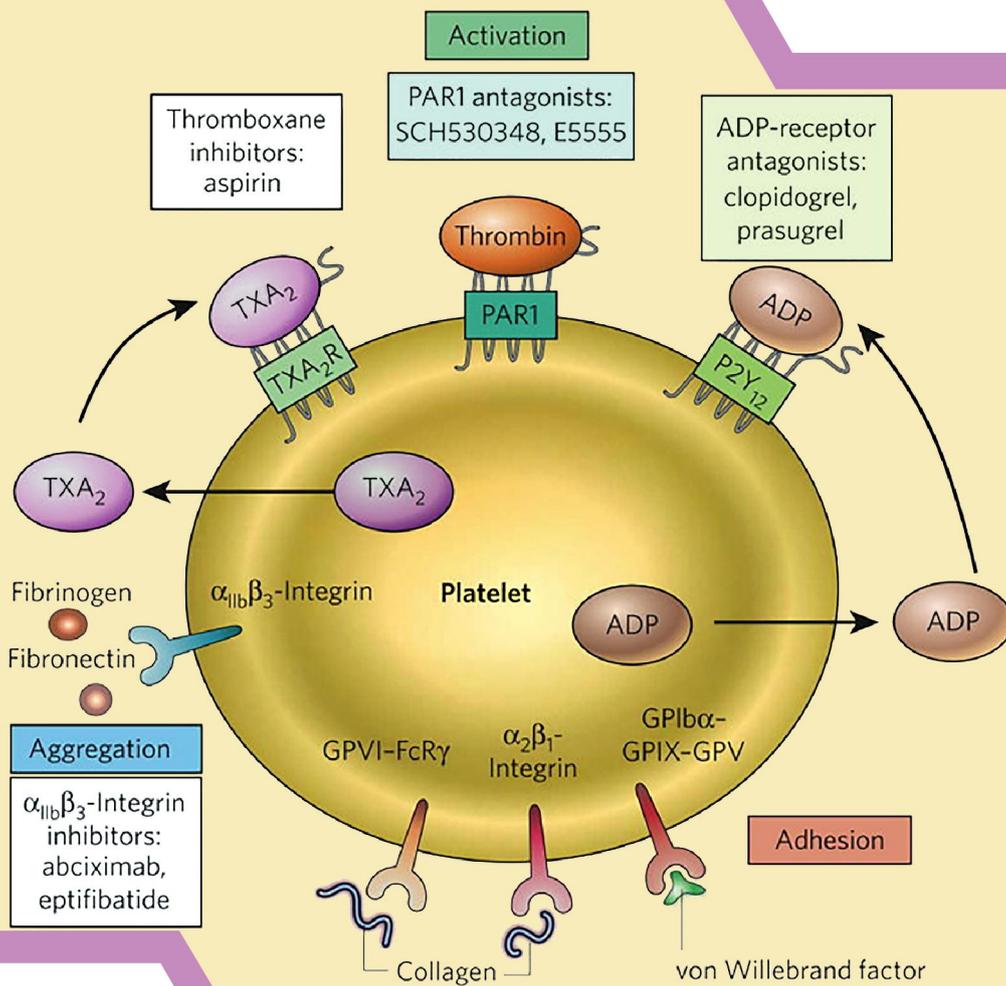


血栓领域抗血小板药物

研究进展报告



图片引自: Zhang L, Li Z, Ye X, Chen Z, Chen ZS. Mechanisms of thrombosis and research progress on targeted antithrombotic drugs. Drug Discov Today.

血小板是巨核细胞脱落下来的小块胞质,无细胞核,有完整的细胞膜;受刺激时可伸出突起;当人体受伤流血时,血小板和钙离子、凝血酶等,在破损的血管壁上聚集成团,形成血栓,堵塞破损的伤口和血管;血小板还能释放肾上腺素,引起血管收缩,促进止血。血小板的活化呈现了一个非常复杂的信号通路,涉及的靶点包括ADP、P2Y₁₂、PDEIII、PAR、GP等

智慧芽 | 新药情报库

智慧芽生物医药系列专利调研报告

一靶点一报告·开发全景全洞悉



智慧芽系列专利调研报告 (Patent Research Report Series)，由智慧芽生物医药部门重磅推出，精选值得关注的新靶点新机制，围绕该靶点展开详尽调研分析，包括对作用机制的阐述，对上市药物、在研药物的专利布局及重点专利的详尽解读等，以专利视角呈现靶点开发全景。

智慧芽新药情报库由 200+开发工程师&50+算法工程师合力打造，致力于建设**数据更全、更新更快、质量更好**的专业情报产品。截止 2023 年 3 月底，该库包含 **1300 万+**医药专利、**6200 万+**文献、**7.2 万+**新药、**4.4 万+**靶点、**1.4 万+**适应症、**36 万+**医药机构、**79 万+**临床试验、**17 万+**医药资讯。

欢迎全世界朋友使用!

Web 端

<https://synapse.zhihuiya.com/homepage>

(点击打开或拷贝链接至浏览器打开)

小程序端

扫描小程序快速体验



目录

前言.....	1
第一章 血栓疾病与抗血小板的介绍.....	2
1.1 血栓疾病介绍.....	2
1.2 血小板与动脉血栓的关系.....	3
1.3 抗栓/抗血小板引发的出血风险.....	5
第二章 抗血小板药物用药指南.....	7
2.1 国内抗血小板治疗指南.....	7
2.2 指南关联的重点疾病和用药推荐.....	7
第三章 全球已上市抗血小板药物.....	11
3.1 环氧合酶抑制剂.....	11
3.2 P2Y ₁₂ 受体拮抗剂.....	12
3.3 蛋白IIb/IIIa受体拮抗剂.....	18
3.4 磷酸二酯酶III抑制剂.....	19
3.5 蛋白酶激活受体拮抗剂.....	20
第四章 全球临床潜力抗血小板药物.....	22
4.1 潜力P2Y ₁₂ 受体拮抗剂.....	22
4.2 潜力GPVI拮抗剂.....	24
4.3 潜力糖蛋白IIb/IIIa拮抗剂.....	25
4.4 潜力PAR受体拮抗剂.....	25
总结.....	29
参考文献.....	30

前言

血栓性疾病，存在高致残率、高致死率、预后不良、及发病率逐年递增的特点，已严重影响患者的生活质量和生存长度，同时给家人带来了长期的经济负担和精神困扰。据国内相关报告介绍，我国心血管疾病患病率及死亡率仍处于上升阶段，推算心血管疾病现患病人数 3.30 亿，其中卒中 1300 万，冠心病 1100 万；心血管疾病死亡占城乡居民总死亡原因的首位，占居民疾病死亡构成的 40% 以上，高于肿瘤及其他疾病。

血小板，在血栓形成、止血、动脉粥样硬化等过程中起着重要作用；抗血小板药物的开发，满足了一定程度的临床需求，也因此诞生了众多经典药物和重磅炸弹药物如阿司匹林、氯吡格雷、替格瑞洛等，同时众多血栓领域靶点信号通路的逐渐清晰，也为抗栓药物的发展提供了更多的理论基础。

为了更好的解决抗栓过程中的现存临床问题，在优化已上市药物临床方案的同时，Better 药物的临床开发正在进行当中，同时一些新靶点的 FIC 品种也在进行积极的探索，以满足与完善现有抗栓、抗血小板药物管线，为医生提供更多的用药选择，从而更好的解决血栓领域现存的临床需求。

本报告在介绍血栓、血小板研究理论的基础上，对现有药物尤其是那些指南推荐药物、重磅炸弹药物进行梳理和重要数据摘录，并进一步对临床在研的一些潜力药物和潜力靶点进行分析，以呈现抗栓领域抗血小板药物的整体研究进展。

第一章 血栓疾病与抗血小板的介绍

1.1 血栓疾病介绍

血栓，是一种遗传和环境因素相互作用与影响，具有多因素变化过程的临床综合征；其形成是指在血管腔或心腔内流动的血液变为固态凝块的过程，所形成的凝块称为血栓或栓子，具体可分为血小板血栓、红细胞血栓、纤维蛋白血栓、混合血栓等。血栓可以在体内任何部位的血管腔内形成，使血管腔发生部分或完全闭塞，导致血流淤滞或停止，从而引发血栓性疾病，具体如组织或器官缺血、坏死（动脉血栓）及淤血、水肿（静脉血栓）等。血栓性疾病的发生通常与下述因素有关：1) 血管损伤；2) 血小板数量增加、活性增强；3) 血液凝固性增高；4) 抗凝活性降低；5) 纤溶活力降低；6) 血液流变学异常，等^[1]。

