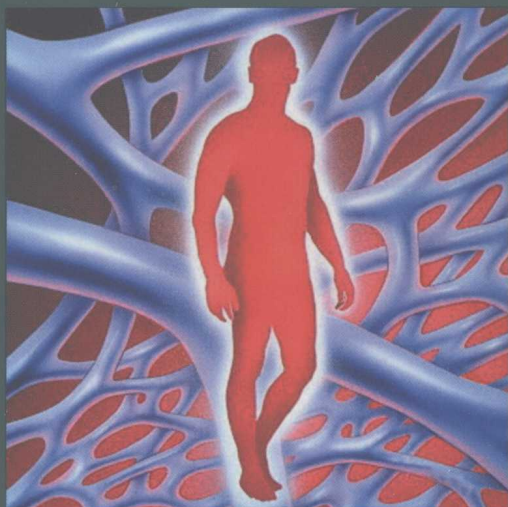


血栓和栓塞防治

XUESHUAN HE
SHUANSAI FANGZHI
PEIXUN JIAOCHENG

培训教程



► 主编 胡大一 孙艺红

 人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

◆ ◆ ◆

血栓和栓塞防治 培训教程

XUESHUAN HE SHUANSI FANGZHI
PEIXUN JIAOCHENG

◆ ◆ ◆

主 编 胡大一 孙艺红



人 民 军 医 出 版 社

People's Military Medical Press

北 京

图书在版编目(CIP)数据

血栓和栓塞防治培训教程/胡大一,孙艺红主编. —北京:人民
军医出版社,2007.10

ISBN 978-7-5091-1260-1

I. 血… II. ①胡…②孙… III. 血栓栓塞—防治—技术培
训—教材 IV. R543

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 037359 号

策划编辑:路弘
秦素利 文字编辑:路弘 责任审读:余满松

出版人:齐学进

出版发行:人民军医出版社 经销:新华书店

通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱 邮编:100036

质量反馈电话:(010)51927270;(010)51927283

邮购电话:(010)51927252

策划编辑电话:(010)51927300-8032

网址:www.pmmp.com.cn

印刷:京南印刷厂 装订:桃园装订有限公司

开本:850mm×1168mm 1/32

印张:7.5 字数:184千字

版、印次:2007年10月第1版第1次印刷

印数:0001~4000

定价:25.00元

版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

单 学 会 委 员

内 容 提 要

血栓栓塞性疾病发病率逐年增高,并且涉及心血管内科和外科、普通外科、肿瘤科、血液科、妇产科、儿科、骨外科等学科,使得血栓和栓塞防治面临巨大挑战。本书由国内心血管等专业的著名专家以继续医学教育教材的形式编写。内容包括抗栓和溶栓治疗概况、抗血栓药临床规范应用、各种血栓栓塞预防、诊断和治疗策略等专题讲座。内容权威科学,证据可靠,回答了血栓栓塞防治领域很多令人疑惑的问题,为建立多学科合作的血栓栓塞防治体系提供依据。适合心血管内、外科医师阅读。

编委会名单

主 编 胡大一 北京大学人民医院

孙艺红 北京大学人民医院

编 委 (以编写章节为序)

