

传统抗凝药物在 静脉血栓栓塞症中的使用

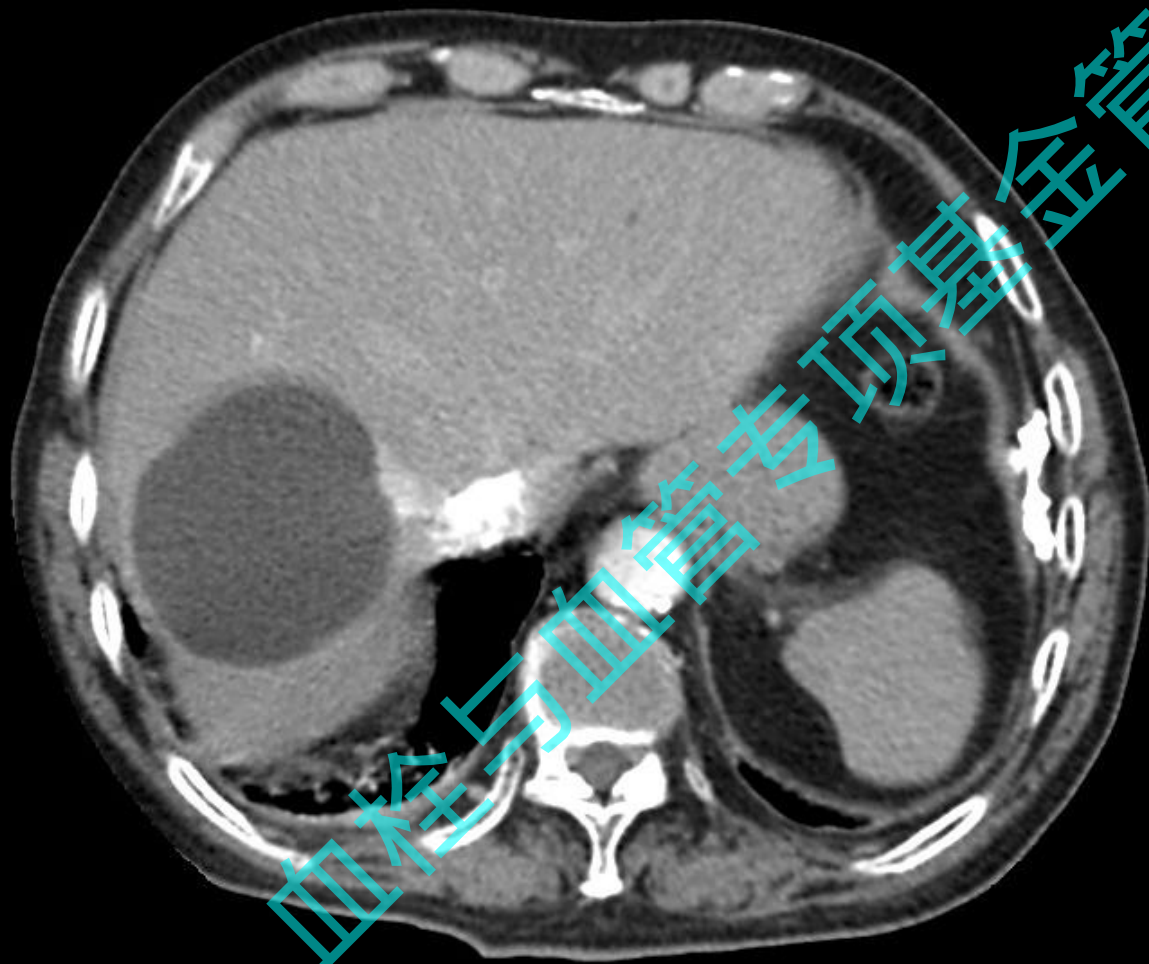
中日医院呼吸与危重症医学科 • 万钧

血栓与血管专项基金
中日医院呼吸与危重症医学科

病例

- 男性，81岁，因呼吸困难1天入院
- 患者入院前一天上洗手间由坐位至站立位时突发呼吸困难
- 无咳嗽、咳痰、咯血和胸痛
- 当时测血压120/64mmHg（未服用降压药）
- CTPA提示：双肺动脉及分支多发充盈缺损改变，诊断考虑“肺栓塞”
- 给予伊诺肝素 0.6ml 皮下 Q12H 后转入

病例



血气分析 (未吸氧):

PH 7.5

PO₂ 55.4mmHg

PCO₂ 27.3mmHg

SaO₂ 92.2%

cTnI : 0.08ng/ml

D-D : >20mg/L

病例

- 高血压病史10余年，最高达210/160mmHg，服用“络活喜” 5mg/日，平日150-160/90mmHg
- 10年前诊断为结核性胸膜炎，规律抗痨1年
- 6年前曾行腹股沟疝手术及前列腺肥大手术治疗
- 6年前曾患脑梗塞，无明显后遗症
- 1月前患者摔倒致腰椎骨折，行“腰椎成形术”，曾卧床1月。骨折当日出现恶心、呕吐症状，呕吐物为咖啡色胃内容物（量不详），8天后灌肠出现血红色血便，约300ml，肠镜检查示直肠肿物。

