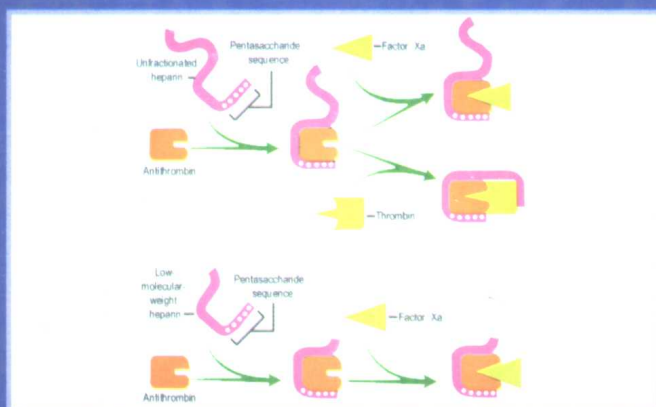


肝素临床应用

主 编 黄寿吾 王鸿利



**GANSU LINCHUANG
YINGYONG**

河南医科大学出版社

肝 素 临 床 应 用

主 编	黄寿吾	王鸿利
副主编	于金德	李惜光
	张敏州	李秋明
审 阅	张天民	李家增

河南医科大学出版社

·郑 州·

图书在版编目(CIP)数据

肝素临床应用/黄寿吾,王鸿利主编.—郑州:河南医科大学出版社,1999

ISBN 7-81048-344-7

I.肝… II.①黄…②王… III.肝素-临床应用 IV.
R973

中国版本图书馆 CIP 数据核字(99)第 32833 号

河南医科大学出版社出版发行

郑州市大学路 40 号

邮政编码 450052 电话 (0371)6988300

河南医版激光照排中心照排

郑州市毛庄印刷厂印刷

开本 850×1108 1/32 印张 10.125 字数 261 千字

1999 年 8 月第 1 版 1999 年 8 月第 1 次印刷

印数 1~3150 册 定价:24.00 元

前 言

肝素作为抗凝剂用于临床,已有 60 年的历史,目前仍然是最有效、最常用的抗凝剂。纵观 80 多年的基础研究成果和 60 年的临床实践,对肝素的分子结构、构-效关系和抗凝机制均已阐明,并证明肝素还具有广泛的非抗凝方面的生物活性和药理作用,为肝素临床应用开辟了广阔的前景。

当今世界正处在知识爆炸的时代,新的理论、新的知识不断涌现,同样,肝素的研究,从基础到临床也是硕果累累,观念不断更新。目前研究工作者们正关注肝素在非抗凝方面的生物活性的研究,如肝素对多肽生长因子的作用是跨膜信号转导系统不可缺少的机制,促进 NO 产生等,对创伤的修复具有重要作用,可望开辟肝素的新用途。本书对这方面的研究进展作了较详细的论述,为读者了解肝素提供新的思路。

本书以临床工作者为主要对象,系统而全面地论述了有关肝素的最新研究成果。在药理作用一章中讨论了抗凝和抗血栓机制,还综合分析了非抗凝方面的生物活性,虽然有的作用机制尚未完全阐明,有的尚有争议,但多数研究报告的结论是肯定的。同时对肝素在临床各个领域中的研究成果加以介绍和分析,为临床医生提供有益的经验。

肝素的最大缺点是不能口服和有引起出血的副作用,临床应用中需要实验室监测,给临床应用带来了很大的不便。与先进国家相比,我国的肝素用量还很低,据有关方面统计,我国肝素的年产量占世界总产量 20% 以上,但 95% 以上出口,究其原因害怕出血副作用。然而据文献报道,出血副作用发生率为 0~33%,亦

即使用得当,可以不发生出血。因此要求临床医生熟谙肝素临床应用有关知识,这也是编写本书的初衷。本书还着重介绍了小剂量皮下注射疗法和肺内给药疗法,大多数研究报告认为抗血栓作用是肯定的,而且不需要实验室监测,因此颇受临床工作者的欢迎。

肝素的剂量是以其抗凝活性表示,1943年WHO规定:肝素1 mg = 130 单位(U)。随着生产工艺的提高,1 mg 的肝素所含单位不断增加,而且由于各厂家产品质量不同,所含单位亦稍有差异,我国药典(1995)规定,肝素1 mg 不得少于150 U。因此,本书都采用U表示剂量,个别之处仍按原作者习惯以mg表示,从作者报告的年代分析,1 mg = 125 ~ 140 U,读者可据此加以推算。

