

王玉琦 叶建荣 主编



# 血管外科 治疗学

XUEGUANWAIKE  
ZHILIAOXUE

上海科学技术出版社

# 血管外科治疗学

王玉琦 叶建荣 主编

上海科学技术出版社

**图书在版编目(CIP)数据**

血管外科治疗学/王玉琦,叶建荣主编. —上海:上海科学技术出版社,2003.2

ISBN 7-5323-6664-2

I.血... II.①王...②叶... III.血管外科学  
IV.R654.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2002)第 084819 号

上海科学技术出版社出版发行

(上海瑞金二路 450 号 邮政编码 200020)

苏州市望电印刷厂印刷 新华书店上海发行所经销

2003 年 2 月第 1 版 2003 年 2 月第 1 次印刷

开本 787×1092 1/16 印张 24.25 插页 5 字数 578 千

印数 1-3 500 定价:68.00 元

本书如有缺页、错装或坏损等严重质量问题,  
请向本社出版科联系调换

## 内 容 提 要

本书介绍了血管外科常见疾病的临床诊治方法,特别是对动脉疾病的治疗方法及其最新进展作了重点阐述。近年血管外科进入了腔内治疗的新阶段,故本书对腹主动脉瘤、胸腹主动脉夹层动脉瘤、动脉闭塞性疾病的腔内手术及常规手术的技能均作了详细阐述,使本书在新颖性、实用性、科学性方面均较为突出。

本书分 20 章,前两章为总论,第三章起为各论,对主要疾病的临床治疗分别作了阐述,全书附有较多的插图便于阅读理解。本书总结了国内外血管外科学术界在动脉、静脉疾病诊治方面的丰富临床经验,作为一本实用性很强的血管外科参考书,无疑对血管外科医师、普通外科医师、介入放射科医师、胸外科医师等都会有较大的参考价值。

## 编著人员名单

主 编 王玉琦 叶建荣

编著者(以姓氏笔画为序)

亓法芝	王建华	王玉琦	石 赟	叶建荣
史振宇	许培钦	杨 珏	陈 斌	陈福真
肖占祥	吴坤南	罗剑钧	范隆华	郭大乔
符伟国	葛均波	蒋俊豪	颜志平	

# 前 言

我国血管外科的疾病谱正在逐渐接近发达国家。动脉硬化性疾病的发生率在过去 20 年中不断上升,病例数已经大大超过本来常见的血栓闭塞性脉管炎和多发性大动脉炎,成为危害我国人民健康和生活质量的主要周围血管疾病。深静脉血栓形成的发病率相当高,仍然是血管外科的常见病。中华医学会外科分会血管外科学组 1993 年成立以后,不少省市级医院成立了血管外科专业学科,使国内的血管外科病人得到了以前不曾得到的治疗。

20 世纪 90 年代以来,血管外科工作者在血栓形成、血管损伤的修复、血管内膜过度增生的机制、动脉硬化机制、血管内皮生长因子(VEGF)以及来自反义核苷酸技术的血管生长抑制因子等基础研究方面做了大量工作,有不少新的发现。有些基因技术成果已经应用或者试用于治疗血管外科疾病,例如基因重组人体组织型纤溶酶原激活物(TPA)和链激酶在治疗血栓性疾病中正在发挥显著作用;利用血管生长基因治疗动脉闭塞性疾病和利用平滑肌细胞增生抑制基因治疗动脉旁路吻合口狭窄的研究也积累了大量知识。科研工作者也尝试了利用高度生物相容性的高分子材料为支架,把在体外培养的不同的组织细胞植入支架各层,成为“活的”人工血管的实验,即所谓组织工程治疗血管闭塞性疾病的可能性。然而,离彻底认识、预防和处理这些问题还有很长的路要走。也就是说,在可以预期的将来,治疗血管外科疾病还是要靠传统的医学模式。因此,实践和医疗工作要求我们重视血管外科学的教学、临床业务开展、专业人员培训以及考核等。血管外科工作者必须正确认识血管外科在医疗工作中的位置,认识其共性和特殊性,要加强外科基础和专业训练;要开展临床流行病学调查;要开展社会性的健康教育工作,让病人了解什么是血管外科疾病,它有什么危害,到哪里就诊;特别是要纠正和改变那些不科学的偏见和观念,要给病人和社区正确的引导,让病人了解比较全面的科学知识,使病人能够接受合理的检查和治疗,特别是不能给病人不切实际的误导。

从外科角度来看,血管外科基本上已经不存在禁区,即现代的外科技术可以达到任何想要达到的人体部位。21 世纪的病人和临床工作者需要的是创伤小、效果可靠的新的器材和方法。血管腔内外科或者称血管腔内治疗技术的出现是对传统外科观念和方法的补充,既是本领域发展的机遇,也是对血管外科工作者的严重挑战。