病例

- 急性肺血栓栓塞症（高危）
 - 循环障碍，血压较基础血压下降超过40mmHg
- 溶栓治疗？抗凝？
 - 出血的高危因素
 - 高龄患者
 - 近1月之内有过消化道出血
 - 发现消化道肿瘤
 - 低分子肝素抗凝治疗
 - 氧合情况较前改善
 - 循环未出现进行性恶化趋势

抗凝

低分子肝素？

华法林？

肝素持续泵

入？

血栓负荷较重
血流动力学尚未完全平稳

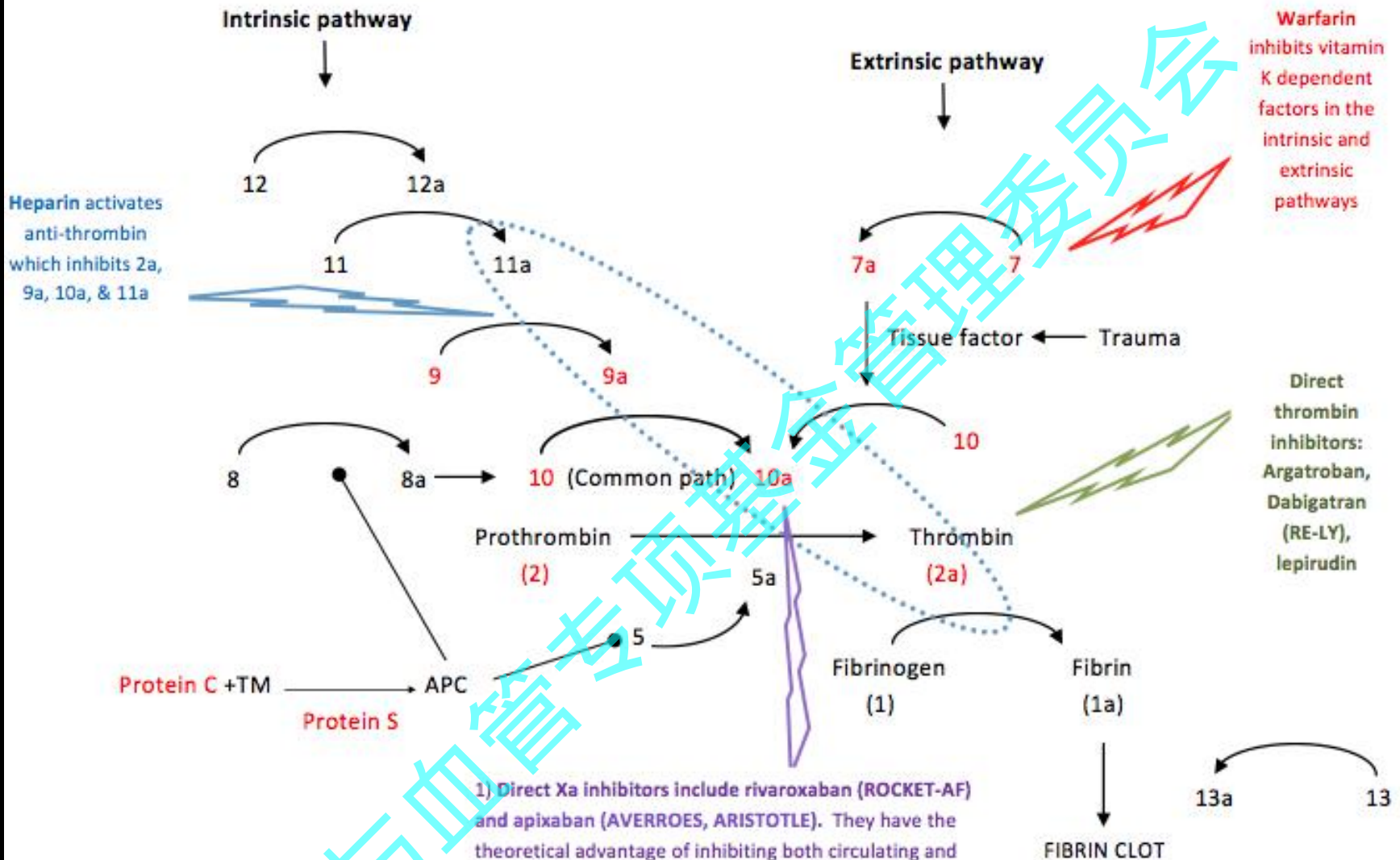
若干问题

- 普通肝素为什么要静脉泵入？什么情况下使用？
- 普通肝素使用为什么要监测APTT？
- 低分子肝素为什么一天两次？
- 肥胖、肾功能不全、孕妇使用低分子肝素如何监测？
- 华法林为什么要与肝素桥接？
- 华法林使用为什么是监测INR？
- 如何调节华法林用量？
- 华法林使用超过目标值该如何处理？
-

