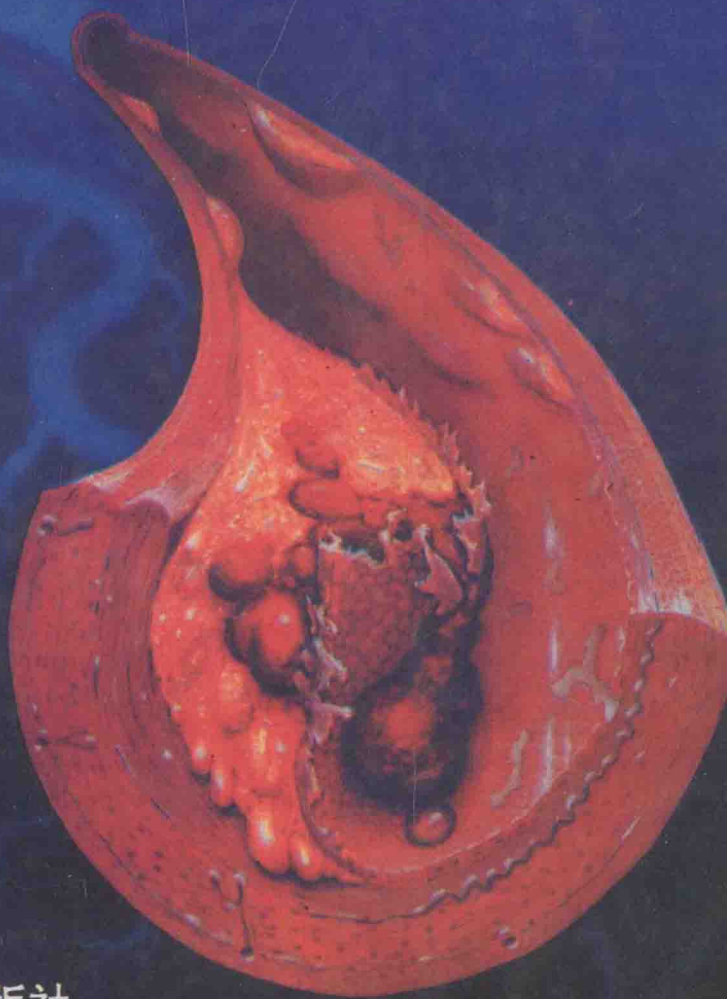


心脑血管疾病的溶栓治疗

黄 峻 朱长生 刘崇智 主编



南京大学出版社

心脑血管疾病的溶栓治疗

黄 峻 朱长生 刘崇智 主编

编著者(以姓氏笔划为序)

马文珠 王敬良 朱长生 阮长耿

李德兴 李志林 张克铮 张银娣

周泉生 侯熙德 黄元铸 黄 峻

裴 政

江苏工业学院图书馆
藏书章

南京大学出版社

1994·南京

(苏)新登字第 011 号

内 容 简 介

本书是关于心脑血管疾病尤其急性心肌梗塞溶栓治疗的一本专著。对溶栓治疗这一80年代问世的崭新治疗方法,从基础至临床作了较全面和深入的介绍。内容包括血栓形成和溶栓的机制、尿激酶的结构、研制及溶栓作用、急性心肌梗塞的静脉溶栓和冠脉内溶栓、心绞痛的溶栓治疗、脑血管疾病的溶栓治疗,并讨论了溶栓治疗的新指征,以及推广和扩大溶栓治疗中存在的问题等。本书内容丰富、资料翔实、实用性强、对内科和儿科医师,尤其心脏内科和神经内科医师以及从事血液病研究的医师和基础工作者均有参考价值。

心 脑 血 管 疾 病 的 溶 栓 治 疗

黄 峻 朱长生 刘崇智 主编

责任编辑 荣翠琴 张人镜

*

南京大学出版社出版发行

(南京大学校内 邮政编码 210008)

