



临床抗栓药物治疗指南

LINCHUANG KANGSHUAN YAOWU ZHILIAO ZHINAN

主 编：颜红兵 宋 莉
副主编：李世英 孙艺红
审 阅：胡大一

中国环境科学出版社

临床抗栓药物治疗指南

主 编 颜红兵 宋 莉

副主编 李世英 孙艺红

审 阅 胡大一

中国环境科学出版社·北京

图书在版编目 (CIP) 数据

临床抗栓药物治疗指南/颜红兵主编. —北京: 中国环境科学出版社, 2010.3

ISBN 978-7-5111-0195-2

I. 临… II. 颜… III. 血栓栓塞—药物治疗—指南
IV. R543.05-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2010) 第 029394 号

责任编辑 周 煜

封面设计 王筱婧

出版发行 中国环境科学出版社
(100062 北京崇文区广渠门内大街 16 号)
网 址: <http://www.cesp.com.cn>
联系电话: 010-67112765 (总编室)
010-67112738 (图书中心)
发行热线: 010-67125803

印 刷 北京中科印刷有限公司

经 销 各地新华书店

版 次 2010 年 3 月第 1 版

印 次 2010 年 3 月第 1 次印刷

开 本 787×1092 1/16

印 张 65.5

字 数 1580 千字

定 价 298.00 元

【版权所有。未经许可请勿翻印、转载，侵权必究】

如有缺页、破损、倒装等印装质量问题，请寄回本社更换

编者名单

颜红兵 首都医科大学附属北京安贞医院 医学博士 教授 博导 主任医师

宋 莉 首都医科大学附属北京安贞医院 医学博士 主治医师

李世英 首都医科大学附属北京安贞医院 医学博士 副主任医师

孙艺红 北京大学人民医院 医学博士 副教授 副主任医师

程姝娟 首都医科大学附属北京安贞医院 医学博士 主任医师

王 健 首都医科大学附属北京安贞医院 医学博士 副主任医师

郑 斌 首都医科大学附属北京安贞医院 医学博士 主治医师

吴 铮 首都医科大学附属北京安贞医院 医学博士 主治医师

赵汉军 首都医科大学附属北京安贞医院 医学博士 主治医师

本指南建议分级

建议级别	获益与风险比较	支持证据的方法学质量	意义
1A			
高度建议，优质证据	期望结果优于非期望结果，或反之亦然。	来自随机对照试验的一致证据，没有严重不足或来自观察性研究的特殊证据。	建议可以应用于多数情况下的多数患者，进一步研究的结果很难再改变该建议。
1B			
高度建议，中质证据	期望结果优于非期望结果，或反之亦然。	来自随机对照试验的证据，存在严重不足（结果不一致，方法学有瑕疵，间接或模糊）。或来自观察性研究的有力证据。	建议可以应用于多数情况下的多数患者，有更高质量的研究很可能再改变该建议。
1C			
高度建议，低质证据	期望结果优于非期望结果，或反之亦然。	至少 1 项重要结果的证据来自观察性研究、病例系列或随机对照试验。有严重瑕疵或是间接证据。	建议可以应用于多数情况下的多数患者，有更高质量的研究可能再改变该建议。
2A			
低度建议，优质证据	期望结果与非期望结果相当。	来自随机对照试验的一致证据，没有严重不足。或来自观察性研究的特殊有力证据。	最佳行动可能因环境或患者或社会价值不同而异，进一步研究的结果很难再改变该建议。
2B			
低度建议，中质证据	期望结果与非期望结果相当。	来自随机对照试验的证据，存在严重不足（结果不一致，方法学有瑕疵，间接或模糊）。或来自观察性研究的有力证据。	最佳行动可能因环境或患者或社会价值不同而异，有更高质量的研究很可能再改变该建议。
2C			
低度建议，低质证据	期望结果与非期望结果相当。	至少 1 项重要结果的证据来自观察性研究、病例系列或随机对照试验。有严重瑕疵或是间接证据。	有更高质量的研究可能再改变该建议。

