

止血药和抗凝血药的药理学

机体受伤时强力而复杂的止血机能能在短小时内迅速发挥作用制止流血，一般不致危及生命。它包括血管收缩，血小板凝集和血凝固三个互相联系的过程。其中任一过程功能不足时就会发生出血性疾病。相反，另一种性质的病理异常时却可以引起血栓或栓塞性疾病。

血液存在着凝血和抗凝血两个对立而统一的矛盾过程，二者相成相辅，保持着动态平衡，使血液在生理情况下呈液体状态在血管内循环流动，当出血时也能立即在局部止血。任何病理情况使上述平衡遭受破坏时就会凝成血块，形成血栓或栓塞，或由于血液凝而形成内出血。这时除针对病原的特效治疗外，抗凝血药和止血药的应用就成为必要。

古典的血液凝固学说认为当组织受伤时释放凝血活酶，在钙离子的参与下使凝血酶元变为活性的凝血酶，后者促使血浆中的纤维蛋白元沉淀为纤维蛋白，从而形成血液凝固。根据这一学说设计了凝血酶元时间测定试验，当时认为凝血酶元时间延长反映了血中凝血酶元缺乏。后来有一个病人凝血酶元时间延长，当加入用硫酸钡将凝血酶元吸附并滤除的正常血浆，却使病人血浆的凝血酶元时间恢复正常。这说明该病人所缺乏的并不是凝血酶元，而是除上述的四个凝血因子以外的另一个因子，因它能加速凝血酶元转变为凝血酶，故名为加速因子，从此以后陆续发现血液中共有十余个因子参与凝血过程：

- | | |
|---------|------------------------|
| I 因子 | 纤维蛋白元 |
| II 因子 | 凝血酶元 |
| (III 因子 | 凝血活酶，现知并非单一一个因子) |
| IV 因子 | 钙离子 |
| V 因子 | 加速因子 |
| (VI 因子 | 是活化的 V 因子，正常血液中实际不存在) |
| VII 因子 | 转化因子 |
| VIII 因子 | 抗血友病因子 |
| IX 因子 | 血浆凝血活酶成分 Christmas 因子。 |