江苏省丹阳新华印刷厂印刷

开本 850×1168 1/32 印张 9.75 字数 252 千

1994年12月第1版 1994年12月第1次印刷

印数 1—5000

ISBN 7-305-02590-9/R·103

定价:15.00元

前 言

急性心肌梗塞的溶栓治疗是业已证实的可降低死亡率的少数几种药物治疗方法之一。冠脉内血栓形成和急性心肌梗塞(AMI)的关系早在本世纪初即已提出,但因受研究条件的限制,这两者因果关系的争论,持续了数十年之久而未有结论。直至70年代以后,随着冠脉造影的开展,冠脉搭桥手术中所作的直接观察,以及尔后冠脉内窥镜的应用,才最终明确了在绝大多数AMI中,其病因机制为冠脉内的血栓形成。这就为溶栓治疗的施行提供了充足的理论基础。近十多年来,对血栓形成病理生理机制的深入研究,新的溶栓药物的不断推陈出新,尤其是80年代中开展的以降低AMI死亡率和限制梗塞范围为目标的一系列大规模临床试验,显著提高了溶栓的效果,制订出较为合理的联合用药方案,确立了其在AMI综合治疗中的地位和价值。溶栓在其他血栓栓塞性疾病中的应用,近来也受到重视,并已作了一些有益的探索。可以预料,在90年代溶栓治疗仍将受到临床医师和基础研究者的关注,并成为研究的热点之一。

1990年10月我国首次关于溶栓治疗研讨会在温州市举行,总结和介绍了各地的经验和成果,引起广泛的兴趣,对于推广这一新技术起了积极的作用。同年11月和次年3月,我们曾组织了两次溶栓研讨会,参加会议的有南京市和江苏省各地的内科与心脏科医师近百人,来自全省40多家医院。大家对溶栓表现了浓厚的兴趣。会议期间协商建立了江苏省AMI溶栓治疗协作组,迄今已完成300多例的临床观察和研究。

江苏省每年AMI发病数约3000~5000例,但接受溶栓治疗的不足8%。熟悉溶栓药物,并能够进行溶栓治疗的仅限于少数市

级以上医院的医师们。我国其他地区的情况大体上也与此相仿。为了使更多的患者从溶栓中获益,迫切需要普及溶栓知识,使这一方法成为基层医务人员手中的有效武器。还应积极开展急诊室的溶栓治疗,提高疗效。正是这一愿望,促使我们决定编写一本实用的溶栓治疗专著,为临床医师,尤其基层工作的同道们提供溶栓应用的指南。

本书的编委有临床医师,也有从事药理、生物化学和制药工作的专家学者。我们特地邀请著名血液病专家阮长耿教授撰写了关于止血、血栓形成和溶栓机理一章,以使读者深入了解 AMI 和溶栓的病理生理机制。

我们感谢南京大学制药厂在本书编写中及在推动溶栓治疗工作中给予的积极支持和帮助;感谢该厂及时生产出堪与国外同类产品媲美的高质量、高比活尿激酶。我们诚挚地感谢各位编著者在百忙中蒐集资料,结合自己专长和经验,精心撰写文稿。感谢张人镜副编审为本书绘制了几乎全部插图;并承担了本书的校对工作。本书为集体努力的结晶。但错误和疏漏在所难免,热诚欢迎同道们批评指正。

黄 峻

1993 年 9 月于南京

目 次

第一章 血栓形成和溶解的病理生理学	1
第一节 正常止血的机理	1
一、初期止血	1
二、二期止血	6
第二节 血栓形成的病理生理学	15
一、血栓的类型	15
二、血栓形成的机理	16
第三节 溶栓的机理	19
一、纤溶系统的组成	20
二、溶栓机理	29
三、体内溶栓的调控	34
主要参考文献	38
第二章 溶栓药物	40
第一节 常用溶栓药物及药理作用	40
一、纤维蛋白溶解和血栓溶解	40
二、纤溶酶原	41
三、 α_2 -抗纤溶酶	41
四、溶栓药物	42
五、抗凝剂和抗血小板药	50
主要参考文献	55
第二节 尿激酶的分子结构及其溶栓作用	58
一、血栓的形成	58
二、纤维蛋白溶解	60
三、尿激酶的纤溶作用	60
四、单链尿激酶原的一级结构	62
五、尿激酶的分子结构	66

