

新型抗血小板药物对缺血性卒中的防治作用

李攀 周玉颖

【摘要】 抗血小板药物目前仍是缺血性卒中急性期治疗和二级预防的常规用药。经典抗血小板药物阿司匹林、氯吡格雷的临床疗效已经肯定,但仍存在一些不足,如药物耐受性、增加出血风险等。因此,新型抗血小板药物以其不同的药代动力学和药效学特性与经典抗血小板药物互补,并能克服其临床应用的局限性而受到关注并逐渐在临床推广应用。本文拟对已发表的新型抗血小板药物的临床研究证据进行概述,并提出其临床应用所面临的挑战。

【关键词】 血小板聚集抑制剂; 脑缺血; 卒中; 综述

Research progress of new antiplatelet drugs in the prevention and treatment for ischemic stroke

LI Pan, ZHOU Yu-ying

Department of Neurology, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjing 300060, China

Corresponding author: ZHOU Yu-ying (Email: qiyong789@sina.cn)

【Abstract】 Nowadays, antiplatelet drugs are still the routine medication in the acute phase and in secondary prevention of ischemic stroke. Although the clinical effect of classic antiplatelet drugs, such as aspirin and clopidogrel, has been recognized, some problems still exist, such as clopidogrel resistance and increased bleeding risk. Therefore, new antiplatelet drugs have been studied and are incorporated into the clinical use currently. Their different pharmacokinetic and pharmacodynamic properties are good additions to the classic antiplatelet therapy, so as to overcome the limitations of the latter. This article will summarize existing clinical evidences and highlight the main features of new antiplatelet drugs, as well as listing some challenges in the use of these therapies.

【Key words】 Platelet aggregation inhibitors; Brain ischemia; Stroke; Review

缺血性卒中具有高发病、高病残、高病死及高复发等特点。抗血小板药物对缺血性卒中的防治具有重要作用。目前经典的抗血小板药物如阿司匹林、氯吡格雷仍是临床治疗的金标准,但其安全性、有效性及耐受性等不足限制了此类药物在临床的推广应用。因此,积极寻找新型抗血小板药物和新的治疗方案以弥补上述药物的不足,业已成为临床医师的共识。鉴于此,笔者拟从血小板膜糖蛋白 II b/III a 受体阻断药,以及二磷酸腺苷(ADP)、凝血酶、血栓素和 5-羟色胺(5-HT)受体阻断药等药物应用前景,概述当前已经上市或尚未上市但具有临床应用前景的新型抗血小板药物在缺血性卒中防治中的研究进展。

一、血小板膜糖蛋白 II b/III a 受体阻断药

血小板膜糖蛋白 II b/III a 受体主要在血小板聚集的最后通路起作用,阻断 II b/III a 受体继而抑制活化因子诱导的血小板聚集作用,从而抑制血小板聚集形成血栓^[1]。血小板膜糖蛋白 II b/III a 受体阻断药也在不断的发展创新,如最近批准上市的阿昔单抗(abciximab)、依替巴肽(安普利泰)和替罗非班(tirofiban)在抗血小板治疗中的作用十分关键。对这 3 种药物的药效学研究表明,其建立和维持抑制血小板聚集作用在 80% 以上。

1. 阿昔单抗 为首剂应用于临床的血小板膜糖蛋白 II b/III a 受体阻断药,是重组人-鼠嵌合单克隆抗体片段,以剂量依赖方式抑制 II b/III a 受体;同时可抑制血小板 α II b/ β 3 受体(vWF),通过纤维蛋白原途径抑制血小板聚集。Gahn 等^[2]对 13 例发病 3~6 小时的急性大脑中动脉闭塞患者应用阿昔单抗治疗效果进行观察,结果显示:阿昔单抗与半标准剂

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2013.04.005

作者单位: 300060 天津市环湖医院神经内科

通讯作者: 周玉颖 (Email: qiyong789@sina.cn)

量的重组组织型纤溶酶原激活物(rt-PA)联合应用可增加闭塞血管的再通率,明显改善患者早期临床症状,具有一定的安全性和可行性。但是阿昔单抗具有潜在的免疫源性、药物作用的不可逆性和高成本等缺点,限制了其在临床的推广应用。为此研制了一些小分子质量的血小板膜糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体阻断药,如替罗非班和依替巴肽等血小板膜糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体阻断药,不与其他任何成分相结合,同时具有与血小板膜糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体低亲和力和不引起免疫反应等优势。