编者认为虽然血管外科治疗技术的发展迅速,但是至今还有许多血管疾病的外科治疗效果不能令人满意,例如各种先天性血管畸形、动脉旁路术后吻合口内膜过度增生引起的再狭窄、胸腹主动脉夹层动脉瘤、多发性大动脉炎、血栓闭塞性脉管炎、下肢深静脉血栓形成以及淋巴水肿等;有些至今还缺乏公认的标准治疗方法;有些手术并发症发生率比较高,有些手术的复发率比较高。虽然经过本专业和相关学科同道的不懈努力,我国的血管外科在过去 10 年间取得了长足进展,但是与国外相比,我们的学科仍然处于起步阶段。国内血管外科医师的治疗经验还不够,我们还需要理论、研究和临床经验的积累。因此,介绍血管外科治疗方面的进展,总结归纳手术疗法并发症及其治疗等经验,对选择手术治疗还是其他疗法

以及对选择何种手术必不可少。

全体编写者都是利用业余时间撰写本书的。在编著过程中各位作者既参阅了国内外最新的文献,又结合自己的临床经验,力图使重点集中在治疗方法和并发症的处理上。本书共二十章,第一章和第二章为总论,第三至二十章为各论。各论的大多数章节在描述手术方法时列出历史性回顾、当前常用手术方法和新手术展望,使读者对各种治疗方法有全面和系统的了解。本书对血管外科最常见的疾病如腹主动脉瘤、下肢动脉硬化闭塞症、颈动脉硬化闭塞性疾病等都作了重点描述。在每章的病因病理、临床表现、诊断与鉴别诊断、治疗等栏目中,均围绕并突出本书治疗学的主题,尽力使本书在章节上有重点,写法上有新意,有比较高的可读性,能与其他同类书籍达到互补作用。编者将本书奉献给同行,特别是从事血管外科的中青年医师和广大的外科医务人员。我们希望本书能对血管外科同行开展先进的、科学的、经过实践优选的和规范的治疗方法有所裨益。学科总是处于发展之中,特别是血管外科这样一个年轻学科,新的治疗方法层出不穷,本书只能介绍其要者,或者介绍一种新事物发展过程中的阶段;有的观点和方法可能在几年之后被实践淘汰。希望广大同行就书中的观点进行各种方式的讨论,对书中的不足、缺点乃至错误不吝指正,达到共同提高的目的,编著者将不胜感激。

主编做了组织策划、审改和串联成书的工作。本书的出版是集体劳动的结晶。陈福真教授、符伟国教授、葛均波教授、王建华教授和颜志平教授等对本书的编写给予了大力支持,主编特邀河南医科大学第一附属医院许培钦教授撰写“布-加综合征”一章,在此一并致谢。在本书出版之际,我们铭记老一辈外科专家冯友贤教授和吴肇光教授等对血管外科事业发展所做的贡献,以及他们对中青年的培养和提携。全体编著者还向关心和支持《血管外科治疗学》出版的朋友们表示衷心的感谢。

王玉琦 叶建荣  
2002年8月30日

# 目 录

第一章 周围血管疾病的药物治疗	1
第一节 抗凝血疗法、抗血小板疗法和溶血栓疗法	1
第二节 基因治疗	15
第二章 腔内血管技术	22
第一节 气囊导管取栓术	22
第二节 介入溶栓术	27
第三节 超声消融术	36
第四节 血管栓塞术	42
第五节 下腔静脉过滤器置放术	53
第六节 经皮腔内血管成形术	60
第七节 血管内支架术	68
第八节 腔内人工血管移植术	74
第三章 血管损伤	87
第四章 动脉栓塞	100
第五章 多发性大动脉炎	107
第六章 血栓闭塞性脉管炎	126
第七章 下肢动脉硬化闭塞症	136
第八章 颅外颈动脉硬化闭塞性疾病	165
第九章 雷诺综合征	195
第十章 下肢静脉瓣膜关闭不全	202
第一节 下肢静脉的解剖和生理	202
第二节 单纯性下肢静脉曲张	204
第三节 原发性下肢深静脉瓣膜关闭不全	208
第四节 穿通静脉瓣膜关闭不全	213
第十一章 下肢深静脉血栓	216
第十二章 布-加综合征	234



---

第十三章 颈动脉体瘤·····	255
第十四章 动静脉瘘·····	266
第一节 概论·····	266
第二节 先天性动静脉瘘·····	268
第三节 后天性动静脉瘘·····	269
第十五章 周围动脉瘤·····	274
第一节 颈动脉瘤·····	274
第二节 下肢动脉瘤·····	277
第三节 上肢动脉瘤·····	282
第四节 内脏动脉瘤·····	284
第十六章 腹主动脉瘤·····	297
第十七章 胸腹主动脉瘤·····	318
第十八章 主动脉夹层·····	335
第十九章 血管瘤·····	353
第二十章 肢体淋巴水肿·····	368

活。XIIa 将因子 XI 水解成 XIa。自 IXa 生成以后,直到凝血酶形成的一系列反应均集中在血小板膜磷脂上进行,速度极快。XIa 和  $\text{Ca}^{2+}$  一起激活因子 IX 成为 IXa。IXa 和因子 VIII 被  $\text{Ca}^{2+}$  连接在血小板膜磷脂上,共同催化因子 X。随后, Xa、因子 V 和  $\text{Ca}^{2+}$  形成复合物,即称内源性凝血活酶。外源性凝血系统的过程是血管壁或其他组织受损伤后释放因子 III 到血液中。钙离子将因子 III 连接于因子 VII 的磷脂部分,提供催化表面,激活因子 X。随后 Xa 与 V 及  $\text{Ca}^{2+}$  在血小板膜磷脂上形成复合物,即称外源性活性凝血活酶。

