

# 新型抗凝血药物的研究进展\*

武云强 张威 王琰 龙钶 郝晓柯 刘家云<sup>△</sup>

(第四军医大学西京医院全军临床检验医学中心 陕西 西安 710032)

摘要:当前临床上主要的抗凝血药物如肝素、华法林及重组水蛭素等存在出血,需要实验室监测,药物半衰期短等不足。以 pegmusirudin、HD1-22、flovagatran、otamixaban、RB-006、EP217609 等为代表的新型抗凝血药物克服了现有抗凝剂的诸多不足,为抗凝和溶栓治疗提供了更多选择。本文就相关研究及进展进行综述。

关键词:抗凝血药物;凝血酶抑制剂;水蛭素;凝血因子抑制剂

中图分类号:R973.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2012)16-3198-03

## Research Progress of Novel Anticoagulants\*

WU Yun-qiang, ZHANG Wei, WANG Yan, LONG Yin, HAO Xiao-ke, LIU Jia-yun<sup>△</sup>

(Center for Clinical Laboratory Medicine, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an Shaanxi 710032, China)

ABSTRACT: The current anticoagulants available to clinicians such as heparin, warfarin and recombinant hirudins (i.e. bivalirudin, desirudin, lepirudin) have some drawbacks including heparin-induced bleeding, need of laboratory monitoring of warfarin and short half-life of hirudin in vivo. Novel parenteral anticoagulants in development representative by pegmusirudin, HD1-22, flovagatran, otamixaban, RB-006, EP217609 overcome the shortcoming of anticoagulants available now. They provide more alternatives to anticoagulant therapy and thrombolytic therapy. The review addresses the advance of novel anticoagulants in development.

Key words: Anticoagulant drugs; Thrombin inhibitor; Hirudin; Blood coagulation factor inhibitor

Chinese Library Classification(CLC): R973.2 Document code: A

Article ID :1673-6273(2012)16-3198-03

抗凝血药是一类通过影响凝血过程不同环节,阻止血液凝固的药物,主要用于血栓栓塞性疾病及其并发症的预防与治疗。目前临床上主要的肠外抗凝血药物有普通肝素、低分子量肝素、重组水蛭素和阿加曲班(argatroban)等,这些药物因其起效快、副作用低等突出优点已被广泛应用于临床,但其也存在导致血小板减少、出血等问题。随着凝血酶在凝血过程的中心地位及其抑制剂与之结合的分子机制的阐明,一批新型静脉抗凝血药物相继问世。本文将就新型抗凝血药的研究进展做一综述。

### 1 凝血酶抑制剂

凝血酶原激活为凝血酶是血栓形成过程中的关键步骤,而抑制凝血酶的活性是许多凝血酶抑制剂的主要作用机制。抑制凝血酶的药物可分为直接凝血酶抑制剂和间接凝血酶抑制剂。直接凝血酶抑制剂是指能够直接结合在凝血酶上,阻碍酶与其底物的结合,防止纤维蛋白栓子形成,并抑制凝血酶诱导的凝血因子激活和凝血酶引起的血小板活化的一类生物活性物质。间接凝血酶抑制剂(以普通肝素为代表)是通过催化生理性抗凝物质而起作用。因此,直接凝血酶抑制剂相对于间接凝血酶抑制剂有一定优势:①直接凝血酶抑制剂既能够灭活与纤维蛋白结合的凝血酶,又能够灭活血液中游离状态的凝血酶;②由于直接凝血酶抑制剂不与血浆蛋白结合,生物利用度高;③与肝

素不同的是,直接凝血酶抑制剂不与 PF4 结合,所以不引起抗体介导的血小板减少症(HIT)<sup>[1,2]</sup>。目前发现的直接凝血酶抑制剂主要有以下几类。

#### 1.1 水蛭素及其衍生物

天然水蛭素是迄今为止世界上所发现的已知物质中最强的天然抗凝血酶物质,具有很强的抗凝、溶栓等作用,它与凝血酶分子的活性部位即底物识别部位紧密结合,形成几乎不可逆的"水蛭素-凝血酶复合物"。水蛭素的作用比肝素强很多,但同时它也增加了出血的可能性。水蛭素存在不能口服、体内半衰期短易降解等缺点,可通过结构修饰来克服。通过结构修饰可以达到改造剂型、延长半衰期、降低副作用及增加新的功能等目的。如用 PEG 分子修饰的水蛭素可获得较长的半衰期。

培莫西卢定(pegmusirudin)是一种高度选择性的直接凝血酶抑制剂,由重组水蛭素和两分子聚乙二醇(PEG)-5000 修饰而成,其平均分子量为 17kDa<sup>[3]</sup>。在正常人体中,其半衰期为 18-24 小时,在有严重肾功能损害但没有进行血液透析的病人体内,其半衰期可以延长到 38.4 小时<sup>[4]</sup>。

