

血 栓
与抗栓酶



血栓与抗栓酶

郝文学 主编

沈阳出版社

1992·沈阳

(辽)新登字 12 号

血栓与抗栓酶

XUESHUAN YU KANGSHUANMEI

郝文学 主编

责任编辑:李玫玫

版式设计:张 辉

责任校对:史振忠

绘 图:李玉辉

沈阳出版社出版 (沈阳市和平区 13 纬路 19 号)

辽宁省新华书店发行 辽宁省印刷技术研究所印刷

开本: 787×1092 1/16 1992 年 10 月第 1 版

印张: 43 插页: 1.5 1992 年 10 月第 1 次印刷

字数: 894 千字 印数: 1~5000

ISBN 7-80556-922-3/R·52 定价: 48.00 元

顾问 (按姓氏笔画为序)

王振义	教授	上海第二医科大学
阮长耿	教授	苏州医学院
许国瑄	教授	中国医科大学
陈文杰	教授	中国医学科学院天津血液研究所

主编

郝文学

副主编

张继福	陈远聪	王嘉桔
-----	-----	-----

编委 (按姓氏笔画为序)

川崎宏	教授	日本福岗第一药科大学
小川和朗	教授	日本京都大学医学部、日本组织细胞化学理事长
王嘉桔	教授	白求恩医科大学第三临床医学院
申玉璋	教授	中国医科大学第一临床医学院
石玉秀	副教授	中国医科大学基础部
关仲英	教授	中国医科大学第二临床医学院
曲锦辉	教授	中国医科大学老年病防治研究中心
寺田成之	教授	日本福岗大学
陈远聪	教授	中国医科院上海生物化学研究所
李学娟	副教授	中国医科大学老年病防治研究中心
单书春	教授	中国医科大学第一临床医学院
郝文学	教授	中国医科大学老年病防治研究中心
柳川	副研究员	中国军事医学科学院基础理论研究所
张继福	教授	中国医科大学老年病防治研究中心
张克义	教授	中国医科大学基础部
张恩涛	副主任技师	中国医科大学第一临床医学院
张德英	教授	中国医科大学第二临床医学院
高鹏远	教授	中国医科大学第二临床医学院
徐趾麟	教授	中国医科大学第二临床医学院
徐景星	教授	中国医科大学基础部
赫梅生	教授	中国医科大学基础部
鲁雅言	副教授	中国医科大学老年病防治研究中心
谢玉栋	教授	中国医科大学第二临床医学院
钱宗薇	教授	中国医科大学第二临床医学院
谭朴泉	教授	中国医科大学第二临床医学院

撰稿人（按姓氏笔画为序）

丁家龙	川崎宏	马永兴	马世忠
王振义	王嘉桔	王尧先	王玉萍
王玉民	邓军礼	申玉璋	石玉秀
关仲英	寺田成之	毕林	阮长耿
曲锦辉	刘振法	刘淑洁	刘守兰
刘政	刘瑞德	刘承烈	孙晋民
孙喜琢	吕海燕	李忠厚	李莉
李学娟	陈远聪	宋瑞玲	周肖林
张继福	张德英	张恩涛	张永龄
张玉芝	张玉凤	张英旭	张克义
张锦祥	张静菊	岳维臣	单书春
杨军	杨志明	郝文学	郝小青
郄建中	费建军	柳川	柳东田
赵文光	赵成英	郭淑英	高鹏远
梁中暖	徐趾麟	钱宗薇	常天辉
臧广生	谢玉栋	鲁雅言	蒋莉
塞冬	薄志坚	詹丽芬	蔡晓明
谭朴泉	赫梅生	潘伟民	潘清

责任编辑（按姓氏笔画为序）

史振忠
曲锦辉

摄影（按姓氏笔画为序）

邵景旭
栾喜平

前 言

血栓性疾病为常见病、多发病。近年来,对血液凝固、纤溶及其调控与血栓形成机理的深入研究表明,危害人类健康最严重的冠心病、心肌梗塞、脑血管意外等疾病的发生和发展均与血栓形成有着密切关系。血栓性疾病发病率、致残率、死亡率居各种疾病首位,因此对它的防治研究关系到延长人的寿命,这无疑具有重大意义。