主要参考文献	76
第三节 尿激酶的研制与生产	78
一、国外的研制和生产	78
二、国内的研制和生产	79
三、南京大学制药厂对尿激酶的研制和生产	81
第四节 尿激酶的药理作用	101
一、尿激酶的来源和化学	101
二、尿激酶的体内过程	102
三、尿激酶的药理作用	110
四、尿激酶的临床应用	112
五、尿激酶临床疗效的影响因素及不良反应	113
六、尿激酶同类药的溶栓作用特点	114
主要参考文献	116
第三章 急性心肌梗塞的溶栓疗法	118
第一节 急性心肌梗塞的诊断与处理原则	118
一、诊断	118
二、处理原则	123
主要参考文献	131
第二节 急性心肌梗塞与心律失常	132
一、心律失常的预后意义	133
二、快速性心律失常	133
三、心动过缓性心律失常	138
四、再灌注性心律失常	140
五、急性心肌梗心室晚电位与心律失常	140
主要参考文献	140
第三节 冠状动脉的解剖和造影	141
一、冠状动脉的正常解剖	141
二、冠脉的造影解剖	146
三、冠脉病变的造影分析	152
四、左心室造影	158
五、冠脉造影技术	163

六、适应证	174
七、合并症	175
主要参考文献	179
第四节 冠脉内溶栓治疗	181
一、适应证	182
二、冠脉内溶栓方法	183
三、再通标志	185
四、并发症	186
五、疗效评价	189
六、冠脉内溶栓合并应用 PTCA	191
主要参考文献	193
第五节 静脉内溶栓治疗	196
一、溶栓途径的比较	197
二、溶栓疗法目标	197
三、静脉内溶栓疗法的适应证	197
四、禁忌证	199
五、冠脉再通指标	199
六、溶栓药物的选择	204
七、疗效	207
八、溶栓疗法的不足之处	208
主要参考文献	213
第六节 不稳定型心绞痛的溶栓治疗	215
一、不稳定型心绞痛的分类	215
二、不稳定型心绞痛与血栓形成	219
三、病理生理学	220
四、溶栓治疗的对象和指征	222
五、溶栓的方法	223
六、溶栓治疗效果	224
七、存在问题	224
八、溶栓后的血栓再形成问题及对策	226
九、合并症	227
主要参考文献	227

第四章 其他疾病的溶栓治疗	229
第一节 下肢深静脉血栓的溶栓治疗	229
一、病因及发病机理	229
二、诊断	230
三、预防和治疗	231
第二节 肺动脉栓塞的溶栓治疗	235
一、诊断	236
二、治疗	242
主要参考文献	246
第三节 脑血管疾病的溶栓治疗	248
一、脑血栓形成的防治和溶栓治疗	248
二、适应证的选择	248
三、溶栓治疗的原理和种类	249
四、溶栓药物的剂量	249
五、监护和观察指标	250
六、溶栓治疗的临床应用	251
主要参考文献	252
第四节 冠状动脉搭桥(CABG)手术的抗血小板治疗	253
一、CABG后冠状动脉粥样化的发展	253
二、CABG后移植血管的狭窄和阻塞	255
三、CABG后移植血管冠脉粥样化发展的预防和治疗	259
主要参考文献	262
第五章 抗血小板、抗凝及溶栓治疗的监测试验	264
一、抗血小板药物及监测	264
二、抗凝药物及监测	269
三、溶血栓药物及监测	275
主要参考文献	284
第六章 前景和展望 (积极推广急性心肌梗塞的溶栓治疗——关于溶栓对象选择的商榷)	285
一、急性心肌梗塞发生率和基层溶栓现状	285
二、扩大溶栓治疗的适应证	287