传统抗凝药物

- 肝素
 - 普通肝素
 - 低分子肝素
- 维生素K拮抗剂（VKA）
 - 华法林

血栓与血管专项基金管理委员会

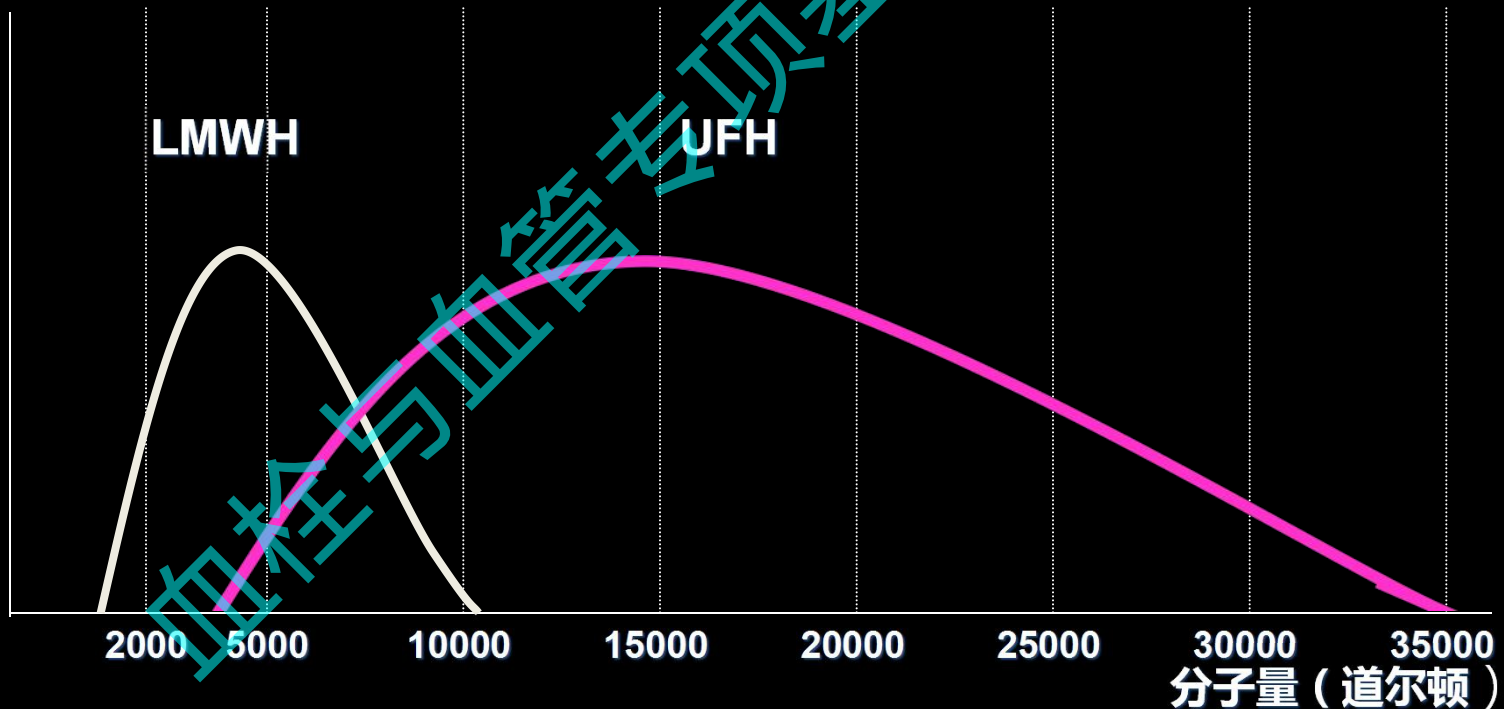


血栓与血管专项教学课件

肝素

普通肝素：自猪肠黏膜或牛肺组织提取、纯化得到的一种酸性黏多糖，为多种氨基葡聚糖苷的混合物，分子量在3000~35000 D

低分子肝素：由普通肝素酶解或化学降解得到，分子量为1000-10000 D



肝素的抗凝作用机理

内源性途径

XII → XIIa



XI → XIa



IX → IXa



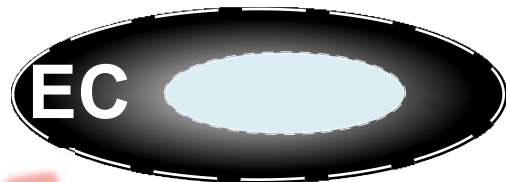
X → Xa



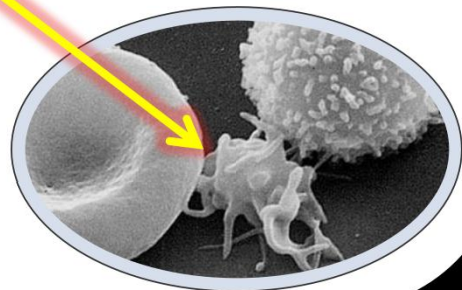
II → IIa

纤维蛋白原 →

纤维蛋白凝块



普通肝素



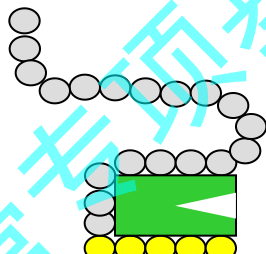
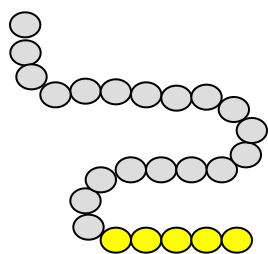
血栓与止血学 项目基金 管理 教学 课件

肝素的抗凝作用机理

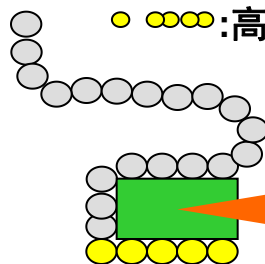
普通肝素：抗Xa与抗IIa因子活性相当

低分子肝素：抗Xa：抗IIa因子=2-4：1

> 5400 D (>18个单糖)