X 因子 Stuart-Power 因子

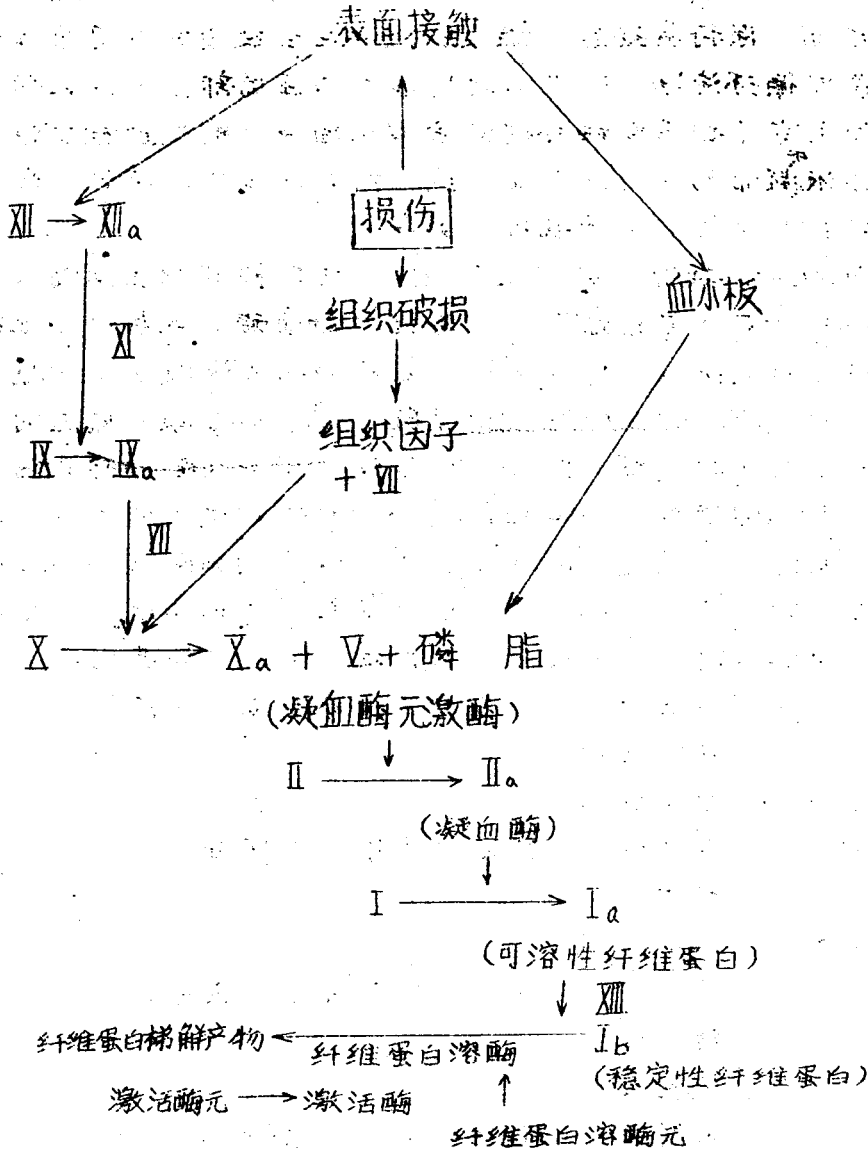
XI 因子 血浆凝血酶原前体

IX 因子 Hageman 因子

XIII 因子 纤维蛋白稳定因子

组织因子 凝血酶原激活物

近年来对于血液凝固过程的研究取得较大进展，但对于过程中的细节问题并未有一致的见解。根据瀑布学说，大致简化如下图：



图中 a 表示活化的凝血因子。自 $II \rightarrow II_a$ 以后的各步骤均需钙离子参加(图中略)。凝血酶除促进 $I \rightarrow I_a$ 外尚有促进血小板凝集和激活 $VIII, V$ 的作用, 对血液凝固过程起着正反馈作用。

纤维蛋白溶解是继血凝过程的另一过程。血浆、组织及尿中广泛存在着^激活酶, 它促使血浆中纤维蛋白溶酶元转变为活性的纤维蛋白溶酶, 后者可使凝固的纤维蛋白复溶, 还能水解破坏 $I, II, V, VIII$ 等因子。其生理意义在于使微小的血管内皮损伤得到修复和保证血管畅通, 以及防止尿路和腺管发生纤维蛋白沉淀阻塞纤维蛋白梯解产物能抑制凝血酶的形成和作用, 抑制血小板凝集, 抑制纤维蛋白聚合。是引起出血的因素。在某些病理情况下, 如某些产科情况、肺及前列腺手术后、溶血等, 纤维蛋白酶被大量激活, 可以形成难以制止的大出血。这种情况叫做病理性纤维蛋白溶解症。

纤维蛋白溶解症必须和去纤维蛋白症(亦称消耗性凝血病)相鉴别。后者是由于广泛的血管内凝血以致血中纤维蛋白元耗竭, 血液失凝, 甚至出血。这一情况发生于某些疾病如胎盘早剥离, 羊水栓塞, 死胎滞产, 前列腺转移癌, 毒蛇及五步蛇咬伤中毒等。

	去纤维蛋白症	纤维蛋白溶解症
纤维蛋白元	减少	正常(或减少)
血小板	减少	正常
纤维蛋白溶解	正常	加速
纤维蛋白溶酶元	正常	减少
纤维蛋白梯解产物	正常	增加
凝血酶元时间	延长	正常(或延长)
纤维蛋白溶酶激活酶	正常	增加
临床血栓栓塞现象	有(或无)	无
全血凝血时间	延长	正常(或延长)

纤维蛋白溶解症和去纤维蛋白症的治疗用药完全不同, 前者採用纤维蛋白溶酶抑制药、如抗血纤溶芳酸等, 后者应补充

纤维蛋白元及使用抗凝血药。否则颠倒错用药物时，前者会引起大出血，后者会引起血栓形成等严重后果。实际上单纯的纤维蛋白溶解症是罕见的，多继发于去纤维蛋白症，后者的治疗是在应用抗凝血药的基础上加用纤维蛋白溶酶抑制药。

止血药

临床出血情况应采取针对病原的治疗，包括外伤出血的外科手术处理。但在某些未能进行病原治疗的情况下，止血药的应具有重要的临床意义。止血药的作用原理各不相同，应用时要有针对性，否则不能取得确切疗效。广义的说，止血药包括下列数类：

1. 血管收缩药：如垂体后叶素 (Pituitrin)，收缩内脏血管，用于肝门脉高压引起的食道静脉曲张出血及咯血，禁用于高血压及冠心病。由于对内脏血管的选择作用及快速耐受性，不适用于抗休克。

2. 增加血小板数目及功能：如止血敏 (Dicynone)。用于血小板缺乏等出血情况，效果有限。

3. 增加毛细血管抵抗力，如安络血 (Adrenosin)，广泛应用，但效果不确。

4. 促进血液凝固：如仙鹤草素 (Agrimonin)、紫珠草 (Callicarpasp)、血凝生、凝血质 (Thromboplastin) 等，局部应用的有淀粉海绵、明胶海绵及蛇毒等。

