

◎ 主 编 韩雅玲 史旭波 郭静萱

抗栓与溶栓治疗

——基础与实践

KANGSHUAN YU RONGSHUAN ZHILIAO
——JICHU YU SHIJIAN



人民軍醫出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

图书在版编目(CIP)数据

抗栓与溶栓治疗:基础与实践/韩雅玲,史旭波,郭静萱主编. —北京:人民军医出版社,2014.8

ISBN 978-7-5091-7649-8

I. ①抗… II. ①韩… ②史… ③郭… III. ①血栓栓塞—治疗 IV. ①R543.05

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 165253 号

策划编辑:秦速励 文字编辑:魏静祎 王 璐 责任审读:王三荣

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)51927290;(010)51927283

邮购电话:(010)51927252

策划编辑电话:(010)51927286

网址:www.pmmp.com.cn

印刷:北京天宇星印刷厂 装订:胜宏达印装有限公司

开本:787mm×1092mm 1/16

印张:34.25·彩页 2 面 字数:653 千字

版、印次:2014 年 8 月第 1 版第 1 次印刷

印数:0001—3000

定价:138.00 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

主编简介



韩雅玲 中国工程院院士,著名心血管病专家,主任医师,教授,医学博士,专业技术少将军衔,博士研究生导师,现任沈阳军区总医院副院长兼心血管科主任,全军心血管病研究所所长,全军心血管急重症救治重点实验室主任。为美国心脏学院院士(FACC)、欧洲心脏协会院士(FESC),中华心血管病学会副主任委员、中国医师协会心内科医师分会候任会长、全军心血管内科专业委员会主任委员,《中华心血管病杂志》《解放军医学杂志》《中国介入心脏病学杂志》《中华保健医学杂志》和《中国实用内科杂志》副

主编及英国 Cardiovascular Therapeutics 国际杂志副主编。以第一责任人承担国家自然科学基金重点项目、国家“十二五”科技支撑计划项目、军队“十五”“十一五”重点攻关课题等 30 余项科研课题。以第一完成人获得国家科技进步二等奖 2 项(2008、2013)、军队医疗成果一等奖 2 项(2002、2012)、辽宁省科技进步一等奖 2 项(1995、2007),以及军队医疗成果二等奖(2007)中华医学科技进步二等奖(2007)各 1 项。以第一或通讯作者发表论文 300 余篇,其中 SCI 论著 90 余篇,主编出版专著 10 部。主要学术贡献和技术专长为复杂危重缺血性心脏病的介入治疗和抗血栓治疗。1997 年享受政府特殊津贴,曾被评为国家卫生部“中青年医学科技之星”、全国优秀科技工作者、全国“三八”红旗手,荣立一等功、二等功各 1 次,三等功 7 次,是中共十六大代表和第十一届、十二届全国政协委员。

主编简介



史旭波 北京同仁医院心血管中心副主任,主任医师,教授,现任中华医学会血栓栓塞性疾病防治委员会委员兼秘书、中华预防医学会抗栓协作组委员、中国康复医学会心血管病专业委员会委员、中国健康促进基金会心脑血管疾病防治专项基金管理委员会专家委员会委员、卫生部十年百项血脂干预技术推广项目暨中国胆固醇教育计划(CCEP)秘书长、国际血管健康学会(International Society of Vascular Health, ISVH)中国分会秘书长,担任 Journal Of The American College Of Cardiology (JACC) 杂志中文版等多个杂志的编委,主编、副主编、副主译医学专著 10 多部。主要研究方向为冠心病、血脂异常及血栓性疾病的防治。



郭静萱 教授,主任医师,博士研究生导师。现任卫生部海峡两岸医药交流协会心血管专业委员会委员,《中国介入心脏病学杂志》副主编,《中国循环杂志》特约顾问,《中华老年多器官病杂志》《临床心血管病杂志》编委,中国老年医学会资深专家,中国医学科学院有突出贡献介入心脏病学专家,中国医师学会心血管内科医师学会资深专家,中国高血压联盟理事,中国医师学会高血压专业委员会指导委员会委员,北京医师协会高血压专业委员会顾问委员,华夏医疗保健国际交流促进科技奖评审委员会委员,中国高校高级职称评审委员会委员,中华医学会络病委员会常务委员,中华医学会医疗事故鉴定委员会专家,卫生部国家考试中心命题专家。