2. 依替巴肽 为源于蛇毒的小分子质量的血小板膜糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体阻断药,通过拮抗Ⅱb/Ⅲa受体,抑制血小板聚集,改善局部组织微循环血流,阻止皮质下梗死继续进展^[3-4]。Martin-Schild等^[3]对依替巴肽的疗效进行回顾分析,共计24例进展型皮质下梗死患者纳入该项研究,入院时美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)总评分为5.50分、病情恶化后评分为8.50分,依替巴肽治疗首次负荷剂量为180 μg/kg、静脉滴注速度2 μg/(kg·min)共治疗24~48小时,于停用依替巴肽6小时前开始口服抗血小板药物。其结果显示:治疗24小时内约有42%的患者NIHSS运动功能评分小于或等于恶化前,与应用依替巴肽治疗前相比,约50%的患者运动功能获得改善,至少提高1分,其疗效持续至出院,出院时NIHSS总评分为4.50分,仅1例患者因血小板计数低于 $10 \times 10^3/\mu\text{l}$ 而提前终止治疗,但无全身或脑出血事件发生。该项研究结果提示:依替巴肽治疗缺血性卒中急性期患者安全有效。此外,还有文献报道依替巴肽亦适用于缺血性卒中、狭窄血管再通后再闭塞的血管成形术后或用于抑制远端分支血管新鲜血栓形成^[4]。该试验对35例缺血性卒中血管成形术后接受动脉内依替巴肽治疗患者的疗效进行回顾分析,发现动脉内单一快速注射剂量为180 μg/kg的依替巴肽可使77%患者闭塞的血管部分或完全再通,且可改善运动功能。表明接受血运重建治疗的缺血性卒中患者,术后辅助动脉内依替巴肽抗血小板治疗可以挽救再闭塞的血管,也是远端分支血管内溶栓治疗的可替代性选择。但其安全性和有效性仍有待于大样本多中心随机对照临床试验结果加以证实。

3. 替罗非班 替罗非班是具有高选择性的非肽类血小板膜糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体阻断药,其半衰期极短,起效迅速,发挥药效后快速失活,已被美国食品

与药品管理局(FDA)批准应用于治疗发病时间在48小时内的急性冠脉综合征(ACS)患者^[5-6]。经颅多普勒超声(TCD)检查证实,替罗非班可有效降解颈内动脉大栓子并抑制微栓子的形成^[7]。替罗非班治疗缺血性卒中安全性(SaTIS)试验是一项评价替罗非班治疗急性缺血性卒中患者疗效和安全性的临床研究,共纳入260例NIHSS评分为4~18分的急性缺血性卒中患者,随机分为替罗非班组和安慰剂组,分别于发病3~22小时静脉滴注替罗非班或安慰剂;其中替罗非班初始剂量为0.40 μg/(kg·min),持续给药≥30分钟后改为0.10 μg/(kg·min)连续滴注48小时。根据患者肾功能检验结果调整药物剂量,安慰剂组受试者则予以0.9%氯化钠溶液50 ml以1 ml/h速度持续滴注48小时;主要观察终点为入组后第2~7天时CT显示脑出血发生率,次要终点为治疗1周内[NIHSS和改良Rankin量表(mRS)评分]、5个月后[Barthel指数(BI)和mRS评分]临床疗效^[8]。研究结果显示:两组患者脑出血发生率差异无统计学意义,替罗非班组和安慰剂组分别为30%(36/120)和26.61%(33/124, $P = 0.665$),替罗非班组患者治疗5个月后病死率显著低于安慰剂组[替罗非班组:2.31%(3/130),安慰剂组:8.73%(11/126); $P = 0.030$],随访1周和5个月后,两组患者神经功能转归无差别。提示中度急性缺血性卒中患者应用替罗非班抗血小板治疗安全,即使于发病后较长时间内给药仍然有效,而且远期疗效观察显示可降低病死率。

