

抗凝血药物在脑卒中防治中的研究进展

舒宇*,刘同华*(第三军医大学新桥医院药剂科,重庆 400037)

中图分类号 R973[·]2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)20-1917-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.20.34

摘要 目的:为抗凝血药物在脑卒中防治中的应用提供参考。方法:检索、分析、归纳和总结国内、外相关文献,对用于脑卒中防治的各类抗凝血药物的相关情况进行综述。结果与结论:急性脑卒中的治疗药物主要有组织型纤溶酶原激活物和尿激酶。脑卒中的预防药物主要包括抗血小板药物、凝血酶抑制剂、磷酸二酯酶抑制剂、Xa因子抑制剂、维生素K拮抗药、噻吩吡啶类衍生物等几类,还有其他一些药物尚在研究中。尽管各类抗凝血药物在脑卒中的治疗、预防中具有重要的地位,但仍需要不断研究新的治疗策略,开发新型药物,降低脑卒中的发病率、死亡率、复发率和致残率,提高治疗与预防水平。

关键词 脑卒中;抗凝血药物;防治;研究进展

随着民众生活水平的提高、生活方式的改变以及人口老龄化的加剧,高血压、糖尿病、血脂异常、过度饮酒、肥胖、缺乏运动等导致脑卒中的危险因素日益增多,脑卒中以逐年上升的趋势,跃居成为我国第一位的致死病因。脑卒中是一种由于脑内动脉狭窄、闭塞或破裂而造成急性脑血液循环障碍的疾病,具有“四高”的特点,即高发病率、高死亡率、高复发率和高致残率,已成为严重威胁我国民众健康的重大疾病。抗凝血药物在脑卒中防治方面一直都是研究的热点。本文对各类抗凝血药物在脑卒中防治中的应用进行介绍,并对最新的研究进展进行综述。

1 急性脑卒中的治疗药物

由于脑卒中具有突发性,而大多数患者就诊时发病已超过6h,同时也因为药物可能带来出血等风险,使得脑卒中的治疗侧重于复原,只有少部分药物被批准用于急性脑卒中治疗。

1.1 组织型纤溶酶原激活物(tPA)

在治疗时间窗内通过溶栓治疗让颅内脑血管再通,使缺血的脑组织得到重新灌注,是急性缺血性脑卒中的理想治疗方法。tPA通过静脉溶栓能够改善急性缺血性脑卒中治疗的临床效果。1996年,美国食品与药品管理局(FDA)批准组织型纤溶酶原激活物(tPA)作为治疗急性缺血性脑卒中中发作3h内的药物。其治疗方法包括以0.9mg/kg剂量(总量不超过90mg)静脉给予tPA,其中10%的药物在开始的1min内快速静脉注射,其余在1h内静脉滴注完毕。2008年发表的欧洲急性中风合作研究(ECASS)Ⅲ的研究^[1]结果,不仅再度证实tPA静脉溶栓治疗的有效性和安全性,还将溶栓时间窗扩展到4.5h。

此外,经颅超声和全身应用tPA联合溶解缺血患者血栓(CLOTBUST)试验^[2]表明,超声脉冲能够加速栓子的溶解,与tPA协同作用,可提高溶栓效果。CLOTBUST II期试验将tPA

[20] WHO. WHO model list of essential medicines for children: 3th[S].2011-03.
[21] WHO. Essential Drugs Monitor[EB/OL].(2005-05)[2013-01-30].<http://www.who.int/medicines/publications/monitor/en/index.html>.
[22] WHO. We are back: new name, same concept[J]. *Essential Medicines Monitor*, 2009(1):1.
[23] 张先洲,宋金春.国家基本药物制度与国家基本药物目录介绍[J].中国医院药学杂志,2009,29(23):2037.
[24] 国家工业和信息化部,卫生部,国家发展和改革委员会,等.关于开展用量小临床必需的基本药物品种定点生产试点的通知[S].2012-11-07.
[25] 国家食品药品监督管理局.关于印发加强基本药物质量监督规定的通知[S].2009-09-22.
[26] 卫生部,国家发展和改革委员会,工业和信息化部,等.关于印发《关于建立国家基本药物制度的实施意见》的

*药师。研究方向:医院药学。电话:023-68774134。E-mail:shuyudewawa@yahoo.cn

#通信作者:副主任药师,本科。研究方向:医院药学。电话:023-68774133

通知[S].2009-08-18.