胡大一 北京大学人民医院心脏中心

李家增 中国医学科学院血液学研究所

孙艺红 北京大学人民医院心脏中心

董国祥 北京大学第三医院血管外科

杜 昕 首都医科大学附属北京安贞医院心内科

马长生 首都医科大学附属北京安贞医院心内科

贺立群 首都医科大学附属北京安贞医院心内科

吴 彦 北京大学人民医院心脏中心

陈韵岱 首都医科大学附属北京安贞医院心内科

田 峰 首都医科大学附属北京安贞医院心内科

程克斌 同济大学附属同济医院心内科

王乐民 同济大学附属同济医院心内科

管 珩 中国医学科学院北京协和医院心内科

严晓伟 中国医学科学院北京协和医院心内科

杨媛华 首都医科大学附属北京朝阳医院

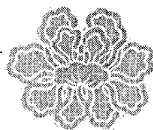
北京呼吸疾病研究所

前 言

心脑血管疾病是全世界第一位的死亡原因,而心脑血管疾病的共同病理基础就是动脉粥样硬化血栓栓塞。此外,静脉血栓栓塞性疾病涉及临床各专业和科室。血栓性疾病和抗栓治疗均为目前研究的热点。近年来,血栓栓塞的基础理论发生了很大变化,新型抗栓药物的研发也如火如荼。抗栓治疗领域发展迅速,抗凝和抗血小板治疗的循证医学证据不断积累。在临床中除了动脉血栓栓塞外,静脉血栓栓塞尤其是高致死率的肺栓塞得到了广泛的重视。但抗栓治疗还存在很多不规范和甚至不明确的问题。为此,我们选择了临床中最常见的血栓性疾病及抗栓药物治疗中的热点问题。例如,急性冠脉综合征的抗血栓治疗;新型抗凝药物与传统抗凝药物的优缺点和应用注意事项;华法林的规范化应用和检测;不同科室静脉血栓栓塞的预防;肺栓塞治疗策略的选择;外周血管疾病的抗栓治疗;如何正确理解抗血小板药物的抵抗等。这些都是临床医生在常规医疗工作中经常碰到的问题。我们特别邀请了国内相关领域的知名专家,本着以循证医学为基础的原则,对上述问题进行了深入阐述。当然,血栓领域的很多问题还没有定论,希望本书能够成为医生了解抗血栓领域最新进展的工具。

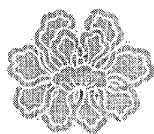
编 者

2007年9月

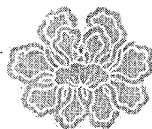


目 录

第 1 章 抗栓和溶栓治疗的概况	(1)
第一节 静脉血栓栓塞(VTE)的预防	(1)
第二节 深静脉血栓(DVT)的治疗	(5)
一、急性下肢 DVT 的初始治疗	(5)
二、急性下肢 DVT 的长期治疗	(7)
第三节 肺栓塞(PE)的治疗	(8)
一、急性 PE 初始治疗	(8)
二、急性 PE 的长期治疗	(10)
第四节 冠心病的溶栓和抗栓治疗	(10)
第五节 心房颤动血栓栓塞的预防	(12)
第 2 章 抗血栓药物临床应用相关问题	(14)
第一节 溶血栓药	(14)
第二节 抗血小板药	(17)
第三节 抗凝血药	(20)
第 3 章 普通肝素和低分子肝素的规范应用及事项	(23)
第一节 普通肝素	(23)
一、肝素的历史	(23)
二、肝素的结构和作用机制	(24)
三、肝素的药动学	(25)
四、肝素的初始剂量	(26)



五、肝素的监测	(27)
六、肝素抵抗	(29)
七、肝素的局限性	(29)
八、逆转肝素的抗凝作用	(30)
第二节 低分子肝素	(31)
一、历史背景	(31)
二、低分子肝素结构和作用机制	(32)
三、低分子肝素药动学	(33)
四、低分子肝素监测抗凝效果	(33)
五、特殊情况下的剂量和监测	(34)
六、逆转低分子肝素的抗血栓作用	(36)
第三节 肝素诱导的血小板减少症	(37)
第4章 阿司匹林应用的要点问题	(39)
一、阿司匹林的发展	(39)
二、阿司匹林的作用	(40)
三、阿司匹林抗血小板的机制	(40)
四、阿司匹林药动学	(41)
五、阿司匹林在各种动脉疾病中的作用	(41)
六、如何减少阿司匹林的不良反应	(42)
七、影响阿司匹林的药物	(43)
八、其他抗血小板药物	(43)
九、何时停用阿司匹林	(44)
十、阿司匹林抵抗	(44)
第5章 华法林的临床应用	(46)
第一节 华法林的药理学作用	(47)
第二节 华法林应用过程中存在的问题	(51)



一、合适的治疗范围	(51)
二、华法林的起始与监测	(53)
三、华法林剂量调整	(54)
四、华法林过量和出血时的处理	(55)
五、出血并发症的预防	(56)
六、华法林与阿司匹林合用的问题	(56)
第三节 华法林应用的适应证评价	(57)
第四节 如何提高华法林治疗中的有效性和安全性	(59)
第 6 章 非 ST 段抬高急性冠脉综合征的抗栓治疗	(63)
第一节 抗血小板治疗	(64)
一、阿司匹林	(64)
二、ADP 受体拮抗药	(65)
三、血小板糖蛋白(glycoprotein,GP) II b/ III a 受体 抑制药	(67)
第二节 抗凝治疗	(69)
一、未分离肝素(UFH)	(69)
二、低分子量肝素(low molecular weight heparin, LMWH)	(70)
三、直接凝血酶抑制药	(71)
四、Xa 因子抑制药	(73)
第三节 NSTE-ACS 抗栓治疗总结	(73)
一、抗血小板治疗	(73)
二、抗凝治疗	(74)
第 7 章 ST 段抬高急性心肌梗死(STEMI)的溶栓和 抗血栓治疗	(76)
第一节 再灌注治疗的一般概念	(76)