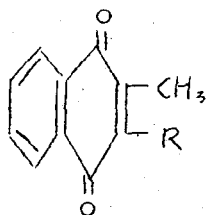
5. 中草药止血药：常用的有土大黄 (牛西西)，白芨，参三七，云南白药等。

6. 各种凝血成分的补充：如输血小板，治疗血小板缺乏性紫癜，Ⅱ因子 (纤维蛋白元) 治疗去纤维蛋白症，Ⅷ因子治血友病，维生素K治疗低凝血酶元症等。有时也用新血浆或全血可获迅速疗效。

7. 纤维蛋白溶酶抑制药：如抗血纤溶芳酸，抑肽酶等用于纤维蛋白溶解症。

一、维生素K

维生素K是一类具有甲萘醌基本结构及相似生理作用的物质。自然界广泛存在于动植物组织中，苜蓿及其他动植物组织中者是维生素K₁，肠道及腐败咸鱼内由细菌所产生的是维生素K₂，维生素K₃、K₄等则为人工合成品。



甲萘醌基本核

维生素K₁, $R = -CH_2CH=C(\overset{\underset{|}{CH_3}}{CH})-(CH_2CH_2CH_2CH(\overset{\underset{|}{CH_3}}{CH}))_3-CH_3$

维生素K₂, $R = -CH_2CH=C(\overset{\underset{|}{CH_3}}{CH})-(CH_2CH_2CH=C(\overset{\underset{|}{CH_3}}{CH}))_n-CH_3$

维生素K₃, $n=2-9$
 $R = -OH$

维生素K₄, $R = -H$

维生素K的功能是作为辅基在肝脏与某种酶蛋白结合形成活性酶，参与Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ因子的生物合成，以维持血液的正常凝固功能。故Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ因子有依存于维生素K的凝血因子之称 (Vit. K dependent factors)。维生素K缺乏时，上述因子血浓度降低，凝血时间、凝血酶元时间均延长，临床上可出现出血现象。

由于维生素K天然来源广泛而丰富，正常人的肠道中细菌亦产生足量可供吸收利用的维生素K，故在一般情况下不致缺乏。但天然维生素K係脂溶性，它的吸收必须依赖胆汁或胆盐的存在，故在阻塞性黄疸或胆管造瘘时常并发维生素K缺乏症。脂痢症等吸收不良者也有发生。长期口服广谱抗菌素及新生儿肠道无菌常发生缺乏症，早产儿肝功能不足尤易发生，常致新生儿颅内血症。肝硬化及晚期肝癌的肝脏功能减退，不足以利用维生素K时，引起能性维生素K缺乏症。

维生素K主要用于上述维生素K缺乏所引起的出血性病的防治。但对肝功能障碍的出血无效。大剂维生素K并不能促进血中Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ因子相应的大幅度增加，因此对肝功能障

碍的出血採用“強化后輸血法”(即預先給輸者注射大劑維生素K后再行取血輸血)并无特出的实际疗效。此外維生素K₁還用于口服抗凝药過量引起的出血,作为竞争性对抗解毒药(詳后)。維生素K广泛应用于非缺乏維生素K性的其他类型的出血是缺乏根据的。

維生素K是由人工合成的天然維生素K制剂,有1.0mg/0.5ml及10mg/ml两种安瓿剂,供肌注或靜注用。作用比人工合成品迅速而持久,毒性也較少,緩慢性注甚至大劑(500mg)也不致引起毒性反应。但如靜注过快可产生血管扩张血压下降,极少数病人可触发生心悸,胸悶、抽搐、血红蛋白尿、意识模糊等反应。維生素K₁对光敏感,制剂应避光存放。

維生素K₄、亚硫酸氢钠甲萘醌(Menadione Sodium bisulfite),亦有称之为維生素K₃,是人工合成品,有2mg片剂及4mg/ml肌注安瓿。維生素K₄易溶于水,吸收不需胆盐。副作用較K₁略多。

二、纤维蛋白溶酶抑制药

这类药物能直接或间接抑制纤维蛋白溶酶,保护已凝成血块的纤维蛋白及血浆中的纤维蛋白元等凝血因子不被溶解破坏,主要用于纤维蛋白溶解症。对于原发性纤维蛋白溶解症疗效最好,但此病甚少见。对于继发性纤维蛋白溶解症应以肝素抗凝血药为主,配合应用本类药物治癒,以免引起广泛性血栓形成的后果。纤维蛋白抑制药曾用于下列各种纤维蛋白溶解症取得良好效果。