序

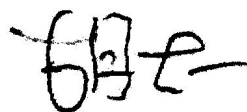
随着社会的发展和人口老龄化进程的加速，血栓栓塞性疾病的发病率逐年增加。据世界卫生组织统计，全球每年超过 1 500 万人死于血栓栓塞性疾病。血栓性疾病已经成为人类健康的第一杀手。据统计我国每年发病人数至少 1 000 万，病死人数至少 100 万，致残率也很高。如何提高血栓栓塞性疾病的防治水平，减少发病率，降低致残率和死亡率，同时降低由此而产生的社会经济等问题，已成为当务之急。因此，出版一部科学、全面、系统地论述当代抗栓治疗的专著，实有必要。

首都医科大学附属北京安贞医院颜红兵教授等根据《美国胸科医师学会 (ACCP) 循证临床实用指南——抗栓和溶栓治疗 (第 8 版)》并结合国内目前存在的问题编写的《临床抗栓药物治疗指南》正是在这种情况下应运而生的。

目前每年有成千上万个临床试验的结果公布，临床工作指南与共识不断增加，内容也不断被更新，循证医学日益深入人心。了解重大临床试验结果，学习和贯彻相关指南，对于促进临床实践的规范化有重要指导意义。ACCP 的抗栓和溶栓治疗指南已成为目前国际上公认最权威的血栓栓塞性疾病防治指南。它涵盖了所有抗血小板药物和抗凝药物，以及所有与血栓栓塞相关的学科，包括心血管内科、普通外科、骨科、神经科、泌尿外科、肿瘤科、儿科、妇产科等。ACCP 基于大量循证医学证据，更新并颁布了第 8 版血栓预防和治疗指南，即 ACCP-8。新指南在冠心病治疗方面有较大改动，同时增添了有关抗凝和溶栓治疗的出血并发症、围手术期患者的长期抗栓治疗、肝素诱导血小板减少症的防治、心房颤动的抗栓治疗和特定人群（包括孕产妇、新生儿和儿童）的抗栓治疗等方面的内容，更加重视获益/风险的判断和出血并发症的防治，并再

次重申预防性干预治疗（例如阿司匹林）在临床常规实践中的重要价值。目前国内在血栓栓塞性疾病方面的循证医学证据很少，因此参照国际上的权威指南并结合国内目前存在的问题编写我们自己的实用指南将为临床各科医生的医疗实践提供重要的指导性建议，同时指南中建议的证据级别不同，也为临床医师在医疗实践中灵活和个体化治疗提供了更大的空间。

本书内容翔实，科学性和实用性强。相信本书出版后，将对我国血栓栓塞性疾病的规范化治疗起到推动作用。



2010年2月18日

编者序

《临床抗栓药物治疗指南》主要是根据 2008 年 7 月 1 日发表的《美国胸科医师学会（ACCP）循证临床实用指南——抗栓和溶栓治疗（第 8 版）》编写而成。后者由 90 位专家组成的国际专家组共同制订，内容多达 900 页，其中摘要就有 41 页，包含了 700 多项综合性建议，其内容涵盖了所有抗血小板药物、抗凝药物和几乎所有临床相关学科内容，是国际上公认最权威的血栓和血栓栓塞性疾病的防治指南。

根据中国的实际情况，《临床抗栓药物治疗指南》在保持原指南的基本结构的基础上，对原指南进行了部分删减、压缩和重新编排，对原指南中的一些错误进行了修订，同时增加了近 1 年来新发表的文献，力求反映本领域的最新进展。此外，本书中的建议分级采用 ACCP 的指南建议分级，并单独列出，以方便读者阅读。该指南建议分级与美国心脏学会（ACC）/美国心脏协会（AHA）的指南建议分级略有不同，敬请读者留意。