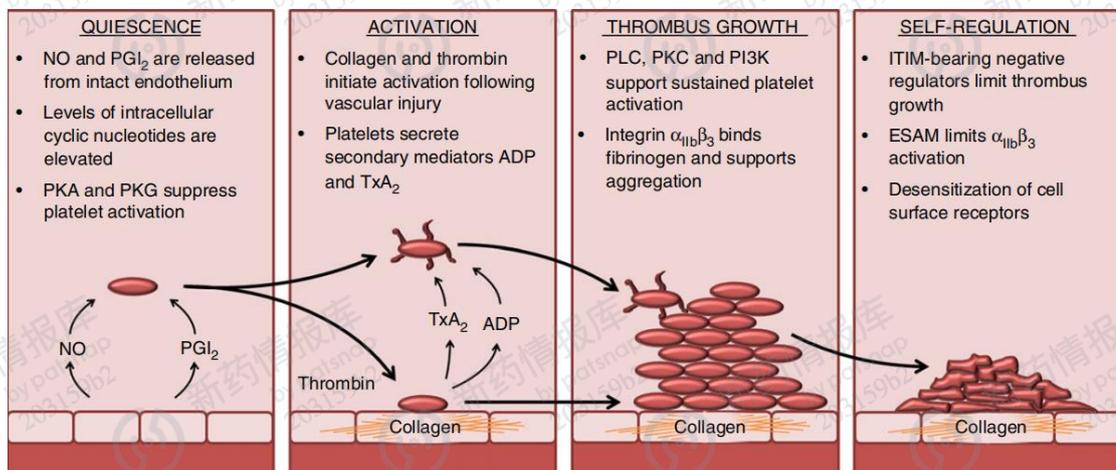


图 1-1 血栓形成与血小板活化的各个阶段^[2]

血栓性疾病，由于其客观存在的高致残率、高致死率、预后不良、及发病率逐年递增的特点，已严重影响患者的生活质量和生存长度，同时给家人带来了长期的经济负担和精神困扰。《中国心血管健康与疾病报告 2019》显示：我国心血管疾病患病率及死亡率仍处于上升阶段，推测心血管疾病现患病人数 3.30 亿，

其中卒中 1300 万，冠心病 1100 万；心血管疾病死亡占城乡居民总死亡原因的首位，占居民疾病死亡构成的 40%以上，高于肿瘤及其他疾病。据流行病学模型预测，与 2000 年至 2009 年相比，2020 年至 2029 年至少增加 780 万（增加 69%）冠心病事件以及 340 万（增加 64%）冠心病死亡。《中国胸痛中心质控报告（2020 年）》显示，急性 ST 段抬高型心肌梗死（STEMI）患者的平均住院费用为 4.05 万元，院内死亡率从 2019 年的 3.29% 上升至 3.48%。总体而言，中国心血管疾病负担日渐加重，已成为重大的公共卫生问题，带来了沉重的经济和社会负担^[3]。

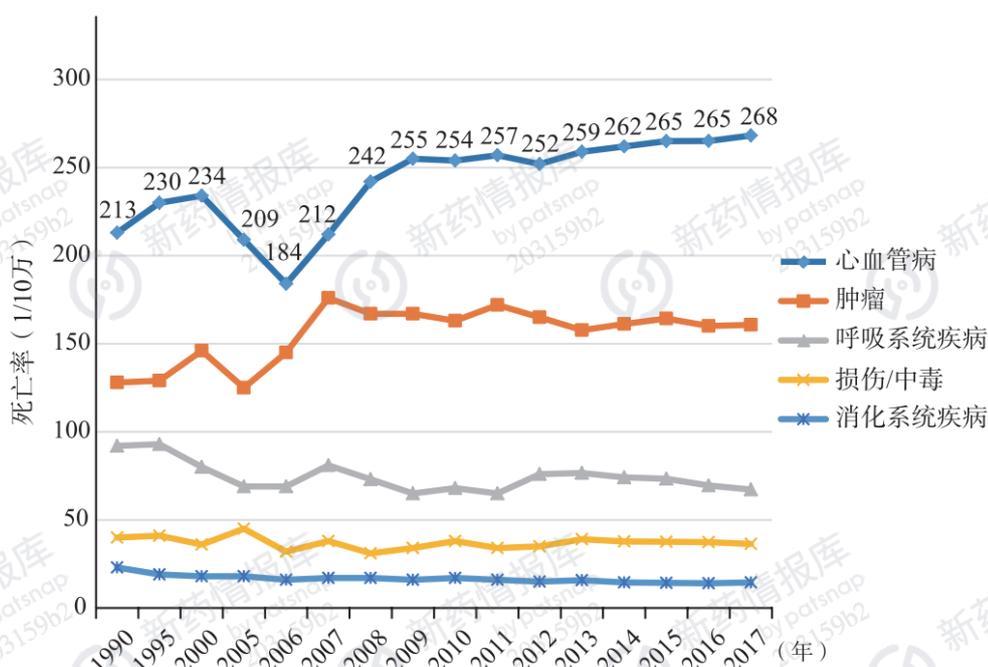


图 1-2 1990-2017 年中国城市居民主要疾病死亡率变化 (1/10 万) ^[4]

1.2 血小板与动脉血栓的关系

血小板，是来源于骨髓中巨核细胞质脱落下来的小块，无细胞核，表面有完整的细胞膜；体积小，直径为 2-4 μm ，呈双凸圆盘状；受机械、化学刺激时伸出突起，呈不规则形状；电镜下膜表面有糖衣，能吸附血浆蛋白和凝血因子，呈

橄榄形盘状、梭形或不规则形；正常人血液中血小板计数为 $(100-300) \times 10^9/$ 升，1/3 的血小板平时贮存在脾脏中；寿命平均为 7-14 天，当人体受伤流血时，血小板就会大量聚集于伤口以止血；血小板和血液中的其他凝血物质-钙离子和凝血酶等，在破损的血管壁上聚集成团，形成血栓，堵塞破损的伤口和血管；血小板还能释放肾上腺素，引起血管收缩，促进止血^[5]。

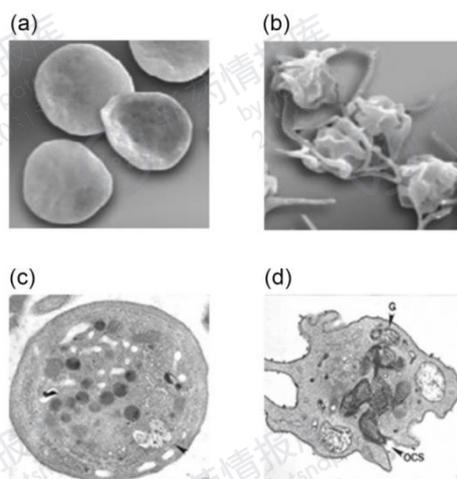
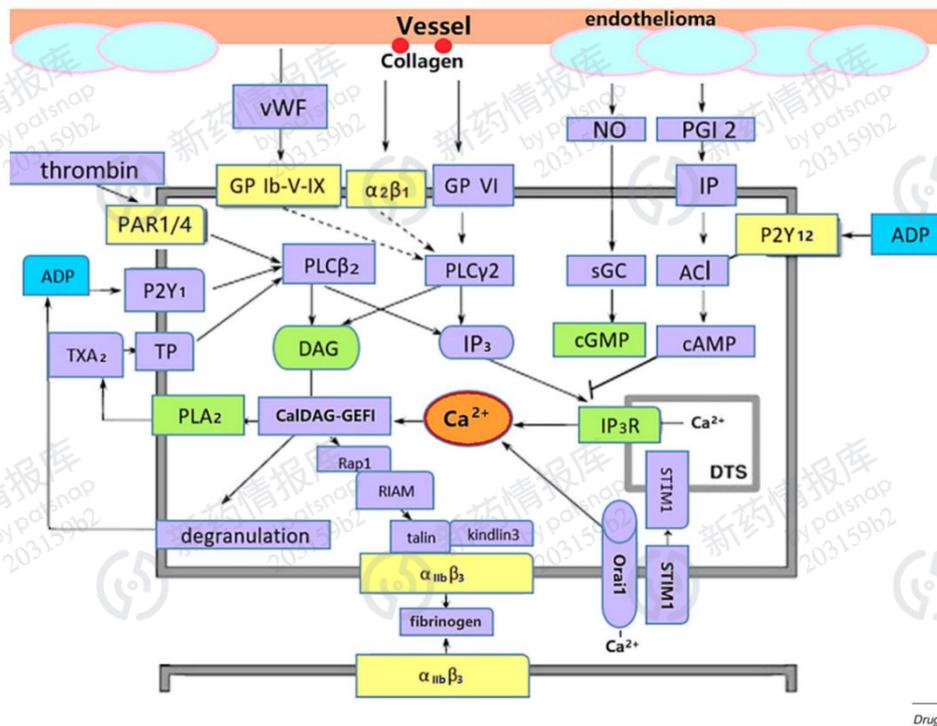


