

抗凝药物的发展方向

许菊(绍兴市药品检验所,浙江 绍兴 312000)

血栓(thrombus)是血成分在循环血液中凝聚后所形成的一种半固体凝块。血栓的形成可导致急性心肌梗死、中风、肺栓塞等心、脑、肺循环的疾患,威胁人们的生命,其发病率和死亡率在中老年中占有相当大的比例。抗凝疗法是一种阻止血液凝固,防治血栓栓塞疾病的方法。影响凝血酶和凝血因子形成,用于抗凝疗法的药物即为抗凝药,其中最常用的是肝素和口服抗凝剂。抗凝药物防治心脑血管疾病的医疗价值和经济效益近年来都在稳步增长。此外,一些抗凝药物还可用于血液透析、小儿输血、体外循环和血液化验等的抗凝以防止纤维蛋白原和凝血因子的耗竭^[1]。据预测,在今后几年内,肝素的销售将达到21亿美元,其中低分子肝素将占80%,口服抗凝药将增长8%,主要是口服有效的类肝素药物和无需经常监视血清的药物的上市刺激了销售额的增长^[2]。本文简要介绍有关抗凝药近年来的研究开发概况和发展方向。

1 肝素类

1.1 普通肝素(heparin)

肝素的抗凝作用是通过激活抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)的作用完成的,肝素作为经典的抗凝剂应用已久,从发现至今有80余年,30年代作为一种抗凝药物开始广泛用于临床,如预防静脉血栓形成及参与辅助治疗不稳定心绞痛、急性脑梗塞等,另外还用于体外抗凝。但是肝素有一些明显的不良反应如较严重的出血、生物利用度低、个体差异大、易诱发血小板减少症等,这些不良反应严重制约了肝素的使用。人们从改变给药方式、调整剂量等方面进行了大量研究,未取得明显效果。但据美国医药科学协会年度会议上提出的研究结果表明肝素制成口服制剂有一定疗效^[3]。由此推测可通过改变剂型降低肝素不良反应,但尚需进一步研究。总之肝素作为一传统抗凝药,其价廉疗效确切,可从多方面改造降低不良反应,提高其应用范围。

1.2 低分子肝素(LMWH)

低分子肝素是将肝素经酶解或化学降解作用而制备的,分子量一般为4000~6000,而普通肝素分子量一般为15000^[4]。低分子肝素的研究与临床应用证实其能较好地克服普通肝素的一些不良反应,显示出良好的临床使用前景。与普通肝素相比,LMWH抗Xa/IIa的比值高,出血危险低。由于LMWH与血浆蛋白、其质蛋白和血小板的结合低,故生物利用度较高,临床上容易预测抗凝效应,确定用药剂量。此外,LMWH与血小板相互作用小,不易引起血小板减少症,对脂质代谢影响小。因此,LMWH在预防和治疗静脉血栓方面较肝素疗效更佳,而且只需一日给药一次,不需进行药物监测,使用方便安全。

目前,低分子量肝素类药物有达肝素钠(dalteparin)、依诺肝素钠(enoxaparin)、那屈肝素钠(nadroparin)、亭扎肝素

钠(tinzaparin)等十余种,它们均由肝素经不同方法制成^[5]。另有一种新型的低分子肝素类药物-舒洛地特(sulodexide),含有快速移动肝素部分80%和硫酸肝素20%,可以协同发挥作用,其可以口服的特点尤其适合抗血栓的长期治疗^[6],由此提示可研究含多种抗凝成分的药物提高抗凝药的疗效。

2 口服抗凝剂(香豆素与茚二酮类)

茚二酮类药物可引起严重过敏反应,现已少用。属前一类的制剂有华法令、新双香豆素及藻酸双酯钠等^[7]。目前对华法令治心脑血管疾病的研究较多。口服抗凝药是防治心源性栓塞脑卒中的重要方法。药物预防心源性栓塞所致的脑卒中应考虑患者的年龄及其它危险因素如高血压、近期心功能衰竭及既往血栓史等。华法令对有上述危险因素的房颤患者的缺血性脑卒中预防效果较好,但致老年患者脑溢血的危险性也较大,因此有必要开发研究适用于老年人的更为安全有效的抗凝药。

3 抗凝血酶(antithrombin-Ⅲ, AT-Ⅲ)

AT-Ⅲ主要由肝脏合成,可直接抑制凝血酶因子Xa、IXa、XIa及XIIa等凝血因子,是凝血过程的重要抑制物^[8]。近年来,浓缩抗凝血酶制剂已从正常人血浆中成功制备并逐渐应用于临床^[9]。据报道,Genzyme Fransgenics公司和Genzyme General公司的重组人抗凝血酶-Ⅲ可影响用于进行冠脉旁路移植术病人的肝素的敏感性,并增强其抗凝血作用^[10]。抗凝血酶制剂除具一般抗凝剂作用外,还可治疗遗传性抗凝血酶缺乏症等。作为一种强抗凝剂,其监测方法简便,剂量容易掌握,出血等不良反应小,是极具潜力的抗凝药物,具有广阔的应用前景。

4 非肝素糖胺聚糖类抗凝剂

4.1 硫酸肝素 MF701

MF701是Mediolanum公司开发的一种天然源氨基葡萄糖聚糖,可增强专门抑制凝血酶的肝素辅助因子Ⅱ的作用。意大利Perugia大学医院的一项包括126名髓骨折患者的研究首次提供了这种药物抗血栓形成安全有效的证据^[1]。它有一点优于其它有效抗血栓形成药,即未任何明显的诱导出血作用。MF701作为一种较为安全的抗凝药,有一定的开发前景。