(2) 凝血酶形成:  $\text{Ca}^{2+}$  存在时,活性凝血活酶水解凝血酶原,释放出少量小分子多肽,即凝血酶。

(3) 纤维蛋白形成:凝血酶将纤维蛋白原水解成纤维蛋白单体。在凝血酶和血小板纤维蛋白加速因子( $\text{PF}_2$ )影响下,纤维蛋白单体聚合为多聚体。因子 II 受凝血酶或 Xa 催化,变成 IIa。在  $\text{Ca}^{2+}$  参加下, XIIIa 使可溶性纤维蛋白多聚体转变成稳定的、不溶性的纤维蛋白。血液即凝固成胶冻状。血液凝固机制见图 1-1。

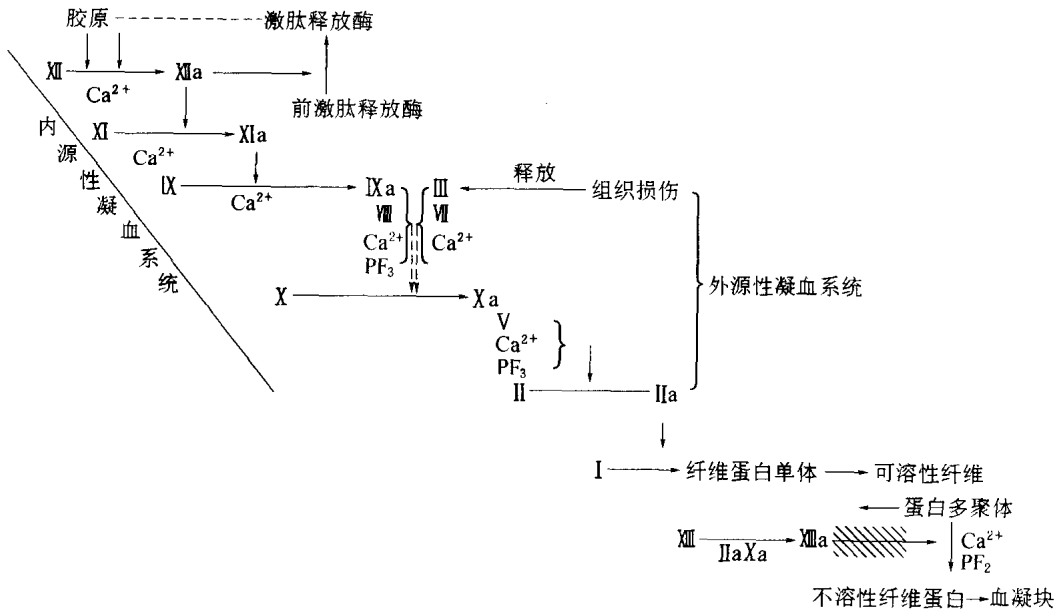


图 1-1 血液凝固机制

## (二) 血小板的凝血和止血功能

血小板含有多种与凝血和止血有关的物质。血小板膜上的环氧化酶能使花生四烯酸转变为前列腺素内过氧化物  $\text{PGE}_2$  等。血小板膜上的血栓素合成酶使不稳定的前列腺素内过氧化物转化为血栓素  $\text{A}_2$  ( $\text{TXA}_2$ )。  $\text{PGE}_2$  和  $\text{TXA}_2$  都是能引起血小板聚集的物质。血小板膜吸附大部分凝血因子;血小板膜磷脂( $\text{PF}_3$ )则为内源性凝血系统提供反应表面。血小板致密体内含有二磷酸腺苷( $\text{ADP}$ )、5-羟色胺和儿茶酚胺。  $\text{ADP}$  是引起血小板聚集的重要物质。致密体还含有纤维蛋白加速因子( $\text{PF}_2$ )和抗肝素因子( $\text{PF}_4$ )。血小板  $\alpha$  颗粒内的血小板球蛋白( $\beta\text{-TG}$ )是血小板的特异性蛋白。黏附、聚集和释放反应是血小板的基本生理特性。

当血管破裂时,血小板立即黏附在外露的胶原上,接着发生聚集,这是止血过程的最初

步骤。黏附和聚集的血小板随即释放出致密体内的 ADP 等物质。红细胞和受损的血管组织接触亦受损并释放 ADP。这些 ADP 使血小板继续聚集。受损的血管壁释放组织凝血活酶,同时因子 XII 被激活,使血浆中的凝血酶原转化为凝血酶。所生成的凝血酶不仅催化生成纤维蛋白,而且和 ADP 等物质一起刺激血小板,致使大量聚集,形成血小板血栓。血小板膜磷脂以及血小板释放和吸附的各凝血因子加速血液凝固。纤维蛋白交错成网,包围血细胞形成止血栓(hemostatic plug)。血小板在凝血和止血中的作用见图 1-2。