SUMMARY

内容提要

本书由韩雅玲院士领衔主编,汇集了沈阳军区总医院等十多家三甲医院的抗栓与溶栓治疗实践经验,内容包括血栓形成机制,纤溶药物、抗血小板药物、抗凝血药物的应用,动脉系统血栓、静脉系统血栓的处理,易栓症,抗栓治疗的监测,抗栓与溶栓治疗的并发症及处理,特殊患者的抗栓治疗,肝素诱导的血小板减少症及抗栓相关器械、典型病例等。全书资料翔实,关注热点,图文并茂,是心血管病专科医师的必备参考书。

致 谢

本书获得国家科技支撑计划课题“冠心病抗血小板治疗的优选方案研究”(课题编号:2011BAI11B07)资助

本书获得科技部重大新药创制创新药物研究开发技术平台建设 GCP“以心血管系统疾病为主的临床药物评价研究技术平台的建设”(课题编号:2012ZX09303016-002)资助

编著者名单

主 编 韩雅玲 史旭波 郭静莹

副主编 王 玮 王祖禄 孙艺江 陈纪言

荆全民 钟诗龙 袁晋青

编 委 (以姓氏笔画为序)

王 玮 王 斌 王守力 王祖禄

王效增 刘彦琴 孙艺红 李 毅

陈纪言 荆全民 钟诗龙 袁晋青

徐 凯

编 者 (以姓氏笔画为序)

马颖艳(沈阳军区总医院)

王 玮(广州医学院第一附属医院)

王 昭(北京大学人民医院)

王 涛(沈阳药科大学)

王 斌(沈阳军区总医院)

王守力(解放军第 306 医院)

王祖禄(沈阳军区总医院)

王效增(沈阳军区总医院)

邓 捷(沈阳军区总医院)

田 兵(沈阳医学院附属中心医院)

史旭波(首都医科大学附属北京同仁医院)

乔 冰(总参通讯工程设计研究所门诊部)

乔 瑞(北京大学第三医院)

仝勇智(哈尔滨医科大学附属第二医院)

刘 健(北京大学人民医院)

刘彦琴(沈阳军区总医院)

刘湘源(北京大学第三医院)
闫承慧(沈阳军区总医院)
关绍义(沈阳军区总医院)
孙艺红(北京大学人民医院)
李 峰(哈尔滨医科大学附属第二医院)
李 毅(沈阳军区总医院)
杨 毅(首都医科大学附属北京同仁医院)
杨桂棠(沈阳军区总医院)
何 榕(北京大学第三医院)
张 萍(北京大学第三医院)
张 捷(北京大学第三医院)
张 媛(北京大学第三医院)
张 磊(沈阳军区总医院)
张 霞(北京大学第三医院)
张权宇(沈阳军区总医院)
张佳慧(中国医学科学院阜外心血管病医院)
张晓娟(广东省心血管病研究所)
张效林(沈阳军区总医院)
陈纪言(广东省心血管病研究所)
罗福全(广州医学院第一附属医院)
赵 昕(沈阳军区总医院)
荆全氏(沈阳军区总医院)
胡雪聪(北京大学第三医院)
钟诗龙(广东省心血管病研究所)
姚 懿(中国医学科学院阜外心血管病医院)
袁晋青(中国医学科学院阜外心血管病医院)
徐 凯(沈阳军区总医院)
徐玲玲(广州医学院第一附属医院)
郭静萱(北京大学第三医院)

唐晓芳(中国医学科学院阜外心血管病医院)

黄明方(南京军区福州总医院)

梁 峰(首都医科大学大兴教学医院)

梁振洋(沈阳军区总医院)

韩雅玲(沈阳军区总医院)

路新磊(滨州医学院烟台附属医院)