三、减少溶栓治疗的禁忌证.....	292
四、溶栓治疗对象的新选择标准.....	294
主要参考文献	295
附件 急性心肌梗塞溶栓治疗参考方案	297

第一章 血栓形成和溶解的 病理生理学

正常血流循环无阻,不会在血管内凝结阻滞,反之血管若受损伤,片刻间即能形成血栓子堵住伤口。这种维持生命所必须的生理过程,称为止血(hemostasis)。其依赖于血管壁、血小板和凝血因子的功能,并与纤维蛋白溶解(简称纤溶)系统、激肽系统、补体系统以及血流因素等相关。任何一种要素若有缺损或其相互制约有所失调就可能造成出血或引起血栓形成(thrombosis)。

第一节 正常止血的机理

正常止血反应可分为初期止血(primary hemostasis)和二期止血(secondary hemostasis)两个阶段。初期止血是血管损伤后血小板粘附于暴露的内皮下纤维组织的立即反应,包括邻近血小板活化形成聚集物和血管收缩。这些反应可有效地愈合小血管的破损。二期止血主要为血浆凝血因子活化并形成纤维蛋白。后者对血小板聚集物起加固作用,对预防较大的血管破损出血有重要意义。

一、初期止血

初期止血是生理性止血过程的重要步骤,涉及到血小板、血管壁和血浆粘附蛋白(von Willebrand 因子、纤维蛋白原等)之间的相互作用。正常的初期止血反应包含了好几个步骤(图1-1)。首先是受损血管壁发生收缩,改变了局部的血液动力学特性;流动在

血管内的血小板在血浆 von Willebrand 因子(简称 vWF)存在下粘附于受损血管处暴露的内皮下组织,这是初期止血的第一步。粘附的血小板受到内皮下组织(胶原等)或受到局部形成的微量凝血酶的激活,即发生释放反应和花生四烯酸代谢,由前者分泌释放的 ADP 或由后者形成的血栓烷(thromboxane, TXA_2)均可引起血小板聚集,血浆纤维蛋白原参与聚集团块——白色血栓的形成,而内皮细胞产生的前列环素(PGI_2)抑制血小板聚集,由 α 颗粒释放的血小板因子(PF_4)和 β TG 则对抗血管内皮的抗血栓活性,促进血栓形成。血小板在初期止血过程中发生粘附—变形—释放—聚集等反应,这些是血小板的基本反应,统称为血小板的活化反应。

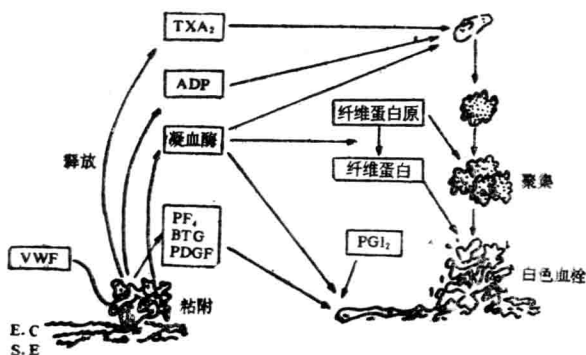


图 1-1 初期止血机制

血小板与血管内皮细胞(E.C)无反应,血管受损时血小板粘附于暴露的内皮下组织(S.E),粘附的血小板释放出其内含物,如ADP、血小板第4因子(PF_4)、 β -血栓球蛋白(β -TG)和血小板衍生的生长因子(PDGF)等,并通过膜磷脂代谢形成血栓烷 A_2 (TXA_2),ADP、 TXA_2 及局部形成的凝血酶促使循环中的血小板活化,发生粘性变形,在纤维蛋白原参与下聚集成团。凝血酶与血小板的分泌物促使内皮细胞合成并释放前列环素(PGI_2),抑制血小板聚集,使白色血栓的形成局限于受损血管处