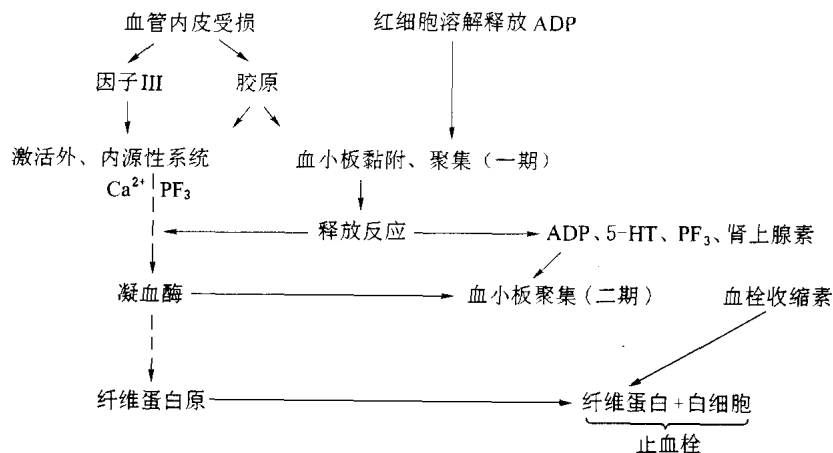


图 1-2 血小板在凝血止血中的作用

### (三) 纤维蛋白溶解机制

在正常情况下,血液循环内虽可形成少量纤维蛋白,但不断被溶解,从而保持血液呈流体状态。血管内一旦发生血栓,纤维蛋白溶解作用可使血栓液化溶解。这不仅有利于血液流畅,且有利于缺血组织的恢复或再生。

1. 纤维蛋白溶解机制 大致可分成三个步骤。

(1) 血浆素原活化素可激活血浆素原变成有活性的血浆素(纤维蛋白溶解酶,简称纤溶酶):正常血浆中有微量活化素和活化素原两类。血浆活化素主要存在于静脉内皮细胞,应激或者注射肾上腺素后释放增加。活化素原没有活性,但可被尿激酶和儿茶酚胺等激活。尿激酶本身也是一种活化素。XIIa 和因子 V 亦具有活化素活性。组织活化素存在于细胞线粒体,于组织损伤时释放。子宫、前列腺、卵巢、肾上腺、甲状腺、肺以及淋巴结内含量较丰富。肝脏不含组织活化素。链激酶属外源性活化素。

(2) 血浆素的形成:血浆素是一种特异性不高的蛋白水解酶,由血浆素原在活化素作用下转变而来。血浆素将纤维蛋白原和纤维蛋白水解为可溶性多肽。血浆素水解优球蛋白、凝血酶原和凝血酶等。

(3) 纤维蛋白降解产物的形成:纤维蛋白原和纤维蛋白被血浆素水解成很多碎片,即纤维蛋白降解产物(FDP)。FDP 各成分均有不同程度的抗凝血或抑制血小板聚集作用。现总结纤维蛋白溶解机制见图 1-3。

正常人血浆内存在纤维蛋白溶解抑制物,即抗活化素和抗血浆素(抗纤溶酶)。血浆内抗血浆素浓度是血浆素的 20~30 倍。因此,血浆内的血浆素不易发挥活性。在血栓和血凝块内,情况有所不同。由于纤维蛋白能吸附血浆素原和活化素,而不吸附抑制物,血栓或血

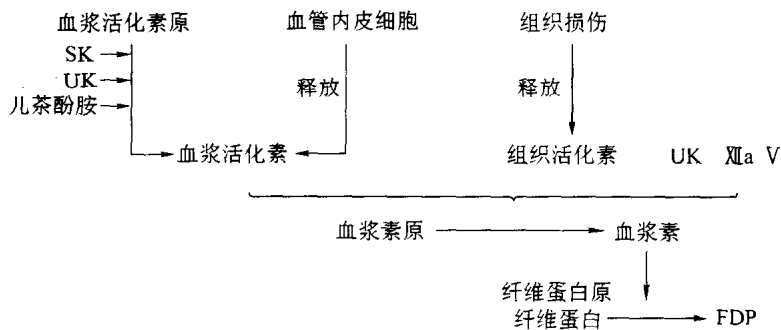


图 1-3 纤维蛋白溶解机制

凝块内有大量血浆素形成,从而使纤维蛋白溶解。

2. 机体的防血栓功能 正常人心血管系统内不出现血栓,这有赖于机体有效的防止血栓形成的功能。血液凝固和纤维蛋白溶解之间保持动态平衡。血液凝固和纤维蛋白溶解之间的动态平衡见图 1-4。如果这两个系统之间的动态平衡发生紊乱,就可能引起出血或血栓形成。

