

抗血小板聚集药坎格雷洛研究进展

李树军¹, 常淑梅², 黄汉忠¹

(1. 天津药物研究院 化学制药研究部, 天津 300193; 2. 天津生物化学制药有限公司, 天津 300308)

摘要:坎格雷洛(Cangrelor)是非噻吩并吡啶类嘌呤受体 P2Y₁₂ 的拮抗剂, 作为一个快速作用的静脉注射抗血栓药物, 用于治疗急性冠脉综合征。坎格雷洛目前正处于Ⅲ期临床开发阶段。对坎格雷洛的药理和临床研究作一概述。

关键词:坎格雷洛; 嘌呤受体 P2Y₁₂ 拮抗剂; 血小板聚集

中图分类号:R973.2

文献标识码:A

文章编号:1674-5515(2009)06-0327-04

在发达国家和发展中国家进行的调查表明, 动脉粥样硬化血栓形成即血栓栓塞性疾病是引起死亡的主要原因, 远远超过其他疾病如感染、肺部疾病或恶性肿瘤。血小板对血栓栓塞性疾病的发病起了关键作用, 不但参与动脉粥样硬化的发生与发展, 也参与急性缺血过程。目前的抗血小板治疗药物如阿司匹林和嘌呤受体 P2Y₁₂ 拮抗剂氯吡格雷, 虽然疗效较好, 但都有明显的胃肠道刺激症状和长期使用的出血副作用, 而且最近的研究发现部分患者出现拮抗现象, 因此, 迫切需要寻找新的治疗药物。

坎格雷洛(Cangrelor, 代号 AR-C69931MX)是一个非噻吩并吡啶类、直接作用于 P2Y₁₂ 受体的拮抗剂, 为三磷酸腺苷(ATP)化学结构类似物, 来自于对 ATP 分子的结构修饰, 用甲撑基团和卤素取代酸酐基团, 使亲和力增强, 半衰期延长, 增加了非极性部分和硫化物链, 使拮抗活性提高。坎格雷洛可有效抑制人洗涤血小板对二磷酸腺苷(ADP)诱导的血小板聚集, 对 P2Y₁₂ 受体的选择性远远高于 P2Y₁ 和 P2X₁ 受体。作为快速作用的静脉注射抗血栓药, 临床用于治疗急性冠脉综合征。

1 药理学研究

1.1 作用机制

ADP 是与生理性止血和血栓形成有关的最重要因子之一, 能阻断血小板膜上的 ADP 受体, 即可减少动脉血栓形成的风险。血小板膜上有 3 种嘌呤类受体, 即 P2Y₁、P2Y₁₂ 和 P2X₁ 受体。ADP 诱导血小板聚集是通过 P2Y₁ 受体启动并在 P2Y₁₂ 受体的协同作用下放大传导信号。坎格雷洛直接作用于 P2Y₁₂ 受体, 不需要通过肝脏转化成其他活性代谢物, 升高血小板内 cAMP 的浓度, cAMP 可通过抑制血小板胞浆 Ca²⁺ 浓度升高、肌球蛋白磷酸化等途径抑制血小板聚集功能。用坎格雷洛处理过的健康

志愿者血小板和 P2Y₁₂ 受体先天性缺陷病人的血小板, 两者在胶原蛋白涂层表面, 聚集特征相似^[1-3]。另外, 坎格雷洛通过抑制蛋白激酶受体(Rap-1b), 可中断被强血小板激动剂(如凝血酶)诱导的糖蛋白(GP)Ⅱb/Ⅲa 受体持续的激活作用^[4]。