图 1-3 显微镜下的血小板-静息与活化^[6]

如上所述，在血栓的形成过程中，血小板与之关联度极高。血小板，在血栓形成、止血、动脉粥样硬化等过程中起着重要作用。经过数十年乃至更长时间的研究发现，血小板的活化呈现了一个非常复杂的信号通路，虽然关联的因子、靶点众多，但目前已初步证实相互之间的关系，并对重点因子、靶点进行了系统的研究，如 ADP、P2Y₁₂、PDEIII、PAR、GP 等。血小板活化相关信号通路具体如下图所示。

图 1-4 血小板活化相关信号通路^[7]

1.3 抗栓/抗血小板引发的出血风险

血栓性疾病，在治疗过程中，存在一个最主要的问题就是出血；随着血栓性疾病患病人数逐年上升，抗血栓药物导致的出血事件也逐年增多。

患者长期服用强效抗血小板聚集药物（如替格瑞洛、普拉格雷），出血风险会明显升高，通常要求每 3 个月检测 1 次血小板功能；如果发生出血事件，应立即检测血小板功能。

针对于此，中国医药教育协会血栓与止血危重病专业委员会组织多学科专家联合撰写共识，包括抗血栓药物监测、出血评估、出血逆转治疗及重启抗血栓治疗 4 个部分，共 14 条规范，旨在帮助临床医师规范处置抗血栓药物相关出血^[8]。故，更加安全的抗栓抗血小板药物仍为临床亟需。

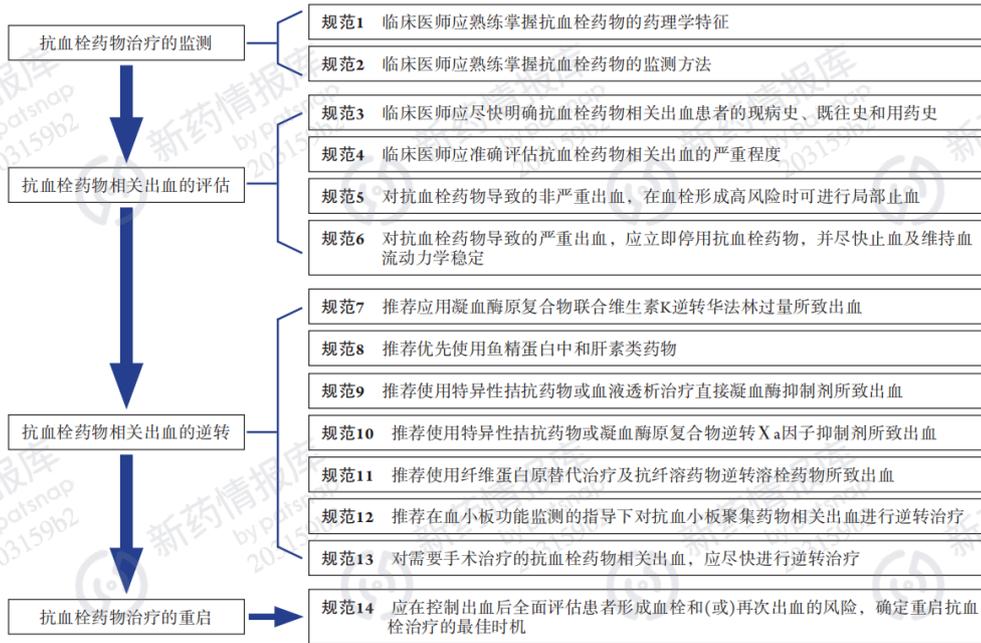


图 1-5 中国抗血栓药物相关出血诊疗规范专家共识内容^[8]

第二章 抗血小板药物用药指南

2.1 国内抗血小板治疗指南

基于心血管领域血栓性疾病高致残、高致死的特点，抗血小板药物相关治疗指南与共识一直都是我国心脑血管领域专家多年研究与讨论的议题之一。近年来，在以往经典用药推荐指南的基础上，正在逐年对细分领域进行用药推荐。

表 2-1 近 10 年我国国内抗血小板治疗指南及专家共识

时间	国内抗血小板用药指南与专家共识
2013	抗血小板治疗中国专家共识
2014	短暂性脑缺血发作与轻型卒中抗血小板治疗中国专家共识
2018	急性冠状动脉综合征特殊人群抗血小板治疗中国专家建议
2018	急性冠状动脉综合征非血运重建患者抗血小板治疗中国专家共识
2019	急性冠脉综合征急诊快速诊治指南
2021	常用口服抗血小板药物不耐受及低反应性人群诊疗专家共识
2021	冠心病双联抗血小板治疗中国专家共识
2021	氯吡格雷/阿司匹林单片复方制剂抗血小板治疗中国专家共识
2022	中国抗血栓药物相关出血诊疗规范专家共识

2.2 指南关联的重点疾病和用药推荐

通过对上述国内关于抗血小板药物共识及指南的相关梳理，对重点疾病如急性冠状动脉综合征、冠状动脉血运重建、缺血性卒中和短暂性脑缺血发作相关的抗血小板用药推荐如下^[9-17]。

2.2.1 急性冠状动脉综合征-抗血小板治疗

UA/NSTEMI 临床推荐：1) 所有患者立即口服阿司匹林 300mg，

75-100mg/d 长期维持。禁忌应用阿司匹林的患者，可用氯吡格雷替代。2) 使用阿司匹林的基础上，尽早给予氯吡格雷负荷量 300mg（保守治疗患者）或 600mg（PCI 患者），然后 75mg/d，至少 12 个月。3) 需用血小板 GPⅡb/Ⅲa 受体拮抗剂的情况有“冠状动脉造影示有大量血栓，慢血流或无复流和新的血栓并发症”和“拟行 PCI 的高危而出血风险较低的患者”。4) 计划行冠状动脉旁路移植术（CABG）的患者，至少停用氯吡格雷 5d，除非需紧急手术。

STEMI 临床推荐：1) 立即嚼服阿司匹林 300mg，长期维持剂量 75-100mg/d。禁忌应用阿司匹林的患者，可用氯吡格雷替代。没有证据表明应用肠溶片获益。2) 使用阿司匹林的基础上：①接受溶栓治疗的患者。尽快口服氯吡格雷负荷量 150mg（年龄≤75 岁）或 75mg（年龄>75 岁），维持量 75mg/d；接受直接 PCI 患者，口服氯吡格雷负荷量 300-600mg，维持量 75mg/d，至少 12 个月；②发病 12h 后接受 PCI 的患者，参照直接 PCI 用药；③接受溶栓的 PCI 患者，溶栓后 24h 内口服 300mg 负荷量。24h 后口服 300-600mg 负荷量，维持量 75mg/d，至少 12 个月；④未接受再灌注治疗的患者，口服氯吡格雷 75mg/d，至少 12 个月。3) 需用血小板 GPⅡb/Ⅲa 受体拮抗剂的情况有：①冠状动脉造影示有大量血栓，慢血流或无复流和血栓形成的并发症；②高危险或转运 PCI 患者。4) 对计划行 CABG 的患者，建议至少停用氯吡格雷 5d，除非需紧急手术。

2.2.2 冠状动脉血运重建术后-抗血小板治疗

PCI 后抗血小板治疗临床推荐：1) 如无禁忌证，PCI 后阿司匹林 75-150mg/d 长期维持。2) 接受 BMS 置入的非 ACS 患者术后合用氯吡格雷 75mg/d 双联抗

血小板治疗, 至少 1 个月, 最好持续 12 个月; 接受 DES 置入的患者术后双联抗血小板治疗 12 个月, ACS 患者应用氯吡格雷持续 12 个月。3) 无出血高危的 ACS 接受 PCI 患者氯吡格雷 600mg 负荷量后, 150mg/d, 维持 6d, 之后 75mg/d 维持。

CABG 后抗血小板治疗临床推荐: 1) CABG 前抗血小板治疗: ①术前阿司匹林 100-300mg/d, 正在服用阿司匹林的患者, 术前不需停药; ②使用血小板 GPIIb/IIIa 受体拮抗剂增加出血, 应短时间静脉内注射。并术前 2-4h 停用。2)

CABG 后抗血小板治疗: ①术前未服用阿司匹林, 术后 6h 内开始口服, 75-150mg/d; ②对阿司匹林有禁忌证者, 用氯吡格雷 75mg/d; ③阿司匹林联合氯吡格雷常规用于 CABG 后缺乏证据; ④PCI 后的 CABG 患者。按照 PCI 患者的建议行双联抗血小板治疗。