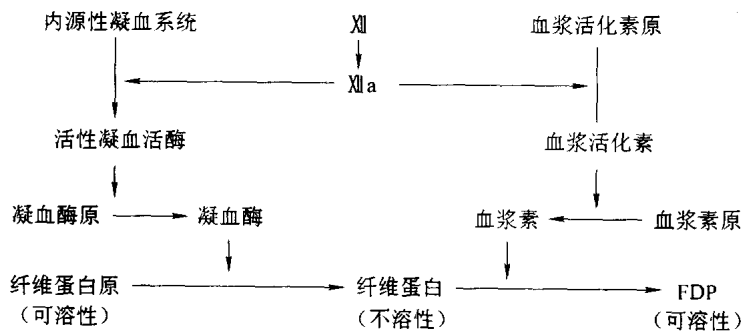


图 1-4 凝血和纤溶的动态平衡

(1) 抗凝血系统:机体的抗凝血物质有两大类。一类是抑制或破坏活性凝血活酶的物质;另一类是对抗凝血酶活性的物质,称为抗凝血酶。目前认为血液内有六种抗凝血酶,其中以抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)最具生理意义,占抗凝血酶总活力的75%。有肝素存在时ATⅢ灭活凝血酶的作用大大加快。肝素及其同类物也是生理状态下重要的抗凝血物质。

(2) 网状内皮系统的作用:网状内皮系统不仅能清除循环中的纤维蛋白,而且能清除因子Ⅲ和其他被激活的凝血因子。

(3) 血管内皮的防血栓功能:正常血管内皮光滑完整,不会激活因子Ⅻ,不利于血小板黏附。内皮细胞产生并释放前列环素(PGI<sub>2</sub>)和内皮素(endothelin),对抗TXA<sub>2</sub>等刺激血小板发生聚集的物质,避免血小板在血管壁某部位聚集而导致血栓形成。内皮细胞还释放血浆素原活化素和肝素类物质。

(4) 血流动力学和血液流变学因素:血液黏滞度适当,血流规则且持续,血小板不易黏附和聚集。即使出现血小板聚集块,也会被及时冲击为分散状态。由于血液不断流动,局部形成少量凝血酶很快被稀释,达不到引起血液凝固的浓度。

#### (四) 血栓形成的机制

血栓形成机制十分复杂。虽然经过长期、广泛和深入的研究,目前仍未完全明了。以往常用“高凝状态”这一术语表示血栓形成倾向。然而,用“血栓前状态”描述这一倾向较为确切和全面。在这种状态下,血栓形成的可能性较平均机会为大。“血栓前状态”的各种表现见表1-2。“血栓前状态”常发生在手术和创伤、癌症、慢性感染、口服避孕药、产后、长期卧床、充血性心力衰竭、多发性骨髓瘤、家族性 ATⅢ减少、动脉硬化以及吸烟等情况下。各种“血栓前状态”的改变,是血栓形成的条件。一般认为,血栓形成过程类似出血时止血栓的形成,包括血小板黏附和聚集以及血液凝固。血小板黏附和聚集是血栓形成的关键。血小板是动脉血栓的主要成分,静脉血栓头部亦主要由血小板构成。无论是在动脉还是静脉,当血栓增大到阻塞管腔,使血流缓慢直至停滞时,最终将形成凝固性血栓即红色血栓。被血栓内纤维蛋白所吸附的血浆素原在血栓溶解中发挥作用。

表 1-2 血栓前状态表现

防血栓形成因素	血栓前状态表现
血小板	数量、黏附性、聚集性、释放反应↑
凝血系统	因子Ⅷ、因子Ⅴ、因子Ⅹ、凝血酶、纤维蛋白原↑
抗凝系统	抗凝血酶活性↑
纤溶系统	纤溶活性↓
红细胞	数量↑变形能力↓
血管壁	损伤(免疫的、机械的、生化的)
血流动力学	血流缓慢、淤滞、涡流
血液流变学	血液黏滞度↑血液流变性↓

#### (五) 抗凝血疗法

抗凝血疗法是用药物降低或消除血液的凝固性,预防和治疗血栓闭塞性疾病的方法。抗凝血药物如果应用不当,会引起出血并发症。因此必须严格掌握适应证,并根据实验室监测结果及时调整用量和用药方法。

##### 1. 适应证

(1) 预防和治疗周围血管血栓闭塞性疾病,如深静脉血栓形成以及动脉血栓栓塞和继发血栓形成。预防血栓形成包括,某些手术后需要预防血栓形成的,如血管吻合或移植术后、动脉血栓内膜切除术后、心脏和主动脉瓣膜移植后;在术中需要预防血栓形成的,如体外循环和血液透析操作时,阻隔动脉时需向其远端血管注入抗凝血药物等。

(2) 急性肺动脉栓塞、急性心肌梗死、脑动脉血栓形成或栓塞;各种原因引起的弥散性血管内凝血(DIC)。

(3) 视网膜血管血栓闭塞性疾病。

##### 2. 禁忌证

(1) 出血性疾病或有出血倾向者、维生素 K 或维生素 C 缺乏者;肝、肾功能严重不全或恶病质者。

(2) 高血压脑病或脑溢血者。

(3) 溃疡病出血或肺部疾病咯血者。

- (4) DIC 已过渡到纤维蛋白溶解亢进阶段。
- (5) 妊娠初 3 个月或最后 3 周, 产后以及哺乳期应慎用。
- (6) 除非有绝对适应证, 大手术后应慎用。

