

ANTIPLATLET THERAPY

抗血小板治疗

ANTIPLATLET THERAPY

主编 张灏 米登海



人民卫生出版社



ANTIPLATELET THERAPY

抗血小板治疗

ANTIPLATELET THERAPY

主编 张澍 李卫明

人民卫生出版社

抗血小板治疗

ANTIPLATELET THERAPY

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

抗血小板治疗/张灏等主编. —北京: 人民
卫生出版社, 2011. 3

ISBN 978-7-117-13978-6

I. ①抗… II. ①张… III. ①血小板异常—治疗
IV. ①R558

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2011) 第 007115 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医 师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

抗血小板治疗

主 编: 张 灏 米登海

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 北京汇林印务有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/32 印张: 20 插页: 2

字 数: 500 千字

版 次: 2011 年 3 月第 1 版 2011 年 3 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-13978-6/R · 13979

定 价: 46.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

前言

血栓性疾病发病率不断上升,尤其是心脑血管的血栓性疾病严重威胁人类健康。抗血小板治疗在急性冠脉综合征和经皮冠状动脉介入治疗后尤为重要,在不稳定性冠心病、缺血性脑血管病、糖尿病、外周动脉疾病等的预防治疗中有确切价值。近年来又发现抗血小板治疗在预防肿瘤播散以及肿瘤性血栓方面有一定价值,值得探索。深刻认识和规范抗血小板治疗对提高血栓性疾病的预防和治疗水平有重要意义。在日常工作中我们发现临床工作者和科研工作者迫切需要一本系统论述抗血小板治疗的专著,以指导临床实践和研究。然而迄今国内尚缺乏有关抗血小板治疗的专著,有鉴于此,我们组织在血栓性疾病和抗血小板治疗方面有经验的专家编写了本书,以飨读者。

本书的特点,一是新颖,全书以国内外最新的各种指南和国外相应专著为轴线,详细介绍了近年来国内外有关抗血小板治疗的大规模试验以及许多在互联网上在线发表的新成果。二是全面,全书系统介绍了血小板研究的基础理论和方法、抗血小板药物的药理机制、药代动力学、药效学、副作用及其临床疗效的变异和临床相关学科应用的指南、共识和经验。三是实用,全书从临床使用着手,从各类血栓性疾病的处理着眼,突出实用性。四是图文并茂,书中插入了许多精心绘制的图片,有助于读者全面快捷地理解抗血小板治疗的精髓。全书共4篇22章,近60万字,分四部分介绍血小板的基础理论、抗血小板药物、各类血栓性疾病的抗血小板治疗以及抗血小板治疗临床效果的变异。



本书的编写者都是临床一线的中青年专家,肩负繁重的临床、教学、科研和管理工作,在较短时间内熟悉和整理了浩如烟海的文献,数易其稿,实属不易。由于我们学识疏浅,谬误之处在所难免,我们真诚地欢迎读者批评指正,不吝赐教。在本书编写过程中我们得到了美国专家 Thomas Worthington 博士的鼎力相助,在此一并致谢。

张 灏 米登海

2011 年 2 月



目录

第一篇 基础理论

第一章 血小板结构	1
第一节 血小板的形态	1
第二节 血小板的表面结构	6
第三节 血小板的骨架结构与功能	11
第四节 血小板的细胞器和内含物	14
第五节 血小板膜分子结构	16
第二章 血小板功能	31
第一节 血小板的活化	31
第二节 血小板在凝血中的作用	47
第三节 血小板信号传导与活化	52
第四节 血小板与炎症	57
第五节 血小板与动脉粥样硬化	69
第六节 血小板与免疫调节	72
第三章 抗血小板治疗的检测	88
第一节 血小板功能检测的历史和现状	88
第二节 抗血小板治疗的监测	100
第三节 治疗中血小板高反应性的共识	110
第四章 血栓模型的制作	125
第一节 血栓形成模型制作原理	125
第二节 动脉血栓形成模型的制作	127