PREFACE

序

血栓形成和栓塞不仅是常见心、脑血管疾病的发病原因,也是许多全身性疾病的重要并发症之一,重要脏器的血栓形成与栓塞的临床表现极为凶险,常导致严重的功能障碍甚至死亡。近十余年来,国内外血栓防治的临床研究非常活跃,研究重心由治疗向预防转化,许多新型抗栓药物相继研发上市,对抗栓治疗的监测日益普及,大量随机对照研究聚焦于探索抗栓治疗的最佳剂量、配伍和疗程,并通过指南的及时更新指导临床实践,使血栓事件的风险显著下降。然而,由于血栓成因的不同、抗栓治疗的特殊性和患者临床情况的复杂性,标准抗栓治疗方案并不适用于全部患者。此外,临床常可见到血栓与出血风险并存的患者,如冠状动脉支架置入术后胃肠出血、高龄患者持续心房颤动、药物支架置入术后近期行非心脏外科手术等,而抗栓治疗常难以兼顾疗效与出血风险,使医生处于两难境地。

人体的凝血和出血是一个异常精确而又复杂的动态系统。病理条件下,一个局部的刺激可通过级联作用放大为非常显著的病理生理改变;同样,抗栓治疗由于缺乏靶向性,在发挥局部治疗作用的同时,亦可能破坏整个系统的平衡而导致严重的并发症,可谓“牵一发而动全身”。因此,要形成最优的抗栓治疗决策,就必须深入、系统地了解凝血系统的病理生理机制、各种抗栓药物的药理作用、药代动力学和不良反应作用、特殊病理生理状态下的抗栓治疗方案及其循证医学证据。唯有如此,才能正确权衡获益与风险,实现真正的个体优化的抗栓治疗。

本书主编韩雅玲院士、史旭波教授和郭静萱教授在抗栓治疗研究领域都具有较深造诣,他们组织国内多家医院 50 余名有丰富抗栓治疗实践经验的专家,编写了《抗栓与溶栓治疗——基础与实践》一书。此书融合了国内外相关领域的最新进展和各位编者的实践经验,突出实用、新颖的特点,内容翔实系统、图文并茂。一方面详细介绍了与抗栓、溶栓治疗相关的基础理论和指南推荐,可以作为初学者培训的基础教材;另一方面,结合大量精彩病例及专家点评,针对急性冠状动脉综合征、心律失常、瓣膜性心脏病、外周动脉疾病、脑卒中、静脉血栓、易栓症等常见血栓性疾病及糖尿病、老年、女性、贫血患者等特殊人群,尤其是出血与血栓高危因素并存的复杂病情,系统阐述了在各种不同临床情况下正确形成抗栓治疗决策对于解决临床实践中的具体难点问题大有裨益。此外,本书的编者虽绝大多数为心血管内科专家,但却能打破单一专科思维的局限,从多学科视角详细阐述各系统血栓防治

的进展,符合目前国内外多学科联合进行血栓防治的潮流,也有利于读者从整体角度权衡抗栓治疗的获益与风险,从而做出正确的治疗决策。

应韩雅玲院士之邀,欣然为此书作序。希望通过此书,帮助更多的临床医生正确掌握抗栓与溶栓治疗的基本理论、最新学术观点和个体优化治疗决策的思路,减少血栓和出血事件,为广大患者造福!