1、产后纤维蛋白溶解性出血。

2、某些外科手术,如胸外科,前列腺手术及胰、肝等手术后发生的纤维蛋白溶解性出血。其中,前列腺手术尤为常用,因为尿中存在尿激酶,它能激活纤维蛋白溶酶元、使前列腺手术部位形成的血块溶解、往往造成出血不止。

3、恶性肿瘤、白血病及肝硬化等并发的纤维蛋白溶解症。

4、某些月经过多症,可能由于阴道内纤维蛋白溶酶活性增高所致。

5. 用于溶栓酶（如链激酶等）用量过多，作为对抗解毒药。

对于纤维蛋白溶酶活性并不增高的一般性出血是否有效，临床意见并不一致，曾有并发血栓后果的临床报告，包括冠脉栓塞，应该引起警惕，避免滥用。

1. 6-氨基己酸（EACA）：

抑制纤维蛋白溶酶激活酶的活化。有0.5g/ml剂及1, 2g/ml注射剂。口服每日3—4次，每次4g。静注药剂4—6g，以后每小时1g维持。药物自尿排泄很快，对于泌尿道出血剂易减半即可。常见副作用有血压下降，头晕、腹痛、腹泻、恶心、呕吐等，也有过敏反应。动物实验可致畸胎。早期孕妇禁用。本药作用弱、用量大、维持时间短，需反复维持用药，副作用也较多，现已少用。

2. 抗血纤溶芳酸（PAMBA）：

作用与用途和6-氨基己酸相同，但作用强5—6倍、排泄较慢、作用较持久。有100mg/ml注射液，供静注或静滴，每次0.5—0.6g。副作用也较少发生。

3. 凝血酸（AMCHA）：

作用和用途和6-氨基己酸相同，但更强，约10倍。有250mg安瓿，溶于25%葡萄糖液20ml中，静注或加入补液中静滴，每天250—500mg。也有头晕、头痛及胃肠道反应。

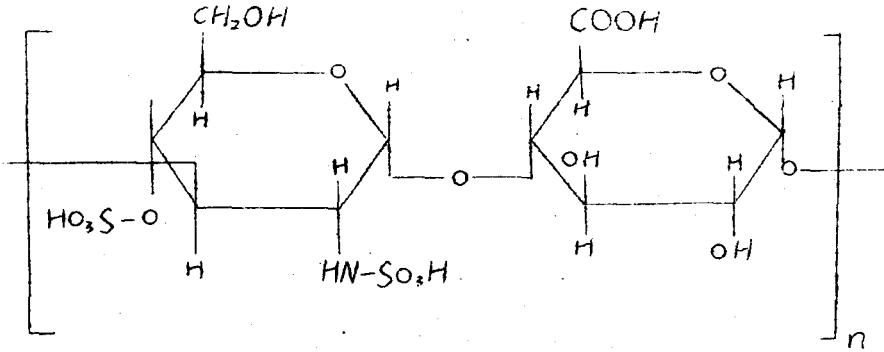
4. 抑肽酶（Aprotinin）：

是从牛脏中提出的碱性多肽，是一种广谱蛋白酶抑制药，除直接抑制纤维蛋白溶酶用于纤维蛋白溶解症引起的出血外，还由于抑制胰蛋白酶元的激活用于急性胰腺炎的治疗，有10,000u/5ml安瓿，静脉慢注8—12万单位，以后可用静滴维持，每2小时1万单位，直至出血停止。本药副作用甚少见，但可引起过敏反应。

抗凝血药

一、肝素 Heparin

肝素原自肝脏中提出，现用药品係由动物肺中提取者。肝素是由葡萄糖胺及葡萄糖醛酸分子交互组成的粘多糖的多硫酸酯。其中硫酸约占总分子的40%，其强阴电荷（特别是氧位硫酸）是抗凝血作用所在。硫酸酯经水解后，或用强阳电荷的鱼精蛋白中和其阴电荷后则作用消失。



肝素在体外或体内均有抗凝血作用，作用迅速。当有效浓度的肝素与血液接触后，几乎立即使血液失凝。肝素採用生物活性效价表示剂量。1单位肝素（钠盐）是能使1ml枸橼酸血浆在1小时内不致凝固的最小剂量。1mg肝素约相当于120单位。

肝素对凝血过程有复杂的作用。Ⅺ、Ⅻ、Ⅴ因子对肝素最敏感， $30 \mu/ml$ 浓度时即能抑制凝血活酶（凝血酶元激酶）生成，从而阻断凝血酶元的活化（转变为凝血酶）。这是一个可逆性的抑制过程，而非持久的灭活，肝素对已形成的凝血酶也有对抗作用，但需要较高浓度（ $1 \mu/ml$ ），而且不是直接作用。它必须有一个辅因子的参与，经过肝素的作用使凝血酶受到抗凝血酶的抑制而失去活性：