第三节	深静脉血栓形成动物模型的制作	139
第四节	微血栓模型的制作	143

第二篇 抗血小板药物

第五章	环氧化酶抑制剂——阿司匹林	149
第一节	阿司匹林的历史	149
第二节	阿司匹林与其他环氧化酶抑制剂的差异	151
第三节	环氧化酶的生理作用	153
第四节	阿司匹林的临床价值	157
第五节	阿司匹林的药理机制	159
第六章	P2Y ₁₂ 抑制剂——噻吩并吡啶	166
第一节	ADP 受体	166
第二节	抗血小板治疗的新靶点 P2Y ₁₂ 受体	170
第三节	各类 P2Y ₁₂ 受体拮抗剂	175
第四节	噻氯吡啶和氯吡格雷	176
第五节	P2Y ₁₂ 抑制剂的临床应用	178
第六节	第三代噻吩并吡啶——普拉格雷	178
第七节	口服的可逆性 P2Y ₁₂ 受体的拮抗剂	180
第七章	PG II b/III a 受体拮抗剂	192
第一节	PG II b/III a 受体拮抗剂作用机制	192
第二节	PG II b/III a 受体的分类	195
第三节	PG II b/III a 受体拮抗剂的实验室评价	202
第四节	PG II b/III a 受体拮抗剂的临床指南	203

第五节	PG II b/Ⅲa 受体拮抗剂临床试验证据	205
第六节	PG II b/Ⅲa 受体拮抗剂低反应的治疗	211
第七节	PG II b/Ⅲa 受体拮抗剂的有害作用	212
第八节	PG II b/Ⅲa 受体拮抗剂禁忌证	215
第九节	PG II b/Ⅲa 受体拮抗剂给药方法	215

第三篇 抗血小板治疗的临床

第八章 冠心病的抗血小板治疗..... 231

第一节	冠心病的治疗策略	231
第二节	NST-ACS 的抗血小板治疗	234
第三节	STEMI 的抗血小板治疗	244
第四节	慢性冠心病的抗血小板治疗	251

第九章 PCI 的抗血小板治疗..... 280

第一节	PCI 对血管的病理生理学效应	280
第二节	支架内血栓的形成机制	282
第三节	支架内血栓的发生率	285
第四节	支架内血栓的危险因素	286
第五节	对预防支架内血栓的认识	288
第六节	药物支架的安全性	289
第七节	抗血小板治疗的出血并发症	290
第八节	PCI 围术期的抗血小板治疗	292
第九节	PCI 术后抗血小板治疗	298

第十章 CABG 的抗血小板治疗..... 314

第一节	CABG 后影响移植物通畅的因素	315
-----	------------------------	-----

第二节	稳定性冠心病 CABG 患者的抗血小板治疗	319
第三节	不稳定性冠心病 CABG 患者的 抗血小板治疗	322
第四节	抗血小板治疗的出血并发症	326
第十一章	房颤的抗血小板治疗	339
第一节	房颤的发生率及其并发卒中的发生率	339
第二节	房颤并发卒中的危险性分层	341
第三节	房颤并发血栓形成的病理生理机制	345
第四节	抗凝治疗预防房颤患者并发卒中	348
第五节	抗血小板治疗预防房颤并发卒中	352
第六节	联合用药预防房颤并发卒中	353
第七节	新的口服直接凝血酶抑制剂预防房颤 患者并发卒中	355
第十二章	糖尿病的抗血小板治疗	362
第一节	糖尿病合并心血管疾病的流行病学	362
第二节	糖尿病与心血管并发症的关系	364
第三节	糖尿病促进血栓形成	365
第四节	阿司匹林预防糖尿病并发症的机制	368
第五节	糖尿病的抗血小板治疗	370
第六节	糖尿病与 PCI	381
第十三章	缺血性脑血管病的抗血小板治疗	391
第一节	抗血小板治疗对缺血性脑血管病的 一级预防	391
第二节	抗血小板治疗预防再发的缺血性脑血管病	395
第三节	特殊情况下抗血小板治疗与华法林的二级	