2.2.3 缺血性卒中和短暂性脑缺血发作-抗血小板治疗

非心源性卒中临床推荐: 1) 抗血小板药物优于口服抗凝药物。可选氯吡格雷 (75mg/d) 或阿司匹林 (75-150mg/d)。对于高危患者, 氯吡格雷优于阿司匹林。2) 考虑出血风险, 不推荐常规使用阿司匹林联合氯吡格雷, 但对于 ACS 或 1 年内冠状动脉内支架置入患者, 应联合氯吡格雷 (75mg/d) 和阿司匹林 (100-300mg/d)。

心源性卒中-心脏瓣膜病临床推荐: 1) 合并风湿性二尖瓣病变的患者, 无论是否合并心房颤动, 不建议在抗凝基础上加抗血小板药物。2) 对已规范口服抗凝的风湿性二尖瓣病变的缺血性卒或短暂性脑缺血发作患者, 仍出现复发性栓塞事件时, 可加用抗血小板治疗。3) 对有缺血性卒或短暂性脑缺血发作为病

史的二尖瓣脱垂或二尖瓣钙化患者，可单用抗血小板治疗。

心源性卒中-人工瓣膜置换后临床推荐：应用抗凝药物仍发生卒中而无出血高风险的患者，在华法林基础上可加阿司匹林 100mg/d，保持国际标准化比值 (INR) 2.0-3.0。

第三章 全球已上市抗血小板药物

目前，已获批上市并广泛应用于临床的抗血小板药物主要包括以下几类：环氧合酶抑制剂、P2Y₁₂ 受体拮抗剂、糖蛋白 IIb/IIIa 受体拮抗剂、磷酸二酯酶 III 抑制剂、蛋白酶激活受体拮抗剂。

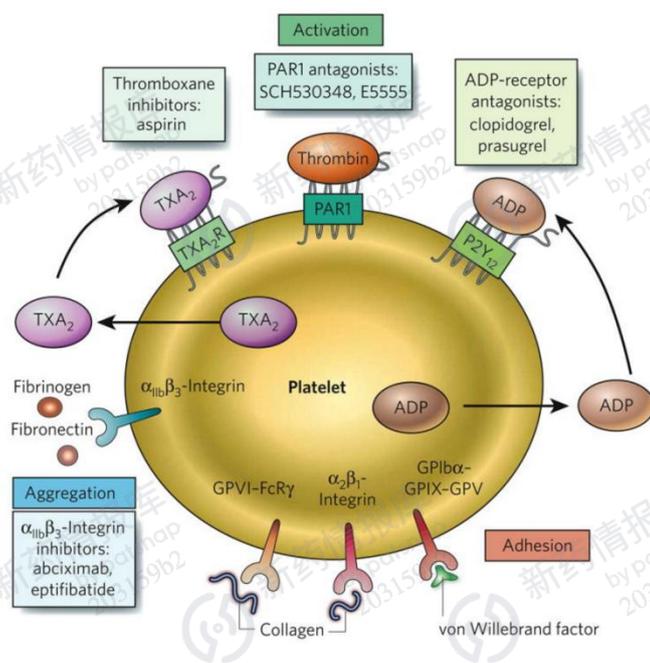


图 3-1 血小板活化抑制&抗血小板药物^[18]

3.1 环氧合酶抑制剂

代表药物：阿司匹林

3.1.1 阿司匹林

阿司匹林，通过不可逆乙酰化血小板环氧合酶而抑制血栓素 A₂ (TXA₂) 的合成，进而发挥抗血小板和抑制血栓生成作用。

1897 年，德国拜耳药厂的化学家霍夫曼合成了水杨酸的衍生物，纯化后首次得到乙酰水杨酸，其父率先用来治疗风湿性关节炎，表明仍有止痛效果，而对胃的刺激性低于水杨酸。1899 年命名为阿司匹林 (aspirin)，治疗疼痛和解热，

在 20 世纪 50 年代成为销售非常成功的药物。1974 年，有研究者通过临床试验证实了阿司匹林可有效降低心肌缺血患者死亡率，自此阿司匹林作为首个抗血小板药物，被单独使用或者与其他抗栓/抗凝药物联合使用。

到目前为止，阿司匹林仍然是临床最常用的抗血小板药物之一。但，阿司匹林存在着“阿司匹林抵抗”现象，患者在使用该药物的 5 年内有血栓复发事件发生，发生率约为 10%-20%，可能与阿司匹林对血栓素的生物合成不敏感、阿司匹林处方用法用量不恰当、药物之间相互反应、患者用药依从性不够好等多种因素相关^[19-20]。

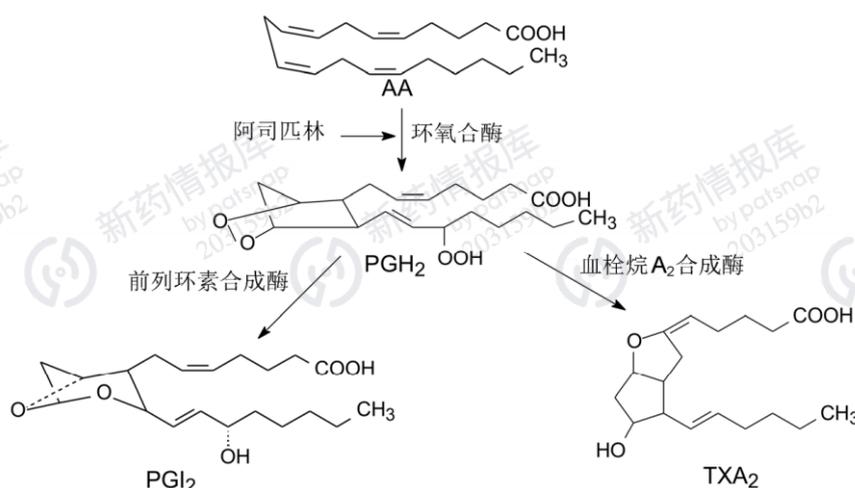


图 3-2 阿司匹林抑制环氧合酶^[20]

3.2 P2Y₁₂ 受体拮抗剂

代表药物：氯吡格雷、普拉格雷、替格瑞洛、坎格雷洛

ADP 存在于血小板内的高密度颗粒中，与止血及血栓形成有关、血小板 ADP 受体调控 ADP 浓度，人类血小板有 3 种不同 ADP 受体：P2Y₁、P2Y₁₂ 和 P2X₁ 受体，其中 P2Y₁₂ 受体在血小板活化中最重要。P2Y₁₂ 受体拮抗剂通过抑制 P2Y₁₂ 受体，干扰 ADP 介导的血小板活化，当前已上市的 P2Y₁₂ 受体拮抗剂有噻吩吡

啉类(如氯吡格雷、普拉格雷)和非噻吩吡啉类药物(如替格瑞洛、坎格雷洛)。

3.2.1 氯吡格雷

氯吡格雷为前体药物,经肝脏细胞色素 P450 酶代谢活化后,与 P2Y₁₂ 受体不可逆地共价结合,减少 ADP 介导的血小板激活和聚集。

赛诺菲和百时美施贵宝共同开发了氯吡格雷,口服用于预防和治疗因血小板聚集引起的心、脑及其他动脉循环障碍疾病,如脑卒中、心肌梗死和外周动脉疾病等。该品种结构源于第一代药物噻氯吡啉,最早以消旋体 PRC4099 进行研究,后证实只有 S 构型具有抗血小板聚集和抗血栓形成活性,而 R 异构体没有活性,因而停止了 PRC4099 临床研究,1987 年重新开始对 S-异构体进行临床前和临床研究,定名为氯吡格雷。历经 11 年的 I/II/III 期临床研究,于 1998 年被批准上市。

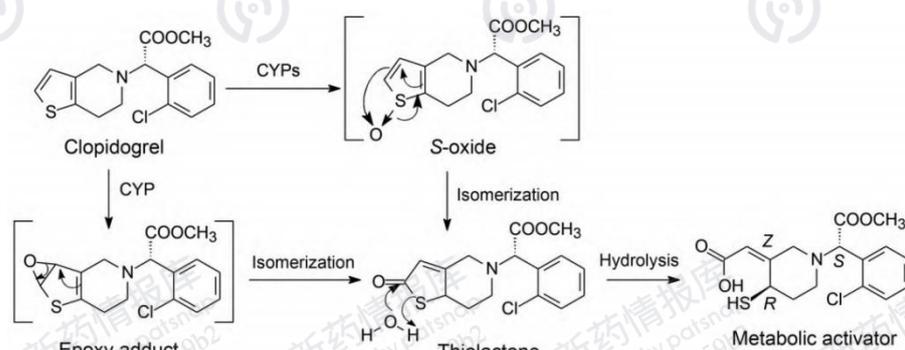


Figure 1 Main process of clopidogrel metabolic activation in humans

图 3-3 氯吡格雷活性代谢产物^[21]