此外,RGD 融合水蛭素(RGD-hirudin)则增加了抗血小板聚集功能,RGD-hirudin 已于 2005 年获国家食品药品监督管理局批准进入临床研究,临床适应证为血管吻合术后的抗凝、防栓治疗<sup>[5]</sup>。还有一些直接凝血酶抑制剂则可逆的结合于凝血酶上,如比伐卢定和阿加曲班,它们较水蛭素更加安全。在欧美国

\* 基金项目:国家"重大新药创制"科技重大专项(2009ZX09103-669),国家自然科学基金项目(81073095)

作者简介:武云强(1988-),男,本科

<sup>△</sup>通讯作者:刘家云,男,副主任医师,副教授,硕士研究生导师。Tel:029-84775457, E-mail:jiayun@fmmu.edu.cn

(收稿日期:2011-11-16 接受日期:2011-12-12)

家比伐卢定已经被应用于急性冠脉综合征(ACS)的领域,而阿加曲班则被应用于脑血栓形成的治疗、下肢动脉血栓栓塞性疾病的治疗以及外科手术患者。然而,由于直接凝血酶抑制剂治疗窗窄而且必须通过肠外给药,这就使得它在临床上的应用范围被大大的限制。同时,这也促进了其它直接凝血酶抑制剂的发展,如用于关节置换术中深静脉血栓预防的希美加群,用于非瓣膜性心房颤动引起的中风德达比加群。

## 1.2 凝血酶适配子 HD1-22 和 HD1

HD1-22 是一种能够与凝血酶高亲和力结合的二价适配子,能在不阻断凝血酶活性中心的情况下与阴离子结合位点结合,其位点 1 结合适配子 HD1,位点 2 结合适配子 HD22<sup>[6]</sup>。单价的 HD1 DNA 适配子能够减弱 F 活性并且抑制凝血酶原合成。HD1-22 能够延长凝血时间(TT)、蛇静脉酶凝结时间(ECT)和 APTT,它的抗凝血能力与比伐卢定相当,且优于阿加曲班。另外,HD1-22 的抗凝血活性能够被 AD1-22/59 完全逆转。鉴于 HD1-22 的有效性和解毒快速性,它非常适合于临床应用。当然,这还需要更深入的研究。

## 2 凝血因子抑制剂

目前正在研发新型肠外抗凝剂可以阻断外源性凝血途径(F a\组织因子抑制剂),也可以阻断内源性凝血途径(F aF aF a抑制剂),也可以阻断凝血共同途径的级联放大反应(F aF a抑制剂)和纤维蛋白的合成(F 抑制剂)。

### 2.1 间接因子 Xa 抑制剂

磺达肝癸钠(fondaparinux)是一种经皮下注射的间接 F a 抑制剂。它包含一种戊多糖序列,而这种序列是肝素与抗凝血酶结合的必需结构。磺达肝癸钠能够增强抗凝血酶(AT)的抗 F a 的活性,但它的分子链太短不能桥接 AT 和凝血酶,故对凝血酶无抑制作用。在血浆中,磺达肝癸钠并不与其他血浆蛋白结合。磺达肝癸钠的分子比肝素小,也就是说它不能和血小板因子 形成复合物,因此也不会引起 HIT<sup>[7]</sup>。经皮下注射磺达肝癸钠 2 小时后,其血浆浓度达到最高值,同时被快速且基本完全吸收。磺达肝癸钠的半衰期是 17 小时,与剂量呈非依赖性,最终经肾排除,所以肾功能不全的患者需要调整剂量。这种药物的全身清除率与年龄和体重有关。磺达肝癸钠对凝血试验中的凝血酶原时间和活化部分凝血活酶时间的影响非常小<sup>[8]</sup>。Idraparinus 是磺达肝癸钠的衍生物,与 AT 有极高的亲和力,这使得它的血浆半衰期长达 130 小时,与 AT 的半衰期相似,故 Idraparinus 可每周皮下给药一次。

### 2.2 直接因子 a 抑制剂

直接 F a 抑制剂可以直接结合 F a 的活性位点,从而直接阻断它与底物的相互作用。与肝素-AT 复合物不同,直接 F a 抑制剂不仅抑制游离的 F a,而且也抑制与血小板结合的 F a。