4.2 Danaparoid Sodium(商品名 Orgaran)

Orgaran是一种与肝素成分不同的类肝素,系从猪肠黏膜中提取,成分为硫酸乙酰肝素、硫酸皮肤素、硫酸软骨素及少量低分子量肝素,其抗因子Xa作用比抗凝血酶作用更大,在标准剂量下其引起出血的并发症可能较少。1992年首次在荷兰上市,1993年8月在英国上市^[11]。目前国内有关研制Orgaran的报道较少,可考虑对其进行研究开发。

5 其它抗凝剂

5.1 水蛭素(Hirudin)

早在 1881 年就发现了水蛭素,70 年代初确定水蛭素是凝血酶的特异性抑制剂,80 年代确定了水蛭素的氨基酸顺序。它的运用价值已被普遍认识和重视,但由于天然材料来源有限,使它的研究受到限制。直到近年来通过基因工程技术获得较大量的重组水蛭素,使水蛭素的开发研究得到了迅速发展^[12]。与肝素相比,水蛭素具有以下优点:(1)抑制凝血酶Ⅲ作为辅助因子,可节约天然抗凝剂,并可在缺乏抗凝血酶Ⅲ的病人中使用;(2)不被肝素的蛋白结合;(3)有效浓度比肝素低;(4)对流动相和结合于血栓上的凝血酶都可抑制;(5)出血不良反应小,且无过敏反应和免疫原性,无毒性反应。

目前,国外多家公司正在研究用基因获得大量重组水蛭素及其多肽,采用多种表达系统包括大肠杆菌、酵母、昆虫细胞等进行,其中以分泌型大肠杆菌表达较为满意,并研究了纯化程序及临床应用。一项欧洲多中心研究表明,重组水蛭素产品在用于全髌置换术患者预防血栓栓塞并发症方面比低分子肝素更有效^[13]。预计水蛭素将作为一种行之有效的抗凝剂用于临床治疗血栓病。但这些药物十分昂贵,因此最终取代肝素还存在费用问题。

5.2 蛋白 C(Protein C)

蛋白 C 是 70 年代发现的,是存在于人及动物血浆中由肝脏合成的一种蛋白质。血液中的蛋白 C 通常是以无活性的前体存在,受到某些因子的激活后,转成有活性的蛋白 C,其最主要的生物学活性是抗凝作用。目前蛋白 C 基因克隆已取得成功,美国已用基因工程技术研制出与天然蛋白 C 活性相似的生物制品,并已将其用于治疗血栓危险病人。蛋白 C 有望成为一类新型抗凝药,但还需对蛋白 C 进行化学修饰工作以提高其稳定性及延长作用时间^[1]。

5 讨论

纵观抗凝药物的发展史,今后抗凝药物的研究方向应定位于疗效明确、具抗凝作用的同时可避免引发血小板减小、影响凝血因子等不良反应、生物利用度高、成本低的一类药物的开发。近二十年,国内外对抗凝药的研究开发十分活

跃,进展也很迅速,但就此类药物开发的深度、广度和速度而言,我国的开发水平还处于相对落后阶段。对国内抗凝血药的开发,提出以下建议:(1)开发新药应着重考虑填补国内空白,并加强信息交流,避免重复工作;(2)对许多疗效明确的老药可通过化学结构修饰、提取方法改进以减小不良反应、节省原材料;(3)从药剂学方法上考虑对某些抗凝药改进剂型,提高生物利用度,增大适用范围。

参考文献

- [1] 殷悦,许白.抗血栓药物的研究进展[J].中国医药情报 1995,1(3):153.
- [2] Scrip,1994,(1768):25.
- [3] 肝素和低分子肝素口服制剂的疗效[J].国外医学——合成药 生化药制剂分册 1998,19(4):199.
- [4] Baumbach A, Pozzpli M, Capomolla S *et al.* Eur Heart[J]. 1996,17(10):1538.
- [5] 郭传勇,蔡亦蕴.低分子肝素及其临床应用[J].国外医学——合成药.生化药制剂分册 1998,19(4):199.
- [6] 唐怡,李耀功.伟素——新型低分子肝素类药物[J].中国新药杂志 1999,20(2):106.
- [7] 贺全仁,姚银秀.缺血性脑血管病的抗血栓治疗研究进展[J].中国临床药理学杂志 1996,12(4):236.
- [8] 赵维莅.抗凝血酶制剂的临床应用[J].国外医学输血及血液分册 1999,22(2):90.
- [9] Weitz J, Hirsh J. Lab Clin Med, 1993; 122.
- [10] 张真.重组人抗凝血酶-Ⅲ影响肝素的抗凝血作用[J].国外医学——合成药 生化药制剂分册 1998,19(5):268.
- [11] Strrt A, Mepherson J. Med Digest. 1997; 10(5):15.
- [12] 李秀珍.开发中的抗栓剂——水蛭素及其 12 肽[J].军事医学院院刊 1996,20(1):73.
- [13] 王克林.证明重组水蛭素优于肝素的再研究[J].药学进展 1999,23(2):128.

收稿日期:2003-07-15