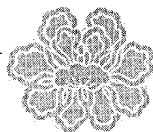
第二节 再灌注治疗方法的选择	(77)
一、症状发作后的时间	(78)
二、STEMI 的危险性	(78)
三、出血的危险性	(79)
四、转运到 PCI 技术熟练导管室所需要的时间	(79)
五、STEMI 患者再灌注方法的选择	(81)
第三节 STEMI 患者入院前溶栓治疗	(81)
第四节 STEMI 的药物溶栓治疗	(82)
一、适应证	(82)
二、禁忌证和注意事项	(84)
三、并发症(神经系统或其他并发症)	(86)
四、不同溶栓药物的比较	(87)
五、溶栓药物与糖蛋白 II b/III a 拮抗药联合使用	(88)
第五节 再灌注治疗的评估	(89)
第六节 溶栓治疗的辅助抗凝治疗	(90)
一、抗凝血酶辅助治疗	(91)
二、抗血小板治疗	(96)
第七节 其他情况的抗栓治疗	(97)
一、住院期间的抗血栓治疗	(97)
二、STEMI 后冠状动脉旁路移植术与抗血小板治疗	(98)
三、二级预防中的抗血小板治疗	(98)
第 8 章 PCI 围手术期抗栓问题	(100)
第一节 发生血栓的机制	(100)
第二节 围手术期血栓的流行病学及意义	(102)
第三节 药物抗栓指南及循证依据	(104)



一、抗血小板药物	(104)
二、抗凝药物	(105)
第四节 PCI 围手术期的抗栓治疗方案	(106)
第五节 临床存在问题的思考	(110)
一、阿司匹林的临床问题	(110)
二、氯吡格雷的临床问题	(111)
三、抗血小板药物的替代治疗	(113)
四、II b/III a 受体拮抗药	(114)
五、肝素和(或)低分子肝素的临床问题	(115)
六、抗血小板及抗凝药物治疗的监测	(117)
七、血栓相关器械的临床问题	(118)
第六节 血栓的处理	(118)
第 9 章 糖尿病外周血管病变	(120)
一、DAO 的临床表现	(120)
二、DAO 的发病机制	(121)
三、DAO 的治疗	(122)
第 10 章 静脉血栓栓塞症的诊断策略	(125)
第一节 VTE 的临床评估	(125)
第二节 VTE 的辅助检查	(128)
第三节 VTE 诊断策略	(135)
第 11 章 肺栓塞治疗策略	(140)
第一节 抗凝治疗	(141)
第二节 溶栓治疗	(143)
第三节 溶栓治疗存在的问题	(149)
第 12 章 外科围手术期静脉血栓预防	(151)



第一节 DVT 的发病率的增加	(151)
第二节 围手术期与静脉血栓	(153)
第三节 围手术期 DVT 的诊断	(154)
一、围手术期 DVT 诊断难点	(154)
二、重视 DVT 预防	(155)
第四节 ACCP 对 DVT 预防的指南	(156)
第 13 章 内科住院病人静脉血栓栓塞的预防	(160)
一、概况	(160)
二、流行病学	(161)
三、急性内科疾病住院患者的危险分层	(161)
四、预防策略和药物	(162)
五、特殊疾病 VTE 的预防	(166)
六、临床实践中的问题和建议	(172)
第 14 章 慢性心力衰竭合并血栓栓塞性疾病的防治	(174)
一、心衰患者血栓栓塞疾病的流行病学	(174)
二、发病机制和病理生理	(175)
三、心力衰竭患者血栓栓塞防治的临床研究	(176)
四、心力衰竭患者血栓栓塞防治中的几点问题	(178)
五、临床指南对心衰患者抗凝治疗的推荐	(181)
六、总结	(182)
第 15 章 正确认识阿司匹林抵抗	(183)
一、阿司匹林“抵抗”的临床证据	(183)
二、阿司匹林“抵抗”的定义	(183)
三、阿司匹林“抵抗”的机制	(184)
四、临床对策	(185)



五、小结	(186)
第 16 章 慢性心房颤动抗凝治疗和监测的实际应用	(187)
一、心房颤动如何选择抗凝适应证	(187)
二、华法林的剂量与监测及药物相互作用	(189)
三、冠心病合并房颤如何长期抗栓治疗	(190)
第 17 章 COPD 病人静脉血栓的防治	(194)
一、COPD 患者静脉血栓发生的流行病学简介	(194)
二、COPD 发生静脉血栓的易患因素	(195)
三、COPD 患者发生静脉血栓的临床表现	(195)
四、COPD 患者静脉血栓的诊断	(196)
五、COPD 患者 VTE 的治疗及预防	(197)
第 18 章 DES 时代如何强化抗血小板治疗	(201)
一、双重抗血小板治疗预防缺血性心脏事件和支架内 血栓	(202)
二、过早停用噻吩吡啶类药物与支架血栓形成	(204)
三、非心脏手术后的支架血栓形成	(205)
四、过早停用噻吩吡啶类药物的相关因素	(205)
五、总结与推荐	(207)
第 19 章 急性心肌梗死的溶栓及辅助抗栓治疗	(209)
一、溶栓药物的分类	(209)
二、溶栓治疗	(211)
三、抗凝治疗	(215)
四、小结	(216)
参考文献	(217)
英文名词缩写索引	(223)