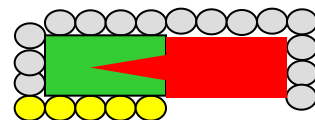
Xa因子



Xa因子/AT
复合物

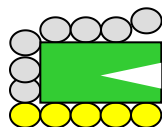
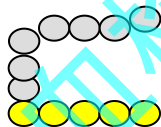


IIa因子
(凝血酶)

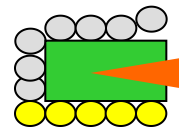


IIa因子/AT
复合物

< 5400 D (约1700D)



Xa因子



Xa因子/AT
复合物

●●●●●:高亲和力的戊糖结构

低分子肝素种类

产品	平均分子量 (D)	抗Xa/抗IIa比例
Tinzaparin : 亭扎肝素	4800	1.6
Enoxaparin : 依诺肝素 (克赛)	3200	3.9
Dalteparin : 达肝素 (法安明)	5000	2.5
Certoparin	3100	2.4
Parnaparin	3700	2.3
Reviparin : 瑞维肝素	3600	4.2
Bemiparin	2900	9.6
Nadroparin : 那屈肝素 (速碧林)	3600	3.3

肝素药代动力学

• 普通肝素

- 静脉注射：即刻发挥最大抗凝效应，1次给予100、400或800U/kg时， $t_{1/2}$ 分别为1H、2.5H和5H
- 皮下注射：生物利用度不到50%，吸收个体差异较大，总体持续时间明显延长

• 低分子肝素

- 静脉注射：半衰期以抗Xa活性算约2H，以抗IIa活性算约80 min
- 皮下注射：生物利用度90-100%，半衰期以抗Xa活性算约4H

肝素的代谢与清除机制

- 普通肝素
 - 与多种蛋白质结合：白蛋白（80%）、血小板因子4(PF4)和鱼精蛋白
 - 经与内皮细胞结合后由网状内皮系统清除（饱和机制），部分由肾脏排出（不饱和机制）
- 低分子肝素
 - 分子量低，PF4和鱼精蛋白亲和力低，中和作用小
 - 主要经肾脏清除
- 由于分子量较大，不能通过胸膜、腹膜和胎盘组织
- 血浆内肝素浓度不受透析的影响

普通肝素与低分子肝素

	UFH	LMWH	意义
分子量	3 - 35KD	1 - 10KD	
来源	猪或牛粘膜	提炼	
蛋白结合率	高	低	
半衰期 (静脉)	短	长 (约2h)	以抗Xa活性计算
半衰期 (皮下)	45 - 60min	4h	
皮下注射生物利用度	50%	90 - 100%	
PF4	充分	部分	
鱼精蛋白	充分	部分	动物试验
清除	血管内皮系统	肾脏	

普通肝素的推荐用法

• 静脉注射

- 测定基础APTT、PT、PLT
- 负荷量：5000 -10000IU或按80 IU/kg静注
- 维持量：18 IU/kg/h持续静滴
- 治疗目标监测

APTT：内源性途径
II、V、VIII、IX、X、
XI、XII

- APTT正常值1.5-2.5倍（相当于抗-Xa因子活性0.3-0.7IU/ml）
- 负荷治疗后4-6小时复查
- 以后每次调整剂量后3小时复查
- 在到目标治疗剂量后每天复查1次
- 或抗Xa因子水平不低于0.35IU/ml

普通肝素的推荐用法

- 根据APTT调节普通肝素静脉注射速度

APTT	初始剂量及调整剂量	下次APTT测定的间隔时间 (h)
治疗前测基础APTT	初始剂量：80 IU/kg静推，然后按18 IU/kg/h静滴	4-6
APTT < 35s (< 1.2倍正常值)	予80 IU/kg静推，然后增加静滴剂量4 IU/kg/h	6
APTT 35~45s (1.2-1.5倍正常值)	予40 IU/kg静推，然后增加静滴剂量2 IU/kg/h	6
APTT 46~70s (1.5-2.3倍正常值)	无需调整剂量	6
APTT 71~90s (2.3-3.0倍正常值)	减少静滴剂量2 IU/kg/h	6
APTT > 90s (> 3倍正常值)	停药1h，然后减少剂量3 IU/kg/h后恢复静滴	6

普通肝素的推荐用法

- 皮下注射
 - 治疗量：先予静注负荷量2000-5000 IU，然后按250 IU/kg剂量每12h皮下注射一次。调节注射剂量使注射后6-8h的APTT达到治疗水平
 - 预防量：5000IU (LDUH) ， 2-3次 / 日
- 普通肝素治疗过程中的监测
 - APTT
 - 血常规 (血小板、血色素)
 - 血压
 - 大便情况
 - 患者的活动情况：如果患者存在腓静脉以上DVT，且有二次脱落的危险时，最好绝对卧床2周

低分子肝素的推荐用法

- 根据体重给药，每日1-2次，皮下注射
- 不需监测APTT和调整剂量
- 对过度肥胖者、孕妇、肾功能不全患者宜监测血浆抗Xa因子活性并据以调整剂量（用药后4-6小时达0.5-1.0IU/ml）