Otamixaban 是直接 Xa 因子抑制剂,它可以降低急性冠脉综合征(ACS)患者死亡、再发心梗以及其他冠脉并发症的风险。该药物在 PCI 术后患者中已经显示出较好的应用前景。Sabatine 等<sup>[9]</sup>对来自全世界 36 个国家的 3241 例 ACS 患者采用 Otamixaban 合理剂量进行了研究。患者被随机分入 5 种剂量 Otamixaban 组以及肝素+静脉抗血小板药物依替巴肽(eptifi-

batide)组,研究中对 7 天(初级终点)以及 6 月的死亡、再发心梗、其他冠脉并发症进行追踪随访。结果显示,中等剂量 Otamixaban 可显著降低 ACS 患者冠脉并发症,但该结果需进行更大的 III 期试验进行研究。

利伐沙班(rivaroxaban)是一种可口服的直接 F a 抑制剂,它能够选择性地可逆地抑制血液中游离的 F a、与纤维蛋白结合的 F a 以及凝血酶原活性<sup>[10,11]</sup>。研究显示,利伐沙班在整形外科中对血栓栓塞性疾病(VTE)的预防有良好的效果。期临床试验共选入 2531 例全膝关节置换术患者,对利伐沙班预防静脉血栓栓塞的效果与依诺肝素组相比,利伐沙班的主要终点事件(深静脉血栓形成、非致命性肺栓塞剂全因死亡率)减少了 49%,有临床症状的静脉血栓栓塞的风险减少了 64%,而出血事件在两组没有明显差别<sup>[12]</sup>。

此外,可口服的直接 F a 抑制剂 Apixaban 能够选择性地可逆地抑制血液中游离的 F a 以及凝血酶原活性<sup>[13,14]</sup>。Apixaban 有较高的口服生物利用度,它的半衰期为 12 小时。Apixaban 可以通过多种途径消除,包括肾脏和肠道的消除。临床试验的结果显示,给予口服剂量的 apixaban 与传统的低分子量肝素(LMWH)剂及华法林治疗相比,有相似的疗效和安全性,而不必进行抗凝活性监测,更大规模的 III 期临床试验正在进行中。

### 2.3 凝血因子 a(F a)抑制剂

F a 抑制剂在组织因子介导的凝血中占有很重要的地位,故而其成为了很多研究的目标<sup>[15]</sup>。

RB-006 是一种 RNA 适配子,能够可逆性地抑制 F a,并且具有高度亲和力和特异性。它起效迅速,可以被一种互补的寡核苷酸迅速中和。这种"药物-解毒药"的配对产物应用于抗凝后需快速逆转抗凝的操作(如心肺旁路手术),具有很大的优越性,可以作为心脏手术中肝素\鱼精蛋白的代替物。

除了上述几种凝血酶抑制剂外,还有一些其他的抑制剂,包括目前正在研究中的凝血因子 a 抑制剂如 F a 位点拮抗剂以及针对 F / a 的单克隆抗体。尽管在临床前的动物实验中,这类药物已经取得了较好的结果,但并没有临床资料显示其可行性<sup>[16]</sup>。

## 3 双功能凝血因子 a/凝血酶抑制剂

EP217609 是一种新型肠外双功能凝血因子 a/凝血酶抑制剂,由间接凝血因子 a 抑制剂位点、直接凝血酶抑制剂位点和生物素组成,既能够抑制 a 因子,又能够抑制凝血酶,作用较单一有效,并且活性能够被抗生物素蛋白中和<sup>[17]</sup>。在动静脉血栓模型试验中,EP217609 表现出了优于肝素、磺达肝癸钠和阿加曲班的性能。在犬的体外循环试验中,抗生物素蛋白能够快速、完全的中和 EP217609,而且没有反弹。对 24 名健康受试者给予单次及递增剂量 1、3 及 24mg 的 EP217609,耐受性良好,最大抗凝效果发生在药物注入后 5min,持续时间长达 3 天,并且未发现 EP217609 有过敏反应。II 期临床拟将其用于心脏外科的体外循环及急性冠脉综合症的经皮冠状动脉介入治疗。

新型抗凝药物的出现为抗血栓和溶栓治疗提供了更多选择,它克服了现有抗凝剂的不足,无需抗凝监测,不良反应少于

传统抗凝药物。然而,这些药物也存在安全性及有效性缺陷<sup>[8]</sup>:大部分药物缺乏特异性解毒药,这对于半衰期较长的药物尤为突出,增加了令人担忧的出血风险。此外,某些口服直接凝血酶抑制剂(如西美加群)有明显的肝脏毒性,但该类药物的肝脏毒性是否普遍存在尚不明了。低分子量肝素、磺达肝癸钠主要通过肾脏代谢,因而不能够应用于肾功能损害的病人。因此,新型抗凝药物还有待更多循证医学证据的证实。