第 1 章

抗栓和溶栓治疗的概况

血栓形成或栓塞是导致心、脑和外周血管事件的最关键环节,是致死和致残的直接原因。目前,我们正面临血栓栓塞性疾病的巨大挑战。美国心脏病学会 2004 年初发布的最新统计学资料表明,动脉粥样硬化仍为美国的头号杀手。静脉血栓栓塞性疾病和心房颤动的患病率逐年增高,将带来巨大的卫生和经济负担。但目前国内对血栓栓塞性疾病的诊治存在不规范、不合理的地方,如对动脉和静脉血栓栓塞的基础理论知识欠缺,不同性质血栓选择不同的药物以及用药方法不规范或无选择的大量实施导管、滤器等有创治疗手段。因此,迫切需要应用科学的指南来规范医疗行为。本章将结合美国胸科医师学会(ACCP)最新的抗栓和溶栓指南,针对国内目前存在的问题,讨论静脉、动脉和心房颤动血栓栓塞预防的重要进展。

第一节 静脉血栓栓塞(VTE)的预防

一例静脉血栓栓塞患者的直接住院治疗费用相当于一例心肌梗死或卒中患者的直接住院治疗费用,一例深静脉血栓附加的长期医疗保健费用多于初期费用的 75%。血栓栓塞性疾病一旦发生,后果严重,VTE 的干预策略应该重在预防,而有效的预防依赖于医生对疾病的高度认知和危险人群的识别和预防性抗凝治疗。

静脉血栓栓塞预防涉及的领域越来越广,增加了血管外科、腔镜手术、膝关节术等相关的内容。除了传统的抗凝药物维生素K拮抗药(VKA)、未分离肝素(UFH)和低分子肝素(LMWH)外,新型抗凝药物不断涌现,如戊糖(磺达肝癸钠 fondaparinux)和直接凝血酶抑制药(melagatran/ximelagatran)。已经不再使用或适应证范围缩小的治疗有:阿司匹林、调整剂量普通肝素、达那肝素(danaparoid)、重组水蛭素、右旋糖酐。新增建议对VTE治疗的方法和治疗的疗程更加明确,对治疗的负面建议更加明确,如:不推荐单独使用阿司匹林用于任何患者群体VTE的预防(证据级别:1A)。

一般建议在患者出院时即应停止使用预防性抗凝治疗,但这些患者中确实有一部分出院后发生无症状性深部静脉血栓形成(DVT)。例如患者在住院期间接受LMWH预防1~2周,有15%~20%的全髋关节置换术(THR)患者出院时经静脉造影发现存在DVT。有证据表明THR术后凝血过程的激活至少持续4周,发生VTE的危险可持续到THR术后3个月以上。因此,目前预防性抗凝治疗的疗程的总体趋势是倾向于延长。接受髋关节置换或髋部骨折手术的患者,建议延长给药时间至术后28~35d(证据级别:1A)。创伤、脊柱损伤、烧伤患者持续进行血栓预防直至出院,包括住院康复期(证据级别:1C+)。活动能力明显丧失的患者,建议出院后继续应用LMWH或一种VKA[目标国际标准化比率(INR)2.5,范围2.0~3.0]预防血栓(证据级别:2C)。普通外科手术术后1~2周内发生DVT的危险最高,但VTE并发症包括致死性PE可在较晚时间发生,出院后继续使用LMWH 2~3周可以减少肿瘤术后患者无症状DVT的发病率。如某些高危普外科患者,包括大型癌症手术的患者,推荐出院后应用LMWH预防性抗凝(证据级别:2A)。接受大型妇科手术的患者也建议应用预防性抗凝直至出院(证据级别:1C)。对于极高危患者,包括行癌症手术、年龄>60岁或既往有VTE史者,建议出院后继续预防血栓持续2~4周(证据级别:2C)。