二十多年来,我们在研究抗凝、溶栓、抗衰老药物和血栓性疾病的防治工作中进行了一系列有益的探索。1979年从蛇岛蝮蛇毒中成功地研制成蛇岛蝮蛇抗酸酶(Svate-1),对血栓性疾病治疗取得了良好疗效。蛇岛被列为自然保护区,限制上岛采毒。我们自1983年开始研究江浙蝮蛇抗栓酶(Svate-2),1985年投入批量生产,广泛应用于临床,取得满意疗效。但仍存在神经毒、出血毒副作用,大剂量应用不够安全。我们同国内外及校内外专家通力协作,改进工艺,除去了神经毒和出血毒,1986年研制成高效、低毒第三代抗栓酶制剂称为精制蝮蛇抗栓酶又称抗栓酶-3(Svate-3)。六年来,经过全面、系统和深入地进行基础理论和临床应用研究,证实了Svate-3具有抗凝、溶栓、抗血小板粘附与聚集、降低血粘度、扩张血管、改善微循环及恢复神经功能等多种作用。Svate-3的主要组分是具有精氨酸酯酶活性的类凝血酶及激肽释放酶,不仅直接降解纤维蛋白,同时亦间接激活纤溶系统,使PAI活性下降,t-PA活性增高,从而激活纤溶酶原变成纤溶酶起溶栓作用,并对凝血因子、血液中抗纤溶酶无影响,避免产生副作用,有利于抗栓酶发挥溶栓作用。经国内数百家医疗协作单位,近万病例应用证明,Svate-3是当前国内防治血栓性疾病较理想的药物。

在此项研究中,实现了国内与国外专家相结合、基础理论与临床实践相结合、专家与群众相结合、科研与生产相结合,从而取得了令国内外瞩目的科研成果。为了总结经验和推广Svate-3的临床应用,我们邀请有关专家、教授编写了《血栓与抗栓酶》一书,除系统介绍血液凝固与纤溶、血栓形成基础理论及临床常

见血栓性疾病诊断治疗外,着重介绍抗栓酶科研成果和部分临床实践经验与新进展,以期对广大专业工作者在血栓性疾病防治工作中提供有益的经验,为病人造福。

参加本书著者较多,撰写侧重点不同,引用文献各异,为尊重著者的意图和章节的完整性,故书中有的内容和数据未强求统一,保留了某些重复。由于临床应用时间不同,剂量和用法各异,在书后附有常见血栓病应用 Svate—3 治疗常规,供临床应用参考。

在编写过程中,承蒙各位专家合作,在百忙中反复修改,并请陈文杰、王振义、阮长耿、包承鑫、许国瑄等专家教授评阅了部分稿件,提出了许多宝贵修改意见,在此表示衷心感谢。

由于抗栓酶防治血栓病是一门新兴科学,尽管我们做了大量工作,但尚属方兴未艾,有待进一步深入研究。由于水平有限,书中错误与不足之处在所难免,诚恳希望广大读者、专家提出批评指正,以便修订。