预防效果	399
第四节 急性缺血性脑血管病的抗血小板治疗	401
第十四章 外周血管疾病的抗血小板治疗	410
第一节 规范的外周动脉疾病定义	411
第二节 阿司匹林	412
第三节 噻氯吡啶类	415
第四节 西洛他唑	417
第五节 己酮可可碱	418
第六节 其他抗血小板制剂	419
第十五章 抗血小板治疗与胃肠道出血	428
第一节 PCI 并发胃肠道出血的发生率及预后	429
第二节 PCI 并发胃肠道出血的治疗	434
第三节 PCI 合并胃肠道出血的处理流程	439
第四节 非 PCI 的冠心病合并胃肠道出血	441
第五节 胃肠道出血伴发心肌梗死	442
第十六章 女性心血管疾病与抗血小板治疗	450
第一节 女性心血管疾病的特点	450
第二节 女性心血管疾病防治现状	458
第三节 女性心血管疾病的抗血小板治疗	461
第四节 女性心血管疾病的抗血小板治疗的展望	464
第十七章 抗血小板治疗在肿瘤性血栓治疗中的价值	471
第一节 肿瘤性血栓的发生率	471
第二节 肿瘤性血栓的形成机制	474

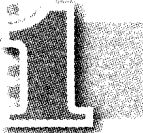
第三节	肿瘤与肿瘤性血栓的关系	478
第四节	抗凝对肿瘤转移以及肿瘤性血栓的价值	483
第五节	抗血小板治疗对肿瘤转移的抑制作用	486
第十八章	阿司匹林预防和治疗肿瘤	494
第一节	阿司匹林预防癌症	494
第二节	阿司匹林抑制肿瘤细胞生长	500
第三节	阿司匹林防治各种癌症的可能机制	501

第四篇 药物反应变异

第十九章	阿司匹林反应变异和抵抗	517
第一节	阿司匹林抵抗的定义	518
第二节	阿司匹林抵抗的实验室检查方法	519
第三节	阿司匹林抵抗的类型	522
第四节	阿司匹林抵抗机制	523
第五节	阿司匹林抵抗的患病率	525
第六节	阿司匹林抵抗的临床关联性	526
第七节	结论和未来的方向	532
第二十章	氯吡格雷反应变异和抵抗	541
第一节	氯吡格雷的作用特点	541
第二节	氯吡格雷抵抗的定义与发生率	543
第三节	氯吡格雷反应的实验室评估方法	544
第四节	氯吡格雷无反应的时间与剂量的关系	545
第五节	氯吡格雷抵抗的机制	548

第六节	氯吡格雷无反应与增加不良临床事件的关系	551
第七节	氯吡格雷抵抗的处理	553
第二十一章	他汀类药物与氯吡格雷的相互作用.....	565
第一节	氯吡格雷与他汀类药物在ACS和PCI中的价值	565
第二节	他汀类药物与氯吡格雷的相互作用的机制	576
第三节	他汀类药物削弱氯吡格雷抗血小板作用的证据	577
第四节	他汀类药物与氯吡格雷无相互作用的证据	579
第五节	他汀类药物与氯吡格雷无相互作用的理论根据	583
第六节	氯吡格雷疗效变异的机制	584
第二十二章	抗血小板药物对凝血酶抑制剂和纤维蛋白溶解剂的影响.....	594
第一节	抗凝、抗血小板、纤维蛋白溶解药物的作用环节	594
第二节	急性冠脉综合征抗凝、溶栓的适应证	595
第三节	抗血小板药物与纤维蛋白溶解剂	597
第四节	抗血小板药物与肝素的相互作用	601
第五节	ACS患者的肝素和抗血小板药物应用	603
第六节	抗血小板治疗与直接凝血酶抑制剂	607
中文索引		618
英文索引		623