急性缺血性卒中经标准溶栓治疗后早期临床恶化常见的机制为狭窄血管再闭塞,而预防性溶栓治疗后,为了防止狭窄血管再闭塞,采取进一步的血管内干预治疗可明显改善缺血-再灌注损伤的预后^[9]。最新研究发现,溶栓药物与血小板膜糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体阻断药联合应用可以增强血栓溶解作用,防止部分血管再闭塞,保留微循环开放,减轻缺血-再灌注损伤^[10]。Kim等^[11]认为,经动脉途径机械溶栓的血管内手术损伤可引起内皮细胞及内皮下基质的破坏和暴露,诱发血小板聚集,导致溶栓后血管再闭塞。血小板膜糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体阻断药可快速抑制血小板聚集,防止再通血管闭塞,是合理的联合治疗手段。他们对16例发病6小时内的缺血性卒中患者机械溶栓疗效进行观察,所有患者均采用经动脉途径机械溶栓,如球囊扩张血管成形术、血管内支架成形术及机械取栓等,随后通过

微导管尖端向邻近血栓处灌注替罗非班。结果显示:经动脉途径机械溶栓后联合替罗非班抗血小板治疗的狭窄血管再通率为 75.10%,术后即刻再闭塞率为零、亚急性期(7天)再闭塞率为 7.10%,症状性脑出血发生率为 6.30%。表明经动脉途径机械性溶栓联合动脉注射替罗非班是降低急性缺血性卒中患者经动脉机械性溶栓术后再闭塞的有效且可行的治疗方法。还有一些前瞻性临床试验结果显示,低剂量的 rt-PA(20 mg)与替罗非班联合应用可缩小缺血性卒中患者梗死灶体积,促进血管再通,改善临床症状^[12-14]。提示替罗非班与 rt-PA 联合治疗急性缺血性卒中,可以降低溶栓后脑出血和狭窄血管再闭塞的风险。

二、二磷酸腺苷受体阻断药

二磷酸腺苷受体亚型包括 P2Y₁、P2Y₁₂ 和 P2X₁,是介导血小板聚集的主要因素。其中 P2Y₁₂ 受体阻断药的经典代表为氯吡格雷,该药用于治疗急性冠脉综合征及各种缺血性卒中已取得十分显著的临床疗效^[15]。但是,氯吡格雷存在药物抵抗作用、起效及停药作用延迟,以及需要代谢为活性产物方能发挥药效等缺陷。由于氯吡格雷是由肝细胞色素 P450 酶代谢,若与质子泵抑制剂联合应用会干扰其激活、减轻对血小板的抑制作用,并增加心脑血管事件风险。目前正在研制的新型 P2Y₁₂ 受体阻断药有普拉格雷(prasugrel)和替卡格雷(ticagrelor)。

1. 普拉格雷 能够迅速达到高效抑制血小板聚集的作用^[16-17]。Ⅲ期临床试验应用研究为普拉格雷优化抗血小板作用疗效改善评估——心肌梗死溶栓(TRITON-TIMI)38 显示,普拉格雷可降低主要复合终点事件如心血管死亡、心肌梗死、支架内血栓形成和脑卒中发生率,但增加出血事件比例^[18]。整体获益-风险指数仍然显示普拉格雷治疗急性缺血性卒中有益。然而,既往有脑卒中或短暂性脑缺血发作(TIA)病史的患者,普拉格雷不仅升高缺血事件发生率,而且还增加脑出血风险。因此,美国食品与药品管理局和欧洲药品管理局批准普拉格雷的绝对禁忌对象为有卒中病史和(或)短暂性脑缺血发作或活动性出血史的患者^[18-19]。

2. 替卡格雷 替卡格雷能够可逆性地作用于 P2Y₁₂ 受体发挥药理作用,起效快但作用时间短,无需代谢形成活性产物^[20]。AZD6140(替卡格雷)和氯吡格雷的抗血小板作用在非 ST 段抬高型患者中

的剂量确认对比研究(DISPERSE)-2 Ⅱ期临床试验结果显示,替卡格雷组患者发生出血的风险与氯吡格雷组差异无统计学意义,但前者更可降低心肌梗死发生率^[21]。血小板抑制和患者终点事件(PLATO)Ⅲ期临床试验结果显示,替卡格雷组患者心血管性死亡、心肌梗死、脑卒中等主要联合终点事件的发生率均低于氯吡格雷组,病死率也明显降低^[22-23]。替卡格雷的禁忌证包括颅内出血史、活动性病理性出血如消化性溃疡或颅内出血、严重肝功能损害等^[19]。

