 Tro(trowaglerix)的 C-端区域的六肽和十肽(Tro $\alpha$ 6 和 Tro $\alpha$ 10)是从蛇毒中提纯<sup>[16]</sup>,可潜在抑制胶原诱导的血小板聚集,不延长出血时间,抗血小板效应可能是通过 Tro $\alpha$ 6 和 Tro $\alpha$ 10 靶向 GPVI 免疫球蛋白样区域<sup>[17]</sup>。

## 6 PAR 抑制剂

PAR 广泛表达于血小板上,主要由凝血酶激活。抑制 PAR1 或者 PAR4 诱导的血小板活化并保留凝血酶其他功能不变的情况下,可降低出血风险,预防动脉血栓形成<sup>[18]</sup>。PZ-128 是一种新型的细胞穿透肽基型的 PAR1 抑制剂,靶向血小板内表面的 G 蛋白受体界面,从而阻断 G 蛋白下游信号通路。PZ-128 在动物模型中快速和可逆地抑制血小板激活,在冠心病患者或有多种冠心病危险因素的患者中显示可能对短期抑制血小板聚集有用,尤其是在 PCI 患者中<sup>[19]</sup>。PAR1 介导血小板和凝血酶作用的初始阶段,而 PAR4 则与闭塞性血栓形成有关,所以选择性抑制 PAR4 可以在抑制血栓形成的同时不影响正常的凝血功能。使用抗 PAR4 抗体验证了 PAR4 抑制后的有效性和安全性,并与对照组 IgG 抗体相比,发现抗 PAR4 抗体可恢复氯化铁诱导的血栓性损伤的颈动脉血流。在豚鼠表皮和肾源性出血模型中,抗 PAR4 抗体并没有显著延长出血时间<sup>[20]</sup>。最新的一项临床 I 期 PROBE 试验,Wilson 等<sup>[21]</sup>成功证明了 BMS-986120 在健康参与人群中的高口服生物利用度,但还未在有血栓形成风险的患者得到证实。

## 7 GP I b-IX-V 抑制剂

安非博肽竞争性地与 GP I b $\alpha$  区域结合,阻止高动脉剪切力影响下 GP I b $\alpha$  依赖的血小板黏附和激活<sup>[22]</sup>。Li 等<sup>[23]</sup>的试验发现与替罗非班治疗组相比,安非博肽治疗组小鼠脑出血发生率较低,剪尾出血时间较短。腹腔注射安非博肽可减轻自发性血小板减少<sup>[24]</sup>。对于非 ST 段抬高型心肌梗死患者,安非博肽虽然已完成了临床 I 期的安全性和有效性,但 II 期尚未开始。

## 8 TXA<sub>2</sub> 抑制剂

TXA<sub>2</sub> 激活 TP 受体与动脉粥样硬化的进展和急性并发症有关,包括内皮功能障碍、血小板功能亢进和炎症<sup>[25]</sup>。TXA<sub>2</sub> 及 TP 受体在放大血小板激活的通路中起主要作用,所以抑制 TXA<sub>2</sub> 合成或者拮抗 TP 受体都将成为阻断 TXA<sub>2</sub> 通路的主要方向<sup>[26]</sup>。阿司匹林可以有效地抑制这种血小板来源的 TXA<sub>2</sub> 的合成,但其作用会被体内可溶性的激动剂所抵消。TP 受体拮抗剂在某种程度上优于阿司匹林,因为它阻断了所有的 TP 受体的配体,包括 TXA<sub>2</sub>。尽管出现了这么多的 TP 受体拮抗剂,但是很少有可以达到 III 期试验水平的<sup>[27]</sup>。Huang 等<sup>[28]</sup>证实 nstpbp5185 是一种口服 TP 受体拮抗剂,可以抗血小板、抗炎、抗氧化,在小鼠模型中表现出抗动脉粥样硬化的作用。

## 9 小结

正常情况下,血小板黏附聚集发挥止血作用,但在粥样硬化病灶处,血小板不仅参与斑块的形成,在斑块破裂后,血小板会放大自身通路形成更稳定的血栓。血栓会引起血管闭塞,发生心肌梗死和脑卒中。所以抗血小板治疗在动脉粥样硬化的发生发展中极其重要。现有的抗血小板治疗多在于阻断血小板表面受体的作用,然而血小板多种受体及信号通路的参与,出血时间的延长以及合理与其他药物的合用仍是值得思考的方向。此外,相对于血栓性疾病系统性用药,靶向运输药物到病灶处或许可成为有前景的研究方向。