[27] 国家食品药品监督管理局.2011-2015年药品电子监管工作规划[S].2012-02-27.
[28] WHO. WHO policy perspectives on medicines: continuity and change-implementing the third WHO medicines strategy 2008-2013[R]. Geneva: WHO, 2010.
[29] United Nations. Access to affordable essential medicines. Millennium development goal gap task force report 2011 [M]. New York: United Nations, 2011:51.
[30] WHO. Essential medicines for non-communicable diseases (NCDs). briefing document[R]. Geneva: WHO, 2011.
[31] WHO. Technical brief series-brief No 3.The world health report-health system financing[R]. Geneva: WHO, 2010.
[32] WHO. Medicines: medicines for children[EB/OL]. (2010-07)[2013-01-30]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs341/en/index.html>.
[33] WHO. Millennium development goals (MDGs) [EB/OL]. (2010) [2013-01-30]. http://www.who.int/topics/millennium_development_goals/about/en/index.html.

(收稿日期:2013-02-01 修回日期:2013-03-05)

与经颅多普勒联用组和单独使用tPA组进行对比。结果表明,阿替普酶(tPA)与2 h连续的经颅多普勒联合使用,能够增加血管再通率,效果优于单独使用阿替普酶。

1.2 尿激酶

动脉溶栓能够使溶栓药物直接到达栓子,提高药物的局部浓度,血管再通率理论上高于静脉溶栓,且出血风险降低,但溶栓启动时间延迟。一项研究动脉溶栓的随机试验(PRO-ACT II)^[9]结果表明,发病后6 h内大脑中动脉闭塞患者使用重组尿激酶原(rpro-UK)动脉溶栓,能改善溶栓后90 d的临床疗效,但早期症状性脑出血风险增加。

2 脑卒中的预防药物

2.1 抗血小板药物

2.1.1 阿司匹林(乙酰水杨酸) 阿司匹林能够不可逆地抑制环氧合酶,阻止血小板聚集,从而降低卒中复发及其他血管事件的风险,是最常用的抗血小板药物。阿司匹林的剂量范围在75~150 mg之间。抗血小板治疗预防高危患者死亡、心肌梗死及卒中的随机临床试验协作荟萃分析(ATC)^[10]表明,阿司匹林能够降低严重的血管事件发生率,且不伴随出血性卒中增加的迹象。目前该药推荐用于脑卒中和短暂性脑缺血发作(TIA)幸存患者的治疗,剂量范围为50~325 mg。

2.1.2 氯吡格雷 氯吡格雷和噻氯匹定均属于噻吩吡啶类药物,通过非竞争性抑制二磷酸腺苷(ADP)受体,使纤维蛋白原与血小板糖蛋白(GP) II b/III a受体无法结合,阻止血小板聚集,其抗栓疗效和阿司匹林相当。一项以氯吡格雷与阿司匹林干预有缺血事件危险患者的对比试验(CAPRIE)^[11]对氯吡格雷(75 mg/d)和阿司匹林(325 mg/d)进行比较,在6 431例卒中患者中,氯吡格雷将血管事件发生率降低7.3%,同时其导致的胃出血更少。对于阿司匹林过敏或者耐受的患者,氯吡格雷可作为替代药物。

2.1.3 噻氯匹定 加拿大-美国噻氯匹定研究(CATS)^[12]表明,噻氯匹定可显著降低原有脑卒中发病患者的卒中复发、并发心肌梗死以及血管性死亡的几率。噻氯匹定与阿司匹林卒中研究(TASS)^[13]对噻氯匹定和阿司匹林在预防卒中方面进行比较,结果发现3年非致命性卒中和死亡的总发生率使用噻氯匹定者相对降低12%。

2.1.4 双嘧达莫(潘生丁) 欧洲卒中预防研究(ESPS)^[14]表明,在脑卒中的二级预防中,联合应用小剂量阿司匹林与双嘧达莫具有良好的预防作用,效果优于单用阿司匹林。阿司匹林单用、双嘧达莫单用、二者联用相应的卒中或者死亡风险分别降低13%、15%、24%。动脉源性脑缺血后阿司匹林加双嘧达莫与单用阿司匹林治疗的比较试验(ESPRIT)^[15]证明,在动脉源性脑缺血的抗血栓治疗中,阿司匹林与双嘧达莫联用疗效较好,联合治疗可使主要终点事件发生率降低20%。然而在采用联合治疗的患者中,70%因不良反应(主要是头疼)而中断,而阿司匹林治疗组仅为2%。