产品	使用方法（皮下注射）		注意事项
	治疗	预防	
依诺肝素（克赛）	100 anti- X a IU/kg , q12h 或1mg/kg , q12h	40 mg (0.4ml), qd	单次总量不超过180mg
达肝素（法安明）	100 anti- X a IU/kg , q12h	5000IU (0.4ml), qd	单次剂量不超过18000 IU
那屈肝素（速碧林）	86 anti- X a IU/kg 或0.1 ml/kg, q12h	2850IU (0.3ml), qd	单次总量不超过17100 IU

使用低分子肝素注意事项

- 不同厂家制剂需参照其产品说明使用
- 疗程大于7天时，需每隔2-3天检查血小板计数
- 肾功能不全患者慎用
 - Ccr >50ml/min：不减量
 - Ccr 30-50ml/min：减少25-33%，并监测血浆抗Xa因子活性
 - Ccr <30ml/min：不推荐使用低分子肝素，**建议应用静脉普通肝素**
- 重度肥胖患者，也建议使用静脉普通肝素

肝素的禁忌症

- 未经治疗的血友病和其他出血性疾病
- 血小板 $<60 \times 10^9/L$ 的血小板减少症
- 有HIT病史者
- 肝素过敏症
- 消化性溃疡
- 新近的脑出血
- 严重高血压
- 严重肝脏疾病
- 食道静脉曲张
- 大的创伤以及新近做神经外科手术和眼部手术
- 治疗量的肝素不能用于脊柱和硬膜外的麻醉的病人
- 亭扎肝素含有亚硫酸盐，会使严重肾衰的病情加重

肝素使用并发症的处理

- 出血监测与中和
- 肝素诱发的血小板减少症——HIT
- 骨质疏松

血栓与血管专项基金管理教材

肝素使用并发症的处理—出血监测与中和

- 出血监测的相关注意事项

- 预防剂量的UFH，无需实验室监测
- 预防剂量的LMWH，无需实验室监测抗Xa活性测定，但应用于检测严重肾衰患者，以防药物蓄积及药物过量
- 治疗剂量的LMWH，无需实验室监测
- 治疗剂量的UFH，可通过APTT监测
- 难于确定LMWH剂量时，如肾衰、肥胖、妊娠、新生儿、婴儿，可通过检测抗Xa活性，提供剂量参考
- 有意外出血时，抗Xa活性检测可提供鉴别线索

肝素使用并发症的处理—出血监测与中和

- 普通肝素

- 100U约需1mg 鱼精蛋白中和 (5000 U 约需50mg) , 静注
- 普通肝素半衰期短(约60 分钟), 需考虑前几小时用量 (1250 U/h 静脉滴注约需鱼精蛋白30mg中和) , APTT 值可评估抗肝素治疗的效果, 需要时可重复给予

- 低分子肝素

- 0.6ml (6mg) 鱼精蛋白能中和大约950IU抗 X a活性的低分子肝素, 不能完全中和 (约中和60%)

肝素使用并发症的处理—出血监测与中和

- 使用鱼精蛋白注意事项
 - 有输精管切除史、含鱼精蛋白胰岛素注射史、对鱼有过敏史的患者, 形成抗鱼精蛋白抗体和发生过敏反应的风险增加
 - 对鱼精蛋白过敏风险较高的患者可预先给糖皮质激素和抗组胺药物
 - 鱼精蛋白可诱发低血压和窦缓等反应, 可减慢给药速度(大于1 ~ 3 分钟)
- 从肝素的作用方式可以推测, 血浆输注对逆转肝素的抗凝作用是无效的, 所以不能以该用途使用
- 重组VIIa可用于治疗威胁生命的出血, 但经验还非常有限

肝素使用并发症的处理——HIT

- 肝素诱发的血小板减少症 (HIT)
 - 血小板计数下降超过基础值的50%，和/或出现动静脉血栓的征象 (HITT)
 - 普通肝素和低分子肝素均可引起HIT，死亡率可高达8-32%
- HIT疑诊患者的4T评分系统 (Severity of thrombocytopenia, Timing of thrombocytopenia, Thrombosis or other sequelae, other cause for thrombocytopenia)

指标	2分	1分	0分
血小板减少	血小板计数相对降低>50%且最低值 $\geq 20 \times 10^9/L$	血小板计数相对降低 30%~50%或最低值在 $10 \times 10^9 \sim 19 \times 10^9/L$	血小板计数相对降低<30%或绝对值下降 $< 10 \times 10^9/L$
肝素治疗和血小板减少的时间差	明确的应用肝素后 5~10 d 或 ≤ 1 d(在过去 30 d 内接触过肝素)	应用肝素>10 d 或 ≤ 1 d(在过去 30~100 d 内接触过肝素)	≤ 1 d 但无肝素接触史;应用肝素 4 d 内出现
血栓形成	明确的新发血栓、皮肤坏疽、急性系统反应	再发血栓或血栓加重、非坏死性皮肤损伤(红斑)可疑血栓	无
其他致血小板减少的原因	无	可能存在	明确存在

注：将每组所得的分数相加，其预测 HIT 相关发生的可能性如下：6~8分，高度可能；4~5分，中度可能；0~3分，低度可能

- 监测——血小板计数的检测
 - 第3-5天须复查；长时间使用，应在第7-10天和14天复查，14天后不会发生 HIT
- 分型：I型(1-4天)、II型(5-14天)