1.2 体外研究

坎格雷洛对 ADP 诱导的血小板功能的作用, 在体外已被广泛研究^[5]。采用比浊法, 对人洗涤血小板进行研究, 发现坎格雷洛对 ADP 诱导的血小板聚集有明显抑制作用, 其 pIC₅₀ (50% 抑制的反对数浓度)为 9.4。对全血中的血小板聚集抑制效应则与测定方法有关。采用肝素化血液(用盐水稀释的 50% 血液), 当 ADP 浓度为 3 mmol/L, 采用阻抗聚集仪测定, pIC₅₀ 为 9.2。采用枸橼酸血液及血小板分离测定法, 当 ADP 诱导浓度达到 20 mmol/L 时, pIC₅₀ 为 7.6。造成这种差别的原因可能与诱导剂浓度、血液稀释程度和抗凝剂的差异有关。坎格雷洛对其他物种也有较好的血小板抑制效应, 采用阻抗聚集仪和肝素化血液, 犬的 pIC₅₀ 是 9.2, 大鼠为 8.3。

坎格雷洛减少凝血酶诱导的血小板活化^[6]以及凝血酶抑制剂(如美拉加群)有协同作用^[7]。在人全血中, 坎格雷洛可减弱肝素的血小板聚集增强作用(阿司匹林未观察到此作用)^[8]。在一项研究高剪切率血流条件下, 血管性假血友病因子(VWF)与血小板 GP Ⅰb-α(GP Ⅰb-α)相互作用的实验中, 经坎格雷洛预处理的血, 虽然不影响 VWF 与 GPIb-α 的瞬间相互作用, 却可以抑制血小板附着体固定到 VWF 的过程^[9]。另外, P2Y₁ 受体拮抗剂增强坎格雷洛抑制剪切诱导的血小板聚集和胶原黏附的作用^[10]。与阿司匹林不同, 坎格雷洛也能减少动脉血流中动脉粥样硬化斑块诱导的血小板性血栓的形

成^[11]。

P2Y₁₂受体与凝血酶的产生和凝血酶诱导的血小板磷脂酰丝氨酸的暴露有关^[12]。

坎格雷洛除了抑制血小板的聚集、粘连外,还能干扰胶原或者 TRAP 诱导的聚集和 α -颗粒分泌^[13]。其能延迟胶原相关肽诱导的血液凝固作用,但不影响纤维蛋白溶解或者血块的弹性^[14]。单独使用坎格雷洛和与 GP II b/III a 拮抗剂联合使用均观察到这些作用。

1.3 动物模型研究

动物模型研究显示,坎格雷洛可逆地拮抗 P2Y₁₂受体,抑制血小板聚集作用较强,预防动脉血栓形成和血栓溶解后的血管再闭塞^[2]。

用犬动脉血栓形成模型,评价坎格雷洛的作用。电刺激及颈动脉部分狭窄的犬,血管壁损伤前 15 min 开始输注溶剂或坎格雷洛 $[4.0 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min}^{-1})]$,6 h。血管壁损伤 3 h,对照组 5 只动物颈动脉全部发生血栓闭塞,而给予坎格雷洛的 6 只动物中,有 5 只颈动脉血流正常。在输注开始后的 75 min,坎格雷洛抑制离体 ADP 诱导的血小板聚集,抑制作用一直持续,给药期间给药组出血时间延长。停止给予坎格雷洛后,离体血小板聚集和出血时间很快恢复到基础值。由此可见,坎格雷洛可以对抗离体和体内 ADP 诱导的血小板聚集,起效迅速,恢复也快,可预防闭塞动脉血栓形成。坎格雷洛适用于需要短期调节血小板功能的病人^[15]。

机械损伤兔肠系膜动脉模型,麻醉兔 iv 坎格雷洛 $3.0 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min}^{-1})$ 或者 ig 氯吡格雷 25 mg/kg。通过测定离体血样的聚集反应和凝血酶产生,检测治疗效果。兔肠系膜小动脉被机械损伤,通过实时活体显微镜检查,观察血栓生长和栓子的形成。坎格雷洛和氯吡格雷显著减少栓塞形成时间(分别为 52%、36%),产生的栓子少且小,血栓显著缩小^[16]。