我们在极其繁重的临床工作之余完成本书的编写工作，由于水平和时间所限，错误在所难免，敬请各位读者批评指正。

张晓江医师负责本书参考文献的整理和核对工作，在此表示感谢。

颜红兵 宋莉

2010年2月18日

于首都医科大学附属北京安贞医院

目 录

第一章 非口服抗凝药物	1
第一节 普通肝素	1
第二节 低分子肝素	7
第三节 磺达肝葵钠	12
第四节 达那肝素钠	14
第五节 直接凝血酶抑制剂	14
参考文献	17
第二章 维生素 K 拮抗剂的药理学与管理	29
第一节 维生素 K 拮抗剂的药理学和监测方法	29
第二节 维生素 K 拮抗剂的剂量管理	38
第三节 不良事件及其处理	47
第四节 抗凝治疗模型	52
参考文献	59
第三章 抗血小板药物	83
第一节 阿司匹林和其他环氧化酶抑制剂	83
第二节 双嘧达莫	100
第三节 噻吩并吡啶	101
第四节 整合素 α IIb β 3 (糖蛋白 IIb/IIIa) 受体拮抗剂	106
参考文献	112
第四章 新型抗栓药物	132
第一节 开发新型抗栓药物的合理性	132
第二节 新型抗血小板药物	134
第三节 新型抗凝药物	138
第四节 溶栓治疗	149
第五节 结论与展望	151
参考文献	152

第五章 抗凝和溶栓治疗的出血并发症.....	162
第一节 治疗与出血风险	164
第二节 出血风险与临床疾病	177
第三节 总体比较	198
参考文献	198
第六章 抗栓治疗的围手术期处理	222
第一节 围手术期抗栓治疗：总体治疗原则.....	224
第二节 接受维生素 K 拮抗剂治疗患者的围手术期处理.....	227
第三节 接受过渡期抗凝治疗患者的围手术期处理.....	234
第四节 接受抗血小板治疗患者的围手术期处理.....	239
第五节 牙科、皮肤科或眼科手术患者围手术期的抗栓治疗.....	245
第六节 抗栓治疗患者需急诊外科手术或其他介入手术时的围手术期治疗	256
参考文献	257
第七章 肝素诱导血小板减少症的治疗和预防.....	271
第一节 对肝素诱导血小板减少症的认识.....	273
第二节 肝素诱导血小板减少症的治疗.....	280
第三节 特殊患者人群	297
第五节 肝素诱导血小板减少症的预防.....	303
参考文献	304
第八章 静脉血栓栓塞症的预防	321
第一节 预防静脉血栓栓塞症的相关问题.....	321
第二节 普通外科、血管外科、妇产科和泌尿外科、腹内镜、肥胖症、 胸外科和外科冠状动脉搭桥术.....	329
第三节 矫形外科	341
第四节 神经外科	357
第五节 外伤、脊柱损伤和烧伤	359
第六节 内科疾病	364
第七节 癌症患者	367
第八节 重症监护	370
第九节 长途旅行	372
参考文献	375
第九章 静脉血栓栓塞疾病的抗栓治疗.....	419
第一节 急性下肢深静脉血栓形成的初始治疗.....	421
第二节 急性下肢深静脉血栓形成的长期治疗.....	445
第三节 血栓后综合征	455

第四节 急性肺栓塞的初始治疗	462
第五节 急性肺栓塞的长期治疗	472
第六节 慢性血栓栓塞性肺动脉高压	473
第七节 浅静脉血栓形成	474
第八节 急性上肢深静脉血栓形成	481
参考文献	497
第十章 心房颤动的抗栓治疗	521
第一节 心房颤（扑）动的抗栓治疗：抗凝和抗血小板药物	522
第二节 心房颤动或心房扑动择期复律的抗凝治疗	553
第三节 心房颤动患者接受电生理治疗的抗凝治疗	558
参考文献	558
第十一章 瓣膜性器质性心脏病	576
第一节 风湿性二尖瓣疾病	577
第二节 二尖瓣脱垂	581
第三节 二尖瓣环钙化	582
第四节 主动脉瓣和主动脉弓功能障碍	584
第五节 卵圆孔未闭与房间隔动脉瘤	586
第六节 人工心脏瓣膜——人工机械心脏瓣膜	588
第七节 人工心脏瓣膜——生物瓣膜	597
第八节 人工心脏瓣膜——瓣膜血栓形成	601
第九节 感染性心内膜和非细菌性血栓性心内膜炎	602
参考文献	606
第十二章 缺血性卒中的抗栓和溶栓治疗	621
第一节 急性缺血性卒中的溶栓治疗	622
第二节 急性缺血性卒中：不适合溶栓的患者	635
第三节 颅内出血患者深静脉血栓/肺栓塞的预防	641
第四节 卒中预防	641
第五节 大脑静脉窦血栓形成	654
参考文献	656
第十三章 非 ST 段抬高急性冠状动脉综合症的抗栓治疗	669
第一节 抗血小板治疗	670
第二节 抗凝治疗	687
参考文献	705