2.1.5 阿昔单抗 阿昔单抗能与GP II b/III a受体结合,抑制血小板聚集。它与阿司匹林、肝素联用可用于接受经皮冠状动脉介入治疗(PCI)的患者,以及PCI手术安排在24 h内、对传统治疗无响应的不稳定型心绞痛患者,能够预防缺血性并发症的发生。阿昔单抗可快速降低GP II b/III a受体导致的大部分栓塞,将ADP诱发的血小板聚集降至低于15%的水平并延长出血时间超过30 min。抗凝血作用能够维持4~6 h,血小板

功能在24~48 h逐渐恢复。在卒中发生24 h内使用阿昔单抗,能表现出安全性并改善神经功能状况^[8]。阿昔单抗抗紧急卒中治疗试验 II (AbESTT-II)^[16]对阿昔单抗在急性卒中治疗中的疗效进行评估,结果显示脑出血风险增加。

2.2 凝血酶抑制剂

2.2.1 Lotrafiban 阻断GP II b/III a受体抑制血管闭塞试验(BRAVO)^[17]中,9 190例血管疾病患者随机应用Lotrafiban、阿司匹林或安慰剂,结果阿司匹林组死亡发生率为2.3%,Lotrafiban组为3%。BRAVO试验结果还表明,阿司匹林与Lotrafiban联用并不优于阿司匹林单用,甚至会增加出血风险。

2.2.2 Terutroban 其作为选择性血栓素-前列腺素受体拮抗药,在预防卒中中复发及其他血管事件方面优于阿司匹林。Terutroban与阿司匹林用于脑缺血患者的比较研究(PERFORM)^[18]为国际性、多中心、随机、双盲、平行分组试验,将18 000例缺血性卒中或TIA患者,随机分入Terutroban(30 mg/d)组和阿司匹林(100 mg/d)组。研究最后因无效而终止, Terutroban优于阿司匹林的预期未被证实。

2.2.3 Ximelagatran 其是第一个口服的直接凝血酶抑制剂。在口服凝血酶抑制剂预防卒中试验(SPORTIF)^[19]Ⅲ期和Ⅳ期试验中,华法林与Ximelagatran在预防心源性和非心源性卒中方面表现出相似的疗效。后Ximelagatran因肝脏毒性而退出市场。相关的前药AZD0837可在体内转化为选择性、可逆性的直接凝血酶抑制剂,目前正在研究中。

2.2.4 达比加群酯 其为无活性前药,口服后体内代谢产生达比加群。达比加群为强效可逆的直接凝血酶抑制剂,具有可预测的且持续稳定的抗凝作用。同时,其也能抑制自由凝血酶、纤维蛋白结合的凝血酶和凝血酶诱导的血小板聚集。在治疗急性静脉血栓栓塞方面,达比加群酯表现出有效性和安全性。长期抗凝治疗的随机评估研究(RE-LY)^[20]表明,达比加群酯(150 mg, bid)与华法林相比能显著降低卒中和全身血栓栓塞的发生率,且大出血事件的发生率相当;而达比加群酯(110 mg, bid)在降低卒中和全身血栓栓塞的发生率方面与华法林相当,但能显著降低大出血事件的发生率。

2.3 磷酸二酯酶(PDE)抑制剂

西洛他唑为PDE抑制剂,具有抗血小板和扩张血管的效果,并且导致出血并发症的几率低。西洛他唑与阿司匹林在缺血性卒中二级预防中的应用研究(CASISP)^[21]包括720例缺血性卒中患者,结果显示西洛他唑组的脑出血并发症发生率显著低于阿司匹林组,安全性更高,更适宜出血风险性较高患者的缺血性卒中二级预防。

2.4 Xa因子抑制剂

Xa因子是凝血级联反应放大的限速源,其抑制剂通过阻止凝血酶的形成,最终阻断内源性和外源性凝血的发生。

2.4.1 艾吡沙班 其是选择性直接Xa因子抑制剂,半衰期约12 h,主要消除方式是通过非肾系统消除(75%经粪便排出)。尚未发现艾吡沙班与食物发生相互作用,而其与药物相互作用和导致QT间期延长的可能性很小。此外,长达12个月的药物作用并不显示其对器官存在特异性损伤^[22]。艾吡沙班可用于预防和治疗多种动、静脉血栓疾病,相关试验结果表明优于依诺肝素钠。