采用犬冠状动脉电解损伤血栓形成模型,评价了坎格雷洛联合血栓溶解疗法,预防血小板聚集和血栓形成的效果。血栓形成后 30 min 给予组织型纤维溶酶原激活物(tissue-type plasminogen activator, t-PA)(坎格雷洛组:第 I 阶段 1 mg/kg,第 II 阶段 0.5 mg/kg;安慰剂组: I、II 阶段 1 mg/kg);给予 t-PA 前 10 min,所有动物输注盐水或者坎格雷洛 $[4.0 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min}^{-1})]$ 2 h,推注 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 肝素,随后连续输注 17 U/(kg $\cdot$ min⁻¹)。通过有色微球

技术和实时心肌对比超声造影术,评估心肌组织灌注效果。在坎格雷洛组再闭塞发生率和周程流经变化显著减少($P < 0.05$)。在反流后 20 min 和 120 min,坎格雷洛组心肌组织流量显著提高;安慰剂组,组织流量保持闭塞期间相似水平($P < 0.05$)。辅助给予坎格雷洛阻断 ADP 诱导的血小板聚集,恢复和预防血小板介导的血栓形成,致使再灌注时间延长,减少了再闭塞和周程流经变化。给予 P2Y₁₂受体拮抗剂组,心肌组织灌注明显提高^[17]。

1.4 临床药理学研究

血小板与粒性白细胞相互作用和异型聚集物的形成对缺血性心脏疾病的病理生理学起重要作用。Storey 等^[18]采用健康受试者和缺血性心脏病病人比较了坎格雷洛、氯吡格雷和阿司匹林对 ADP 诱导的血小板-白细胞结合物形成和 P-选择蛋白表达的作用。氯吡格雷和坎格雷洛抑制 ADP 诱导的血小板聚集、P-选择蛋白表达和血小板-白细胞结合物的形成,而阿司匹林没有这些抑制作用。

Behan 等^[19]用急性冠脉综合征病人研究了氯吡格雷和坎格雷洛对 TRAP-诱导血小板聚集、促凝血剂活性和微粒形成的作用,使用集合度测定和流式细胞术对富血小板的血浆进行测定。给予病人负荷剂量氯吡格雷 300 mg,然后每天 75 mg,采集血浆,进行离体研究。所得结果与在体外添加坎格雷洛(400 nmol/L)血样的结果比较。氯吡格雷显著抑制 TRAP-诱导的聚集、促凝血活性(通过锚定蛋白结合方式)和微粒的产生(均 $P < 0.05$)。在体外添加坎格雷洛的实验中,坎格雷洛抑制血小板应答中的 ADP 成分的能力比氯吡格雷更有效。

2 临床研究

采用开放的、多中心研究,评价 39 例急性冠脉综合征病人使用坎格雷洛的安全性和有效性。iv 坎格雷洛,3 h 后剂量增加到 2 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min}^{-1})$,连续输注 21 h(1 组)或者直到 69 h(2 组)或者剂量增加到 4 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min}^{-1})$ 直到 69 h(3 组),评估血小板聚集的变化、出血时间和坎格雷洛的血浆浓度。在坎格雷洛剂量达到 4 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min}^{-1})$,输注 30 min 内,抑制 ADP 诱导的血小板聚集达到稳态,停止输注 1 h 内 70% 的受试者血小板聚集能力恢复 60%。出血时间延长与给药时间、剂量有关。90% 的受试者血浆半衰期小于 9 min。坎格雷洛有良好的耐受性,轻微出血症状发生率较高(56%)。30 d 内无死亡病例,也无与药物相关的严重不良反