## 参考文献

- [1] Ivanova EA, Bobryshev YV, Orekhov AN. LDL electronegativity index: a potential novel index for predicting cardiovascular disease [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2015, 11: 525-532.
- [2] Holinstat M. Normal platelet function [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2017, 36 (2): 195-198.
- [3] Capodanno D, Angiolillo DJ. Aspirin for primary cardiovascular risk prevention and beyond in diabetes mellitus [J]. *Circulation*, 2016, 134 (20): 1579-1594.
- [4] Tourdot BE, Holinstat M. Targeting 12-lipoxygenase as a potential novel antiplatelet therapy [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2017, 38 (11): 1006-1015.
- [5] Luci DK, Jameson JB, Yasgar A, et al. Synthesis and structure-activity relationship studies of 4-((2-hydroxy-3-methoxybenzyl)amino) benzenesulfonamide derivatives as potent and selective inhibitors of 12-lipoxygenase [J]. *J Med Chem*, 2014, 57 (2): 495-506.
- [6] Adili R, Tourdot BE, Mast K, et al. First selective 12-LOX inhibitor, ML355, impairs thrombus formation and vessel occlusion in vivo with minimal effects on hemostasis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37 (10): 1828-1839.
- [7] Ganbaatar B, Fukuda D, Salim HM, et al. Ticagrelor, a P2Y12 antagonist, attenuates vascular dysfunction and inhibits atherogenesis in apolipoprotein-E-deficient mice [J]. *Atherosclerosis*, 2018, 275: 124-132.
- [8] Franchi F, Rollini F, Angiolillo DJ. Antithrombotic therapy for patients with STEMI undergoing primary PCI [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2017, 14 (6): 361-379.
- [9] Gremmel T, Yanachkov I, Wright G, et al. Synergistic inhibition of both P2Y1 and P2Y12 adenosine diphosphate receptors as novel approach to rapidly attenuate platelet-mediated thrombosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36 (3): 501-509.
- [10] Yanachkov IB, Chang H, Yanachkova MI, et al. New highly active antiplatelet agents with dual specificity for platelet P2Y1 and P2Y12 adenosine diphosphate receptors [J]. *Eur J Med Chem*, 2016, 107: 204-218.
- [11] Bertrand OF, Larose E, Bagur R, et al. A randomized double-blind placebo-controlled study comparing intracoronary versus intravenous abciximab in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing transradial rescue percutaneous coronary intervention after failed thrombolysis [J]. *Am J Cardiol*, 2018, 122 (1): 47-53.
- [12] Yeung J, Li WJ, Holinstat M. Platelet signaling and disease: targeted therapy for thrombosis and other related diseases [J]. *Pharmacol Rev*, 2018, 70 (3): 526-548.
- [13] Xu XR, Wang Y, Adili R, et al. Apolipoprotein A-IV binds  $\alpha$  II b $\beta$ 3 integrin and inhibits thrombosis [J]. *Nat Commun*, 2018, 9 (1): 3608.
- [14] Gremmel T, Michelson AD, Frelinger AL, et al. Novel aspects of antiplatelet therapy in cardiovascular disease [J]. *Res Pract Thromb Haemost*, 2018, 2 (3): 439-449.
- [15] Ungerer M, Li Z, Baumgartner C, et al. The GPVI-Fc fusion protein Revacept reduces thrombus formation and improves vascular dysfunction in atherosclerosis without any impact on bleeding times [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (8): e71193.
- [16] Herr AB. Charming the snake: venom-derived peptides show surprising efficacy as glycoprotein VI-targeting antithrombotic agents [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37 (7): 1266-1268.
- [17] Chang CH, Chung CH, Tu YS, et al. Trowaglerix venom polypeptides as a novel antithrombotic agent by targeting immunoglobulin-like domains of glycoprotein VI in platelet [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37 (7): 1307-1314.
- [18] Grover SP, Bergmeier W, Mackman N. Platelet signaling pathways and new inhibitors [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38 (4): e28-e35.
- [19] Gurbel PA, Bliden KP, Turner SE, et al. Cell-penetrating pepsin therapy targeting PAR1 in subjects with coronary artery disease [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36 (1): 189-197.
- [20] Wong PC, Seiffert D, Bird JE, et al. Blockade of protease-activated receptor-4 (PAR4) provides robust antithrombotic activity with low bleeding [J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9 (371): pii: eaf5294.
- [21] Wilson SJ, Ismat FA, Wang Z, et al. PAR4 (protease-activated receptor 4) antagonism with BMS-986120 inhibits human ex vivo thrombus formation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38 (2): 448-456.
- [22] Lei X, Reheman A, Hou Y, et al. Anfibatide, a novel GPIIb complex antagonist, inhibits platelet adhesion and thrombus formation in vitro and in vivo in murine models of thrombosis [J]. *Thromb Haemost*, 2013, 111 (2): 279-289.
- [23] Li TT, Fan ML, Hou SX, et al. A novel snake venom-derived GPIIb antagonist, anfibatide, protects mice from acute experimental ischaemic stroke and reperfusion injury [J]. *Br J Pharmacol*, 2015, 172 (15): 3904-3916.