上述这些有关普拉格雷和替卡格雷的临床研究结果均来自于缺血性心血管疾病患者,而且其临床禁忌证也限制了两种新型抗血小板药物对缺血性卒中防治的应用。

三、凝血酶受体阻断药

蛋白酶激活受体(PARs)包括 PAR₁、PAR₂、PAR₃ 和 PAR₄,对人类起主要作用的是 PAR₁。由 PAR₁ 介导的血小板活化作用主要是促进病理性血栓形成,而对保护性止血的影响较小。因此,PAR₁ 阻断药可降低出血性并发症的发生率^[24]。目前正在研制的口服 PAR₁ 阻断药主要是 Vorapaxar(SCH 530348)和 Atopaxar(E5555)。

Vorapaxar 可以选择性地抑制 PAR₁,阻断凝血酶介导的血小板活化而不干扰凝血酶介导的纤维蛋白形成,且对止血及出血时间无干扰。因此,此类药物可降低缺血事件的风险,同时不增加出血率,但其在脑卒中治疗和二级预防中的临床疗效尚存争议。经皮冠状动脉成形术治疗急性冠脉综合征患者的Ⅱ期临床试验表明,Vorapaxar 联合阿司匹林和氯吡格雷或噻氯匹定(ticlopidine)治疗主要可降低心脏不良事件的发生率,特别是心肌梗死的风险,且不增加出血风险^[25]。新近的研究对既往有脑卒中的日本患者观察显示,Vorapaxar 与标准剂量的阿司匹林联合应用安全、有效,患者具有良好的耐受性^[26]。该项试验共纳入 90 例有缺血性卒中病史(14 天至 1 年)的患者,随机分为 Vorapaxar 组(1 和 2.50 mg/d)和安慰剂组,均联合服用阿司匹林 75~150 mg/d,连续治疗 60 天。结果显示,Vorapaxar 组不良事件发生率未显著增加,提示两种药物联合应用安全,而且耐受性良好。然而 Morrow 等^[27]纳入 26 449 例有心肌梗死、缺血性卒中、外周动脉疾病病史患者,随机分为 Vorapaxar 组(2.50 mg/d)和安慰剂组,随访 3 年,Vorapaxar 组主要终点事件(如心血管

疾病、心肌梗死或脑卒中导致的死亡)发生率明显低于安慰剂组($P < 0.01$);缺血性事件(如心肌梗死、脑卒中或缺血复发导致心肌血运重建术)的发生率也明显低于安慰剂组($P < 0.01$),但中或重度出血事件发生率明显高于安慰剂组($P < 0.01$),因此该项试验被提前终止。

四、血栓素受体阻断药

特鲁曲班(terutroban, S18886)是一种口服血小板和血管壁中血栓素-前列腺素受体选择性阻断药,其抗血小板活性与阿司匹林效果相当。实验研究表明,特鲁曲班具有潜在的血管保护作用,如改善血管内皮功能、降低内膜增生引起的血管损伤,并降低动脉粥样硬化斑块大小。提示特鲁曲班可抑制血栓形成和调节血管功能重塑,并有抗动脉粥样硬化的潜能^[28-29]。2006年报道的Ⅲ期脑缺血事件患者特鲁曲班与阿司匹林疗效平行对照临床研究(PERFORM)是一项国际多中心随机双盲平行对照临床试验,旨在评价特鲁曲班与阿司匹林用于预防近期缺血性卒中或短暂性脑缺血发作患者心血管缺血事件的优越性^[30]。纳入的19120例3个月内发生过缺血性卒中或过去8天出现短暂性脑缺血发作的患者,随机分为特鲁曲班组(9562例,30 mg/d)和阿司匹林组(9558例,100 mg/d),主要终点事件为致死或非致死性缺血性卒中、心肌梗死或血管性死亡,但不包括出血性死亡,平均随访28.30个月。结果显示,特鲁曲班组患者微出血发生率[12%(1147/9562)]高于阿司匹林组[10.93%(1045/9558)],但其他安全终点事件,如重大或危及生命出血或颅内出血等,组间差异无统计学意义。该项试验并未发现特鲁曲班预防心脑血管缺血事件的安全性及疗效优势。