肝素使用并发症的处理—HIT

- I型：非免疫相关，又称肝素相关的血小板减少症
 - 肝素分子上的阴电荷和血小板结合后，导致血小板被激活和消耗
 - 发生在初次肝素治疗后1~4天，血小板计数一过性轻微减少
- II型：免疫相关性，由肝素诱发
 - 产生了针对血小板因子4(PF4)和肝素形成的复合物抗体(H-PF4抗体)
 - 多发生在肝素治疗后5~14天，血小板明显减少($30\sim 55\times 10^9/L$)，持续时间较长
 - 一般无出血，30~80%合并血栓形成，当四肢血管闭塞、动静脉血栓栓塞时为HITT
 - 需停用肝素，使用替代抗凝剂及其他治疗（如水蛭素和阿加曲班）

肝素使用并发症的处理——骨质疏松

- 普通肝素
 - 减少成骨细胞数量和类骨质表面积
 - 增加破骨细胞吸收面积
 - 减少小梁骨的体积（剂量依赖性）
- 低分子肝素
 - 减少成骨细胞数量和类骨质表面积
 - 减少小梁骨的体积（剂量依赖性）
- 使用低分子肝素发生骨质疏松的危险比普通肝素低
- 长期使用首选低分子肝素
- 必要时补充钙质

低分子肝素与普通肝素的比较

低分子肝素(注射给药)

- 动物来源
- 抗Xa大于IIa活性
- 皮下注射给药
- 有发生HIT的风险
- 不适于CCr<30ml/min患者;
CCr30~50ml/min患者需监测Xa
因子活性
- 长期应用有导致骨质疏松的风险

肝素(注射给药)

- 动物来源
- 有相似的抗Xa与IIa活性
- 注射给药
- 有发生HIT的风险
- 需要监测血小板计数
- 长期应用有导致骨质疏松的风险

华法林

- 2种消旋体的混合物，即两种具有光学活性的同分异构体R型和S型等比例构成
- 抑制羧基化酶，从而抑制维生素 K 在肝脏细胞内合成凝血因子II、VII、IX、X，从而发挥抗凝作用
- 对已经合成的上述因子并无直接对抗作用。必须等待这些因子在体内相对耗竭后，才能发挥抗凝效应，所以本药起效缓慢，仅在体内有效，停药后药效持续时间较长(直到维生素 K 依赖性因子逐渐恢复到一定浓度后，抗凝作用才消失)
- 可以抑制抗凝蛋白C和S的羧基化。蛋白C的半衰期短(6—8小时)，应用华法林后，蛋白C的水平很快下降
- 口服迅速吸收，完全，生物利用度为100%
- 血浆蛋白结合率为97%，经肝脏代谢
- 用药后12-18小时起效，36-48小时达峰效， $t_{1/2}$ 约为50小时，作用可维持5-6天

华法林的抗凝作用机制



药理学不可预测!