氯吡格雷联合阿司匹林较单独使用阿司匹林可显著减少急性心肌梗死患者的不良心血管事件,且大出血事件发生率无明显增加。但氯吡格雷抗血小板疗效的个体差异较大,部分患者表现出低反应或无反应(即氯吡格雷抵抗),该现象受细胞色素 P450 酶基因(如 CYP2C19)多态性影响^[22]。

市场方面，氯吡格雷自上市至今，呈现了极强的销售额表现。原研上市仅 2 年，全球销售额突破 10 亿美元；上市 4 年，突破 20 亿美元；于 2011 年，全球销售额达到峰值， ≈ 100 亿美元；是全球为数不多的超级重磅炸弹药物。后，随着专利悬崖的逐渐逼近，原研全球销售额出现下滑，但目前仍然是年销 > 10 亿美元的重磅品种。

氯吡格雷 1998-至今/原研全球销售额（单位：亿美元）



图 3-4 氯吡格雷 1998-至今/原研全球销售额

3.2.2 普拉格雷

普拉格雷，同为噻吩吡啶类抗血小板药物，由美国礼来公司与日本第一三共制药公司共同研发，于 2009 年 7 月获美国 FDA 批准上市，用于治疗急性冠状动脉综合征。与氯吡格雷相比，普拉格雷作用更快、更强、更持久。临床研究表明对于冠状动脉介入治疗前的急性冠脉综合征患者，普拉格雷可降低其心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中的发生率。不过，该品种自上市至今，目前尚未在我国获批上市。

在我国，最早是由礼来公司于 2008 年通过进口路径进行注册申报，后正大天晴、江苏豪森等国内药企相继对该品种进行申报，且在当时多以化药 4 类进行申报。再后来，成都苑东药业以化药 3.1 进行申报，东阳光药业、普德药业等紧

随其后。至今，国内申报企业 > 30 家，且大都获批临床。



图 3-5 普拉格雷/首次获批时间轴^[23]

市场方面，普拉格雷较氯吡格雷来说，全球市场表现相对逊色很多。上市至今，一直没突破 10 亿美元大关。上市早期，全球市场以礼来公司开拓为主，后逐渐转移到第一三共。该品种的全球销售额峰值出现在 2016 年，> 5.5 亿美元。

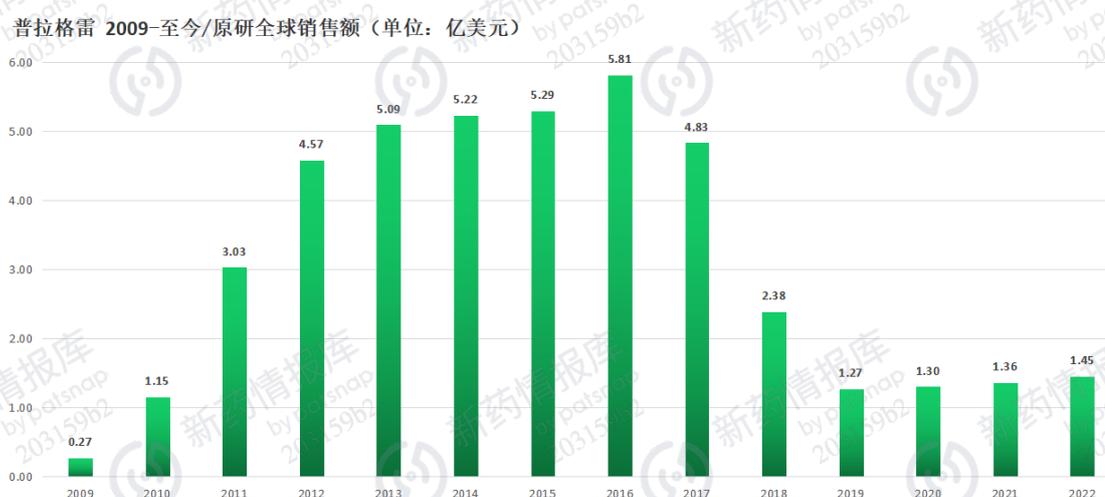
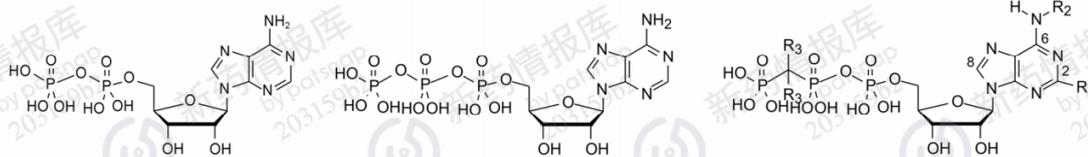


图 3-6 普拉格雷 2009-至今/原研全球销售额^[24]

3.2.3 替格瑞洛

替格瑞洛，是一种环戊烷三唑嘧啶类抗血小板药物，为非前体类药物，与 P2Y₁₂ 受体可逆性结合，具有起效快、变异率低的特点，但会引起腺苷样作用（如扩张血管、导致呼吸困难等）。ADP 是 P2Y₁₂ 受体激动剂，而 ATP 对 P2Y₁₂ 具有弱抑制作用，基于此思路优化结构得到替格瑞洛。与氯吡格雷相比，替格瑞洛作用更强、起效更快；负荷剂量（180mg）可在 30min 内发挥显著的抗血小板作用，半衰期约 7h；疗效不受 CYP2C19 基因多态性的影响。

图 3-7 ADP-ATP-结构优化路径^[25]

该品种由阿斯利康开发，最早于 2010 年获批上市。研究显示 CYP2C19 功能缺失等位基因携带者应用替格瑞洛在预防缺血终点事件方面比氯吡格雷更有效，且两组大出血发生率相似。PLATO 研究纳入来自多个中心的多种临床类型的 ACS 患者 (n=18624)，对替格瑞洛或氯吡格雷联合阿司匹林抗血小板治疗进行了比较，发现替格瑞洛较氯吡格雷能进一步改善 ACS 患者的预后，显著降低主要不良心血管事件发生率 (9.8%比 11.7%，HR=0.84，P<0.001)，且安全性良好，不增加 PLATO 定义的主要出血风险。替格瑞洛的主要副作用包括呼吸困难、心动过缓、血清肌酐和尿酸水平升高等，可能与其抑制红细胞对腺苷的摄取有关。上述副作用不致引起严重的临床后果，但对治疗依从性有一定影响^[26]。

市场方面，阿斯利康一直负责原研的全球销售。自上市至今，同样成为了一个标准的重磅炸弹药物；2017 年突破 10 亿美元大关；2020 年达到全球销售峰值，> 15 亿美元；目前，仍是年销 > 10 亿美元的重磅炸弹药物。

替格瑞洛 2010-至今/原研全球销售额 (单位: 亿美元)



图 3-8 替格瑞洛 2010-至今/原研全球销售额

另，该品种于国内而言，曾因专利问题成为关注热点。2017年，深圳信立泰对原研阿斯利康的替格瑞洛核心专利发起挑战，以不具备创造性为由，向专利复审委请求宣告 99815926.3 号专利全部无效；同年专利复审委作出 33591 号专利无效审查决定，宣告该化合物专利全部无效。在当时，行业曾对该专利的创新性问题，产生热议；也对补充实验数据进行了讨论；也因此，该案成为了我国药品专利无效案的经典案例之一。

3.2.4 坎格雷洛

坎格雷洛，是首个速效、静脉使用的抗血小板药物，通过可逆地与 P2Y₁₂ 受体结合，阻断 ADP 介导的血小板激活与聚集，发挥抗血小板作用，具有起效迅速、失效快、作用可逆等特点。

该品种最早由阿斯利康开发，后由 The Medicines Company 开发，2015 年获批上市，临床用于避免成人患者在经 PCI 过程中因凝血造成的冠状动脉堵塞。欧洲心脏病协会和欧洲心胸外科协会发布的《2018 年血运重建指南》中指出，对于未接受过 P2Y₁₂ 受体拮抗剂治疗且需行 PCI 的患者，可考虑使用坎格雷洛（IIb 类，A 级证据）和糖蛋白 IIb/IIIa 受体抑制剂（IIb 类，C 级证据）。停用口服 P2Y₁₂ 受体抑制剂后给予坎格雷洛可以维持血小板活性在较低水平，在术前 1-6h 停用，又能使其较快恢复到正常水平，降低术中的出血事件发生率。术后给予坎格雷洛，可以迅速发挥抗血小板活性，减少术后血栓形成，结合口服 P2Y₁₂ 受体抑制剂发挥长久的抑制作用。这种从口服 P2Y₁₂ 受体抑制剂转换到坎格雷洛的方法称为桥接疗法，从坎格雷洛转换到口服 P2Y₁₂ 受体抑制剂的方法称为过渡疗法^[27]。

市场方面，由于该品种的药物属性及临床适应症特点，在一定程度上决定了其很难与同类药物氯吡格雷、替格瑞洛同台竞争，开发公司也并未对该品种的年销售额进行宣传性的公开。目前，该品种尚未在我国批准上市。