### 3. 药物

(1) 肝素(heparin): 肝素用于临床已经 60 多年。肝素分布于人体所有组织, 尤以肺和肝含量最高, 主要由嗜碱性肥大细胞产生。肝素是一种黏多糖硫酸脂, 平均分子量 15 000, 相当稳定, 但可与组蛋白、鱼精蛋白形成无活性的复合物。肝素不能通过浆膜和胎盘, 注射后可被内皮细胞摄取。国产肝素系从猪肠黏膜提取, 分子量为 6 000 ~ 20 000, 1mg 相当于 125 ~ 130 生物活性单位。肝素口服或直肠给药无效, 皮下或肌内注射易于吸收。肝素经静脉注射几乎立即生效, 抗凝血作用于 10min 内迅速达到高峰, 继而逐渐下降, 3 ~ 4h 后消失。肝素在体内的半衰期约 1h。肝素进入血液后, 大约 50% 被肝脏的肝素酶分解为尿肝素经肾脏排出, 故肝、肾功能不全者应用肝素有滞留危险。以每千克体重 100mg 以上的肝素水溶液作喷雾吸入或支气管内给药, 可产生轻微抗凝血作用达 14d。

肝素的抗凝血作用与其分子含有大量带负电荷的基团有关。肝素对凝血过程三个步骤都有抑制作用。①抑制活性凝血活酶形成: 每毫升血液内有 1/30u 肝素, 即可有效抑制因子 V、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹa 和因子 XI 的活性, 从而阻碍活性凝血活酶形成。②灭活凝血酶: 肝素促进 ATⅢ 活性, 形成无活性的凝血酶 - 抗凝血酶复合物。这是肝素抗凝血的主要作用, ATⅢ 活性降低时肝素的效果则差。肝素还可直接灭活凝血酶。③抑制纤维蛋白形成: 肝素干扰凝血酶对纤维蛋白原的水解, 抑制纤维蛋白形成。肝素尚通过抑制凝血酶对因子Ⅹ的激活, 阻碍可溶性纤维蛋白多聚体变为不溶性纤维蛋白。④肝素通过刺激血管内皮细胞释放血浆素原活化素促进纤溶活性。因此, 肝素无论在体内还是体外都具有强有力的抗凝血作用。肝素对血小板的作用是多方面的, 目前尚无定论。另外, 肝素能降低血液黏滞度、改善血流。同时应用洋地黄、四环素或抗组胺药物会减弱肝素的抗凝血效应。

为了维持血液中稳定和足够的肝素浓度, 并避免过量引起大出血, 必须定期做实验室检查, 了解血液的凝固性, 调节剂量。临床观察和实验室监测两者不可偏废。①实验室监测常用全血凝固时间(CT) Lee White 试管法: 每次注射前检查一次。CT 正常值为 4 ~ 12min, CT > 15min 为延长。肝素治疗时要求延长到正常值的 2 ~ 3 倍, 即 20 ~ 30min。CT < 12min 应加大肝素剂量, CT > 30min 则应延长用药间隔、减小剂量或放慢滴注速度, 甚至停药。②有条件时可检测复钙时间(RT), 比全血凝固时间敏感, 正常值为 1.5 ~ 3min。肝素治疗时的理想时间是正常的 2 ~ 3 倍。③白陶土部分凝血活酶时间(KPTT): 正常值 30 ~ 45s。肝素治疗时的理想范围是 60 ~ 100s。④凝血酶时间(TT), 血液中肝素浓度升高或存在肝素类物质, 以及 ATⅢ 活性增强情况下 TT 延长。正常值 16 ~ 18s。TT 为 60s 时说明肝素已足量, 如果 TT > 160s 则出血危险极大, 应及时减量或停药。上述各项检查均反映内源性凝血系统受抑制的程度。连续用药时, 可随时进行实验室检测。

持续静脉滴注是肝素最好的给药途径, 滴注速度便于控制, 肝素总剂量可相对减少, 比较安全。采用输液泵则更方便。为了立即获得抗凝效果, 先静脉注射首次剂量肝素 0.5 ~ 1mg/kg, 然后将 24h 所需剂量溶于 5% 葡萄糖溶液或生理盐水 1000ml 内, 以 1ml/min 的速度滴注。开始滴注 3h 后即需实验监测, 根据结果调整速度, 以便达到所要求的抗凝血水平。用药期间可以随时进行实验监测。肝素的推荐剂量是成人深静脉血栓形成治疗量

1~1.5mg/kg,每6h一次;体外循环时3mg/kg。

间歇静脉注射是将1~1.5mg/kg体重的肝素溶于5%葡萄糖或生理盐水40ml内,每4~6h注射一次。深皮下脂肪层注射特别适合预防性治疗。将所需肝素用5号针头垂直刺入髂嵴内上方腹壁皮下脂肪层。常用剂量为0.8~1mg/kg,于术前2h注射一次,术后每8~12h注射一次,连用7d。

(2) 低分子量肝素(low molecular weight heparin):有钠盐和钙盐两种制剂,特点是给药方便,出血副作用小,剂量常以抗活化第X因子(anti-Xa)单位(u)表示。为了方便,实际使用时按固定的ml/瓶计算。例如商品名为速避凝的低分子量肝素0.3ml/瓶含3075u,0.4ml含4100u,0.6ml含6150u。用量0.2~0.6ml/d,皮下注射,也可静脉注射。