2.4.2 Betrixaban 其为小分子直接抑制剂,能可逆地阻止Xa因子,半衰期19 h,由胆汁排出。目前,其处于Ⅲ期临床试验阶

段,研究^[15]发现能预防房颤导致的中风。

2.4.3 依杜沙班 其为口服直接Xa抑制剂,它的选择性比凝血酶高10 000倍^[16]。其已完成临床Ⅱ期安全性评价。

2.4.4 利伐沙班 其为小分子口服的直接Xa因子抑制剂,通过肾脏和胆汁排出,未表现出肝脏毒性。此外,其在与阿司匹林、地高辛、雷尼替丁及其他抗炎药物联用时,无较明显的药物间相互作用^[17]。FDA于2011年11月批准了利伐沙班用于预防非瓣膜性房颤患者发生卒中或全身性栓塞。

2.4.5 YM150 其是直接Xa因子抑制剂,具有强效的抗血栓活性。其出血并发症发生率低于华法林^[7]。目前,其处于Ⅲ期临床试验中。

2.4.6 磺达肝癸钠 其是人工合成的Xa因子抑制剂,通过选择性结合于抗凝血酶(AT)Ⅲ,增强(约300倍)ATⅢ对Xa因子的中和活性,进而阻断凝血级联反应,抑制凝血酶的形成和血栓的增大^[15]。

2.4.7 Idrabiotaparinux 其为艾卓肝素生物素化的形式,能与凝血酶紧密结合,属于间接Xa因子抑制剂。其具有较长的半衰期,可以按周给药。因超过6个月的使用有引起大出血的风险,其研发被终止。Idrabiotaparinux的非还原末端附加了生物素组分,使其能被抗生物素蛋白中和。试验表明,Idrabiotaparinux可用于长期替代治疗急性肺栓塞^[7]。

2.4.8 艾卓肝素 其为肝素五糖的合成类似物,能够与抗凝血酶不可逆结合,并导致构型改变,使Xa因子失活。AMADE-US (Evaluating the Use of SR34006 Compared to Warfarin or Acenocoumarol in Patients With Atrial Fibrillation) 试验^[18]评价了艾卓肝素每周1次与调整剂量的华法林在预防房颤性血栓栓塞方面的疗效,结果显示二者效果相当,但艾卓肝素更容易导致出血。

2.5 维生素K拮抗药

2.5.1 华法林 其对心源性血栓特别是由心房颤动(房颤)所导致的卒中治疗有效。患者口服维生素K拮抗药可使国际标准化比值(INR)维持在2.0~3.0,其已经在抗血栓药物治疗中应用超过20年。欧洲房颤试验(EAFT)^[7]表明,抗凝疗法能够降低房颤、TIA或者小卒中患者的卒中复发风险,与安慰剂相比能够从12%降低到4%。华法林与阿司匹林预防缺血性卒中再发的疗效比较试验(WARSS)^[7]考察了华法林在非心源性卒中治疗中的有效性,结果显示其与阿司匹林无显著性差异,但出血率根据个体耐受程度有所差别。

2.5.2 Tecarfarin 其是口服的维生素K环氧化物还原酶拮抗药(VKOR),作用机制与华法林相同,但其通过羧酸酯酶代谢途径,避免了因细胞色素P₄₅₀酶代谢途径导致的药物间相互作用,具有更好的安全性^[19]。

2.6 噻吩吡啶类衍生物

2.6.1 普拉格雷 其是新型的第三代口服噻吩吡啶类衍生物,为不可逆的血小板P2Y₁₂ADP受体拮抗药^[20]。普拉格雷与氯吡格雷相比,具有更强的抗血小板活性、更快的作用时间、更少的个体差异性。这使得普拉格雷在预防急性冠状动脉综合征(ACS)患者PCI手术中的出血方面更为有效^[21]。但其导致的出血风险增加部分抵消了其对出血事件的保护作用。

2.6.2 替卡格雷 其为口服的P2Y₁₂ADP受体拮抗药,2011年7月获FDA批准用于减少ACS患者血栓事件的发生。替卡格雷并非前药,因此与其他噻吩吡啶类前药相比,其发挥作用

更快。临床上替卡格雷与氯吡格雷药效相当,但增加了呼吸困难的发生率^[7]。

3 卒中治疗新型药物

3.1 去氨普酶(DSPA)

去氨普酶是来源于吸血蝙蝠唾液的纤溶酶原激活药(PA),是一种纤维蛋白特异性高且无神经毒性的溶栓药。去氨普酶急性缺血性卒中中试验(DIAS)^[22]表明,在治疗发病3~9 h MRI检查示灌注-弥散不匹配的缺血性卒中患者时,使用去氨普酶能够提高血管再通率,改善治疗效果,且在125 μg/kg剂量范围内,脑出血发生率较低。