VKORC1
GG、GA、AA

CYP2C9
1、2、3

CYP2C9

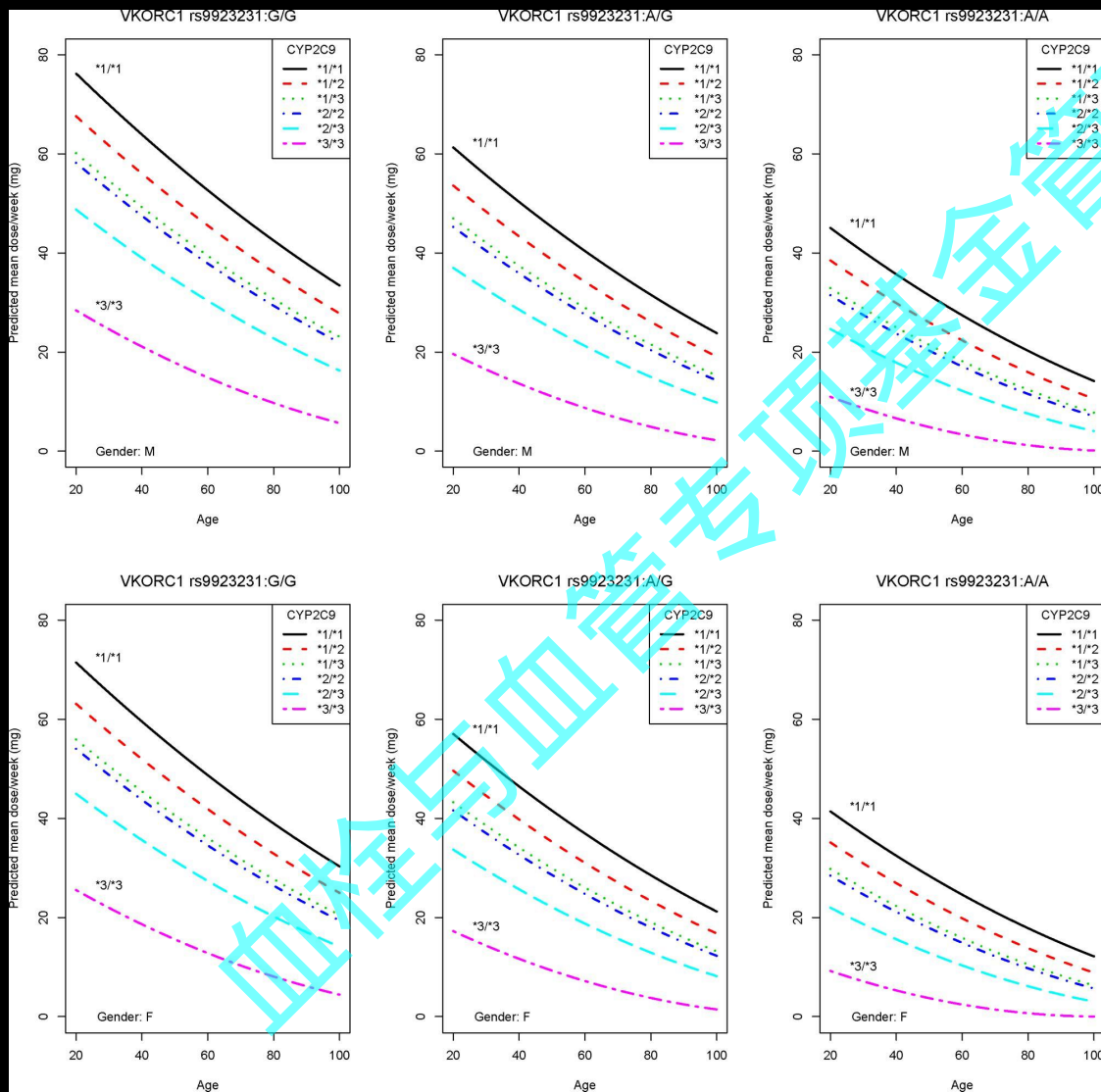
CYP1A2
CYP3A4

S-华法林

R-华法林

华法林

华法林的抗凝作用机制



- VKORC1
- CYP2C9
- 年龄
- 性别

华法林的抗凝作用机制

VKORC1基因型(-1639G>A, rs9923231)	CYP2C9 *1/*1	CYP2C9 *1/*2	CYP2C9 *1/*3	CYP2C9 *2/*2	CYP2C9 *2/*3	CYP2C9 *3/*3
GG	5-7	5-7	3-4	3-4	3-4	0.5-2
GA	5-7	3-4	3-4	3-4	0.5-2	0.5-2
AA	3-4	3-4	0.5-2	0.5-2	0.5-2	0.5-2

- 亚洲人种常见的突变型为CYP2C9*3。CYP2C9*3突变导致CYP2C9酶活性降低，其活性仅为野生型的5%，突变降低了酶活性使清除率降低，血药浓度升高，需降低用药剂量。CYP2C9可以解释20%的华法林剂量。
- 维生素K环氧化物还原酶(VKOR)是华法林作用的靶点，由VKORC1编码，GG剂量较高，而GA，AA剂量依次降低。VKORC1可以解释30%的华法林剂量。

华法林的推荐使用方法

- 第1天内加用华法林，多安排晚餐时服用
- 初始剂量为3-5mg/日（初始剂量为3.75mg，大于75岁和出血的高危患者应从2.5mg开始）
- 与肝素需至少重叠应用4-5天，当连续两天测定的国际标准化比率（INR）达到2-3时，可停止使用肝素，单独口服华法林
- 监测INR
 - 第3天检测INR，如 < 1.5 ，华法林增加0.5mg/日
 - 如与基础水平比较变化不大，华法林增加1mg/日
 - 如 > 1.5 ，暂不增加剂量，根据第4-5天结果调整

PT/INR：外源性途径
II、V、VII、X

华法林的推荐使用方法

- **剂量调整**

- 在达到治疗水平前，应每日测定INR，其后2周每周监测2-3次，以后根据INR的稳定情况每周监测1次或更少
- 长期治疗，约每4周测定INR 1次并根据INR调整华法林剂量和监测频率，如果INR很稳定，可12周查1次
- INR值与达标值相差小于0.5，可保持剂量不变，1-2周复查INR

- **患者的自我监测**

华法林的推荐使用方法

- 最佳疗效范围的INR为2.0-2.5，多推荐为2.0-3.0
 - 降低华法林的剂量可降低出血风险，但增加复发风险
 - 研究证实：正规抗凝治疗3个月后，改用低强度（INR 1.5-1.9）抗凝治疗的患者PTE的复发率明显高于正规抗凝治疗组
 - 不推荐高强度的抗凝治疗方案：INR为3.1-5.0
 - 抗凝作用增加不明显，但出血风险明显增大
- 理想抗凝治疗强度

华法林使用不良反应

• 出血

- 轻者局部出血
- 重者发生内出血（颅内、消化道、腹膜后等），发生率约为4-5%，颅内出血发生率约为0.07-1.5%
- 国外：轻中度出血10%，颅内出血1%，死亡0.6%
- 抗凝不同时期出血发生率：第1个月3%，2-12月0.8%，12月以后0.3%

• 其他

- 发热、恶心、呕吐、腹泻、过敏反应，少见致畸作用
- 皮肤坏死（治疗3-8天，与小静脉和毛细血管的小血栓形成有关）

华法林相关出血的影响因素

- 抗凝的强度（**华法林剂量**）
- 年龄(>65y)
- 消化道出血史、腹泻、呕吐、原发肝病
- 高血压、心脏病（心功能不全）
- 肾功能不全
- 脑血管病
- 肿瘤
- **药物**

华法林相关出血的影响因素

• 延长PT的药物

- 抗生素：2、3代头孢，红霉素，阿奇霉素，左氧氟沙星，氟康唑，酮康唑，甲硝唑，增效连磺，拉氧头孢，羧苄青霉素，大剂量青霉素
- 抗心律失常药：胺碘酮，奎尼丁，苯妥英钠
- 抗凝药：肝素，阿司匹林，噻氯吡啶
- 大剂量VitE，甲状腺素，非甾体消炎药