王明荣

于中国医学科学院阜外心血管病医院

2014 年 4 月

CONTENTS

目 录

第 1 章 血栓形成机制 / 1

第一节 血栓的分类 / 1

第二节 血小板在血栓形成中的作用 / 2

第三节 凝血系统的作用 / 3

一、外源性凝血途径 / 4

二、内源性凝血途径 / 9

第四节 凝血系统的抑制 / 14

第五节 凝血因子、基因多态性及血栓疾病 / 14

第六节 体外凝血试验 / 17

第七节 止血药物的临床应用 / 18

第 2 章 纤溶药物与溶栓治疗 / 20

第一节 溶栓治疗的适应证和禁忌证 / 23

一、溶栓治疗的适应证 / 23

二、溶栓治疗的禁忌证 / 27

第二节 急性心肌梗死溶栓药物的研发和临床评价 / 30

一、尿激酶(UK) / 30

二、链激酶(SK) / 31

三、茴香酰化纤溶酶原-链激酶激活剂复合物(Anistreplase, APSAC) / 31

四、组织型纤溶酶原激活剂(t-PA)及其基因突变体 / 32

五、葡激酶(Staphylokinase, SaK) / 35

六、尿激酶原(Pro-urokinase) / 35

七、正在开发的纤溶药物 / 36

第三节 溶栓药物的给药途径和剂量 / 39

一、静脉给药(全身性给药) / 39

二、冠状动脉内给药(选择性给药) / 39

第四节 溶栓治疗的并发症 / 40

一、出血并发症 / 40

二、低血压 / 43

三、心脏破裂及心律失常 / 43

四、过敏反应 / 43

五、再灌注损害并发症 / 44

六、血栓栓塞 / 44

第五节 冠状动脉血管再通及临床疗效的评价标准 / 44

一、冠状动脉造影心外膜血管再通指标 / 45

二、血管再通临床判断指标 / 46

三、微血管灌注评价指标 / 47

四、死亡率 / 48

五、左心室功能 / 49

六、梗死范围 / 50

第六节 梗死相关动脉早期、完全、持续再通的意义 / 50

一、梗死相关动脉早期再通对 STEMI 预后的影响 / 50

二、梗死相关动脉完全再通的意义 / 50

三、持续性冠状动脉再通的临床价值 / 51

第七节 溶栓辅助抗凝血和抗血小板治疗 / 53

一、抗凝血治疗 / 53

二、抗血小板治疗 / 60

第八节 溶栓与介入治疗的比较及结合 / 65

一、溶栓治疗与直接 PCI 的比较 / 65

二、急性 ST 段抬高型心肌梗死患者 PCI 和溶栓治疗的选择与结合 / 67

第九节 心脏外疾病的溶栓治疗 / 73

一、肺栓塞的溶栓治疗 / 73

二、急性缺血性脑卒中的溶栓治疗 / 75

三、深静脉血栓的溶栓治疗 / 77

四、外周动脉的溶栓治疗 / 78

五、中心静脉通路堵塞的溶栓治疗 / 79

六、心脏瓣膜修复后血栓的溶栓治疗 / 80

第十节 溶栓治疗的展望 / 80

第 3 章 抗血小板药物 / 83

第一节 阿司匹林 / 83

第二节 氯吡格雷 / 91

第三节 血小板膜糖蛋白 II b/III a 受体拮抗药 / 97

第四节 西洛他唑 / 108

第五节 新型抗血小板药物 / 115

一、普拉格雷 / 115	
二、替格瑞洛 / 118	
三、坎格瑞洛 / 121	
四、蛋白酶激活受体拮抗药 / 122	
第六节 抗血小板药物抵抗的诊断和处理 / 123	
一、抗血小板药物抵抗的定义及临床意义 / 123	
二、血小板功能检测 / 125	
三、抗血小板药物抵抗诊断标准 / 131	
四、抗血小板药物抵抗的处理 / 132	
第七节 阿司匹林与基因多态性 / 137	
第八节 氯吡格雷的药物基因组学与个体化治疗 / 143	
一、药代动力学和药效学通路 / 143	
二、基因多态性对氯吡格雷反应性的影响 / 143	
三、CYP2C19 基因分型检测方法 / 146	
四、CYP2C19 基因型检测在临床实践中推广使用的障碍 / 147	
五、临床使用氯吡格雷药物基因组学检测的证据 / 148	
六、氯吡格雷药物基因组学检测的临床应用 / 149	
七、小结 / 150	
第九节 华法林的药物基因组学与个体化治疗 / 152	
一、药代动力学和药效学通路 / 152	
二、基因多态性对华法林反应性的影响 / 154	
三、华法林药物基因组学检测 / 160	
四、基因型检测在临床实践中推广应用的障碍 / 160	
五、临床使用华法林药物基因组学检测的证据 / 162	
六、基于华法林药物基因组学检测的个体化给药 / 163	
第十节 抗血小板药物与消化道损伤 / 167	
一、概述 / 167	
二、预防与治疗 / 170	
三、氯吡格雷与 PPI 的相互作用 / 173	
四、PPI 与氯吡格雷联合治疗的建议 / 178	
第 4 章 抗凝血药物 / 181	
第一节 普通肝素与低分子肝素 / 181	
一、普通肝素 / 181	
二、低分子肝素(LMWH) / 184	
三、口服肝素 / 187	