抗凝血酶·抑制因子 + 肝素 $\rightarrow$ 抗凝血酶·肝素 + 抑制因子

抗凝血酶·肝素 + 凝血酶 $\rightarrow$ 抗凝血酶·凝血酶 + 肝素

肝素抑制血小板凝集也与其抗凝作用有关。这一作用是通过抑制凝血酶而间接发挥的作用。此外肝素还具有清除血脂乳糜微滴的作用。在肝素达到抗凝浓度以前即已呈现这一作用，它与肝素结构中的氧位硫酸有关。这是由于肝素在毛细血管壁内形成脂蛋白酶，促进脂肪糜微滴水解而被组织利用掉，故只在体内

有效。肝素没有其他明显的药理作用。应用肝素后凝血时间延长，凝血活酶生成抑制，凝血酶元时间延长，凝血酶时间延长，但出血时间一般保持正常。

肝素体内过程不详，肝脏与解毒过程有关，肝素在体内半衰期与剂量有关，一般用量（ 200 u/kg iv ）时约1.5小时，有效抗凝血时间维持3—4小时。口服不吸收，一般採用分次静注给药。每4小时5000u，或每6小时10,000u。为了使病人晚上睡眠不受给药影响，可作如下安排：上午7时，中午12时，下午7时各10,000u i.v.，晚11时15,000u i.v.。也可在首次静注5,000u后採用静滴维持，每日20000~30,000u。不宜採用皮下或肌肉注射给药，因为一方面吸收不规则、不完全、慢，影响疗效，另一方面可能引起局部疼痛、炎症或血肿形成。用药效果个体差异较大，实际用易应以凝血时间为调节剂量指标。一般使凝血时间控制在20—25分之间，即能发挥抗凝疗效，也可保证安全，不致出血。由于肝素作用短暂，静注不便，售价较贵，一般不作长期治疗，常与口服抗凝血药同时应用作为过渡，至第二、三日后者充分发挥作用时即停用肝素，用口服抗凝药维持治疗。

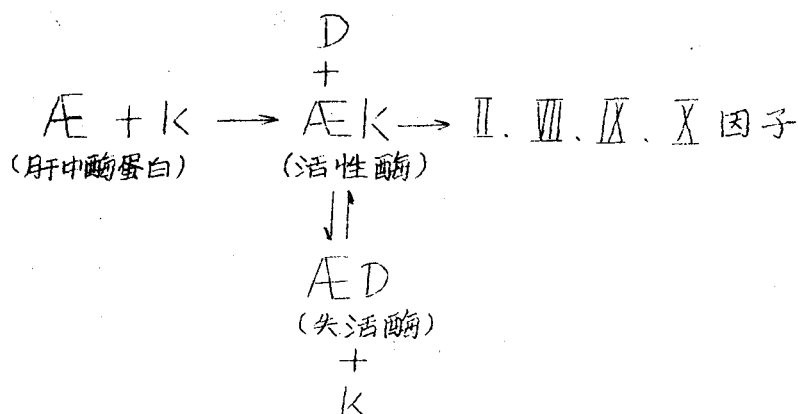
肝素用药过量可以引起自发性出血反应，最常见的是血尿及其他粘膜及皮下出血。严重的出血可用鱼精蛋白按1mg对抗100u肝素的比列估计用量，缓慢静脉注射，总量不宜超过50mg。解毒效果迅速可靠。注意静注要慢，否则会引起血管扩张血压骤降，这对心血管疾病及呼吸困难病人尤应小心。不过由于肝素作用短暂，一般并不需用对抗剂，且应注意迅速恢复凝血机能可能招致血栓复发。

应用肝素常见的副作用是过敏反应；对于过敏体质病人可先给1000u试验剂量，观察病人在半小时内无反应时再给予全量。常见的过敏反应包括鼻炎、结膜炎、皮疹皮炎、呼吸困难、心前区紧迫感等。曾有过敏休克致死的报告。此外还可能发生短暂的血小板减少及脱发、骨质疏松等。