(一) 血小板粘附反应

血小板粘附反应是指血小板粘附于血管壁或其他异物表面的特性。在血小板粘附于血管壁的过程中起作用的主要因素有三

个：血小板膜表面的糖蛋白、血管壁内皮下的大分子组分和 vWF。

血管内皮下组织由各种大分子结缔组织成分组成，如胶原、微纤维、弹性蛋白、纤维结合蛋白(fibronectin)和蛋白聚糖等。已经证明 I 型与 III 型胶原可以引起血小板粘附和聚集反应。除了胶原外，微纤维亦是促使血小板粘附的重要成分。血小板的粘附反应依赖于血浆 vWF 的存在。vWF 亦称为因子 VIII 相关蛋白，在血浆中与凝血因子 VIII(简称 FVIII)形成复合物。FVIII 由 X 染色体控制其合成，缺损者为血友病甲，而 vWF 由常染色体控制其合成，缺损者为血管性血友病。vWF 与血小板功能相关，在血小板粘附过程中起着粘附蛋白的桥梁作用。

血小板膜表面的糖蛋白，主要有五种(表 1-1)。在血小板粘附过程中起重要作用的为糖蛋白 I_b (简称 GP I_b)。缺损者为巨血小板病，有严重的出血倾向。GP I_b 由二个亚单位组成， α -链和 β -链，分子量分别为 143 000 和 22 000。在血小板粘附过程中起着 vWF 受体的作用。

表 1-1 主要血小板膜糖蛋白的特性

国际命名*	曾用名	分子量	亚单位	功 能	病理病
I	I _b	170 000	2	粘附	缺损于巨大血小板病
II	II _b	155 000	2	聚集	缺损于血小板无力症
III	III _a	108 000	1	聚集	同 上
IV	III _b	97 000	1	TSP 受体	未 定
V	—	82 000	1	凝血酶受体	未 定

* 系按国际血栓与止血学会命名委员会规定

(二) 血小板聚集反应

粘附的血小板立即发生变形、释放和聚集等一系列的活化反应。血小板聚集是指活化粘附的血小板相互作用聚集成团的特性。血小板聚集活性可以应用血小板聚集仪进行测定。在不同的血小板聚集诱导剂作用下可以产生不同类型的聚集曲线。同一种

诱导剂使用不同浓度时聚集曲线亦不尽相同(图 1-2)。ADP 低浓度时($0.5\mu\text{mol/L}$)引起的聚集是可逆的,很快解聚;提高 ADP 浓度($1\sim 2\mu\text{mol/L}$)则不解聚而出现第二相聚集波;高浓度 ADP ($5\mu\text{mol/L}$)则出现一个聚集高峰(分不出二相聚集)。胶原本身不能引起血小板聚集,但能通过释放血小板内源性 ADP 而引起聚集反应。目前认为血小板的聚集至少可通过三条途径:

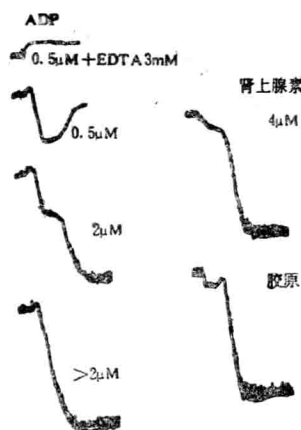


图 1-2 血小板的聚集曲线

度时($0.5\mu\text{mol/L}$)引起的聚集是可逆的,很快解聚;提高 ADP 浓度($1\sim 2\mu\text{mol/L}$)则不解聚而出现第二相聚集波;高浓度 ADP ($5\mu\text{mol/L}$)则出现一个聚集高峰(分不出二相聚集)。胶原本身不能引起血小板聚集,但能通过释放血小板内源性 ADP 而引起聚集反应。目前认为血小板的聚集至少可通过三条途径:

- (1) ADP 途径;
- (2) 前列腺素环内过氧化物及 TXA_2 途径;