- [24] Zheng L, Mao Y, Abdelgawad MS. Therapeutic efficacy of the platelet glycoprotein Ib antagonist anfibatide in murine models of thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *Blood Adv*, 2016, 1(1):75-83.
- [25] Huang SW, Kuo HL, Hsu MT, et al. A novel thromboxane receptor antagonist, nstplp5185, inhibits platelet aggregation and thrombus formation in animal models[J]. *Thromb Haemost*, 2016, 116(2):285-299.
- [26] Fontana P, Zufferey A, Daali Y, et al. Antiplatelet therapy: targeting the TXA<sub>2</sub>

pathway[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2014, 7(1):29-38.

- [27] Davi G, Santilli F, Vazzana N. Thromboxane receptors antagonists and/or synthase inhibitors[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2012, (210):261-286.
- [28] Huang SW, Lien JC, Kuo SC, et al. Inhibitory effects of an orally active thromboxane A<sub>2</sub> receptor antagonist, nstplp5185, on atherosclerosis in apoE-deficient mice[J]. *Thromb Haemost*, 2018, 118(2):401-414.

收稿日期:2019-02-13

## 松弛素对冠状动脉微循环的影响

张楠 王萍

(首都医科大学附属北京友谊医院心血管中心, 北京 100050)

**【摘要】**近年来发现,松弛素不仅可治疗心力衰竭、心肌纤维化、扩张大动脉血管,而且还可扩张微血管,增加微循环血流灌注,抑制炎症活化,保护血管内皮,抑制内皮-间质转化,减轻缺血再灌注损伤,松弛素可以从多方面改善微循环障碍。现就近年来松弛素在血管、微血管领域的研究进展进行概述,以期对临床治疗冠状动脉微血管疾病提供新的治疗思路,改善冠状动脉微循环障碍患者的生活质量和减少因心绞痛反复就医带来的巨大医疗消费。

**【关键词】**松弛素;微血管;冠状动脉微循环

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.05.011

## Effects of Relaxin on Coronary Microcirculation

ZHANG Nan, WANG Ping

(Heart Center, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

**【Abstract】** In recent years, relaxin can not only treat heart failure, cardiac fibrosis and dilate large arteries, but also dilate microvessels, increase the microvascular perfusion, inhibit inflammatory activation, protect vascular endothelium, inhibit endothelial-mesenchymal transition, and reduce ischemia-reperfusion injury. In a word, relaxin can improve microvascular dysfunction in several ways. This review summarizes the recent advances of relaxin in the field of vascular and microvascular area, aiming to provide novel therapeutic ideas for coronary microvascular diseases, improve the quality of life of patients with coronary microvascular dysfunction, and reduce the huge medical cost caused by repeated treatment for angina pectoris.

**【Key words】** Relaxin; Microvascular; Coronary microcirculation

在心血管临床工作中发现,相当一部分患者有心绞痛的症状和体征及心肌缺血证据,冠状动脉造影却显示冠状动脉无明显异常,冠状动脉微循环障碍(CMD)可能参与了这种患者心肌缺血的发生、发展。CMD患者的不良心血管事件发生风险较高,反复就诊

住院花费较大。目前CMD的机制尚未阐明,且有效的干预措施不多,寻找新的治疗手段可使CMD患者受益。松弛素最早作为一种妊娠相关激素被发现,近年来松弛素的内皮保护、抑制炎症反应、抑制内皮细胞向间质转化(EndMT)、抗氧化应激等作用相继被人

基金项目:首都医科大学基础-临床科研合作课题(17JL39);首都医科大学附属北京友谊医院2018院启动基金(yyqdkl2017-1)

通讯作者:王萍, E-mail: wangpingyupeng@126.com