五、5-羟色胺2A受体阻断药

5-羟色胺受体分型十分复杂,目前已发现7种亚型。其中血管壁为5-HT_{2A}受体,5-羟色胺可通过其促进血小板聚集和血管收缩。据文献报道,动脉粥样硬化性心血管病患者的血浆中5-羟色胺呈高表达,与心脏事件的发生相关联。因此,5-羟色胺可能在动脉粥样硬化病程进展中发挥关键作用^[31-32]。其代表性药物为沙格雷酯(安步乐克),长期以来主要应用于外周动脉疾病的治疗,可以选择性地抑制5-HT_{2A}受体介导的反应,包括血小板聚集和血管收缩^[33-34]。有实验研究结果显示,沙格雷酯具有防止血栓形成的作用,临床药理研究表示其可以抑制缺

血性卒中患者的血小板聚集^[35-36]。沙格雷酯与阿司匹林对脑梗死二级预防有效性和安全性比较研究(S-ACCESS)旨在评价沙格雷酯和阿司匹林预防缺血性卒中再复发的有效性和安全性^[37]。共1510例新发脑梗死患者随机接受沙格雷酯(100 mg, 3次/d)或阿司匹林(81 mg/d)治疗,平均随访时间1.59年,主要疗效终点为脑梗死复发,次要终点为严重缺血性事件如脑卒中、急性冠脉综合征或血管事件相关死亡事件。研究显示,沙格雷酯组脑梗死复发病例每年为72例,占6.09%,阿司匹林组为每年58例,占4.86%($OR = 1.250, P = 0.190$);沙格雷酯组单件严重缺血性事件发生病例每年为90例,占7.61%,阿司匹林组每年85例,占7.12%($OR = 1.070, P = 0.650$);总出血事件发生率两组分别为89例占11.92%和131例占17.35%($P < 0.01$)。虽然该研究未能证明沙格雷酯在预防脑梗死复发中的疗效优势,但其降低出血性并发症的作用仍是十分显著的。沙格雷酯降低出血性事件的风险低于阿司匹林,可能与两种药物的作用机制不同有关,前者可逆性地抑制由5-HT_{2A}受体介导的血小板聚集,后者则不可逆性抑制血小板环氧合酶(COX)的活性。沙格雷酯在预防脑卒中的临床应用价值有待于进一步研究。

六、展望

抗血小板药物治疗缺血性卒中,以及在二级预防中的作用日益突出,但是有些抗血小板药物在实际应用中的疗效尚不尽如人意。随着对血栓性疾病发病机制认识的提高,将会有更多的疗效确切、低风险、高效价比的新型抗血小板药物应用于临床,而合理有效地使用抗血小板药物仍需进行深入研究并积极推广。

参 考 文 献

- [1] Furman MI, Frelinger AL 3rd, Michelson AD. GP II b/III a inhibitor-induced dethrombosis. *J Thromb Thrombolysis*, 2004, 18:11-17.
- [2] Gahn G, Barlind K, Dzialowski I, Puetz V, Kunz A, Hentschel H, Becker U. Combined thrombolysis with abciximab and rtPA in patients with middle cerebral artery occlusion. *Acta Neurol Scand*, 2010, 121:63-66.
- [3] Martin-Schild S, Shaltoni H, Abraham AT, Barreto AD, Halleivi H, Gonzales NR, Grotta JC, Savitz SI. Safety of eptifibatid for subcortical stroke progression. *Cerebrovasc Dis*, 2009, 28:595-600.
- [4] Memon MZ, Natarajan SK, Sharma J, Mathews MS, Snyder KV, Siddiqui AH, Hopkins LN, Levy EI. Safety and feasibility of intraarterial eptifibatid as a revascularization tool in acute ischemic stroke. *J Neurosurg*, 2011, 114:1008-1013.
- [5] Alexander KP, Chen AY, Newby LK, Schwartz JB, Redberg RF,