郝 文 学

1992 年元月 9 日

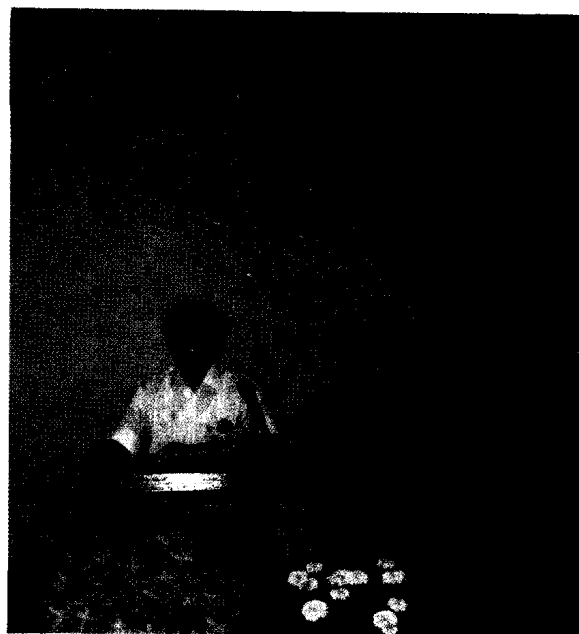


主编简介

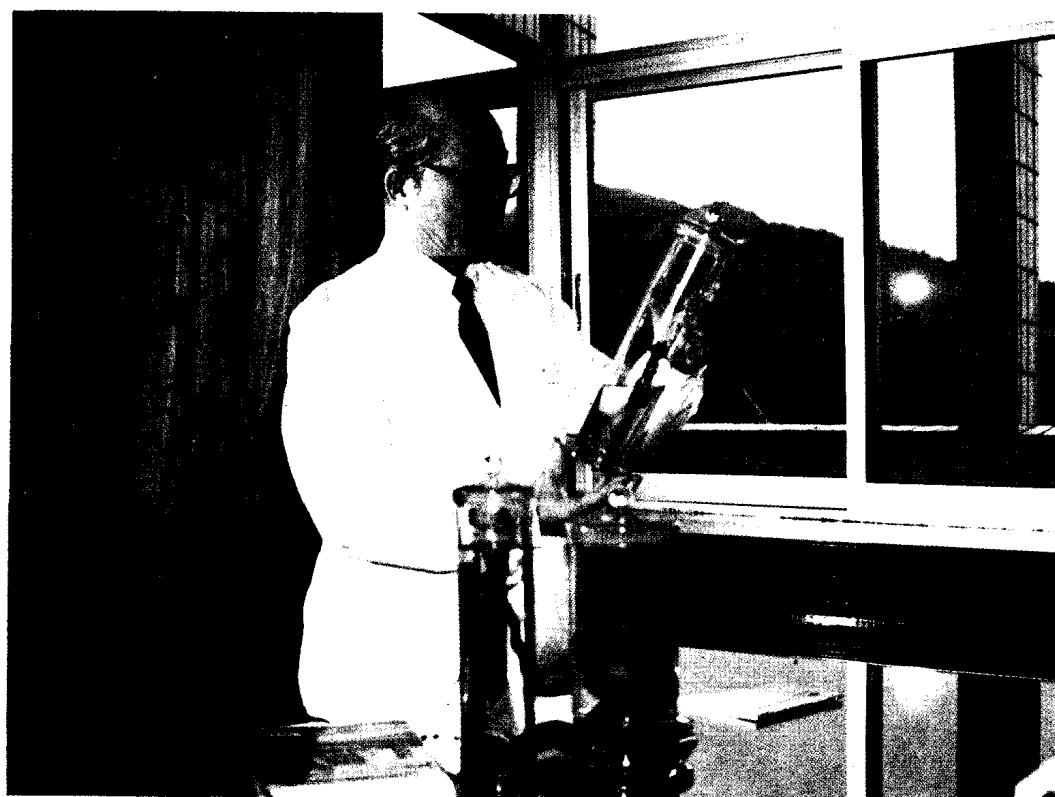
郝文学 1926 年生于辽宁省海城市。1951 年于中国医科大学毕业后,留校从事医疗、教学和科研工作。对技术精益求精,有良好的理论基础和科研能力,造诣颇深。历任中国医科大学附属二院胸外科讲师、副教授、教授。现任中国医科大学老年病防治研究中心主任,教授,国际毒素学会会员,中外合资大连司威特制药有限公司董事长。