#### 4 展望

抗凝治疗在各种血栓栓塞性疾病中的地位已备受关注。理想的抗凝药应具有如下特点:起效快、治疗窗宽、疗效安全、无大出血及其他非出血性不良反应、疗效可预见、无需实验室监测、药效及药代动力学不受食物及其他药物的影响、有特效解毒剂、给药方式简单等。水蛭素是一种高效、专一、安全的凝血酶抑制剂,经过 PEG 修饰的水蛭素半衰期显著延长,免疫原性降低<sup>[9]</sup>。因此, Pegmusirudin 多功能的凝血酶抑制剂 HD1-22 适配子以及双功能凝血因子 a/凝血酶抑制剂 EP217609 等分子很可能成为今后一段时期新型抗凝剂的研究方向。

#### 参考文献(References)

- [1] Kastrati A, Neumann FJ, Mehilli J, et al. ISAR-REACT 3 Trial Investigators. Valirudin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(7):688-696
- [2] Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial[J]. *JAMA*, 2003, 289(7):853-863
- [3] Avgerinos GC, Turner BG, Gorelick KJ, et al. Production and clinical development of a *Hansenula polymorpha*-derived PEGylated hirudin [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2001, 27(4):357-372
- [4] Pöschel KA, Bucha E, Esslinger HU, et al. Anticoagulant efficacy of PEG-Hirudin in patients on maintenance hemodialysis[J]. *Kidney Int*, 2004, 65(2):666-674
- [5] 黄园园, 戴秋云. 抗凝血多肽及类肽研究进展[J]. *中国生化药物杂志*, 2007, 28(5):349-352  
Huang Y, Dai Q. Study progresses on antithrombotic peptides and pseudopeptides [J]. *Chinese J Biochem Pharm*, 2007, 28(5):349-352 (In Chinese)
- [6] Müller J, Wulffen B, Pötzsch B, et al. Multidomain targeting generates a high-affinity thrombin-inhibiting bivalent aptamer [J]. *Chem-biochem*, 2007, 8(18):2223-2226
- [7] Turpie AG. Fondaparinux: a Factor Xa inhibitor for antithrombotic therapy[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2004, 5(6):1373-1384
- [8] Walenga JM, Jeske WP, Samama MM, et al. Fondaparinux: a synthetic heparin pentasaccharide as a new antithrombotic agent [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2002, 11(3):397-407
- [9] Sabatine MS, Antman EM, Widimsky P, et al. Otamixaban for the treatment of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes (SEPIA-ACS1 TIMI 42): a randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial[J]. *Lancet*, 2009, 374(9692):787-795
- [10] Biemond BJ, Perzborn E, Friederich PW, et al. Prevention and treatment of experimental thrombosis in rabbits with rivaroxaban (BAY 597939)--an oral, direct factor Xa inhibitor [J]. *Thromb Haemost*, 2007, 97(3):471-477
- [11] Perzborn E, Strassburger J, Wilmen A, et al. In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939 - an oral, direct Factor Xa inhibitor[J]. *J Thromb Haemost*, 2005, 3(3):514-521
- [12] Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(26):2776-2286
- [13] Pinto DJ, Orwat MJ, Koch S, et al. Discovery of 1-(4-Methoxyphenyl)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide (Apixaban, BMS562247), a Highly Potent, Selective, Efficacious, and Orally Bioavailable Inhibitor of Blood Coagulation Factor Xa [J]. *J Med Chem*, 2007, 50(22):5339-5356
- [14] Wong PC, Crain EJ, Xin B, et al. Apixaban, an oral, direct and highly selective factor Xa inhibitor: in vitro, antithrombotic and antihemostatic studies[J]. *J Thromb Haemost*, 2008, 6(5):820-829
- [15] Eikelboom JW, Weitz JI. New anticoagulants [J]. *Circulation*, 2010, 121(13):1523-1532
- [16] Becker RC, Chan MY. REG-1, a regimen comprising RB-006, a Factor IXa antagonist, and its oligonucleotide active control agent RB-007 for the potential treatment of arterial thrombosis [J]. *Curr Opin Mol Ther*, 2009, 11(6):707-715
- [17] Petitou M, Nancy-Portebois V, Dubreucq G, et al. From heparin to EP217609: the long way to a new pentasaccharide-based neutralisable anticoagulant with an unprecedented pharmacological profile [J]. *Thromb Haemost*, 2009, 102(5):804-810
- [18] Weitz JI, Hirsh J, Samama MM et al. New antithrombotic drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) [J]. *Chest*, 2008, 133 (6 Suppl):234S-256S
- [19] Gómez-Outes A, Suárez-Gea ML, Lecumberri R, et al. New parenteral anticoagulants in development [J]. *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 2011, 5(1):33-59