应^[20]。

一项多中心、双盲、随机、安慰剂对照的Ⅱ期临床试验,评价了不稳定型心绞痛和非Q波心肌梗死病人输注坎格雷洛后的安全性、耐受性和稳态血浆浓度。病人随机输注坎格雷洛或安慰剂72h,作为阿司匹林和低分子肝素的辅助治疗。坎格雷洛有良好的血流动力学耐受性,两组间其他试验指标没有显著差异。坎格雷洛的血浆浓度在期望的范围内,没有蓄积征兆,清除效应个体差异较小。试验期间没有发现严重出血事件。病人一次或多次轻微出血偶发事件的发生率坎格雷洛组和安慰剂组分别为38%、26%^[21]。

另一项多中心、随机、对照Ⅱ期临床试验,评价了399例经皮冠状动脉介入治疗(PCI)的病人,给予坎格雷洛的初步安全性和药效动力学。第1组200名患者,PCI前除了给予阿司匹林和肝素外,每位患者还随机输注安慰剂或1、2、4 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min}^{-1})$ 坎格雷洛。第2组,PCI前,199名患者随机服用4 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min}^{-1})$ 坎格雷洛或GPⅡb/Ⅲa受体拮抗剂阿昔单抗。第1组接受坎格雷洛的病人,严重和轻微出血事件发生率13%,安慰剂组8%;第2组接受坎格雷洛病人的为7%,阿昔单抗为10%,差别无统计学意义。第2组严重心脏意外发生率,坎格雷洛组和阿昔单抗组相似,分别为7.6%、5.3%。稳态时对ADP诱导的血小板聚集有抑制作用的发生率,坎格雷洛4 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min}^{-1})$ 组和阿昔单抗组均为100%。输注结束后,血小板聚集回到基线的时间坎格雷洛比阿昔单抗更快。阿昔单抗比坎格雷洛有更多延长出血时间的倾向^[22]。

Greenbaum等^[23]的一项研究评价了坎格雷洛作为阿替普酶(重组t-PA)辅助药物的安全性和对冠状动脉开通的影响。92名接受阿司匹林、肝素的急性心肌梗死病人,单独静脉输注坎格雷洛、全剂量的重组t-PA,或者1/3剂量的坎格雷洛和半剂量的重组t-PA一起给药。坎格雷洛与半剂量的重组t-PA联合用药,与单独使用全剂量重组t-PA开通相似,分别为55%、50%;与单独使用坎格雷洛相比开通更大,分别为55%、18%($P<0.05$)。在第60min,70%病人S—T段降低,联合治疗比单独使用坎格雷洛或者t-PA高,分别为28%、13%($P=0.13$);28%、14%($P=0.30$)。所有研究组,出血和不良事件相似。研究结果表明,纤维蛋白溶解治疗辅助给予坎格雷洛是一个治疗急性心肌梗死有希望的方法。

3 小结

坎格雷洛抑制血小板聚集能快速起效也能快速消退,疗效不依赖代谢产物,与华法林合用,抑制血小板聚集能力增强。在急性冠脉综合征病人离体血液样品,坎格雷洛减少血小板、白细胞的相互作用,表明对病情缓解还可能通过其他机制。在与GPⅡb/Ⅲa受体拮抗剂对比研究中,坎格雷洛显示相似抑制血小板聚集作用,对出血时间影响小,副作用更轻微。Ⅱ期临床研究表明,坎格雷洛安全性好,对血小板聚集的抑制作用比氯吡格雷更强。