图 3-9 坎格雷洛/首次获批时间轴^[28]

3.3 蛋白 IIb/IIIa 受体拮抗剂

代表药物：阿昔单抗、依替巴肽、替罗非班

3.3.1 替罗非班

替罗非班，是糖蛋白 IIb/IIIa 受体拮抗剂药物上市的首个小分子药物，为可逆拮抗剂，1998 年 5 月获美国食品药品监督管理局（FDA）批准上市，用于降低非 ST 段抬高急性冠脉综合征（NSTE-ACS）患者的血栓性心血管事件的发生率；给药方式为静脉注射。

替罗非班在静脉注射后 5min 内即可达到抑制血小板聚集的作用，达峰时间 <30min，1h 内即可达到稳态血浆浓度。因半衰期短（1.4-1.8h），需要持续给药，大约 50% 的患者在停药 4h 后血小板聚集功能恢复。因此，替罗非班具有使用后迅速起效的抗血小板聚集作用及停用后血小板功能快速恢复的特点，在防止血栓形成的同时未显著增加出血事件的发生风险。

对于急性缺血性卒中，静脉溶栓后或血管内治疗术中辅助使用替罗非班，均已显示出良好的安全性和有效性。此外，替罗非班在颅内动脉瘤血管内栓塞术中预防和挽救性治疗血栓栓塞并发症中的作用也已得到初步证实^[29]。

适应症	药物发现	临床前	临床申请	临床1期	临床2期	临床3期	申请上市	批准上市
不稳定型心绞痛					美国	欧洲		中国
心肌梗塞					美国	欧洲		中国
急性冠状动脉综合征						欧洲		美国

图 3-10 替罗非班全球适应症获批情况^[30]

3.4 磷酸二酯酶Ⅲ抑制剂

代表药物：西洛他唑，双嘧达莫

3.4.1 西洛他唑

西洛他唑，1978年由日本大冢株式会社成功合成，并在1988年以Pletaal为商品名在日本上市，大型循证医学证实西洛他唑在外周血管疾病治疗中的有效性；1999年5月美国FDA批准西洛他唑作为治疗稳定性间歇性跛行的药物上市，成为美国市场上第一个获得作为治疗该适应证的抗血小板聚集的药物。

我国于1996年批准中国大冢制药公司（天津）进口原料药，生产和销售西洛他唑片剂，并于2004年仿制成功，也主要用于改善由慢性动脉闭塞症引起的溃疡、肢痛、发冷及间歇性跛行等缺血性症状。国内临床研究证实口服西洛他唑可以显著缓解多种原因导致的双下肢缺血。

西洛他唑作为目前为数不多的具有血管扩张作用的抗血小板药物，生物活性具多样性。在心肌梗死或不稳定心绞痛的PCI治疗方案中，阿司匹林和氯吡格雷是经典的用药，而在此方案的基础上加用西洛他唑，或单独服用西洛他唑均可对抗血栓形成和减少心脑血管事件的发生，且降低PCI后再狭窄的发生率，尤其是在出现阿司匹林抵抗或/和氯吡格雷抵抗的情况^[31]。

适应症	药物发现	临床前	临床申请	临床1期	临床2期	临床3期	申请上市	批准上市
大脑梗塞								日本
间歇性跛行				德国				美国
动脉闭塞性疾病								中国、日本

图 3-11 西洛他唑-全球适应症获批情况^[32]

市场方面，西洛他唑并未成长为重磅炸弹级别药物，原研销售峰值出现在 2011 年，达到了 6.3 亿美元左右的全球销售额。后，销售额开始下滑，近年来的全球销售额近于 1 亿美元。

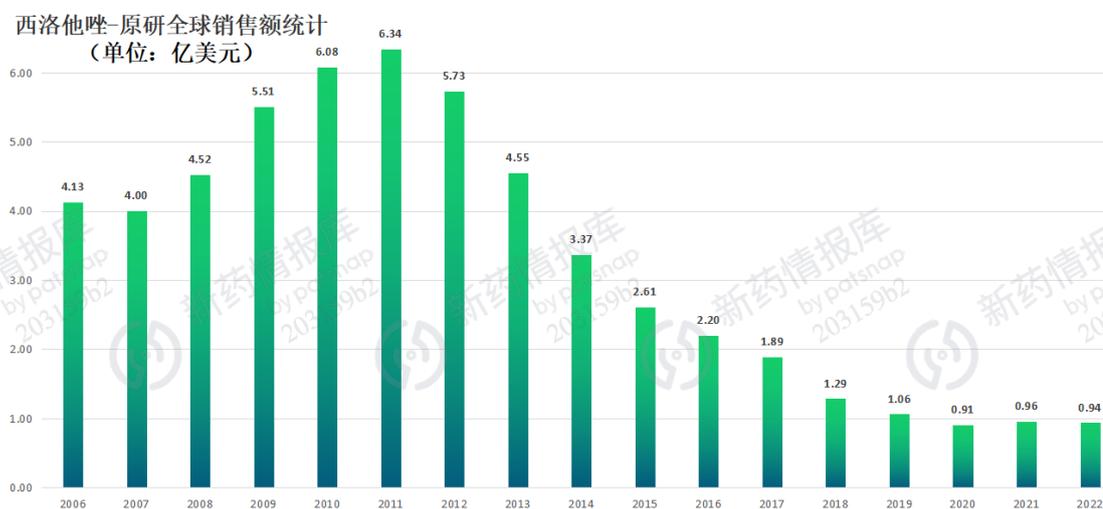


图 3-12 西洛他唑/原研全球销售额

3.5 蛋白酶激活受体拮抗剂

代表药物：沃拉帕沙

3.5.1 沃拉帕沙

沃拉帕沙，源于从木兰科植物树皮中分离的生物碱喜巴辛，早期研究喜巴辛的目的是寻找抗阿尔茨海默病药物，后转入到 PAR1 拮抗剂的开发，并经深入研究发现含内酯的三环体系是影响活性的重要组成部分，先灵葆雅公司在该品种的

全合成研究中发现了重要化合物并命名为沃拉帕沙，于 2014 年获 FDA 批准上市，成为首创的作用于 PAR1 的口服抗血栓药，临床用于心脏病发作或动脉堵塞的患者，以降低心脏病进一步发作、中风等死亡危险。

2 个大型多中心、随机、双盲、安慰药对照、III 期临床试验，考察了沃拉帕沙对多类心血管疾病的有效性和安全性；出血是沃拉帕沙最严重的不良反应，包括颅内出血和致命性出血，禁用于有卒中、短暂缺血发作、颅内出血或活性病理性出血史患者^[33]。

市场方面，由于该品种自上市至今，存在不同程度的权益转移，以及临床方面的使用限制，目前并未形成令人满意的市场份额。不过，该品种曾被纳入我国国内发布的第一批临床急需境外新药名单。



图 3-13 沃拉帕沙全球药物申报上市情况^[34]

第四章 全球临床潜力抗血小板药物

虽然，针对血栓领域抗血小板药物的开发已经具备了众多上市药物，甚至一些品种的临床使用和全球销售均遥遥领先，但该领域仍存在尚未满足的临床需求。故，该领域的新药研发，直至今日仍在进行当中。一些成熟靶点在继续深入开发的过程中，伴随着一些新靶点品种的诞生。这里重点介绍一些具代表性品种。

4.1 潜力 P2Y₁₂ 受体拮抗剂

虽然已有 4 个相对较成熟的 P2Y₁₂ 受体拮抗剂获批上市，但针对尚未满足的临床问题，以及庞大的市场容量，一些新型药物正在临床快速推进当中。

4.1.1 Selatogrel

该品种最初由 Actelion Ltd (爱可泰隆) 研制，后由 Idorsia Ltd 开发，全球最高研发阶段为临床 III 期，在研临床适应症为心肌梗塞、急性冠状动脉综合征、冠心病，等。

Selatogrel，是一款皮下注射给药的 P2Y₁₂ 受体拮抗剂，已完成的 2 项 II 期临床试验证实，该药可迅速、可逆抑制血小板聚集，并在 15min 内快速起效，持续 8 小时有效。由于在急性心梗发作时，急需快速使用抗栓药物，从而在更短的治疗窗内起效，故设计该品种以满足该临床需求。已进行的 2 项临床试验分别针对冠状动脉疾病和急性心梗，结果表明，89% 接受治疗的患者达到了预期的血小板聚集抑制。2021 年，该品种启动国际多中心 III 期临床，以评估自行皮下注射 selatogrel 用于治疗疑似急性心梗的疗效和安全性^[35]。



图 4-1 Selatogrel 全球临床试验进展^[36]