低分子肝素作为新一代抗血栓剂,在国外已有10多个产品问世,国内正在开发中,本书对其药理作用、药动学和临床应用作了较全面的介绍,为国内临床工作者应用这一新的抗血栓剂提供重要参考资料。

本书作者虽系对肝素临床应用有着较丰富经验的医生,但由于我们的水平有限,错误之处在所难免,请读者不吝指正。在本书编辑和出版过程中,承蒙山东医科大学张天民教授和中国医学科学院血液学研究所李家增教授给予审校,并得到北京中勤世帝科学仪器有限公司、太阳科学技术有限公司、云南生化制药有限公司、杭州赛诺菲民生制药有限公司、山东生化药品公司、天津市生化制药厂、徐州万邦生化制药有限公司的大力赞助,谨此深表谢意。

黄寿吾 王鸿利

1999.7

编写人员(按本书章节先后为序)

- 黄寿吾 洛阳医学高等专科学校附属医院 教授 主任医师
E-mail: huangsw@public2.lyptt.ha.cn
- 王鸿利 上海第二医科大学附属瑞金医院,上海血液学研究所 教授
主任医师
- 钟佛锦 空军南京医院 教授 主任医师
- 熊立凡 上海第二医科大学附属瑞金医院 副教授
- 陈元仲 福建医科大学附属协和医院,福建省血液病研究所 教授
- 胡翊群 上海第二医科大学附属瑞金医院 副教授
- 于金德 上海第二医科大学附属瑞金医院 教授 主任医师
- 张敏州 广州中医药大学附属二院心血管内科 副教授 主任医师
- 李珏 中山医科大学孙逸仙纪念医院 副教授 副主任医师
- 汪关煜 上海第二医科大学附属瑞金医院 教授 主任医师
- 董德长 上海第二医科大学附属瑞金医院 教授 主任医师
- 周礼荣 上海市吴淞中心医院显微外科中心 教授 主任医师
- 任有成 河南省显微外科研究所 主任医师
- 余蕙兰 南京市儿童医院 副教授 副主任医师
- 崔德贤 洛阳医学高等专科学校附属医院 副教授 副主任医师
- 张振钧 上海医科大学妇产科医院 教授 主任医师
- 武庆斌 苏州医学院附属儿童医院 副主任医师
- 李秋明 河南医科大学第一附属医院眼科 副教授 副主任医师
- 王学峰 上海第二医科大学附属瑞金医院 副教授 副主任医师
- 李惜光 云南生化制药有限公司 总工程师

内容提要

本书论述了肝素及低分子肝素的药理作用和临床应用方面的最新研究成果,并着重介绍其在临床各个领域应用中所取得的经验,可作为临床工作者开展抗凝、抗血栓及溶栓疗法的借鉴和指南。

目 录

1 历史的回顾.....	黄寿吾(1)
肝素的发现与命名	(1)
肝素来源的确定	(1)
从磷脂体到多糖体	(2)
肝素的分子结构	(3)
构效关系的阐明	(3)
作为治疗药物进入临床	(4)
2 肝素的药理作用.....	黄寿吾(6)
抗凝血作用	(6)
抗血栓作用	(16)
非抗凝方面的药理作用和生物学活性	(21)
降血脂作用	(21)
抗补体作用	(22)
抗炎、抗过敏作用	(24)
抗动脉粥样硬化	(25)
降低气道阻力	(28)
利尿作用	(28)
对多肽生长因子的作用	(29)
降血压作用	(31)
抗肿瘤作用	(34)
抗 HIV 作用	(35)
3 肝素的临床应用	黄寿吾,钟佛锦(43)
药动学	(44)
给药途径	(46)

静脉注射	(47)
皮下注射	(48)
肺内给药	(49)
透皮给药	(51)
制剂和剂量的选择	(53)
肝素钠和肝素钙	(53)
LMWH	(55)
类肝素制剂	(56)
药物相互作用	(56)
禁忌证	(57)
疗程	(57)
副作用及防治	(58)
出血	(59)
血小板减少症	(61)
骨质疏松症	(63)
其他	(64)
4 肝素临床应用中的实验室监测问题	王鸿利(69)
活化部分凝血活酶时间	(69)
活化凝血时间	(70)
凝血酶时间	(71)
凝血酶钙化凝固时间	(72)
血浆游离肝素定量测定(发色底物法)	(73)
肝素 - AT III 复合物测定	(76)
凝血酶 - 抗凝血酶复合物(TAT)测定	(78)
血栓弹力计检查	(80)
肝素相关血小板减少性试验	(82)
肝素实验室监测的评价	(85)
5 肝素临床应用中的血液学基础知识	王鸿利(89)