3.2 替奈替普酶

替奈替普酶为tPA的突变体,具有更长的半衰期和更高的纤维蛋白专一性。临床Ⅱ期试验^[7]表明,替奈替普酶0.1~0.4 mg/kg剂量在治疗3 h内卒中发作患者方面具有安全性,不会引起脑出血。此外研究^[7]表明,与阿替普酶相比,替奈替普酶治疗可获得更好的临床改善。

3.3 安克洛酶

安克洛酶可作用于纤维蛋白酶原,减少栓子形成。安克洛酶卒中治疗试验(STAT)和欧洲安克洛酶卒中治疗试验(ES-TAT)^[7]分析表明,一定的给药速度和维持纤维蛋白原水平可保证安克洛酶的有效性和安全性。进一步研究中,尽管90%以上使用安克洛酶的患者纤维蛋白酶原水平达到预期改变,但分析显示其缺乏有效性,使得研究终止。

3.4 巴曲酶

巴曲酶能够降低纤维蛋白酶原,抑制脑卒中的进展,预防脑卒中的复发。间歇性静脉注射巴曲酶能够显著降低伴有高纤维蛋白原血症患者的卒中和TIA复发风险^[7]。

3.5 阿加曲班

阿加曲班为直接凝血酶抑制剂,能够提高栓子溶解速度和效果。应用于治疗急性缺血性卒中,阿加曲班可增加tPA疗效^[7]。

4 在研药物

4.1 GPⅡb/Ⅲa抑制剂

血小板可黏附在缺氧的大脑内皮细胞上。内皮下基质蛋白的暴露进一步加强了血小板与血管壁的结合。目前,老鼠卒中实验^[23]研究表明,GPⅠb、GPⅥ和聚合受体GPⅡb/Ⅲa为致病因素。大脑中动脉闭塞1 h后使用抗GPⅠbα Fab仍能够降低梗死体积($P<0.001$),改善神经功能状况。消耗GPⅥ也能同样较小程度($P<0.05$)减少梗死体积。值得注意的是,破坏血小板激活的早期步骤不会引起出血并发症的增加。相反,抗GPⅡb/Ⅲa F(ab)₂碎片对血小板聚集最终共同通路的阻碍对卒中大小和功能预后无积极作用,但增加了剂量相关的暂时性大脑中动脉闭塞后的脑出血和死亡发生率。阻止血小板对缺血内皮细胞和内皮下基质黏附的初期步骤,可能成为急性卒中新的安全治疗策略。这种策略将可能有效降低脑梗死体积,成为未来卒中治疗新的热点。GPⅡb/Ⅲa抑制剂为破坏血栓栓子提供了补充模式。其与tPA联用已用于ACS患者改善再灌注的研究,但一定程度增加了出血风险。

4.2 新型P2Y₁₂ADP受体拮抗药

P2Y₁₂ADP受体拮抗药在抗血小板药物发展中具有重要地位^[24]。研究表明,新型的P2Y₁₂受体拮抗药BX667可阻止人、狗、鼠血液中ADP诱导的血小板聚集,其对胶原蛋白诱发

的聚集有效,并能轻度抑制花生四烯酸诱导的血小板聚集。

4.3 茵酮B

茵酮B能够选择性抑制胶原蛋白诱导的血小板聚集,其机制是抑制整合蛋白 $\alpha_2\beta_1$ 内花生四烯酸信号的释放,但不能抑制U46619(血栓素 A_2 类似物)、ADP、凝血酶、肾上腺素诱导的血小板聚集。因此,茵酮B可能将成为抗血小板治疗的新型化合物,不过仍需进一步的在体研究^[7]。

5 结语

虽然心血管疾病和脑卒中中的治疗取得了重大进展,但仍然是世界范围内最主要的疾病死因,目前的心血管预防策略不能完全控制疾病风险。新型的抗凝、抗血栓且具低出血并发症风险的药物正在研发之中,其有效性和安全性有待进一步考察,这将使脑卒中的预防和治疗水平得到提高。