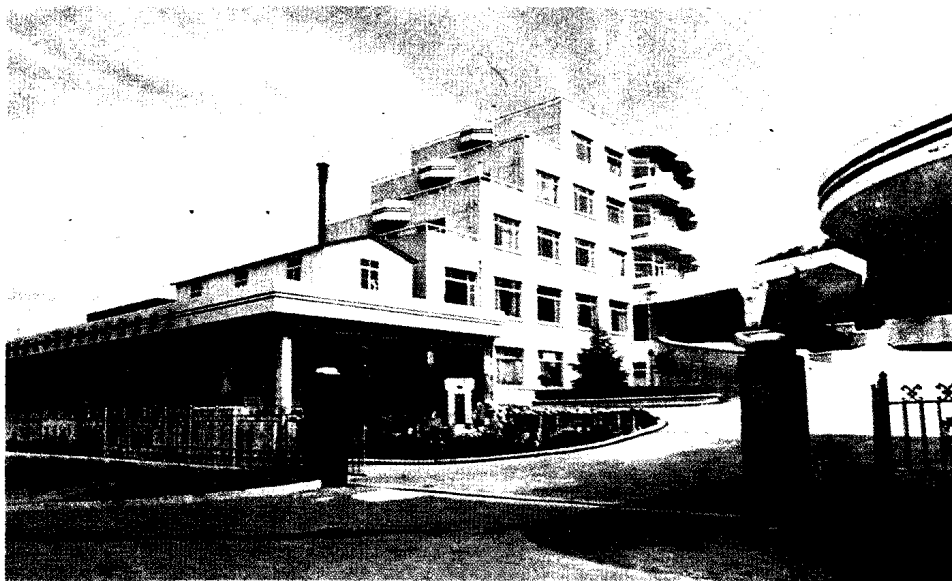
自 1965 年起进行蛇毒研究工作,历经艰辛,克服困难,先后研制成蛇岛蝮蛇抗栓酶、江浙蝮蛇抗栓酶和第三代产品精制蝮蛇抗栓酶(Svate-3),于 1992 年初通过部级科研成果鉴定。曾获得卫生部科研成果奖三次、辽宁省科技进步奖三次、国际老年医学研讨会和雅加达中国科技与应用展览会金杯奖各一次。先后在国际发表论文八篇,在国内发表论文九十篇,著有《中国蝮蛇毒的临床应用》,在国内外受到好评。

为国内享有盛名的蛇毒专家,其科研成果不仅是对人类卫生事业的卓越贡献,而且产生了巨大的社会效益。1991 年被评为中国有重大突出贡献的科学家。



▲1991 年 8 月郝文学教授
在新加坡第十届国际毒素会议上





▲中国医科大学老年病防治研究中心



◀专家们在讨论
Svate-3 研制方案



中外合资大连司威特制药有限公司



►司威特牌
精制蝮蛇抗栓酶

目 录

第一篇 凝血系统

第一章 血液凝固机理

- 第一节 凝血因子(3)
- 第二节 血液凝固的过程(11)
- 第三节 凝血因子研究的进展(14)

第二篇 抗凝与纤溶系统

第一章 抗凝机理

- 第一节 血液凝固机理及其过程(25)
- 第二节 纤维蛋白原(27)
- 第三节 纤维蛋白原向纤维蛋白的转变(29)
- 第四节 血浆中的抗凝因子(31)
- 第五节 维生素K与维生素K依赖因子(34)

第二章 纤溶因子

- 第一节 纤溶酶原激活物(37)
- 第二节 组织活化素(37)
- 第三节 尿激酶(38)
- 第四节 分泌液中的纤溶酶原激活物(38)
- 第五节 血管内皮细胞的活化素(38)
- 第六节 因子XII依赖性的激活(39)
- 第七节 补体依赖性的活性化(40)
- 第八节 化学物质的活化(40)

第三章 纤溶机理

- 第一节 纤溶酶原的活性化(41)
- 第二节 纤维蛋白原的水解及FDP(43)
- 第三节 纤溶系统的检索及FDP定量的意义(44)
- 第四节 FDP质的分析及其临床意义(47)

第四章 抗凝与纤溶的调控

- 第一节 生物体内的凝血纤溶动态平衡(48)
- 第二节 凝血酶与纤溶酶的相互作用(48)

- 第三节 抗凝血酶与纤溶酶(49)
- 第四节 出血、凝血与纤溶(49)
- 第五节 抗纤溶酶(50)
- 第五章 遗传性及先天性抗凝功能异常所致血栓栓塞性疾病
 - 第一节 遗传性抗凝血酶Ⅲ缺乏症(55)
 - 第二节 遗传性蛋白C系统异常(57)
 - 第三节 遗传性肝素辅因子Ⅱ缺乏症(60)
- 第六章 遗传性或先天性纤溶系统异常所致血栓栓塞性疾病
 - 第一节 先天性异常纤溶酶原血症(62)
 - 第二节 先天性纤溶酶原激活物释放异常症(63)
 - 第三节 遗传性纤溶酶原激活抑制物增多症(65)