血液凝固机制及其调节机制	(89)
血液凝固机制	(89)
凝血蛋白	(89)
内源性凝血途径	(94)
外源性凝血途径	(98)
共同性凝血途径	(100)
凝血机制的调节	(105)
高凝状态的识别	(114)
高凝状态的概念	(114)
高凝状态的病因和发生机制	(116)
高凝状态的检测指标和诊断	(119)
高凝状态的防治原则	(123)
6 肝素在临床各个领域中的应用	(128)
血液系统疾病中肝素的应用	(128)
深静脉血栓形成(DVT)中肝素的应用	
..... 陈元仲 王鸿利	(128)
预防 DVT	(130)
治疗 DVT	(133)
弥散性血管内凝血(DIC)的肝素治疗	
..... 黄寿吾 王鸿利	(136)
肝素疗法的意义	(137)
影响肝素疗效的因素	(138)
DIC 时肝素疗法的适应证	(139)
肝素疗法的禁忌证	(139)
肝素的预防性使用	(139)
急性 DIC 的肝素疗法	(140)
慢性 DIC 的肝素疗法	(140)
肝素的使用方法	(141)

其他肝素类制剂	(142)
急性早幼粒细胞白血病中肝素的应用	
..... 胡翊群 王鸿利	(144)
易栓症中肝素的应用	胡翊群 王鸿利(145)
易栓症的预防	(145)
易栓症的治疗	(147)
肝素在心脏病方面的应用	于金德 张敏州(148)
肝素作用机制	(148)
肝素使用的剂量和方法	(149)
冠状动脉粥样硬化性心脏病	(150)
不稳定型心绞痛	(150)
心肌梗死	(152)
充血性心力衰竭	(155)
风湿性心脏病	(156)
心导管术中的应用	(157)
心脏病妇女妊娠时的抗凝问题	(157)
肝素在体外循环手术中的应用	李 珏(158)
肝素剂量问题	(158)
体外循环中肝素耐药问题	(160)
体外循环中肝素的拮抗和肝素反跳	(161)
低分子肝素在体外循环手术中的应用	(163)
肝素化体外循环用品生物相容性研究	(164)
血液净化疗法中肝素的应用	汪关煜 董德长(165)
血透应用肝素的理论基础	(165)
肝素作用机制	(166)
血透中的肝素应用	(166)
适应证与禁忌证	(166)
用法与用量	(166)

其他方式血液净化时肝素的应用	(170)
肝素的副作用	(171)
肝素抗凝的局限性及血液透析的新抗凝法	(172)
肝素在显微外科领域中的应用	
..... 周礼荣 黄寿吾 任有成	(175)
应用抗凝药物的理论依据	(175)
肝素的作用机制	(176)
肝素临床应用的并发症和禁忌证	(177)
动物实验和临床实践	(177)
肝素在肺内科中的应用	黄寿吾 (182)
肺血栓栓塞症	(183)
慢性阻塞性肺部疾患和呼吸衰竭	(185)
肺炎	(187)
哮喘	(188)
肺结核	(189)
肺蛋白沉积症	(190)
肝素在肾病中的应用	余蕙兰 黄寿吾 (190)
肝素作用机制	(191)
临床应用	(193)
临床应用的研究成果	(193)
肝素在产科领域中的应用	崔德贤 张振钧 (196)
妊娠时的高凝状态	(196)
肝素的作用机制	(198)
妊娠时肝素的药动学和药效学特点	(198)
临床研究和应用成果	(199)
产科 DIC	(199)
静脉血栓栓塞症	(200)
其他	(201)