第十四章 急性 ST 段抬高心肌梗死	717
第一节 再灌注治疗	718
第二节 抗血小板/抗栓治疗	732
第三节 易化冠状动脉介入治疗	763
第四节 补救冠状动脉介入治疗	772
参考文献	776
第十五章 冠心病一级和二级预防	796
第一节 ST 段抬高和非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征后的治疗	796
第二节 长期抗凝治疗试验	801
第三节 伴有或不伴有冠心病的充血性心力衰竭.....	814
第四节 接受大隐静脉和内乳动脉搭桥术患者的抗栓治疗.....	818
第五节 心血管事件的一级预防	824
参考文献	832
第十六章 外周动脉阻塞性疾病的抗栓治疗	845
第一节 慢性肢体缺血与间歇性跛行.....	845
第二节 急性下肢缺血	851
第三节 移植血管	854
第四节 颈动脉内膜剥脱术	861
第五节 无症状颈动脉狭窄	862
第六节 下肢血管内手术	868
参考文献	869
第十七章 静脉血栓栓塞、血栓形成倾向和抗栓治疗与妊娠	882
第一节 妊娠期间妇女选择与价值观的意义.....	885
第二节 妊娠期间抗凝治疗的胎儿并发症.....	886
第三节 哺乳妇女抗凝药物的应用.....	890
第四节 抗凝治疗的母体并发症	891
第五节 剖宫产后静脉血栓症	893
第六节 妊娠期间静脉血栓症	896
第七节 有深静脉血栓或肺栓塞病史的妊娠妇女静脉血栓症的预防	898
第八节 有易栓症而无静脉血栓病史妊娠妇女静脉血栓症的预防	901
第九节 易栓症与妊娠并发症	903
第十节 有先兆子痫病史而无易栓症妇女的治疗.....	914
第十一节 与妊娠期间人工机械瓣膜抗凝相关的母体和胎儿风险.....	915
参考文献	918

第十八章 新生儿和儿童的抗栓治疗	932
第一节 儿科患者的抗栓治疗	932
第二节 肝素和低分子肝素在新生儿及儿童中的应用	933
第三节 维生素 K 拮抗剂在新生儿及儿童中的应用	942
第四节 下腔静脉滤器	948
第五节 外科治疗	948
第六节 抗栓治疗的特殊适应证	948
参考文献	1002

第一章 非口服抗凝药物

非口服抗凝药物可以分为通过血浆辅助因子起作用的间接抗凝药和不需要血浆辅助因子起作用的直接抗凝药物，包括肝素、低分子肝素、磺达肝癸钠和达那肝素。这些药物本身没有或有极低的抗凝活性，通过活化抗凝血酶（一种内源性各种活化凝血因子的抑制因子）发挥抗凝活性。非口服直接抗凝药直接作用于凝血酶，包括重组水蛭素、比伐卢定和阿加曲班。

第一节 普通肝素

90年前，McLean^[1]发现肝素有抗栓特性。随后Brinkhous等^[2]证明肝素是间接抗凝药物，需要血浆辅助因子才能发挥抗凝活性。1968年Abildgaard^[3]发现这个辅助因子是抗凝血酶III，但是目前认为是抗凝血酶。肝素的主要抗凝作用是通过肝素/抗凝血酶的相互作用介导。20世纪70年代阐明了这个相互作用的机制^[4-6]。肝素结合抗凝血酶的赖氨酸残基，使精氨酸活化中心发生构象变化，结果抗凝血酶从一个缓慢渐进性的凝血酶抑制剂变成一个快速凝血酶抑制剂。抗凝血酶上精氨酸活化中心与凝血酶和其他凝固酶的活化中心丝氨酸共价结合，因此不可逆地抑制其促凝血作用^[5]。然后肝素与抗凝血酶脱离并再次应用（图1-1）。