目前正在进行坎格雷洛对PCI病人的Ⅲ期临床试验,届时人们将会了解到更多坎格雷洛临床有效性和安全性的信息。

参考文献

- [1] Humphries R G, Tomlinson W, Clegg J A, *et al.* Pharmacological profile of the novel P2T purinoceptor antagonist, FPL 67085 *in vitro* and in the anaesthetized rat *in vivo* [J]. *Br J Pharmacol*, 1995, 115(6): 1110-1116.
- [2] Fox S C, Behan M W, Heptinstall S. Inhibition of ADP induced intracellular Ca^{2+} responses and platelet aggregation by the P2Y₁₂ receptor antagonists AR-C69931 MX and clopidogrel is enhanced by prostaglandin E1 [J]. *Cell Calcium*, 2004, 35(1): 39-46.
- [3] Cattaneo M, Lecchi A. Inhibition of the platelet P2Y₁₂ receptor for adenosine diphosphate potentiates the antiplatelet effect of prostacyclin [J]. *J Thromb Haemost*, 2007, 5(3): 577-582.
- [4] Kamae T, Shiraga M, Kashiwagi H, *et al.* Critical role of ADP interaction with P2Y₁₂ receptor in the maintenance of $\alpha_{IIb}\beta_3$ activation: Association with Rap1B activation [J]. *J Thromb Haemost*, 2006, 4(6): 1379-1387.
- [5] Van Giezen J J, Humphries R G. Preclinical and clinical studies with selective reversible direct P2Y₁₂ antagonists [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2005, 31 (2): 195-204.
- [6] Nylander S, Mattsson C, Ramstrom S, *et al.* The relative importance of the ADP receptors, P2Y₁₂ and P2Y₁, in thrombin-induced platelet activation [J]. *Thromb Res*, 2003, 111 (1/2): 65-73.
- [7] Nylander S, Mattsson C, Ramstrom S, *et al.* Synergistic action between inhibition of P2Y₁₂/P2Y₁ and P2Y₁/thrombin in ADP- and thrombin-induced human platelet activation [J]. *Br J Pharmacol*, 2004, 142(8): 1325-1331.
- [8] Storey R F, May J A, Heptinstall S. Potentiation of platelet aggregation by heparin in human whole blood is attenuated by P2Y₁₂ and P2Y₁ antagonists but not aspirin [J]. *Thromb Res*, 2005, 115(4): 301-307.
- [9] Goto S, Tamura N, Eto K, *et al.* Functional significance of adenosine 5'-diphosphate receptor (P2Y₁₂) in platelet activation initiated by binding of von Willebrand factor to platelet