肝素在儿科领域中的应用·····	武庆斌(202)
小儿凝血功能特点·····	(202)
临床应用·····	(204)
新生儿疾病·····	(204)
DIC·····	(204)
呼吸系统疾病·····	(205)
肾小球疾病·····	(205)
急性白血病·····	(206)
应用肝素的剂量及安全性·····	(206)
肝素在眼科中的应用·····	李秋明(207)
眼部血管性和感染性疾病·····	(208)
视网膜动脉阻塞·····	(208)
视网膜静脉阻塞·····	(208)
老年黄斑变性·····	(209)
脑血管意外引起的眼部症状·····	(209)
预防结膜、角膜化学烧伤或热烧伤所致的眼前部血管栓 塞·····	(210)
绿脓杆菌性角膜溃疡·····	(210)
单疱病毒性角膜炎·····	(210)
预防内眼术后纤维蛋白形成·····	(210)
肝素预防眼内纤维组织形成的机制·····	(212)
肝素预防眼内纤维组织形成的动物实验·····	(213)
肝素预防眼内纤维组织形成的临床应用·····	(215)
白内障术后后囊混浊·····	(217)
肝素预防后囊混浊的机制·····	(218)
肝素对晶体上皮细胞的影响·····	(218)
肝素抑制兔眼后囊混浊的研究·····	(220)
肝素抑制后囊混浊的临床研究·····	(221)

肝素对透明质酸的影响及与后囊混浊的关系	(222)
预防增殖性玻璃体视网膜病变	(224)
肝素防治 PVR 的体外研究	(225)
肝素防治 PVR 的动物实验研究	(226)
肝素处理表面的人工晶体	(226)
原理	(227)
生物相容性	(227)
体外实验研究	(227)
动物眼实验研究	(228)
临床应用	(229)
术后视力与眼压	(231)
与手术有关的问题	(231)
特殊的适应证	(231)
评价与展望	(232)
肝素在眼科的用法和用量	(232)
肝素在眼科的副作用及临床意义	(233)
肝素在耳鼻喉科的应用	李秋明(233)
海绵窦血栓形成	(233)
DIC	(234)
突发性耳聋	(234)
梅尼埃病和耳鸣	(235)
7 低分子肝素的开发与临床应用	
..... 黄寿吾 王学峰 王鸿利 李惜光	(251)
LMWH 制剂的开发	(252)
LMWH 的药理作用	(254)
抗因子 Xa(FXa)活性	(254)
抗 FIIa 活性	(256)
促进组织因子途径抑制物(TFPI)释放	(257)

增强纤溶活力	(257)
对血小板的作用	(258)
对脂肪分解作用的影响	(258)
其他	(258)
LMWH 的药动学	(259)
LMWH 制剂与肝素的差别	(261)
LMWH 制剂临床应用的副作用	(264)
出血	(264)
血小板减少症	(264)
骨质疏松症	(264)
LMWH 制剂的拮抗剂应用问题	(265)
LMWH 制剂临床应用中的实验室监测问题	(266)
LMWH 制剂临床应用的研究成果	(267)
剂量的选择	(267)
预防深静脉血栓形成	(268)
治疗深静脉血栓形成	(271)
血液透析	(274)
肺栓塞症 (PE)	(275)
动脉血栓栓塞性疾病中的应用	(276)
DIC	(277)
产科中的应用	(278)
展望	(278)
附录 溶栓疗法	王鸿利 (284)
溶栓剂及其作用机制	(284)
第一代制剂	(284)
第二代制剂	(285)
第三代制剂	(286)
抗栓酶	(288)

适应证和禁忌证	(288)
剂量、方法和疗效	(290)
心肌梗死	(290)
脑梗死	(294)
肺梗死	(294)
周围动脉闭塞	(295)
深静脉血栓形成	(295)
溶栓治疗的辅助抗栓治疗	(296)
溶栓治疗的并发症及其处理	(298)
溶栓后再梗死及其防治	(301)
影响溶栓效果的因素	(303)
尚待解决的问题	(304)

1 历史的回顾

肝素的发现与命名

科学研究发展史上的某些重大发明和创造,往往是在偶然的
机会中获得的,肝素的发现也是这样。

作为一名二年级医学生的 Jay McLean,当时就读于 Hopkins 大学,在 William H. Howell 教授的指导下进行实验工作,观察脑磷脂(cephalin)是否有加速凝血的作用。却意外地发现心磷脂(cuorin)和肝磷脂(heparphosphatide)与脑磷脂不同,有明显的抗凝血作用。1916 年 McLean 报告了他的这一发现,从此开创了抗凝剂研究的新领域。

后来,McLean 的发现被多数学者所证实。1918 年 Howell 和 Holt 详细描述了这种磷脂体的性质,当时认为来自肝脏,故命名为肝素(heparin)。

肝素来源的确定

肝素是动物组织中的生物活性物质,商品肝素属于脏器生化药物。1936 年 Jorpes 等首先提出肥大细胞(mast cell)中的嗜异性颗粒是肝素的来源,后来的研究确认了这一发现,故肥大细胞又称为肝素细胞(heparin cell)。