预防血栓的机械方法包括:逐级加压弹力袜(GCS)、间断气囊压迫(IPC)装置和下肢静脉泵(VFP),这些方法可增加静脉血流和(或)减少下肢静脉淤血,机械方法可减少部分患者发生DVT的危险,但相关的研究远少于抗凝药物,其疗效也逊于抗凝药物。没有一种机械方法被证实能减少死亡或PE的危险。所有机械方法的患者依从性均较差,在临床实践中不可能像在试验中那样正规使用。其最大优势在于没有出血并发症,因此主要用于高出血危险的患者(证据级别:1C+),或作为抗凝为基础的预防治疗的辅助(证据级别:2A)。应用机械性预防方法时,为保证正确的使用和最佳的依从性,应采取谨慎的态度。例如,普通外科手术中危和高危患者,应该以UFH和LMWH为主,危险程度越高剂量越大,不再推荐常规应用间断气囊压迫和分级加压弹力袜。

预防性抗凝的适应证扩展,过去20年腔镜技术的广泛应用对外科疾病的诊断和治疗产生了深远的影响。然而在有关腹腔镜手术导致血栓栓塞并发症方面仍存在相当多的争议。腹腔镜胆囊切除术可轻度激活凝血系统,同时也激活纤溶系统。除积极活动外,建议无需常规进行预防性抗栓治疗(证据级别:1A+)。接受腹腔镜操作并与其他血栓栓塞危险因素的患者,建议采用下列一种或多种血栓预防措施:低剂量UFH、LMWH、IPC或GCS(证据级别:1C+)。接受妇科腹腔镜操作并与其他VTE危险因素的患者,建议采取下列一种或多种措施预防血栓:低剂量UFH、LMWH、IPC或GCS(证据级别:均为1C)。膝关节镜:除早期活动外,建议临床医生无需采取常规血栓预防措施(证据级别:2B)。接受膝关节镜手术的高危患者,如预先前存在VTE危险因素、手术过程较长或手术较复杂,建议采用LMWH预防血栓(证据级别:2B)。

长途旅行:回顾性研究发现4%~20%的患者发生VTE前数周有旅行史,VTE危险在长途飞机旅行后2周内增加。旅行相关性肺栓塞(PE)和DVT的发病率似乎与空中飞行的距离有关。

对长途旅行者(如,飞行时间 $>6\text{h}$)建议采取下述一般措施:避免下肢或腰部衣服过紧;避免脱水,并经常进行腓肠肌伸缩(证据级别:1C)。若患者静脉血栓形成的危险增加而需进行积极预防,建议使用合适的膝下型 GCS,踝部压力 $15\sim 30\text{mmHg}$ (证据级别:2B),或在起飞前预防性注射一剂 LMWH(证据级别:2B)。

重症监护:大多数危重患者具有 VTE 的多重危险因素。进入重症监护室(ICU)之前已经存在的危险因素包括:近期手术、外伤、脓毒症、恶性肿瘤、制动、卒中、高龄、心或肺功能衰竭、VTE 病史以及怀孕等。其他致栓性危险因素可能在 ICU 期间获得,包括:制动、药物导致的瘫痪或镇静、中心静脉置管、外科处置、脓毒症、机械通气、心力衰竭、肾透析以及内源性抗凝物质的耗竭等。进入重症监护病房时,建议评估所有患者的 VTE 风险。相应的,大多数患者应该接受血栓预防治疗(证据级别:1A)。对于出血风险较高的患者,建议采取机械性预防措施,如 GCS 和(或)IPC,直到出血风险降低(证据级别:1C+)。对于有中度 VTE 危险的患者(如,合并内科疾病或术后患者),建议使用低剂量 UFH 或 LMWH 进行预防(证据级别:1A)。对于高危患者,例如大创伤或骨科手术后患者,建议使用 LMWH 预防性抗凝(证据级别:1A)。

新型抗凝药物:Fondaparinux 是一种人工合成的戊糖,能选择性地抑制凝血因子 Xa。在血浆中 Fondaparinux 与抗凝血酶结合,不与其他血浆蛋白结合,皮下注射后具有极好的生物利用度,而且血浆半衰期大约为 17h ,故 Fondaparinux 可以每日 1 次皮下给药。该药以原形分泌于尿中。因此,在肾功能不全的患者需要调整剂量。Fondaparinux 不与血小板或血小板因子 IV(PF_4)结合,无肝素诱导的血小板减少症。Fondaparinux 已经在静脉血栓栓塞预防和治理以及治理动脉血栓形成进行临床评价。

已有 2 项大规模临床研究证实使用 Fondaparinux 能有效预防全髋关节置换(THR)患者发生 DVT。择期髋关节成形术和择期膝关节成形术中,除了传统的 LWMH 和 VKA 外,也增加了