肝素主要用作血栓栓塞性疾病的抗凝治疗（详后）。此外还用于体外循环抗凝，局部应用预防手术后胸膜或腹膜粘连。

二、口服抗凝血药

口服抗凝血药是一类香豆素（或茚满二酮）衍生物，它们的化学结构相似，具有相同的抗凝血作用和作用原理。生理情况下肝脏利用维生素K作为某种酶蛋白的辅基合成Ⅱ、Ⅳ、Ⅴ、Ⅷ等凝血因子。口服抗凝血药化学结构和维生素K相似，能与维生素K竞争和肝脏酶蛋白结合，从而抑制该酶的活性，结果使Ⅱ、Ⅳ、Ⅴ、Ⅷ因子生成受到抑制。故这类药物又称维生素K竞争性抑制药。口服抗凝血药对已形成的凝血因子没有直接作用，故在体外对血液没有抗凝血作用。在体内亦需待原有的Ⅱ、Ⅳ、Ⅴ、Ⅷ因子耗竭后才发挥抗凝血作用，故作用缓慢，一般需经1—3天后方才出现凝血障碍。口服抗凝血药也能通过凝血酶间接抑制血小板的凝集作用。口服抗凝血药的作用基本上与维生素K缺乏症一样，凝血时间延长，凝血酶元时间延长，但在治疗易下凝血酶时间及出血时间不受影响。



口服抗凝血药的其他药理作用尚有：血管扩张、冠脉流量增加、增加尿酸排泄，转氨酶升高等。香豆素类药物抑制苯妥因钠及甲磺丁脲在肝中解毒。

口服抗凝血药在胃肠道吸收良好，不需注射给药。在体内约50%分布于肝脏，其分布量与作用强度及持久度成比例。注射大量维生素K后，口服抗凝血药在肝脏浓度迅速下降，凝血机能随之逐步恢复，其余药物分布于肺、脾、肾等内脏。在血中99%以上和血浆白蛋白结合，体内过程不明，可能在肝

脏解毒，少量不变自尿排泄。口服抗凝血药在体内消除缓慢，残余作用与体内半衰期成比例。抗凝血作用的恢复并不是由于新生凝血因子缓慢所致。口服抗凝血药可穿透胎盘分布至胎儿体内发挥作用，也可自乳汁分泌进入哺乳婴儿体内发挥作用。故禁用于临产妇女及授乳妇。

口服抗凝血药的作用强度个体差异极大，易受体内外各种因素的影响而改变。实际用量应根据凝血酶元时间加以调整。一般预防性用药应使之控制在正常值的1.5-2倍之间，治疗性用药在2-2.5倍之间。即使如此也难反映实际血凝障碍情况，有时也难预料疗效和副作用的发生。因为凝血酶元时间并不能反映Ⅱ因子的水平。因此不能过分依靠化验室报告，要严密观察病人，早期发现微小的出血反应，如显微血尿、鼻血、瘀斑、牙血、大便恶血等，这是调节药物剂量的可靠指标。应该了解对药物的个体差异和合并用药时药物间相互作用带来的影响。

1. 个体差异：肝肾机能不足时抗凝作用增强，年老体弱者耐受较差。

2. 维生素K：食物中维生素K增加时对抗药物抗凝作用。口服大量广谱抗菌素时抑制肠道细菌产生维生素K，增敏抗凝作用。

3. 竞争性排挤，口服抗凝血药与血浆白蛋白的结合：99%以上的药物是与血浆白蛋白结合的非活动型，血浆中游离的活动型药物量非常少，据测定不超过1mg/L。因此即使少量的合型药物被排挤而游离的话即能显著地增强其抗凝作用。某些弱酸性药物也能和血浆白蛋白结合，竞争性排挤与口服抗凝血药的结合，由此发生增敏作用。这类药物有：水杨酸类、保泰松、苯妥因、消炎痛、灭酸类、利尿酸、噻吨酮等。

4. 诱导肝脏药物代谢酶：加速口服抗凝血药在体内的解毒代谢过程。这类药物有：巴比妥类、水合氯醛、导眠能、眠尔通、酒精、灰黄霉素等。在应用这类药物时可抑制抗凝作用，突然停药时又引起抗凝作用的增敏。

5. 抑制肝脏生成凝血酶元：如水杨酸类、奎宁、奎尼丁等药，与口服抗凝血药有协同作用。

6. 降血脂药安妥明，降低血浆甘油三酯，影响维生素K在体内的运转，影响肝脏获得维生素K，有增敏口服抗凝血药的作用，潘生丁抑制血小板凝集，也有类似影响。

7. 甾体类激素如雌激素、口服避孕药、雄激素、同化激素，肾上腺皮质激素等有对抗口服抗凝血药的作用。

可见影响口服抗凝血药作用的因素很多，对于长期服用抗凝血药物治疗的病人应定期检查凝血酶元时间，严密观察病人反应并详细了解病人服用其他药物的情况，及时调整用药剂量。首剂大量可以相对减少以后的维持用药量。当发现维持用药量不足时可以适当增加用量，也可以加用一剂强化剂量。