第二节 维生素 K 拮抗药的临床应用 / 187

- 一、维生素 K 拮抗药的药理作用 / 188
- 二、华法林的药物动力学及药代学 / 188
- 三、维生素 K 拮抗药的抗血栓作用 / 190
- 四、抗凝血强度的监测 / 190
- 五、华法林的临床应用 / 190

第三节 心房颤动的抗栓治疗 / 195

- 一、心房颤动与脑卒中 / 195
- 二、心房颤动血栓栓塞危险因素及危险评估 / 196
- 三、心房颤动抗栓药物治疗 / 199
- 四、心房颤动抗栓指南更新 / 207

第 5 章 动脉系统血栓的处理 / 215

第一节 急性冠状动脉综合症的抗血小板治疗 / 215

- 一、阿司匹林 / 215
- 二、ADP 受体拮抗药 / 215
- 三、糖蛋白 II b/III a 受体拮抗药 / 217

第二节 急性冠状动脉综合症的抗凝血治疗 / 220

- 一、ACS 患者 PCI 围术期抗凝血治疗 / 221
- 二、ACS 患者的长期抗凝血治疗 / 224

第三节 冠状动脉介入治疗的抗血小板治疗 / 227

- 一、PCI 围术期抗血小板药物的应用原则 / 230
- 二、特殊人群应用 / 234

第四节 外周动脉疾病和卒中 / 237

- 一、外周动脉疾病和卒中 / 237
- 二、外周血管疾病和卒中的治疗 / 240

第五节 瓣膜性心脏病 / 248

- 一、风湿性二尖瓣疾病 / 248
- 二、风湿性二尖瓣疾病接受经皮二尖瓣球囊扩张者 / 249
- 三、二尖瓣脱垂及二尖瓣假腱索 / 249
- 四、二尖瓣环钙化 / 250
- 五、主动脉瓣钙化 / 250
- 六、卵圆孔未闭与房间隔瘤 / 250
- 七、心内膜炎 / 251
- 八、人工生物心脏瓣膜 / 252
- 九、机械心脏瓣膜 / 254

十、心脏瓣膜修补 / 257

十一、人工瓣膜血栓 / 257

第六节 抗炎和斑块稳定治疗 / 258

一、抗血小板药物治疗 / 259

二、3-羟基 3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶(HMG-CoA)抑制药(他汀类) / 261