- Hochman JS, Roe MT, Gibler WB, Ohman EM, Peterson ED, CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) Investigators. Sex differences in major bleeding with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: results from the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) initiative. *Circulation*, 2006, 114: 1380-1387.
- [6] Correction: inhibition of the platelet glycoprotein II b/III a receptor with tirofiban in unstable angina and non - Q - wave myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1998, 339:405-415.
- [7] Junghans U, Seitz RJ, Ritzl A, Wittsack HJ, Fink GR, Freund HJ, Siebler M. Ischemic brain tissue salvaged from infarction by the GP II b/III a platelet antagonist tirofiban. *Neurology*, 2002, 58:474-476.
- [8] Siebler M, Hennerici MG, Schneider D, von Reutern GM, Seitz RJ, Röther J, Witte OW, Hamann G, Junghans U, Villringer A, Fiebich JB. Safety of tirofiban in acute ischemic stroke: the SaTIS trial. *Stroke*, 2011, 42:2388-2392.
- [9] Janjua N, Alkawi A, Suri MF, Qureshi AI. Impact of arterial reocclusion and distal fragmentation during thrombolysis among patients with acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008, 29:253-258.
- [10] Abumiya T, Fitridge R, Mazur C, Copeland BR, Koziol JA, Tschopp JF, Pierschbacher MD, del Zoppo GJ. Integrin alpha(II b)beta(3) inhibitor preserves microvascular patency in experimental acute focal cerebral ischemia. *Stroke*, 2000, 31: 1402-1409.
- [11] Kim JW, Jeon P, Kim GM, Bang OY, Byun HS, Kim KH. Local intraarterial tirofiban after formation of anterograde flow in patients with acute ischemic stroke: preliminary experience and short term follow-up results. *Clin Neurol Neurosurg*, 2012, 114: 1316-1319.
- [12] Seitz RJ, Sukiennik J, Siebler M. Outcome after systemic thrombolysis is predicted by age and stroke severity: an open label experience with recombinant tissue plasminogen activator and tirofiban. *Neurol Int*, 2012, 4:E9.
- [13] Seitz RJ, Hamzavi M, Junghans U, Ringleb PA, Schranz C, Siebler M. Thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator and tirofiban in stroke: preliminary observations. *Stroke*, 2003, 34:1932-1935.
- [14] Seitz RJ, Siebler M. Platelet GP II b/III a receptor antagonists in human ischemic brain disease. *Curr Vasc Pharmacol*, 2008, 6:29-36.
- [15] Kim S, Kunapuli SP. P2Y12 receptor in platelet activation. *Platelets*, 2011, 22:56-60.
- [16] Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, Walker JR, Antman EM, Macias WL, Braunwald E, Sabatine MS. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. *Circulation*, 2009, 119:2553-2560.
- [17] Brandt JT, Payne CD, Wiviott SD, Weerakkody G, Farid NA, Small DS, Jakubowski JA, Naganuma H, Winters KJ. A comparison of prasugrel and clopidogrel loading doses on platelet function: magnitude of platelet inhibition is related to active metabolite formation. *Am Heart J*, 2007, 153:66.
- [18] Wiviott SD, Desai N, Murphy SA, Musumeci G, Ragosta M, Antman EM, Braunwald E. Efficacy and safety of intensive antiplatelet therapy with prasugrel from TRITON-TIMI 38 in a core clinical cohort defined by worldwide regulatory agencies. *Am J Cardiol*, 2011, 108:905-911.
- [19] Chatterjee S, Ghose A, Sharma A, Guha G, Mukherjee D, Frankel R. Comparing newer oral anti-platelets prasugrel and ticagrelor in reduction of ischemic events - evidence from a network meta - analysis. *J Thromb Thrombolysis*, 2012.[Epub ahead of print]
- [20] Schrör K. The basic pharmacology of ticlopidine and clopidogrel. *Platelets*, 1993, 4:252-261.
- [21] Cannon CP, Husted S, Harrington RA, Scirica BM, Emanuelsson H, Peters G, Storey RF. Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non - ST - segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 trial. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50:1844-1851.
- [22] James S, Akerblom A, Cannon CP, Emanuelsson H, Husted S, Katus H, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington R, Becker R, Wallentin L. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y(12) receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: rationale, design, and baseline characteristics of the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Am Heart J*, 2009, 157:599-605.
- [23] Cannon CP, Harrington RA, James S, Ardissino D, Becker RC, Emanuelsson H, Husted S, Katus H, Keltai M, Khurmi NS, Kontny F, Lewis BS, Steg PG, Storey RF, Wojdyla D, Wallentin L. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet*, 2010, 375: 283-293.
- [24] Lee H, Hamilton JR. The PAR1 antagonist, SCH79797, alters platelet morphology and function independently of PARs. *Thromb Haemost*, 2012, 109:164-167.
- [25] Goto S, Yamaguchi T, Ikeda Y, Kato K, Yamaguchi H, Jensen P. Safety and exploratory efficacy of the novel thrombin receptor (PAR - 1) antagonist SCH530348 for non - ST - segment elevation acute coronary syndrome. *J Atheroscler Thromb*, 2010, 17:156-164.
- [26] Shinohara Y, Goto S, Doi M, Jensen P. Safety of the novel protease-activated receptor-1 antagonist vorapaxar in Japanese patients with a history of ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2012, 21:318-324.
- [27] Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, Ameriso SF, Dalby AJ, Fish MP, Fox KA, Lipka LJ, Liu X, Nicolau JC, Ophuis AJ, Paolasso E, Scirica BM, Spinar J, Theroux P, Wiviott SD, Strony J, Murphy SA, TRA 2P-TIMI 50 Steering Committee and Investigators. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*, 2012, 366:1404-1413.
- [28] Gelosa P, Ballerio R, Banfi C, Nobili E, Gianella A, Pignieri A, Brioschi M, Guerrini U, Castiglioni L, Blanc - Guillemaud V, Lerond L, Tremoli E, Sironi L. Terutroban, a thromboxane/prostaglandin endoperoxide receptor antagonist, increases survival in stroke - prone rats by preventing systemic inflammation and endothelial dysfunction: comparison with aspirin and rosuvastatin. *J Pharmacol Exp Ther*, 2010, 334:199-205.
- [29] Hennerici MG, PERFORM Study Investigators. Rationale and design of the prevention of cerebrovascular and cardiovascular events of ischemic origin with terutroban in patients with a history of ischemic stroke or transient ischemic attack (PERFORM) study. *Cerebrovasc Dis*, 2009, 27 Suppl 3:28-32.
- [30] Bousser MG, Amarenco P, Chamorro A, Fisher M, Ford I, Fox KM, Hennerici MG, Mattle HP, Rothwell PM, de Cordoüe A, Fratacci MD, PERFORM Study Investigators. Terutroban versus aspirin in patients with cerebral ischemic events (PERFORM):