• 缩短PT的药物

- 卡马西平、巴比妥类、利福平、青霉素、灰黄霉素和考来烯胺

华法林相关出血的影响因素

• 增加抗凝作用的中草药

- 大蒜(血小板功能障碍)
- 银杏(脑出血)
- 当归(大面积皮下出血)
- 丹参(PT和APPT延长)
- 番木瓜和南非钩麻

• 减弱抗凝作用的中草药包括人参、西洋参及茶叶

抗凝治疗的患者不要同时服用银杏、丹参、当归、番木瓜或大蒜等

血栓与血管专项基金 管理教育

华法林相关出血的影响因素

食物	VitK含量 (μg /100g)
香菜 (熟)	1,510
西芹 (熟)	900
菠菜	438
莴苣	120-210
豌豆	23
花菜	10
苹果 (带皮)	60
其他水果	<20
肉、鱼	<5

食物	VitK含量 (μg /100g)
香菜 (生)	310
西芹 (生)	540
甘蓝	145
青豆	47
芹菜	12
黄瓜、西红柿、 土豆、豆腐等	<10
苹果 (削皮)	0.4
蛋	2

INR超过治疗水平的纠正

- 停华法林

- 完全纠正INR需要4-5天

- 输注新鲜冰冻血浆或凝血酶原复合物

- 几小时内迅速纠正，但不能持久（小于24小时）

- 应用维生素K

- 24小时内显著纠正
- 静脉注射发挥作用快，但也可能产生过敏反应
- 皮下注射维生素K₁的效果不可预测，而且起效时间和持续时间延长
- 口服给药的效果更可靠，当INR在4到10之间，口服维生素K₁1.0~2.5mg就已经足够，当INR大于10时则需要更大剂量（5mg）的维生素K₁
- 使INR < 4，避免华法林抵抗及纠正过度

大剂量维生素K₁
(通常大于5mg)
可以抵抗华法林
的作用达一周以
上

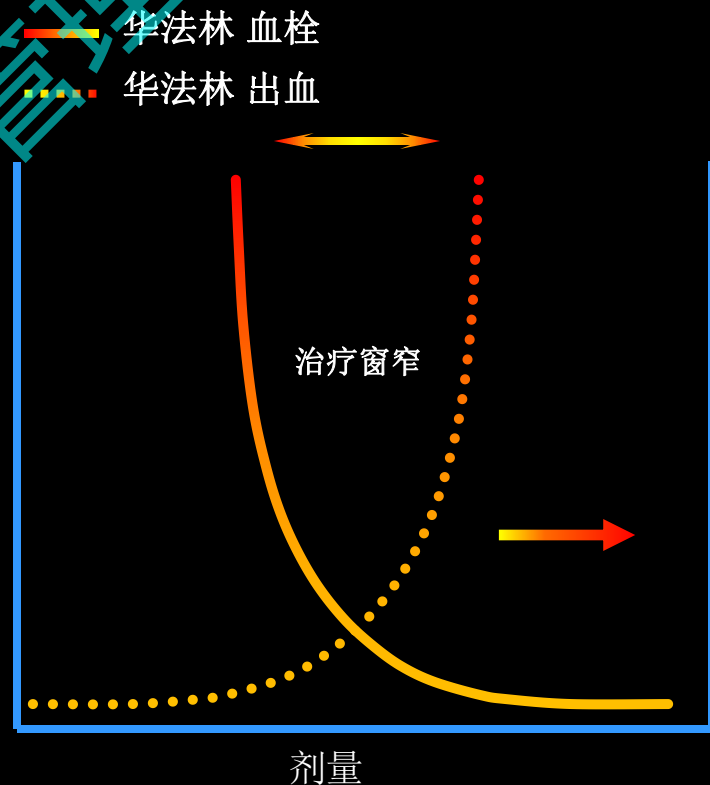
INR超过治疗水平的纠正

• 2012 ACCP指南推荐

- INR \geq 4.5但 \leq 10.0且无明显出血，停用华法林
- INR $>$ 10.0且无明显出血，推荐口服维生素K
- 严重出血、危及生命的大出血（如颅内出血）
 - 停用华法林
 - 输注凝血酶原复合物优于补充新鲜冰冻血浆
 - 静脉应用维生素K 5-10mg
- 当INR达治疗水平时，重新开始华法林抗凝治疗

维生素K拮抗剂—华法林

- 两种光学异构体混合物
 - 药理学不可预测
 - 治疗窗窄
- 药物和食物存在相互作用
- 起效慢（数天达有效、数周达到稳定）
- 持续时间长（单次2-5天，多次4-5天）
- 大出血和微小出血风险增加



传统抗凝药物的缺点

- 使用方法: 需要注射使用
- 治疗谱窄
- 药动学和药效学不可预测
- 需要实验室监测
- 出血的风险
- 药物之间的相互作用

理想抗凝药物特点

- 口服
- 有良好的量效关系（疗效可预测）
- 治疗窗宽
- 固定剂量
- 无需监测
- 与食物、药物相互作用小

——新型抗凝药物的研发

感谢聆听

祈盼指正

血栓与血管专刊

管理教学园地

谢谢！！