第一篇 基础理论



第一章 血小板结构

19 世纪中叶 Alfred Donn 采用无染色的显微镜观察辨认出血小板 (platelets, thrombocyte) 是独立的血液成分。早期的观察还没有认识到血小板的重要性, 血小板被看做是血液中的无功能的细胞碎片。1882 年 Osler 和 Hayem 发现血管损伤后血管壁的伤口是由一种类似白蘑菇的血小板的聚集形成止血钉堵住破损口才导致凝血, 达到止血的目的。1882 年意大利学者 Bizzozero 发现血小板在血管损伤后的止血过程中起着重要作用, 并首次正式提出血小板的命名。1960 年以后才认识清楚血小板与血栓和止血的内在关系^[1~3]。这得益于电子显微镜的问世, 借助电子显微镜人们才细化和更加深入地了解血小板微细结构和血小板在血管损伤时的黏附、生化和机械刺激对血小板的激活^[4~6]。

第一节 血小板的形态

血液由流动状态转变为凝胶状态的过程中, 血小板发挥着决定性作用。血小板形态简单但功能复杂, 其最重要的作用是维护血管完整性和生理性止血, 在病理条件下血小板是动脉粥样硬化性血栓形成的先决条件。

血小板是从骨髓成熟的巨核细胞(megakaryocyte)脱落下来的小块胞质。巨核细胞虽然在骨髓的造血细胞中为数最少,仅占骨髓有核细胞总数的0.05%,但其产生的血小板却对机体的止血功能极为重要。

所有的血细胞均来自于造血干细胞。血小板来源于巨核细胞,造血多能干细胞首先分化生成巨核系祖细胞,也称巨核系集落形成单位(colony forming unit-megakaryocyte, CFU-Meg,图 1-1)。

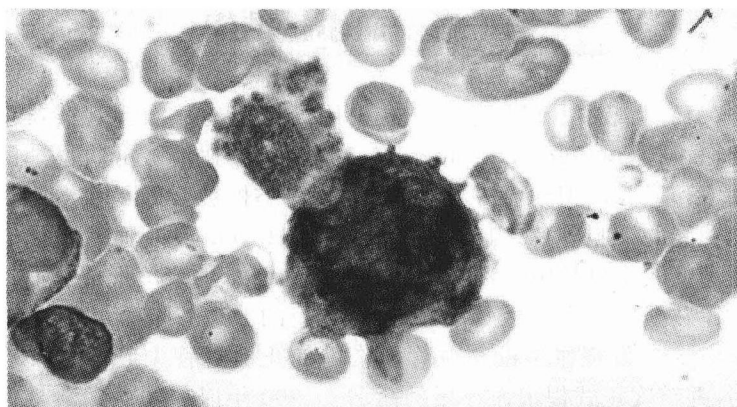


图 1-1 巨核细胞

早在 1910 年 Wright 发现祖细胞阶段的细胞核内的染色体一般是 2~3 倍体。当祖细胞是 2 倍体或 4 倍体时,细胞具有增殖能力,因此这是巨核细胞系增加细胞数量的阶段。当巨核系祖细胞进一步分化为 8~32 倍体的巨核细胞时,胞质开始分化,内膜系统逐渐完备。最后有一种膜性物质把巨核细胞的胞质分隔成许多小区。当每个小区被完全隔开时即成为血小板,一个个血小板通过静脉窦窦壁内皮间的空隙从巨核细胞脱落,进入血流^[7,8](图 1-2)。