- a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet*, 2011, 377:2013-2022.
- [31] Vikenes K, Farstad M, Nordrehaug JE. Serotonin is associated with coronary artery disease and cardiac events. *Circulation*, 1999, 100:483-489.
- [32] Hara K, Hirowatari Y, Yoshika M, Komiyama Y, Tsuka Y, Takahashi H. The ratio of plasma to whole-blood serotonin may be a novel marker of atherosclerotic cardiovascular disease. *J Lab Clin Med*, 2004, 144:31-37.
- [33] Hara H, Osakabe M, Kitajima A, Tamao Y, Kikumoto R. MCI-9042, a new antiplatelet agent is a selective 5₂-serotonergic receptor antagonist. *Thromb Haemost*, 1991, 65:415-420.
- [34] Nishihira K, Yamashita A, Tanaka N, Kawamoto R, Imamura T, Yamamoto R, Eto T, Asada Y. Inhibition of 5-hydroxytryptamine receptor prevents occlusive thrombus formation on neointima of the rabbit femoral artery. *J Thromb Haemost*, 2006, 4:247-255.
- [35] Hara H, Kitajima A, Shimada H, Tamao Y. Antithrombotic effect of MCI-9042, a new antiplatelet agent on experimental thrombosis models. *Thromb Haemost*, 1991, 66:484-488.
- [36] Uchiyama S, Ozaki Y, Satoh K, Kondo K, Nishimaru K. Effect of sarpogrelate, a 5-HT (2A) antagonist, on platelet aggregation in patients with ischemic stroke: clinical-pharmacological dose-response study. *Cerebrovasc Dis*, 2007, 24:264-270.
- [37] Shinohara Y, Nishimaru K, Sawada T, Terashi A, Handa S, Hirai S, Hayashi K, Tohgi H, Fukuuchi Y, Uchiyama S, Yamaguchi T, Kobayashi S, Kondo K, Otomo E, Gotoh F, S-ACCESS Study Group. Sarpogrelate - Aspirin Comparative Clinical study for Efficacy and Safety in Secondary prevention of cerebral infarction (S-ACCESS): a randomized, double-blind, aspirin-controlled trial. *Stroke*, 2008, 39:1827-1833.