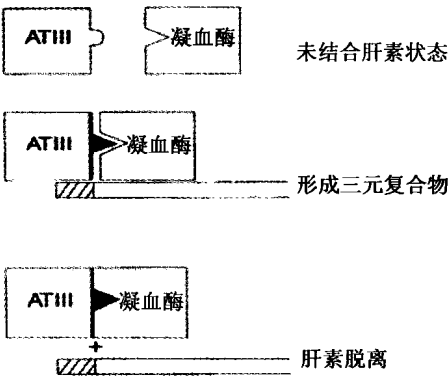


图 1-1 肝素灭活凝固酶的过程

上图：ATIII在没有肝素的情况下是缓慢抑制剂；中图；肝素通过戊多糖与 ATIII高亲和力结合，诱导 ATIII构象改变，导致 ATIII从缓慢抑制剂转变为快速抑制剂。下图：ATIII 与凝血酶共价结合，之后肝素从复合体脱离，并能够再次利用。ATIII：抗凝血酶III。

肝素通过含有戊多糖序列^[8]的葡糖胺单位与抗凝血酶结合^[4-7]。20世纪80年代开发低分子肝素时引入了一个概念：只有当肝素分子链足够长时才能使抗凝血酶与凝血酶桥联，导致凝血酶抑制。相反，含有高亲和力戊多糖的任何长度的肝素链都能通过抗凝血酶催化Xa因子的抑制。目前已经能够合成这种与抗凝血酶结合的戊多糖，研制成一种称为磺达肝癸钠的药物^[9-12]。

一、结构和作用机制

肝素是高硫酸粘多糖。就分子量、抗凝活性和药效动力学特点而言，肝素为非均质性的（表 1-1）。肝素的分子量为 3 000~30 000 道于顿（Da），平均 15 000 Da，相当于 45 个糖单位（图 1-2）^[13-15]。大约只有 1/3 肝素分子有独特的戊多糖序列，这部分就是肝素抗凝效应的主要来源^[13, 16]。在给予治疗剂量的肝素时，没有戊多糖序列的肝素链抗凝活性很低。然而，应用超过临床常规用量的肝素时，有或没有戊多糖序列的肝素链都能通过肝素辅助因子 II（血浆第二辅助因子^[17]）催化抑制凝血酶。更高浓度时，低亲和力肝素通过抗凝血酶和肝素辅助因子 II 依赖的方式减弱 Xa 因子的产生^[18]（表 1-2）。

表 1-1 肝素的分子大小、抗凝活性和药效学特点

分布	特点
分子大小	平均分子量：15 000（3 000~30 000）Da
抗凝活性	只有三分之一的分子含有抗凝必需的高亲和力戊多糖序列
清除	高分子量部分的清除快于低分子量部分

表 1-2 肝素的抗凝效应

效果	评价
与抗凝血酶结合，催化凝血酶和 IIa、Xa、IXa、XIIa 因子的失活	仅有三分之一肝素分子（含有独特的与抗凝血酶结合的戊糖序列）是肝素抗凝效应的主要机制
与肝素辅酶 II 结合，催化 IIa 的失活	需要高浓度肝素，对戊多糖不依赖
与 IXa 结合，抑制 X 因子活化	需要极高浓度肝素，不依赖抗凝血酶和肝素辅酶 II