用药过量引起重要内脏出血反应时，可用维生素K₁注射，剂量25—50mg，3—6小时后开始显效，6—8小时后凝血酶元可能恢复正常。其他维生素K制剂对抗效果不确或较慢。因为维生素K₁作用较强，也转持久。紧急情况下输入新鲜血浆或全血，可迅速纠正凝血障碍，制止出血。

各种口服抗凝血药具有相同的作用原理和临床用途，它们之间的主要差异在于作用的强弱，快慢，久暂及副作用，在临床应用方面没有严格的选择。国产的制剂有双香豆素(Dicoumarol)、香豆素乙酸乙酯(Ethyl biscoumacetate)及新抗凝(Acenocoumarol)，它们的特点比较如下：

	双香豆素	香豆素 乙酸乙酯	新抗凝
作用潜伏期(天)	2—3	1—2	1—2
维持时间(天)	4—5	2—3	2
突击剂量(mg/次)	300	1000	24
维持剂量(mg/天)	100	500	6
制剂(mg/片)	50	50	4
副作用	胃肠反应 脱发	胃肠反应 脱发过敏反应	口腔溃病

肝素与口服抗凝血药的比较

	肝 素	口服抗凝血药
作用原理	抑制凝血活酶生成 对抗凝血酶作用	竞争性抑制肝脏利用维 生素K合成II、VII、IX、X因子
体外抗凝 血作用	立即有效	无
体内抗凝 血作用	快速、短暂	缓慢、持久
胃肠道 吸收	不吸收、口服无效 需要静注	口服吸收好，个体 差异大
体内代谢	快， $T_{1/2}=1.5$ 小时 无蓄积作用	慢， $T_{1/2}=1-3$ 日， 有蓄积作用
体内分布	平均，不穿透胎盘 不经乳分泌	主要在肝，穿透胎盘， 经乳分泌
影响作 用因素	少	多(略)
控制剂 量指标	凝血时间可靠	凝血酶元时间，不甚可靠
副作用	少，有过敏反应	较多，胃肠反应 也有过敏
对抗药	鱼精蛋白、速效	维生素K，慢 效
价 值	贵，应用不便	便宜，服用方便
适应症	血栓，栓塞性疾 病体外循环抗凝 手术后防止局部 粘连。	血栓，栓塞性疾病
用法	突击用药	维持用药

抗凝血药的适应症：

抗凝血药的治疗目的是降低血液凝固性以阻止血栓或栓塞的形成或扩大，以待血栓的溶解或机化，同时避免发生出血。血栓栓塞性疾病不一定是由于血液凝固性增高所引起，但任何原因所引起的血栓栓塞性疾病应用抗凝剂都可能预防发作、防止发展，有利于疾病的治疗。肝素和口服抗凝血药虽然药理作用各不相同（见上表）但临床治疗血栓栓塞性疾病的适应症却基本一致。且二药各有优缺点，不能区分优劣也不能互相取代。常联合或先后应用互补其短，在临床疗效方面一般的说①对静脉血栓较动脉血栓为佳。因为动脉血栓主要是由血小板及白细胞所组成而静脉血栓则较接近于血凝块，主要由纤维蛋白凝块所组成。②预防用药较治疗用药为佳。③对新鲜血栓较陈旧血栓为佳，故应尽早用药。④对老年病人，特别是女性疗效较差。

1. 冠心病：对于心肌梗塞的疗效报告并不一致，有谓可以降低死亡率，也有相反的报告。至于是由于血栓引起梗塞抑梗塞后发生血栓目前尚无定论，因此从理论上也不能作出满意的解释。但对于已有心肌梗塞发作史或有发作倾向的病人，或对于发作后血栓性栓塞症的发生，口服抗凝剂的应用是有一定价值的。对于心绞痛的治疗意义不明确。

2. 脑血管病：对于缓慢发作的脑血管^血栓可以中止其发展，预防进一步恶化。对于短暂缺血性发作可以减少发作并防止脑组织的损害。对于急性脑血管血栓或栓塞并不能阻止梗塞的扩大，并可能在用药后转化为脑出血，加重病损。在风湿性心脏病用于防止有^反复发作倾向的脑栓塞有肯定的效果。对陈旧脑血管意外伴有脑组织损害后遗症者没有疗效。要严格区分脑栓塞和脑出血，抗凝血药^禁用于后者。

3. 预防风湿性心脏病及心房纤颤引起肺、脑等栓塞。

4. 预防外科手术后血栓形成，主要适用于心、血管手术。对长骨及骨盆骨折，妇产科手术后及有静脉曲张的病人也常考虑使用。

5. 周围血管病：可减少血管阻塞所形成的肢体坏死，但

对病情发展与结局无影响。

6. 对于长期卧床及心力衰竭等循环机能不良的病人，预防及治疗下肢深静脉血栓等。

抗凝血药的禁忌症：

1. 胃肠道溃疡性疾病；
2. 肝、肾功能不足的病人；
3. 出血性疾病；
4. 中枢神经出血，外伤或手术后；
5. 孕妇，特别是临产前，先兆流产；
6. 恶性高血压；
7. 视网膜病；
8. 大面积烧伤；
9. 亚急性细菌性心内膜炎。