(收稿日期:2013-02-08)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(二)

- 多发性硬化 multiple sclerosis(MS)
- 额颞叶变性 frontotemporal lobar degeneration(FTLD)
- 额颞叶痴呆 frontotemporal dementia(FTD)
- 儿茶酚胺氧位甲基转移酶
catechol-O-methyltransferase(COMT)
- 二氨基联苯胺 diaminobenzidine(DAB)
- 二磷酸腺苷 adenosine diphosphate(ADP)
- 二氧化碳分压 partial pressure of carbon dioxide(PaCO₂)
- C-反应蛋白 C-reactive protein(CRP)
- 复发-缓解型多发性硬化
relapse-remitting multiple sclerosis(RRMS)
- 钆喷替酸葡甲胺
gadolinium-diethylenetriaminepentaacetic acid(Gd-DTPA)
- 改良 Rankin 量表 modified Rankin Scale(mRS)
- 干扰素-β interferon-β(IFN-β)
- 甘油三酯 triglyceride(TG)
- 高密度脂蛋白胆固醇
high-density lipoprotein cholesterol(HDL-C)
- 汉密尔顿抑郁量表
Hamilton Depression Rating Scale(HAMD)
- 红细胞沉降率 erythrocyte sedimentation rate(ESR)
- 呼气末正压 positive end-expiratory pressure(PEEP)
- Glasgow 昏迷评分 Glasgow Coma Scale(GCS)
- 机械通气频率 mechanical ventilation frequency(MVF)
- 肌酸激酶 creatine kinase(CK)
- 基底动脉分支病变 basilar artery branch disease(BABD)
- 吉兰-巴雷综合征 Guillain-Barré syndrome(GBS)
- 极迟反应抗原 4 very late antigen-4(VLA-4)
- 急性间歇性卟啉病 acute intermittent porphyria(AIP)
- 继发进展型多发性硬化
secondary progressive multiple sclerosis(SPMS)
- 家族性致死性失眠症 fatal familial insomnia(FFI)
- 甲胎蛋白 alpha-fetoprotein(AFP)
- 胶质母细胞瘤 glioblastoma(GBM)
- 胶质纤维酸性蛋白 glial fibrillary acidic protein(GFAP)
- 进行性核上性麻痹 progressive supranuclear palsy(PSP)
- 经颅多普勒超声 transcranial Doppler ultrasound(TCD)
- 颈内动脉血流量 carotid artery blood flow(CABF)
- 颈总动脉 common carotid artery(CCA)
- 聚合酶链反应-限制性酶切片段长度多态性
polymerase chain reaction-restriction fragment length
polymorphism(PCR-RFLP)
- 抗核抗体谱 antinuclear antibodies(ANAs)
- 抗可提取核抗原 anti-extractable nuclear antigen(ENA)
- 抗利尿激素分泌不当综合征
syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion
(SIADH)
- 抗双链 DNA 抗体
anti-double stranded DNA antibody(dsDNA)
- 克-雅病 Creutzfeldt-Jakob disease(CJD)
- 快速进展性痴呆 rapidly progressive dementia(RPD)
- 扩散加权成像 diffusion weighted imaging(DWI)
- 扩散张量成像 diffusion tensor imaging(DTI)
- 扩展残疾状态量表 Expanded Disability Status Scale(EDSS)
- 临床孤立综合征 clinically isolated syndrome(CIS)
- 颅内压 intracranial pressure(ICP)
- 路易体痴呆 dementia with Lewy body(DLB)
- 2,3,5-氯化三苯基四氮唑
triphenyltetrazolium chloride(TTC)
- 毛细胞黏液型星形细胞瘤 pilomyxoid astrocytoma(PMA)