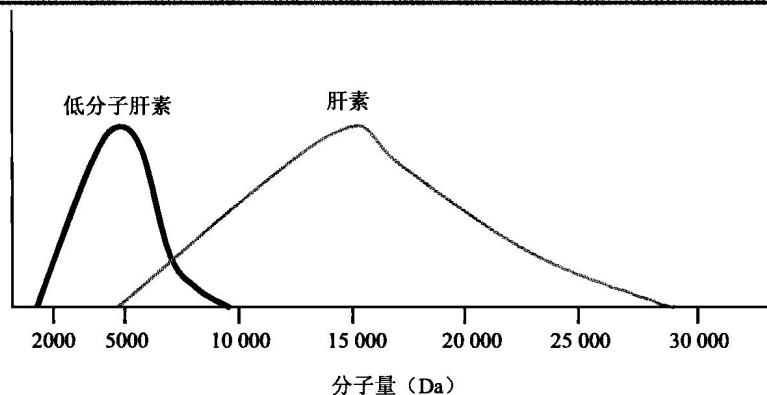


图 1-2 低分子肝素和肝素的分子量分布

肝素/抗凝血酶复合物使凝血酶(IIa因子)和Xa、IXa、XIa和XIIa因子失活^[5]。凝血酶和Xa因子对肝素/抗凝血酶的抑制最敏感,凝血酶的敏感程度比Xa因子强10倍。肝素戊多糖序列通过与抗凝血酶结合,进而与凝血酶结合,以非特异互相依赖的方式形成肝素/抗凝血酶三重复合体,催化凝血酶失活。相反,肝素只能通过高亲和力戊多糖与抗凝血酶结合,通过抗凝血酶催化Xa因子抑制^[7]。含有小于18个糖单位的肝素链太短,不能衔接凝血酶和抗凝血酶。因此这些分子链不能催化凝血酶抑制。然而,只要拥有戊多糖,短链肝素也能通过抗凝血酶催化Xa抑制^[19-22]。通过凝血酶失活或减少凝血酶合成,肝素不仅预防纤维蛋白形成,还能抑制凝血酶诱导的血小板和V、VIII和XI因子的活化^[23-25]。

肝素与肝素辅助因子II的相互作用有赖于两者的装配,但是肝素催化肝素辅助因子II(不依赖戊多糖)所需浓度较高,高于肝素通过抗凝血酶促使凝血酶失活浓度。肝素活化肝素辅助因子II的能力也依赖于链的长度,需要肝素链含有24个以上的糖单位^[17]。

肝素的第3个抗凝效应影响Xa因子的合成,不依赖抗凝血酶和肝素辅助因子II,通过肝素与IXa因子结合来介导。由于要求肝素剂量明显大于常用治疗剂量,因此这种作用的临床意义不大^[18]。

在体外,肝素与血小板结合,根据实验条件能够诱导或抑制血小板聚集^[26, 27]。与抗凝血酶亲和力较低的大分子量肝素成分与抗凝血酶亲和力较高的低分子量肝素比较,前者对血小板功能的影响较大^[28]。肝素能够延长人类的出血时间^[29],增强兔微循环血液的流失^[30-32]。肝素与血小板^[31]和内皮细胞^[30]的相互作用可能与肝素诱导的出血有关,不依赖于其抗凝作用^[32]。

除了其抗凝作用之外,肝素减弱血管平滑肌细胞的增殖^[33, 34],抑制成骨细胞的生成,活化破骨细胞,后两项作用促进骨流失^[35, 36]。肝素诱导血小板减少症是肝素最严重的非出血副作用,详见“第7章肝素诱导血小板减少症的治疗和预防”。

二、药物代谢动力学

肝素口服不能吸收,因此必须注射应用。两个优先的给药途径是持续静脉滴注或皮下注射。选择皮下注射给予治疗剂量肝素时,肝素剂量应高于常用的静脉剂量,以克服皮下给药生物应用度减低的缺点^[37, 38]。如果需要即刻的抗凝效果,可以静脉推注的同时开始皮下注射肝素。

皮下低剂量(5 000 U, 每日2次)^[39]、中等剂量(12 500 U, 每日2次)^[40]或较大剂量(15 000 U, 每日2次)注射,血浆肝素浓度部分恢复^[37]。然而,大治疗剂量时(>35 000 U/24 h)血浆浓度几乎完全恢复^[38]。