4.1.2 Vicagrel

该品种最初由中国药科大学发现，后由江苏威凯尔开发。据威凯尔官网介绍：维卡格雷是江苏威凯尔医药科技有限公司与中国药科大学的产学研合作项目，公司拥有该项目的完整权益和知识产权；项目研究成果已陆续发表于国内外多个核心期刊；中华医学会心血管病分会主任委员、中国医师协会心血管内科医师分会名誉会长、北部战区总医院（原沈阳军区总医院）韩雅玲院士作为项目 PI，指导临床团队完成维卡格雷 II 期等多项关键临床研究，并给予高度评价，即将在国内启动 III 期临床试验^[37]。

序号	登记号	试验状态	药物名称	适应症	试验通俗题目
1	CTR20222479	进行中 招募中	维卡格雷胶囊	急性冠状动脉综合征；近期心梗、中风或已确定的外周动脉疾病。	奥美拉唑对维卡格雷胶囊药代动力学及药效动力学影响研究
2	CTR20213177	已完成	维卡格雷胶囊	急性冠状动脉综合征；近期心梗、中风或已确定的外周动脉疾病。	一项维卡格雷胶囊和氯吡格雷片在不同CYP2C19代谢型健康受试者中开展的开放、随机、多次给药、二交叉的药代动力学/药效学研究
3	CTR20211212	已完成	维卡格雷胶囊	急性冠状动脉综合征；近期心梗、中风或已确定的外周动脉疾病。	一项在健康成年受试者中评估食物对维卡格雷胶囊药代动力学及药效动力学影响的临床试验
4	CTR20191902	已完成	维卡格雷片	预防和治疗因血小板聚集状态引起的心、脑及其它动脉的循环障碍疾病	[14C]维卡格雷人体物质平衡与生物转化临床研究
5	CTR20190342	已完成	维卡格雷胶囊	预防和治疗因血小板聚集状态引起的心、脑及其它动脉的循环障碍疾病	维卡格雷CYP2C19不同代谢型的药代动力学研究
6	CTR20180811	已完成	维卡格雷片	计划行经皮冠状动脉介入术（PCI）的冠状动脉粥样硬化性心脏病患者	维卡格雷用于拟行PCI的冠心病患者治疗的临床研究
7	CTR20160557	已完成	维卡格雷片	预防和治疗因血小板聚集状态引起的心、脑及其它动脉的循环障碍疾病	维卡格雷片多次给药的有效性和安全耐受性研究
8	CTR20160379	已完成	维卡格雷片	预防和治疗因血小板聚集状态引起的心、脑及其它动脉的循环障碍疾病	食物对维卡格雷影响和负荷剂量探索性研究
9	CTR20150346	已完成	维卡格雷片	预防和治疗因血小板聚集状态引起的心、脑及其它动脉的循环障碍疾病	维卡格雷片单剂量爬坡耐受性试验

图 4-2 维卡格雷国内临床试验登记^[38]

4.2 潜力 GPVI 拮抗剂

GPVI，一直被认为是一个潜力靶点，但直至今日尚未有品种获批上市。当前进展靠前的品种为 Glenzocimab (ACT-017)。

4.2.1 Glenzocimab

该品种的原研公司为 Acticor Biotech SAS，全球最高研发阶段临床 III 期，临床适应症为缺血性脑卒中。Glenzocimab 是一种高亲和力人源化抗体片段 (Fab)，特异性地与 GPVI 结合。在临床前研究中，ACT017 静脉注射入恒河猴体内后，可剂量相关性地抑制由胶原诱导的血小板活化，并且不会诱导血小板减少和出血。在 I 期临床试验中，ACT017 在健康受试者身上开展了药动学、药效学、安全性以及耐受性试验，结果表明该药具有良好的安全性和耐受性，能够有效抑制胶原所致血小板聚集，对血小板计数和血小板 GPVI 表达均无明显影响，此外该药对血小板的作用是迅速和特异性的，并且在 24h 内可被逆转 (NCT03803007) [39]。



图 4-3 Glenzocimab 全球临床试验进展 (部分) [40]

4.3 潜力糖蛋白 IIb/IIIa 拮抗剂

在糖蛋白 IIb/IIIa 全球研发沉寂了多年后，我国百奥泰生物制药的 batifiban 已将项目推进到临床高阶，目前已申报上市申请。

4.3.1 BAT2094

BAT2094（巴替非班，batifiban），开发公司为百奥泰生物制药股份有限公司，据公司年报（2021）公开信息介绍，BAT2094（巴替非班）目前处于国内上市申请阶段，是人工合成的血小板糖蛋白 IIb/IIIa（即“糖蛋白 IIb/IIIa”）受体拮抗剂，可特异性地结合糖蛋白 IIb/IIIa 受体，能通过阻止纤维蛋白原、Von Willebrand 因子和其它粘附配体与糖蛋白 IIb/IIIa 的结合来抑制血小板聚集。巴替非班不仅对靶点的亲和力强（即能抑制血小板聚集），还能通过抑制玻璃基蛋白（Vitronectin）受体而抑制血管平滑肌生长，从而阻止动脉血管再阻塞^[41]。

序号	登记号	试验状态	药物名称	适应症	试验通俗题目
1	CTR20191120	进行中 招募完成	巴替非班注射液	不稳定型心绞痛、非ST段抬高的急性心肌梗塞及PCI手术前后抗血栓用	巴替非班联合用药期
2	CTR20180316	已完成	巴替非班注射液	适用于急性冠脉综合征的病人预防经皮冠状动脉介入治疗术中围术期心脏缺血事件的发生	巴替非班注射液剂量-效应关系及联合用药研究方案
3	CTR20180286	已完成	巴替非班注射液	适用于急性冠脉综合征的病人预防经皮冠状动脉介入治疗术中围术期心脏缺血事件的发生	巴替非班注射液I期临床试验
4	CTR20180277	已完成	巴替非班注射液	适用于急性冠脉综合征的病人预防经皮冠状动脉介入治疗术中围术期心脏缺血事件的发生	巴替非班注射液I期临床试验
5	CTR20180276	已完成	巴替非班注射液	适用于急性冠脉综合征的病人预防经皮冠状动脉介入治疗术中围术期心脏缺血事件的发生	巴替非班注射液II期临床试验
6	CTR20130814	进行中 招募中	巴替非班注射液	适用于急性冠脉综合征的病人预防经皮冠状动脉介入治疗术中围术期心脏缺血事件的发生。	巴替非班注射液III期临床试验
7	CTR20130809	进行中 招募中	巴替非班注射液	适用于为不稳定心绞痛或无Q波急性心肌梗死、非ST段抬高的急性心肌梗死（NSTEMI）及PCI手术围术期及前后抗血栓。	巴替非班注射液III期临床试验

图 4-4 巴替非班国内临床试验登记^[42]

4.4 潜力 PAR 受体拮抗剂

人类血小板表面表达 PAR1 与 PAR4 两种受体，凝血酶能连接并切割 PAR1

或 PAR4, 暴露新的 N-末端, 后者作为一个固定配基与受体进行分子内结合, 从而激发跨膜信号转导, 引起血小板聚集、释放以及膜糖蛋白的一系列改变。

PAR1 可以被低浓度的凝血酶激活, 产生快速而短暂的信号, PAR4 激活需要比 PAR1 高 10 倍以上的凝血酶浓度, 介导产生更持久的信号形成稳固的血栓。目前正在开发的该类药物主要为快速可逆的 PAR1 受体拮抗剂以及可能对出血影响更小的 PAR4 受体拮抗剂。

4.4.1 PZ-128

开发公司为 Tufts Medical Center, 全球最高研发阶段为临床 II 期。据文献报道, PZ-128 是一种新型 PAR1 受体拮抗剂, 它的作用机制不同于传统的 PAR1 受体拮抗剂的作用方式, 该药的结构来源于靶蛋白 ICL3 和 TM6 之间的氨基酸序列, 该区域在 PAR1 与 G 蛋白之间信号转导中发挥着重要的作用。PZ-128 可迅速高效地定位于细胞膜表面, 并穿过磷脂双分子层进入细胞内, 通过模拟非活性状态下的 PAR1, 进而抑制激活状态下的 PAR1 介导的血小板聚集。

PZ-128 计划开发成为快速、可逆的抗血小板药物, 防止 PCI 相关血栓事件的发生。I 期临床试验中, 研究者招募了 31 名患有冠脉疾病或携带多种易感冠脉疾病风险因子的受试者 (NCT01806077), 结果表明, 静脉注射 PZ-128 能够显著抑制 PAR1 依赖的血小板激活, 而对其他激动剂 (如 ADP) 诱导的血小板激活无明显抑制作用, 并且不会产生明显的出血。在后续的临床试验中, PZ-128 项目计划招募高风险罹患冠心病的受试者以及进行过 PCI 的 ACS 患者开展相关研究。