当前,相关研究面临的问题主要包括:首先,急性脑卒中的治疗策略和可选药物有限,有待开发更好的新药。其次,抗血栓治疗方案在各类脑卒中及心血管疾病中的有效性需要得到更进一步确定,药物的安全性如可能引起的出血风险,需要长期跟踪进行深入评价。再次,尽管存在更好、更安全的方法快速疏通动脉,但依然需要大量的随机试验来获得新药研发中临床上的重要信息,为治疗方案的确定提供可靠数据。最后,由于脑卒中早期的伤害和对大脑内部缺乏认识,脑组织康复的有效治疗受到阻碍,这依然是研究的重要领域。

参考文献

[1] del Zoppo GJ, Saver JL, Jauch EC, *et al.* 应用组织型纤溶酶原激活物行静脉溶栓治疗急性缺血性卒中的时间窗延长:美国心脏协会/美国卒中协会的科学建议[J]. 中国脑血管病杂志, 2009, 6(8):446.

[2] 余丹, 白志明. 经颅超声溶栓临床研究进展[J]. 医学综述, 2010, 16(23):3 615.

[3] del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, *et al.* PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke[J]. *Stroke*, 1998, 29(1):4.

[4] Clement D. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE)[J]. *Lancet*, 1996, 348(9 038):1 329.

[5] 罗晓颖, 何汝敏, 龚兰生. 血小板聚集抑制剂: 噻氯匹啶[J]. 中华心血管病杂志, 1998, 26(3):236.

[6] 石磊, 唐镜波. 乙酰水杨酸联用双嘧达莫预防脑卒中的研究进展[J]. 中国药房, 2002, 13(5):302.

[7] Killer M, Trinka E, Kraus J, *et al.* Discovery, development and effectiveness of coagulation-inhibiting drugs for stroke therapy[J]. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 2011, 6(4):353.

[8] Adams HP, Bogousslavsky J, Barnathan E, *et al.* Abciximab in acute ischemic stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study[J]. *Stroke*, 2000, 31(3):601.

[9] Hankey GJ, Eikelboom JW. Antithrombotic drugs for patients with ischemic stroke and transient ischemic attack to prevent recurrent major vascular events[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(3):273.

[10] Srivastava P. Optimization of antiplatelet/ antithrombotic therapy for secondary stroke prevention[J]. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 2010, 13(1):6.

[11] Bousser MG, Amarenco P, Chamorro A, *et al.* Terutroban versus aspirin in patients with cerebral ischaemic events (PERFORM): a randomised, double-blind, parallel-group trial[J]. *Lancet*, 2011, 377(9 782):2 013.

[12] 肖宜超, 刘启明. 新型口服抗凝药达比加群酯研究进展[J]. 心血管病学进展, 2011, 32(4):575.

[13] 牟凤群, 高旭光. 西洛他唑在缺血性卒中二级预防中的应用[J]. 中华脑血管病杂志: 电子版, 2010, 4(5):382.

[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]. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2008, 6(5):820.

[15] 王维亭, 郝春华, 赵专友, 等. 新型抗凝药物研发进展[J]. 现代药物与临床, 2011, 26(1):10.

[16] Piccini JP, Lopes RD, Mahaffey KW. Oral factor Xa inhibitors for the prevention of stroke in atrial fibrillation[J]. *Current Opinion in Cardiology*, 2010, 25(4):312.

[17] 李秋明, 李玲. 抗凝药物新焦点: Xa 因子直接抑制剂利伐沙班[J]. 药学实践杂志, 2010, 28(1):1.

[18] Bousser MG, Bouthier J, Buller HR, *et al.* Comparison of idraparinux with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a randomised, open-label, non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2008, 371(9 609):315.

[19] 刘洪强, 蔡志强, 刘举, 等. Tecarfarin[J]. 现代药物与临床, 2012, 27(1):38.

[20] 孙忠实, 朱珠. 第三代抗血小板药普拉格雷[J]. 中国新药杂志, 2010, 19(22):2 023.

[21] Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, *et al.* Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes[J]. *New England Journal of Medicine*, 2007, 357(20):2 001.

[22] 唐澍, 孙玉衡. 急性缺血性卒中的溶栓治疗进展[J]. 中国卒中杂志, 2009, 4(4):313.

[23] Sacco RL, Chong JY, Prabhakaran S, *et al.* Experimental treatments for acute ischaemic stroke[J]. *Lancet*, 2007, 369(9 558):331.

[24] 吕晓川, 郝卫军. 血小板 ADP-P2Y₁₂ 受体拮抗剂研究进展[J]. 中国心血管病研究杂志, 2010, 8(7):546.

(收稿日期:2012-08-12 修回日期:2013-03-06)