肝素进入血流后与一系列血浆蛋白结合,结果其抗凝活性降低。该现象导致血栓栓塞疾病患者^[41]对肝素抗凝反应的不同和肝素抵抗这一实验室现象^[42]。肝素还可以与内皮细胞^[43]和巨噬细胞结合,使药物代谢动力学更加复杂。肝素与von Willebrand因子的结合还能抑制von Willebrand因子依赖的血小板功能^[44]。

肝素的清除是通过快速饱和与缓慢一级机制相结合的方式实现^[45-47](图1-3)。现认为肝素清除的饱和阶段归咎于与内皮细胞受体^[48]和巨噬细胞^[49]的结合。结合的肝素被细胞内吞并且发生解聚^[50, 51](图1-4)。清除的缓慢非饱和机制大部分通过肾脏实现。治疗剂

量时，大部分肝素通过快速饱和和剂量依赖机制清除。清除的复杂动力学导致治疗剂量时对肝素抗凝反应呈非线性。随着剂量增加，效应强度与持续时间呈非比例升高。因此，肝素生物半衰期在静脉推注25 U/kg后大约增加30 min^[45]，推注100 U/kg是60 min^[46]，推注400 U/kg是150 min^[47]。

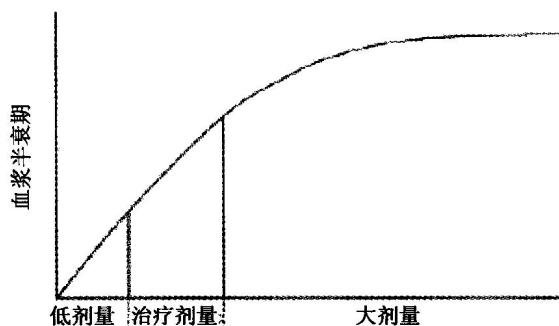


图 1-3 低剂量肝素通过饱和和细胞机制与肾脏的缓慢非饱和和剂量依赖机制快速从血浆清除。大剂量主要通过缓慢非饱和和机制清除。T1/2：半衰期

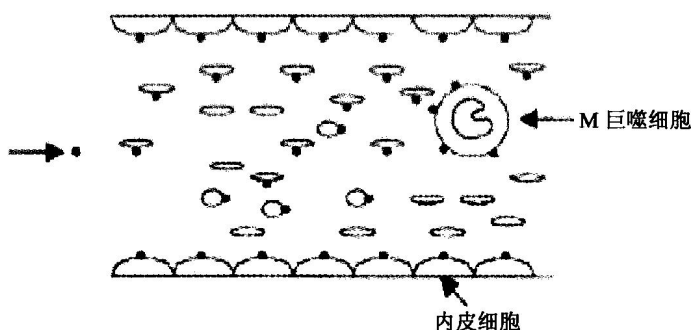


图 1-4 当肝素进入循环，与肝素结合蛋白（即其他血浆蛋白）、内皮细胞、巨噬细胞和抗凝血酶Ⅲ结合。只有含戊多糖的肝素与抗凝血酶Ⅲ结合，但与其他蛋白和细胞的结合没有特异性，不依赖于抗凝血酶Ⅲ结合位点

三、初始剂量

肝素在静脉血栓栓塞的初始治疗效果很大程度上依赖于剂量。根据随机研究结果^[37, 52]，低起始剂量组患者较高起始剂量组患者的复发率高。Hull等^[37]进行的随机研究中，静脉血栓形成患者接受同等剂量肝素（静脉注射5 000 U，30 000 U/d）。一组接受15 000 U每日2次，皮下注射。另外一组接受每日持续静脉注射30 000 U肝素。由于皮下注射后肝素的生物应用度减低，静脉肝素方案患者实际应用的肝素剂量较大。观察证明，静脉肝素更有效，24 h时71%的患者部分活化凝血酶原时间（Activated Partial Thromboplastin Time, APTT）处于靶范围，而皮下注射肝素患者只有37%。接受静脉肝素患者的复发率显著低于那些皮下注射肝素的患者。

Raschke等^[52]将患者随机分为固定剂量肝素（5 000 U 静脉注射，1 000 U/h 静脉滴注）