第 6 章 静脉系统血栓的处理 / 269

第一节 静脉系统血栓的预防 / 269

一、概述 / 269

二、危险分层 / 270

三、与预防血栓相关的一些问题 / 271

四、抗血栓药物和轴索麻醉/止痛 / 272

五、预防 VTE 的建议 / 273

第二节 新型口服抗凝血药在骨科大手术后 VTE 预防中的应用 / 273

一、药理学 / 274

二、骨科关节置换术后 VTE 预防的疗效 / 275

第三节 静脉血栓栓塞性疾病的治疗 / 277

一、深静脉血栓形成(DVT)的治疗 / 277

二、下肢急性 DVT 的长期治疗 / 279

三、急性 PE 的起始治疗 / 280

四、PE 的长期治疗 / 280

第 7 章 易栓症 / 282

第一节 易栓症的流行病学 / 282

第二节 遗传性易栓症的病因、诊断与治疗 / 283

一、抗凝血酶缺陷 / 283

二、蛋白 C 缺陷 / 285

三、蛋白 S 缺陷 / 286

四、异常纤溶酶原血症 / 286

五、纤溶酶原异常激活 / 287

六、抗活化蛋白 C 现象 / 288

七、因子 II(凝血酶原)G20210A / 289

第三节 获得性易栓症的病因、诊断与治疗 / 289

一、恶性肿瘤 / 289

二、骨髓增殖性疾病 / 291

三、阵发性睡眠性血红蛋白尿 / 291

四、高同型半胱氨酸血症 / 291

- 五、药源性疾病与血栓形成 / 292
- 第四节 风湿性疾病中的易栓症 / 293
 - 一、抗磷脂综合征的血栓形成 / 294
 - 二、系统性红斑狼疮并发血栓形成 / 298
 - 三、系统性血管炎合并血栓形成 / 302
- 第 8 章 抗栓治疗的监测 / 311
 - 第一节 抗血小板治疗监测 / 311
 - 一、抗血小板药物的作用机制 / 313
 - 二、血小板功能检测 / 313
 - 三、监测抗血小板治疗的方法 / 319
 - 四、血小板反应性相关检测的临床可行性 / 321
 - 五、小结 / 322
 - 第二节 抗凝血药物治疗监测 / 323
 - 第三节 抗凝血治疗的自我管理 / 325
- 第 9 章 抗栓与溶栓治疗的并发症及处理 / 336
 - 第一节 抗血小板药物的并发症及处理 / 338
 - 一、阿司匹林 / 338
 - 二、噻吩吡啶类药物 / 340
 - 三、血小板膜糖蛋白 II b/III a 受体拮抗药 / 342
 - 第二节 抗凝血治疗的并发症及处理 / 346
 - 一、维生素 K 拮抗药华法林 / 346
 - 二、凝血酶抑制药 / 350
 - 第三节 溶栓治疗的并发症及处理 / 356
- 第 10 章 急性 ST 段抬高型心肌梗死的溶栓-介入联合治疗 / 362
 - 一、溶栓药物及分类 / 362
 - 二、溶栓后介入治疗的演变 / 364
 - 三、溶栓后 PCI 时机的选择 / 366
- 第 11 章 抗凝血药物在慢性肾病患者中的使用 / 371
 - 一、肾功能的定量评价 / 371
 - 二、住院患者肾功能不全的发生率 / 372
 - 三、肾衰竭患者的药物使用剂量 / 372
 - 四、深静脉血栓栓塞和抗凝血治疗 / 372
 - 五、ACS 患者的抗凝血治疗 / 373
 - 六、肾功能受损患者的抗凝血治疗的安全性 / 374
 - 七、严重肾功能损伤患者的抗凝血治疗 / 374

八、小结 / 375	
第 12 章 肝素诱导的血小板减少症 / 377	
一、概述 / 377	
二、发病机制 / 377	
三、临床表现 / 377	
四、诊断 / 378	
五、治疗 / 378	
第 13 章 特殊患者的抗栓治疗 / 383	
第一节 冠状动脉硬化性心脏病合并血液病患者的抗栓治疗 / 383	
一、冠心病合并出血 / 383	
二、冠心病合并贫血 / 386	
三、冠心病合并血小板减少症 / 388	
第二节 冠状动脉硬化性心脏病介入治疗术后需要非心脏外科手术患者的 抗血小板治疗 / 393	
一、抗血小板药物的作用和治疗时间 / 393	
二、抗血小板药物对非心脏外科手术的影响 / 395	
三、PCI 术后非心脏手术血栓与出血风险的评估 / 396	
四、围术期预防过早停用抗血小板治疗的处理策略 / 397	
五、围术期抗血小板药物使用原则 / 397	
六、小结与展望 / 399	
第三节 老年冠状动脉硬化性心脏病患者的抗血小板治疗 / 400	
一、抗血小板药物 / 401	
二、伴有合并症患者的抗血小板治疗 / 402	
三、小结与展望 / 404	
第四节 女性冠状动脉硬化性心脏病患者的抗血小板治疗 / 406	
一、女性患者的发病现状 / 407	
二、女性患者的临床治疗和预后 / 407	
三、女性患者的抗血小板药物治疗 / 408	
四、小结 / 410	
第五节 冠状动脉硬化性心脏病合并糖尿病患者的抗血小板药物治疗 / 411	
一、糖尿病和冠心病的关系 / 411	
二、冠心病和糖尿病与血小板功能的关系 / 412	
三、临床抗血小板常见药物的使用 / 412	
四、小结 / 415	
第 14 章 抗栓治疗相关器械 / 417	