第三篇 血栓形成

- 第一章 血栓的发生与演变
 - 第一节 血栓的发生(69)
 - 第二节 血栓的演变(70)
 - 第三节 肢体静脉阻塞(71)
- 第二章 血栓形成机理
 - 第一节 血管内皮细胞损伤与血栓形成(74)
 - 第二节 血小板与血栓形成(77)
 - 第三节 前列腺素与血栓形成(90)
 - 第四节 血液流变学与血栓形成(94)
 - 第五节 高凝状态与血栓形成(100)
 - 第六节 高血脂与血栓形成(101)
- 第三章 血栓病检查方法与诊断
 - 第一节 X线电子计算机体层摄影(103)
 - 第二节 磁共振计算机断层成像(105)
 - 第三节 脑血管造影及数字减影血管造影(106)
 - 第四节 四肢血管疾病的超声多普勒检查(107)
 - 第五节 血流图(108)
 - 第六节 心电图(110)
 - 第七节 微循环镜检查(113)
 - 第八节 中风预测(115)
- 第四章 血栓形成的防治方法

- 第一节 溶栓疗法(117)
- 第二节 抗凝疗法(131)
- 第三节 抗血小板药(138)
- 第四节 高粘血征的治疗(144)

第四篇 各种疾病与血栓

第一章 肢体动脉慢性闭塞性疾病总论

- 第一节 认识肢体动脉闭塞性疾病的简单过程(151)
- 第二节 肢体动脉慢性闭塞性疾病的共同特点(152)
- 第三节 共同的治疗原则和方法(158)

第二章 慢性周围动脉闭塞性疾病

- 第一节 血栓闭塞性脉管炎(184)
- 第二节 动脉硬化性闭塞症(193)
- 第三节 大动脉炎(200)
- 第四节 乌脚病(211)
- 第五节 锁骨下动脉窃血综合征(214)
- 第六节 雷诺氏病与雷诺氏综合征(217)
- 第七节 腘动脉挤压综合征(226)
- 第八节 腘动脉外膜囊肿(229)
- 第九节 类风湿性动脉炎(230)
- 第十节 慢性肠系膜动脉阻塞(231)
- 第十一节 缺血性结肠炎(232)

第三章 急性动脉阻塞性疾病

- 第一节 急性动脉栓塞(236)
- 第二节 急性动脉血栓形成(250)
- 第三节 急性创伤性动脉阻塞(252)
- 第四节 急性肠系膜动脉栓塞(253)
- 第五节 急性肠系膜动脉血栓形成(255)

第四章 静脉系统血栓和阻塞性疾病

- 第一节 下肢深静脉血栓形成(258)
- 第二节 锁骨下静脉—腋静脉血栓形成(278)
- 第三节 血栓性浅静脉炎(279)
- 第四节 上腔静脉阻塞综合征(284)
- 第五节 下腔静脉阻塞综合征(289)

第六节	布—加氏综合征(290)
第七节	腹腔静脉血栓形成(295)
第五章	缺血性心脏病与血栓
第一节	发病情况与易患因素(299)
第二节	冠状动脉粥样硬化与血栓(299)
第三节	缺血性心脏病分类(301)
第四节	无痛性心肌缺血(302)
第五节	稳定型心肌缺血(稳定型心绞痛)(302)
第六节	不稳定型心肌缺血(不稳定型心绞痛)(307)
第七节	急性心肌梗塞(312)
第六章	脑血栓性疾病
第一节	脑血栓形成(327)
第二节	病因学(330)
第三节	脑血栓形成的机理(330)
第四节	病理生理学(332)
第五节	病理解剖(334)
第六节	临床表现(334)
第七节	诊断(341)
第八节	治疗(343)
第九节	颈动脉硬化性闭塞症(349)
第七章	肾脏病与血栓
第一节	肾静脉血栓形成(354)
第二节	肾小球疾病与血液凝固(359)
第八章	糖尿病与血栓形成
第一节	病因与发病机理(369)
第二节	糖尿病引起的微血管病变(371)
第三节	临床表现(372)
第四节	诊断(374)
第五节	治疗(375)
第六节	糖尿病性动脉硬化性闭塞症(380)
第九章	肺栓塞(肺血栓栓塞)
第一节	概念(385)
第二节	发病率(385)
第三节	病因(386)
第四节	分类(387)