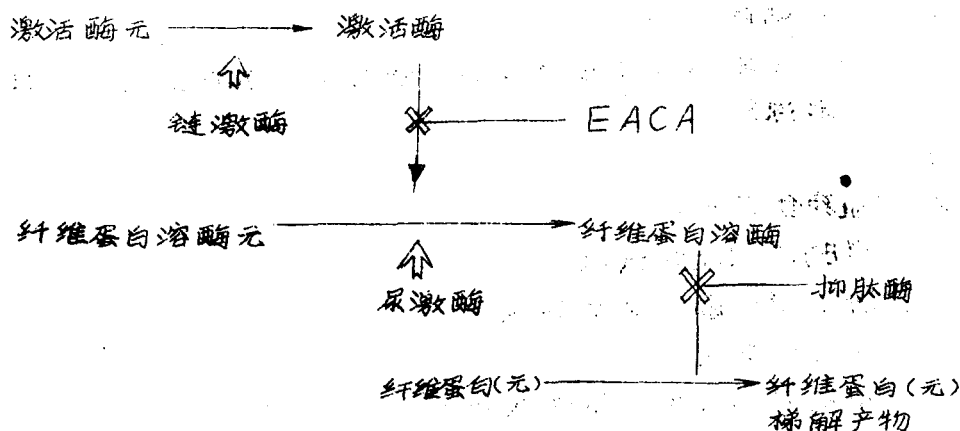
此外，在没有凝血试验以控制剂量的条件下慎用。合用水杨酸等增强抗凝血作用的药物时慎用。

终止抗凝血药物治疗时应逐渐减少用药量，经过 $\frac{1}{2}$ ~1月停药，否则突然停药有招致血栓或栓塞复发的可能。

溶栓酶

抗凝血药在血栓栓塞性疾病中的应用，预防效果较好。对于已形成的血栓或栓塞只能阻止进一步发展，血栓或栓塞的消除有待机体纤维蛋白溶酶的作用，仅在少数病例，其血管阻塞范围小的情况下可能恢复血管的通畅。此时在抗凝血药物治疗的基础上加用溶栓酶，促进已形成的血栓或栓塞溶解，临床经验认为效果比较良好。可以使血栓或栓塞溶解，血管再通。

临床上应用的溶栓酶主要有尿激酶(Urokinase)及链激酶(Streptokinase)。前者是从人尿中提取的活性物质，能直接促进纤维蛋白溶酶元的活化。不具抗原性是其独特优点。但生产困难，价值昂贵，尚未能普遍应用。链激酶是溶血性链球菌的产物。能促进纤维蛋白溶酶激活酶的活化，间接激活纤维蛋白溶酶元。



链激酶适用于下列血栓栓塞性疾病：

1. 四肢的动脉阻塞——血栓或栓塞；
2. 四肢的动脉血栓；
3. 冠状动脉急性梗塞；
4. 急性肺栓塞；
5. 急性眼中心血管（动、静脉）阻塞及前房出血；
6. 急性脑血管（动脉）阻塞等。

对于四肢血管阻塞的疗效比较肯定。必须早期应用，最好在组织未坏死前应用，在阻塞发生五天内治疗一般能获得良好效果。

链激酶的应用必须适当，太少不能发挥溶栓作用。太多可引起血凝障碍及出血（详见后）。链激酶具有抗原性，病人由于过去受过链球菌不同程度的感染，血中存在或多或少的链激酶抗体。因此用前每个病人必须进行链激酶耐受性试验。试验目的在于测定使1ml病人血（浆）凝块在10分钟内溶解的链激酶最小剂量。然后根据测定结果按病人血（浆）总容量推算，决定首剂量，一般约2000,000u于10~20分钟内静脉缓慢注射完毕。然后每小时按首剂量的 $\frac{1}{2}$ ~ $\frac{2}{3}$ 静脉滴注维持。以后在必要时应重复链激酶耐受性试验及时整剂量。疗程一般约1~2日，或视病情转变直至血栓溶解或停止发展时停药。慢性动脉阻塞疗程可稍长，但不宜超过一周，因为连续用药后血中纤维蛋白溶酶元耗竭，药物失效，并可导致血栓复发。此外机体可能在一周后产生抗体，此时抗体滴度可能升50~100倍。