(3) 血小板活化因子(PAF)途径。

70 年代以前认为引起血小板聚集的主要介质是 ADP-胶原,凝血酶等其它诱导剂亦是诱导血小板内源性 ADP 的释放而引起血小板聚集。70 年代中期,由于对前列腺素研究的进展,认识到花生四烯酸的代谢产物前列腺素环内过氧化物和 TXA_2 亦是引起血小板聚集的主要介质。阿司匹林等非固醇类抗炎药物通过抑制环氧化酶而阻断 TXA_2 的形成,从而影响血小板的聚集反应。但是在联合使用 ADP 的清除剂(磷酸肌酸和磷酸肌酸激酶)和阿司匹林同时阻断上述两条血小板聚集途径时,高浓度的胶原、凝血酶以及钙离子载体 A_{23187} 等诱导剂仍然可以诱导血小板发生聚集反应。一些研究表明这种不依赖于 ADP 释放和 TXA_2 形成的血小板聚集是由 PAF 引起的。

在血小板聚集过程中促使血小板连结的主要因素亦有三个:血小板膜糖蛋白 II_b/III_a 、血浆纤维蛋白原和钙离子。在血小板活化或在 ADP 等诱导剂作用下,血小板 $\text{GPII}_b/\text{III}_a$ 在钙离子存在下形成纤维蛋白原受体,血浆纤维蛋白原同时与二个血小板表面的

受体结合,从而起到粘附蛋白的桥连作用。

(三) 血小板的释放反应

血小板在各种诱导剂的作用下,将其颗粒内容物释放出来的反应称为释放反应,也有称之为分泌反应。

血小板细胞内具有一些特殊的细胞器,如致密体、 α -颗粒等。当血小板活化或在各种诱导剂作用下能从这些细胞器及溶酶体中释放出内容物(表 1-2)。致密体中释放出的 ADP 和 5-羟色胺能进一步加速和促进血小板聚集。 α -颗粒中释放出多种血小板特有的蛋白质,如 β -TG、PF₄ 和 PDGF 等。

表 1-2 血小板颗粒的内容物

致密体	α -颗粒	溶酶体
ADP	血小板第 4 因子(PF ₄)	酸性水解酶
ATP	β -血小板球蛋白(β -TG)	组织蛋白酶
5-羟色胺	血小板衍生长因子(PDGF)	
钙离子	通透性因子	
抗血浆素	趋化性因子	
焦磷酸盐	凝血酶敏感蛋白(TSP)	
	纤维蛋白原	
	因子 V	
	vWF	
	白蛋白	

β -TG 和 PF₄ 都具有促进血栓形成的作用,测定血浆中的 β -TG 和 PF₄ 可反映体内血小板活化的程度,有助于血栓前期的诊断。

PDGF 是一种分子量为 30 000~35 000 的阳离子多肽,对动脉平滑肌细胞是一个强有力的致丝裂原。当血管内皮缺损,引起血小板在该处粘附、聚集时,PDGF 就从血小板 α -颗粒中分泌出来,刺激血管平滑肌细胞分裂增殖,并且 PDGF 能够通过其化学趋化效应,诱导动脉中层的平滑肌细胞向内膜迁移。此外,PDGF 还能增强动脉平滑肌细胞膜表面的低密度脂蛋白受体活性,刺激胆

固醇在这些细胞内的酯化,提高内膜细胞对低密度脂蛋白的反应性。PDGF的这些作用,在动脉粥样硬化斑块的发生、发展过程中占有重要地位。

血小板除了具有初期止血功能,在二期止血,即血液凝固中亦起着重要作用。首先当血小板活化时,血小板膜表面磷脂发生改变,形成膜表面的促凝活性,称之为血小板第3因子(PF_3)。 PF_3 在凝血过程的两个主要反应中提供活化的膜磷脂表面,即参与因子X的活化和凝血酶原转变为凝血酶的反应。此外,血小板还在血块收缩过程中起重要作用。