- GP Iba α induced by conditions of high shear rate [J]. Circulation, 2002, 105(21): 2531-2536.
- [10] Turner N A, Moake J L, McIntire L V. Blockade of adenosine diphosphate receptors P2Y₁₂ and P2Y₁ is required to inhibit platelet aggregation in whole blood under flow [J]. Blood, 2001, 98(12): 3340-3345.
- [11] Penz S M, Reininger A J, Toth O, *et al.* Glycoprotein Iba inhibition and ADP receptor antagonists, but not aspirin, reduce platelet thrombus formation in flowing blood exposed to atherosclerotic plaques [J]. Thromb Haemost, 2007, 97(3): 435-443.
- [12] Leon C, Ravanat C, Freund M, *et al.* Differential involvement of the P2Y₁ and P2Y₁₂ receptors in platelet procoagulant activity [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003, 23(10): 1941-1947.
- [13] Judge H M, Buckland R J, Holgate C E, *et al.* Glycoprotein II b/III a and P2Y₁₂ receptor antagonists yield additive inhibition of platelet aggregation, granule secretion, soluble CD40L release and procoagulant responses [J]. Platelets, 2005, 16(7): 398-407.
- [14] Ramstrom S, Ranby M, Lindahl T L. Effects of inhibition of P2Y₁ and P2Y₁₂ on whole blood clotting, coagulum elasticity and fibrinolysis resistance studied with free oscillation rheometry [J]. Thromb Res, 2003, 109(5/6): 315-322.
- [15] Huang J, Driscoll E M, Gonzales M L, *et al.* Prevention of arterial thrombosis by intravenously administered platelet P2T receptor antagonist AR-C69931MX in a canine model [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2000, 295(2): 492-499.
- [16] Van Gestel M A, Heemskerck J W M, Slaaf D W, *et al.* *In vivo* blockade of platelet ADP receptor P2Y₁₂ reduces embolus and thrombus formation but not thrombus stability [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003, 23(3): 518-523.
- [17] Wang K, Zhou X, Zhou Z, *et al.* Blockade of the platelet P2Y₁₂ receptor by AR-C69931MX sustains coronary artery recanalization and improves the myocardial tissue perfusion in a canine thrombosis model [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003, 23(2): 357-362.
- [18] Storey R F, Judge H M, Wilcox R G, *et al.* Inhibition of ADP-induced P-selectin expression and platelet-leukocyte conjugate formation by clopidogrel and the P2Y₁₂ receptor antagonist AR-C69931MX but not aspirin [J]. Thromb Haemost, 2002, 88(3): 488-494.
- [19] Behan M W, Fox S C, Heptinstall S, *et al.* Inhibitory effects of P2Y₁₂ receptor antagonists on TRAP-induced platelet aggregation, procoagulant activity, microparticle formation and intracellular calcium responses in patients with acute coronary syndromes [J]. Platelets, 2005, 16(2): 73-80.
- [20] Storey R F, Oldroyd K G, Wilcox R G. Open multicentre study of the P2T receptor antagonist AR-C69931MX assessing safety, tolerability and activity in patients with acute coronary syndromes [J]. Thromb Haemost, 2001, 85(3): 401-407.
- [21] Jacobsson F, Swahn E, Wallentin L, *et al.* Safety profile and tolerability of intravenous AR-C69931MX, a new antiplatelet drug, in unstable angina pectoris and non-Q-wave myocardial infarction [J]. Clin Ther, 2002, 24(5): 752-765.
- [22] Greenbaum A B, Grines C L, Bittl J A, *et al.* Initial experience with an intravenous P2Y₁₂ platelet receptor antagonist in patients undergoing percutaneous coronary intervention: Results from a 2-part, phase II, multicenter, randomized, placebo- and active-controlled trial [J]. Am Heart J, 2006, 151(3): 689.e1-689.e10.
- [23] Greenbaum A B, Ohman E M, Gibson C M, *et al.* Preliminary experience with intravenous P2Y₁₂ platelet receptor inhibition as an adjunct to reduced-dose alteplase during acute myocardial infarction: Results of the safety, tolerability and effect on patency in acute myocardial infarction (STEP-AMI) angiographic trial [J]. Am Heart J, 2007, 154(4): 702-709.

(收稿日期 2009-04-15)

《中国临床药理学杂志》2010 年征订启事

《中国临床药理学杂志》主要报道我国临床药理学及相关领域的新成果、新技术、新方法,有关临床用药的基础研究、合理用药、药物不良反应、药物相互作用、药物动力学、血药浓度监测以及有关医院药理学学科的研究成果与实践。旨在为我国广大临床药理学工作者提供一个学术交流、信息传递和了解国内外临床药理学及相关学科发展情况的窗口与平台。作为一本专业特色明显的全国性期刊,被收录为国家科技部“中国科技论文统计源期刊”(中国科技核心期刊)、国家级火炬计划项目“中国科学引文数据库来源期刊”、“中国学术期刊综合评价数据库来源期刊”,“中国期刊网”、“中国学术期刊(光盘版)”和“万方数据资源系统(China info)数字化期刊群”,并从 1998 年起被美国《国际药文摘》(IPA)和美国化学文摘(CA)摘录刊载。主要读者对象为医院药师、医师和大中专院校、科研单位研究人员和临床药理学工作者。

《中国临床药理学杂志》为双月刊,大 16 开本,64 页,逢单月 25 日出版。每期定价 8 元,全年 48 元。邮发代号 4-573,欢迎广大读者到本地邮局订阅。国外代号 4726BM(中国国际图书贸易公司,北京 399 信箱)。国内统一刊号:CN31-1726;国际标准出版物编号:ISSN1007-4406。杂志社地址:上海市医学院路 138 号 290 信箱,邮编:200032,电话:(021)54237256;传真:(021)64176498;E-mail: lcyx@fudan.edu.cn。