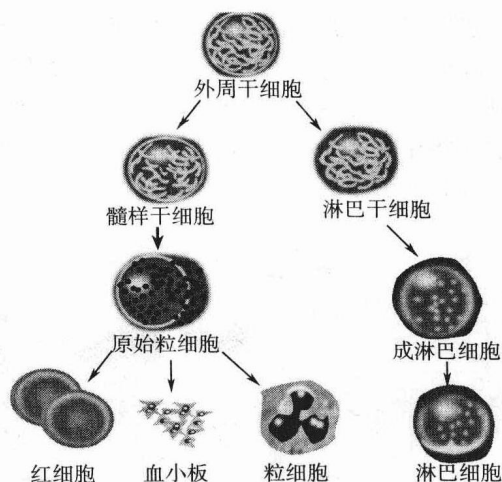


图 1-2 血小板的来源

巨核细胞增殖、分化的调节机制类似于红细胞系生成的调节,至少受两种调节因子分别对两个分化阶段进行调节,即巨核系集落刺激因子(Meg-CSF)和促血小板生成素(thrombopoietin, TPO)。巨核系集落刺激因子是主要作用于祖细胞阶段的调节因子,它的作用是调节巨核系祖细胞的增殖。骨髓中巨核细胞总数减少时促使该调节因子的生成增加,巨核系集落刺激因子是一种低分子糖蛋白,分子量约为 46kD,它与促血小板生成素具有完全不同的免疫学性质。

促血小板生成素也是一种糖蛋白,当血流中血小板减少时,促血小板生成素在血液中的浓度即增加。该调节因子的作用在于增强祖细胞的 DNA 合成和增加细胞多倍体的倍数,刺激巨核细胞合成蛋白质和增加巨核细胞的总数,结果增加了血小板的生成。根据去肾大鼠出现血小板减少时血液中促血小板生成素的浓度不增加的事实,推测肾脏是产生促血小板生成素的部位。

巨核细胞唯一的生理功能是产生血小板,每个成熟的巨核细胞产生 1000~6000 个血小板,在光学显微镜下观察血涂片可计算出血小板数量,在血涂片中,血小板常呈多角形,聚集成群(图 1-3)。血小板中央部分有着蓝紫色的颗粒,称颗粒区(granulomere),周边部呈均质浅蓝色,称透明区(hyalomere)。

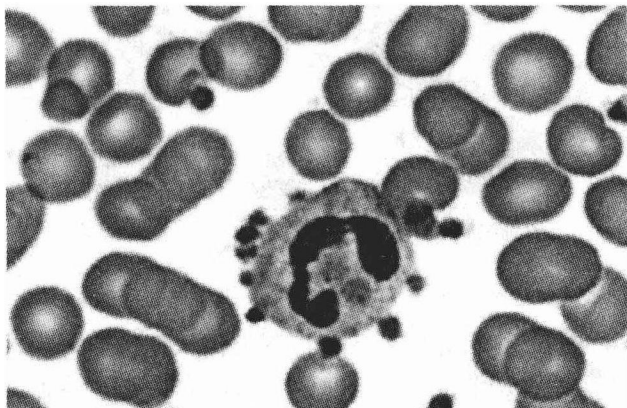


图 1-3 血涂片上的血小板形态

在光学显微镜和相差显微镜下血小板外形为无色的双面微凸的圆盘状或椭圆状,内部结构非常简单,表面有完整的细胞膜,无细胞核,仅有少量的细胞器分散在细胞质中,胞浆中有嗜苯胺蓝颗粒。血小板体积甚小,平均直径 $(3.1 \pm 0.3) \mu\text{m}$,平均体积 $(4 \sim 7.6) \mu\text{m}^3$,轴率(厚度/直径) 0.3 ± 0.1 ,表面积约 $18 \mu\text{m}^2$ 。血小板平均正常数为 10 万~40 万/ μl 。血小板平均寿命为 7~14 天,每天约更新总量的 1/10,衰老的血小板大多在脾脏中被清除。

血小板在不同的状态下有不同的形态,循环血中正常状态的血小板呈两面微凹、椭圆形或圆盘形,无黏性,叫做循环型血小板,也叫静息的血小板(图 1-4)。