二、二期止血

二期止血是一个复杂的酶促反应过程,涉及血浆中众多凝血因子和抗凝物质之间的相互作用,以及血浆凝血因子与血细胞和血管壁细胞之间的相互作用。现将参与凝血的成份、凝血的机理作如下概述。

(一) 凝血系统的组成

凝血系统由凝血因子和抗凝物质两大部分组成(表1-3),现分述如下:

1. 因子I 因子I就是纤维蛋白原,是由三对相同的多肽组成的二聚体,分子量340 000,电泳时位于 β 球蛋白区带。三条多肽链分别命名为 $A\alpha$ 、 $B\beta$ 和 γ ,分别由610个、461个、411个氨基酸组成,分子量分别为66 000、52 000、46 000,各条多肽链之间通过二硫键相接。纤维蛋白原由肝脏合成,正常人血中浓度2~4 g/L,半衰期为90小时。纤维蛋白原在凝血酶的作用下变成纤维蛋白,后者是血栓中的重要成份。当血中纤维蛋白原水平低于0.5 g/L,病人的止血功能受影响,易发生出血。

2. 因子II 因子II称为凝血酶原,由556~559个氨基酸组成,分子量72 000,血中浓度150~200 mg/L。凝血酶原由肝脏合成,属依赖维生素K的凝血因子。在由因子 X_a 、 V_a 、 Ca^{2+} 和磷

脂组成的凝血酶原酶(prothrombinase)的作用下,凝血酶原分子中的苏氨酸、异亮氨酸两处肽键先后断裂,释放二个碎片,产生由重链(31 000)和轻链(5 700)组成的 α -凝血酶,活性中心位于重链。

3. 因子Ⅲ 因子Ⅲ称为组织因子或组织凝血活酶(tissue thromboplastin, TF),广泛存在于人体和动物组织细胞中,分子量53 000,组织因子是由脱辅基蛋白和磷脂组成的脂蛋白,其中蛋白部分具有酶活性,脱辅基蛋白部分由重链(47 000)和轻链(12 500)二条多肽链组成,中间由二硫键相连。近年来研究显示,血管壁平滑肌细胞等不直接与血液接触的细胞,在正常情况下都能合成组织因子;而血管内皮细胞、单核细胞等经常与血液接触的细胞,组织因子活性很低。在某些病理因子的刺激下(如内毒素、白细胞介素-1、肿瘤坏死因子及免疫复合物),这些细胞可迅速合成组织因子,并将其表达在细胞表面。组织因子在正常人血中含量甚微,当血管壁损伤或受病理因子刺激后,血中组织因子很快增高。组织因子在凝血启动中起重要作用。

4. 因子Ⅳ 因子Ⅳ即 Ca^{2+} ,血中浓度为100 mg/L。 Ca^{2+} 带有二价正电荷,在凝血因子反应中起着“搭桥”作用,为凝血所必需,若用枸橼酸钠、EDTA等络合 Ca^{2+} 后,血液就不会凝固。

5. 因子Ⅴ 因子Ⅴ是单链糖蛋白,分子量333 000,血中浓度为5~10 mg/L。因子Ⅴ可被凝血酶或因子 X_a 激活,是 FX_a 的辅因子,参与凝血酶原的激活。

6. 因子Ⅶ 因子Ⅶ属单链糖蛋白,分子量48 000,血中浓度为2 mg/L,本身具有较低的水解酶活性。因子Ⅶ可被凝血酶和因子 X_a 进一步激活,当异亮氨酸肽键处断裂后,便形成双链形式的 VII_a ,丝氨酸活性中心位于重链(分子量为29 500)。因子Ⅶ经激活转变成 VII_a 后,凝血活性增加100倍。因子 VII_a 既可以激活因子X,又可以激活因子Ⅸ。

7. 因子Ⅷ 因子Ⅷ是由复合多肽链组成的糖蛋白,分子量