肝素的主要副作用是出血,原因是剂量相对过大。表现为创口渗血或血肿、消化道和泌尿道出血,严重时可有脑等重要脏器出血。治疗期间如果发现出血,应立即中断给药,出血常会很快停止。硫酸鱼精蛋白(protamin sulfate)1mg能中和肝素1mg。肝素半衰期短,注射后如间隔时间愈长,所需鱼精蛋白剂量就愈小。例如注射肝素30min后,0.5mg鱼精蛋白即能中和原注射剂量的肝素1mg。硫酸鱼精蛋白水溶液5ml内含50mg,可于10min内注射完毕。鱼精蛋白一次用量不超过50mg。肝素偶可引起血小板减少。一种是中度血小板减少,系肝素刺激循环中血小板聚集引起,易发生于应用狗肠黏膜中提取的肝素之后。另一种是散发性严重血小板减少,由免疫反应引起,与肝素的来源、剂量和给药途径均无关。这种严重血小板减少可并发“白栓综合征”,即血小板栓子堵塞肢体动脉,甚至需要截肢。为此,有的学者建议,肝素治疗时应常规检查血小板计数,必要时,应做循环血小板聚集物检查。这种并发症一旦发现,应立即用鱼精蛋白中和肝素,并改用口服抗凝剂或右旋糖酐40(低分子右旋糖酐)治疗。每天应用肝素150mg,疗程在6个月以上者,可引起骨质疏松。此外,肝素偶尔引起过敏反应,如哮喘、荨麻疹和心动过速,有时也可发生暂时性脱发。低分子量肝素的副作用比肝素要少得多。

(3) 华法林钠片(warfarin sodium):是人工合成的香豆素类衍生物,为口服抗凝血药,吸收后与血浆白蛋白高度结合,因而经肾脏排出缓慢。香豆素类衍生物在体内主要积蓄在肺、肝、脾和肾脏,最后经肝细胞微粒体酶系统羟基化,成为无活性化合物从尿中排出。口服抗凝剂对已形成的凝血因子无对抗作用。抗凝血作用于口服12~24h后出现,1~3d达高峰,停药后抗凝血效果仍可维持4d左右。口服抗凝剂与其他许多药物相互作用,用药时应予注意。增强抗凝血效应的有别嘌呤、同化激素、阿司匹林、水合氯醛、青霉素、氯霉素、新霉素、保泰松、吲哚美辛(消炎痛)、氯贝丁酯(安妥明)、双嘧达莫(潘生丁)、噻尼丁、苯磺唑酮、依他尼酸(利尿酸)和磺胺药物等。抑制其抗凝血效应的有促皮质激素、皮质激素、巴比妥类、雌激素、地西泮(安定)、洋地黄、格鲁米特(导眠能)、考来烯胺(消胆胺)和灰黄霉素等。华法林的抗凝血机制是与维生素K相拮抗,阻碍凝血酶原等依赖维生素K的因子蛋白质结构上谷氨酸残基羧化,导致形成活性异常的凝血因子。这些不正常的因子没有与Ca<sup>2+</sup>结合的能力,亦不能结合于血小板膜磷脂,从而抑制凝血酶形成。这些不正常的凝血因子尚可作为蛋白质抑制物,直接阻止凝血酶形成。

华法林的用法是在开始肝素治疗的同时口服。首日剂量10~15mg,10mg/d。以后维持量2.5~5mg,每天用药前根据凝血酶原时间指数百分比加以调整。凝血酶原时间(PT)反应因子II、VII、IX和X受抑制的程度,正常值11~13s。预防性应用口服抗凝剂时,PT控制在

20~30s 之间,亦即凝血酶原时间指数百分比,即 $(PT \text{ 正常值}/\text{测得 PT 值}) \times 100\%$ ,降至 30%~40%。推荐每天服药前测定 PT,若凝血酶原时间指数百分比 > 50%,则给维持量;指数百分比在 30%~50%之间,则维持量减半给药;若指数百分比 < 30%,应停药一次,待次日测定 PT 后决定剂量。如果经过观察,PT 稳定在 25~30s 内,则可改为 1 周或数周测定一次。

口服抗凝剂的主要并发症也是出血,但发生率较肝素为低。常见症状是牙龈出血、鼻出血、血尿或损伤部位出血,亦可发生多部位自发性出血。长期服药出血发生率较高。明显出血时应立即停药。如病情需要继续抗凝血治疗,可输入新鲜血或血浆。待出血停止后,重新开始口服。如果决定不再继续抗凝血治疗,可肌注维生素 K 10~20mg。大出血者,宜静脉注射维生素 K 50mg,1~2 次/d,并酌情输新鲜血、血浆或者凝血酶原复合物。

## 二、抗血小板疗法

抗血小板药物能抑制血小板黏附、聚集功能和释放反应。

### (一) 抗血小板药疗法的适应证

抗血小板药疗法的适应证为深静脉血栓形成、动脉旁路移植术后继发血栓形成、心脏人工瓣膜置换术后血栓栓塞、短暂性脑缺血发作、脑卒中、心绞痛和心肌梗死等。

抗血小板疗法的副作用很少见。因此,如果对抗凝血或溶血栓疗法有禁忌,宜选用抗血小板疗法。

### (二) 血小板功能检查

血小板功能检查不但反映“血栓前状态”,而且可作为抗血小板治疗的参考。但是某些检查项目尚处于实验阶段,并需要特殊仪器设备,暂难以普遍开展。如果有条件,可选做下列各项。