- 第五节 病理生理(387)
- 第六节 临床表现(388)
- 第七节 诊断(389)
- 第八节 治疗(393)
- 第十章 播散性血管内凝血(DIC)
 - 第一节 DIC 病因(396)
 - 第二节 DIC 发病机理(396)
 - 第三节 DIC 临床表现(400)
 - 第四节 DIC 分型与分期(402)
 - 第五节 DIC 诊断(402)
 - 第六节 DIC 治疗(406)
 - 第七节 肝脏病与 DIC(409)

第五篇 抗栓酶研究进展

- 第一章 蛇和蛇毒酶简介
 - 第一节 中国蝮蛇的分类与分布(417)
 - 第二节 蛇毒酶研究概况(419)
 - 第三节 蛇毒(419)
- 第二章 江浙蝮蛇毒中的蛋白水解酶研究
 - 第一节 中国江浙蝮蛇毒中的蛋白水解酶(421)
 - 第二节 中国江浙蝮蛇毒金属蛋白酶的精制及其性质(434)
 - 第三节 中国蝮蛇抗栓酶的理化学性质与临床(438)
- 第三章 蛇毒抗栓酶
 - 第一节 各种制剂组分的比较(441)
 - 第二节 作用与副作用(441)
 - 第三节 酶活力单位测定(446)
 - 第四节 各种蛇毒制剂效价对比及应用(447)
- 第四章 抗栓酶的药理学研究
 - 第一节 抗栓酶正常药理学研究(451)
 - 第二节 抗栓酶抗凝作用的实验研究(477)
 - 第三节 抗栓酶溶栓作用的实验研究(483)
 - 第四节 抗栓酶抗血小板作用的实验研究(527)
 - 第五节 抗栓酶药代动力学研究(543)
 - 第六节 抗栓酶毒理学实验研究(550)

第五章 抗栓酶临床应用方面研究

- 第一节 Svate—3 治疗脑血栓形成 667 例临床观察(580)
- 第二节 应用数字减影介入灌注 Svate—3 治疗急性脑血栓形成 30 例临床疗效观察(583)
- 第三节 大剂量 Svate—3 治疗不稳定型心绞痛的临床观察(587)
- 第四节 抗栓酶治疗急性心肌梗塞 121 例的临床观察(590)
- 第五节 抗栓酶大剂量冲击疗法抢救栓塞 13 例次报告(593)
- 第六节 Svate—3 治疗糖尿病并发症及其对血浆 TXA_2 , 6—Keto— $\text{PGF}_{1\alpha}$, FN 和血脂的影响(595)
- 第七节 Svate—3 抢救肺性脑病的体会(597)
- 第八节 抗栓酶治疗高粘血症 56 例疗效观察(599)
- 第九节 Svate—3 治疗神经及血管性头痛临床观察(601)
- 第十节 抗栓酶治疗大动脉炎 20 例临床观察(603)
- 第十一节 抗栓酶治疗深部静脉炎 30 例临床疗效观察(606)
- 第十二节 Svate—3 大剂量冲击疗法治疗脑血栓形成 38 例疗效观察(609)
- 第十三节 Svate—3 治疗糖尿病并发症的临床观察(612)
- 第十四节 Svate—3 对脑血栓形成患者血浆 TXB_2 、 $\text{PGF}_{1\alpha}$ 水平影响(614)
- 第十五节 52 例脑血栓形成后遗症自然恢复和药物治疗的对照观察(617)
- 第十六节 抗栓酶治疗脑血栓形成 50 例 CT 动态观察(619)
- 第十七节 抗栓酶治疗深部血栓性静脉炎 46 例临床观察(621)

第六章 神经生长因子与抗栓酶—3 的研究

- 第一节 神经生长因子的研究进展(625)
- 第二节 蛇毒、蛇毒抗栓酶与神经生长因子(635)

附 录

- [一]常见血栓病诊断标准及疗效评定标准(643)
- [二]常见血栓病应用 Svate-3 治疗常规(659)
- [三]关于加强各种蛇毒酶制品生产质量控制的建议(666)
- [四]使用蛇毒酶制剂治疗血栓栓塞等疾病的监测标准及禁忌证的建议(668)
- [五]英文缩略语(669)