Row	Saved	Status	Study Title	Conditions	Interventions	Locations
1	<input type="checkbox"/>	Completed Has Results	Safety of PZ-128 in Subjects Undergoing Non-Emergent Percutaneous Coronary Intervention	<ul style="list-style-type: none"> Arterial Occlusive Diseases Coronary Artery Disease Coronary Disease (and 5 more...) 	<ul style="list-style-type: none"> Drug: PZ-128 Drug: Placebo 	<ul style="list-style-type: none"> Tufts Medical Center Boston, Massachusetts, United States UMass Memorial Medical Center Worcester, Massachusetts, United States Inova Heart and Vascular Institute, Inova Fairfax Hospital Falls Church, Virginia, United States
2	<input type="checkbox"/>	Completed	Safety Study of PZ-128 in Subjects With Multiple Coronary Artery Disease Risk Factors	<ul style="list-style-type: none"> Vascular Disease Coronary Artery Disease Risk Factors Multiple 	<ul style="list-style-type: none"> Drug: PZ-128 	<ul style="list-style-type: none"> Sinai Hospital of Baltimore (Sinai Center for Thrombosis Research) Baltimore, Maryland, United States

图 4-5 PZ-128 全球临床试验登记信息^[43]

4.4.2 BMS-986120、BMS-986141

开发公司均为百时美施贵宝，最高临床阶段为临床 II 期；百时美施贵宝是最早布局 PAR4 拮抗剂的公司之一，且已在该靶点投入较多。

BMS-986120，是一种潜在可逆 PAR4 特异性小分子拮抗剂，能够抑制 γ -凝血酶或 PAR4 活性肽诱导的血小板激活。在一项食蟹猴动脉血栓模型中，BMS-986120 的抗血栓形成作用与氯吡格雷相当，同时它的出血风险更小。在 I 期临床试验中，口服 BMS-986120 的生物半衰期为 4h，它可选择性地抑制 PAR4 介导的血小板活化，显著降低血栓的形成，药效作用与阿司匹林或氯吡格雷接近，受试者均未出现自发性的出血（NCT02439190）。

Row	Saved	Status	Study Title	Conditions	Interventions	Locations
1	<input type="checkbox"/>	Completed	Multiple Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of BMS-986120 in Healthy Subjects and the Effects of Co-Administration of Midazolam and BMS-986120	<ul style="list-style-type: none"> Healthy Adult Volunteers 	<ul style="list-style-type: none"> Drug: BMS-986120 Drug: Placebo Drug: Midazolam 	<ul style="list-style-type: none"> Ppd Development, Lp Austin, Texas, United States
2	<input type="checkbox"/>	Completed	CV004-007 Thrombosis Chamber Study	<ul style="list-style-type: none"> Thrombosis 	<ul style="list-style-type: none"> Drug: BMS-986120 Drug: Aspirin Drug: Clopidogrel 	<ul style="list-style-type: none"> Local Institution Edinburgh, Scotland, United Kingdom

图 4-6 BMS-986120 全球临床试验登记信息^[44]

BMS-986141 是一种比 BMS-986120 更具潜力的小分子拮抗剂，I 期临床

试验已完成 (NCT02341638)。在 II 期临床试验中, 主要临床终点为: 与安慰剂组比较, 对于近期患有卒中或 TIA 的患者, BMS-986141 能否够降低卒中复发的风险, 所有受试者在接受 BMS-986141 治疗的同时服用阿司匹林^[45]。不过, 目前上述的 2 个品种的推进速度并不是很快, 靶点成药性和品种成药性须进一步客观评价。

适应症	药物发现	临床前	临床申请	临床1期	临床2期	临床3期
血栓形成					  	
血管疾病						
脑卒中						

图 4-7 BMS-986141 全球临床试验进展^[46]

总结

血栓,作为心血管疾病的重要诱因,是科学工作者重点研究的方向;血小板,凭借其在血栓形成过程中的重要角色,成为了抗栓药物开发的主阵地。基于此,人们对血小板的生理功能及相关机制已具备较好的了解和认识。

基于血小板在血栓领域的重要功能,抗血小板药物的开发获得了众多研究机构的青睐,诞生了多个重磅炸弹药物,满足了很大程度上的真正的临床需求。且当下,很多品种仍有极高的市场表现,成为了医院和家庭中的必备药物。

但即使如此,在抗血小板-抗栓的过程中,仍存在客观的临床需求,如一直存在的出血问题等...故,科学工作者仍需对现有药物进行临床研究,同时对新靶点、新的创新药进行发现和探索。令人欣慰的是,很多品种已在进行积极的临床开发推进,未来势必还会有更多的抗血小板药物获批上市,来补强现有抗血栓药物管线,而这一过程中,利润自然会随之而来,从而实现真正的双赢,体现真正的价值。

参考文献

1. 《抗血栓治疗-新药与治疗策略》-科学出版社
2. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2016 DOI: 10.1111/jth.13302
3. 氯吡格雷/阿司匹林单片复方制剂抗血小板治疗中国专家共识. 2021
4. 《中国心血管健康与疾病报告2019》
5. <https://baike.baidu.com/item/%E8%A1%80%E5%B0%8F%E6%9D%BF/94148?fr=aladdin>
6. *Blood Reviews*. 2019. doi.org/10.1016/j.blre.2019.05.007
7. *Drug Discovery Today*. 2021.
<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.04.023>
8. 中国抗血栓药物相关出血诊疗规范专家共识. 2022
9. 抗血小板治疗中国专家共识. 2013
10. 短暂性脑缺血发作与轻型卒中抗血小板治疗中国专家共识. 2014
11. 急性冠状动脉综合征特殊人群抗血小板治疗中国专家建议. 2018
12. 急性冠状动脉综合征非血运重建患者抗血小板治疗中国专家共识. 2018
13. 急性冠脉综合征急诊快速诊治指南. 2019
14. 常用口服抗血小板药物不耐受及低反应性人群诊疗专家共识. 2021
15. 冠心病双联抗血小板治疗中国专家共识. 2021
16. 氯吡格雷/阿司匹林单片复方制剂抗血小板治疗中国专家共识. 2021
17. 中国抗血栓药物相关出血诊疗规范专家共识. 2022
18. *Drug Discovery Today*. 2021. doi.org/10.1016/j.drudis.2021.04.023
19. 抗血小板药物研究进展及新靶点药物的发现. CNKI

20. 经久不衰的阿司匹林. 2015. 药学进展
21. 幸运发现的生物前体药物抗血栓的氯吡格雷. 2022. 郭宗儒
22. 2021冠心病双联抗血小板治疗中国专家共识
23. <https://synapse.zhahuiya.com/drug/1841b51d4b3649ed86c3615eb21765ce>
24. 新型噻吩吡啶类抗血小板药-普拉格雷. 2013. 药学研究
25. 从ATP到替格瑞洛的结构演化轨迹. 2016. 郭宗儒
26. 2021冠心病双联抗血小板治疗中国专家共识
27. 新型抗血小板药坎格雷洛的国外研究现状. 2021. 实用药物与临床 2021
28. <https://synapse.zhahuiya.com/drug/6b23231fd627452d87637864e0460604>
29. <https://synapse.zhahuiya.com/drug/0265f5f529db45b985cc1f334ba4f75d>
30. <https://synapse.zhahuiya.com/drug/e8721148d50f46c596fb5e82cf492478>
31. 替罗非班在动脉粥样硬化性脑血管疾病中的临床应用专家共识. 2019
32. 新型血小板抑制剂-西洛他唑药理及临床应用进展. CNKI
33. 基于天然产物首创的凝血酶受体拮抗剂沃拉帕沙. CNKI
34. <https://synapse.zhahuiya.com/drug/fae0632dba2043489165b135334eb871>
35. <http://www.vcarepharmatech.com/>
36. <https://synapse.zhahuiya.com/drug/c13358c62af2489e864aec723f64>

2d3d

37. https://www.sohu.com/a/286156781_282570

38. <http://www.chinadrugtrials.org.cn/clinicaltrials.searchlist.dhtml>

39. <https://synapse.zhihuiya.com/drug/986f7724cf50452ba0b1d17091d>

d6b1b

40. 抗血小板药物研究进展及新靶点药物的发现.CNKI

41. <https://www.bio-thera.com/>

42. <http://www.chinadrugtrials.org.cn/clinicaltrials.searchlist.dhtml>

43. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=PZ-128&term=&cntry=&state=&city=&dist=>

44. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=BMS-986120&term=&cntry=&state=&city=&dist=>

45. 抗血小板药物研究进展及新靶点药物的发现.CNKI

46. <https://synapse.zhihuiya.com/drug/f135a9d7901b455fb26cfd6df0ad>

6299

报告制作

智慧芽生物医药部门

联系我们

邮箱: wangdongzhi@patsnap.com

微信: 扫码添加