(1) 血小板计数:分外周血法和静脉血法,静脉血内血小板计数较高。

(2) 出血时间:反映血小板在体内的黏附性和聚集性。

(3) 血小板黏附试验:黏附率以血液通过玻璃球珠柱前后血小板计数的比例表示,实际上是计算滞留率。

(4) 循环血小板聚集物测定:福尔马林-依地酸钠法简便易行。

(5) 血小板聚集试验:最常用的是聚集仪比浊法。ADP、肾上腺素、胶原、凝血酶和前列腺素常用作检查血小板聚集性的试剂(致聚剂)。

(6) 血小板凝血活性测定:如  $PF_3$  活性测定。

(7) 血小板释放物质测定:用放射免疫法测定血小板球蛋白( $\beta$ -TG),可反应体内血小板释放反应程度。

(8) 血小板寿命和周转率:用同位素标记法测定。血小板功能增强、消耗增强时,则其寿命缩短、周转加快。

### (三) 抗血小板药物

1. 阿司匹林(aspirin) 作用机制是抑制血小板膜上的磷脂酶,使环氧化酶乙酰化和  $TXA_2$  合成酶三个环节,阻碍  $TXA_2$  合成,从而抑制血小板黏附和聚集;提高血小板内 cAMP 水平,降低血小板黏附性和聚集性;减少凝血酶形成,间接抑制血小板聚集。口服 0.3g 阿司



匹林即能延长正常人出血时间,作用可持续 5d 之久,阿司匹林常用量为口服 50~150mg/d。

2. 双嘧达莫(dipyridamole,潘生丁) 能提高血小板内 cAMP 水平,抑制血小板功能。用法是口服 0.1~0.4g/d,与阿司匹林合用,效果更好。

3. 右旋糖酐 40(dextran40,低分子右旋糖酐) 用法是静滴 500ml/d,14d 为一疗程。右旋糖酐有时可干扰血型鉴定,故应于使用前测定血型。右旋糖酐 40 还有血液稀释作用,因而能改善微循环,增加组织血流量。

4. 噻氯匹定(ticlopidine,抵克立得) 为一强效血小板抑制剂,能使血小板细胞膜发生不可逆的改变,从而抑制由二磷酸腺苷(ADP)、肾上腺素、胶原、凝血酶和血小板活化因子(PAF)等引起的血小板聚集。口服吸收良好,250mg/次,2次/d,临床应用 24~48h 出现作用。用于治疗间歇性跛行和不稳定型心绞痛,预防一过性脑缺血、卒中(中风)和心肌梗死等。

5. 前列腺素 E<sub>1</sub>(PGE<sub>1</sub>)和依前列醇(前列环素,前列腺素 I<sub>2</sub>,PGI<sub>2</sub>) 除抑制血小板功能外还具有较强的扩血管作用。

### 三、溶血栓疗法

溶解血栓是治疗血栓闭塞性疾病最理想的方法。增强纤维蛋白溶解活性的药物有间接作用和直接作用两种。间接作用的药物在体外没有溶解纤维蛋白的作用,而仅在体内刺激内皮细胞分泌组织源性纤维蛋白溶解酶原激活物(t-PA),如烟酸和肾上腺素。抗利尿素(ADH)、二甲双胍、羟甲雄烷吡唑(stanozolol)和去氨基-D-精氨酸血管抑制素(DDAVP)等也刺激血管内皮细胞分泌 t-PA,但是副作用明显,不能常规使用。直接增强纤维蛋白溶解活性的药物效果肯定,副作用少,可以常规使用。临床上已经使用而且商品化的有链激酶、尿激酶和基因重组组织纤维蛋白溶解酶原激活物。临床实践证明,应用链激酶治疗发病 3d 以内的下肢深静脉血栓形成,有 35%~50%病人的血栓可完全溶解。如果用肝素治疗,仅 3%病人的血栓可完全溶解。溶血栓疗法成败的关键是早期用药。一般在患病 3d 以内用药,效果甚为理想。因为在这期间,血浆的水分和血浆素原含量丰富。待 6~7d 后,血栓已经机化,水分和血浆素原含量大为减少,疗效就较差。

#### (一) 适应证

- (1) 深静脉血栓形成和肺动脉栓塞。
- (2) 动脉继发血栓形成或栓塞、周围动脉慢性闭塞性疾病、脑动脉血栓形成或栓塞。
- (3) 急性心肌梗死。
- (4) 眼科血栓闭塞性疾病。
- (5) 其他如某些血管手术后、导管检查后血栓闭塞、血液透析、静脉插管并发血栓阻塞等。

#### (二) 禁忌证

- (1) 凝血功能不良、出血倾向或出血性疾病。
- (2) 严重肝、肾功能不良。
- (3) 严重药物过敏。
- (4) 大手术后 3~5d 内慎用。