

第二十八章 作用于血液及造血器官的 药物

- 血栓——抗凝血药
 - 出血——促凝血药
 - 贫血——抗贫血药
 - 失血——血容量扩充药
- 主要内容

抗血小板药

纤维蛋白溶解药与纤维蛋白溶解抑制药

造血细胞生长因子

第一节 纠正血液凝固异常的药物—— 抗凝血药及促凝血药

■ 血液系统：

血液凝固系统

抗凝系统

纤维蛋白溶解过程

抗纤维蛋白溶解

动态平衡

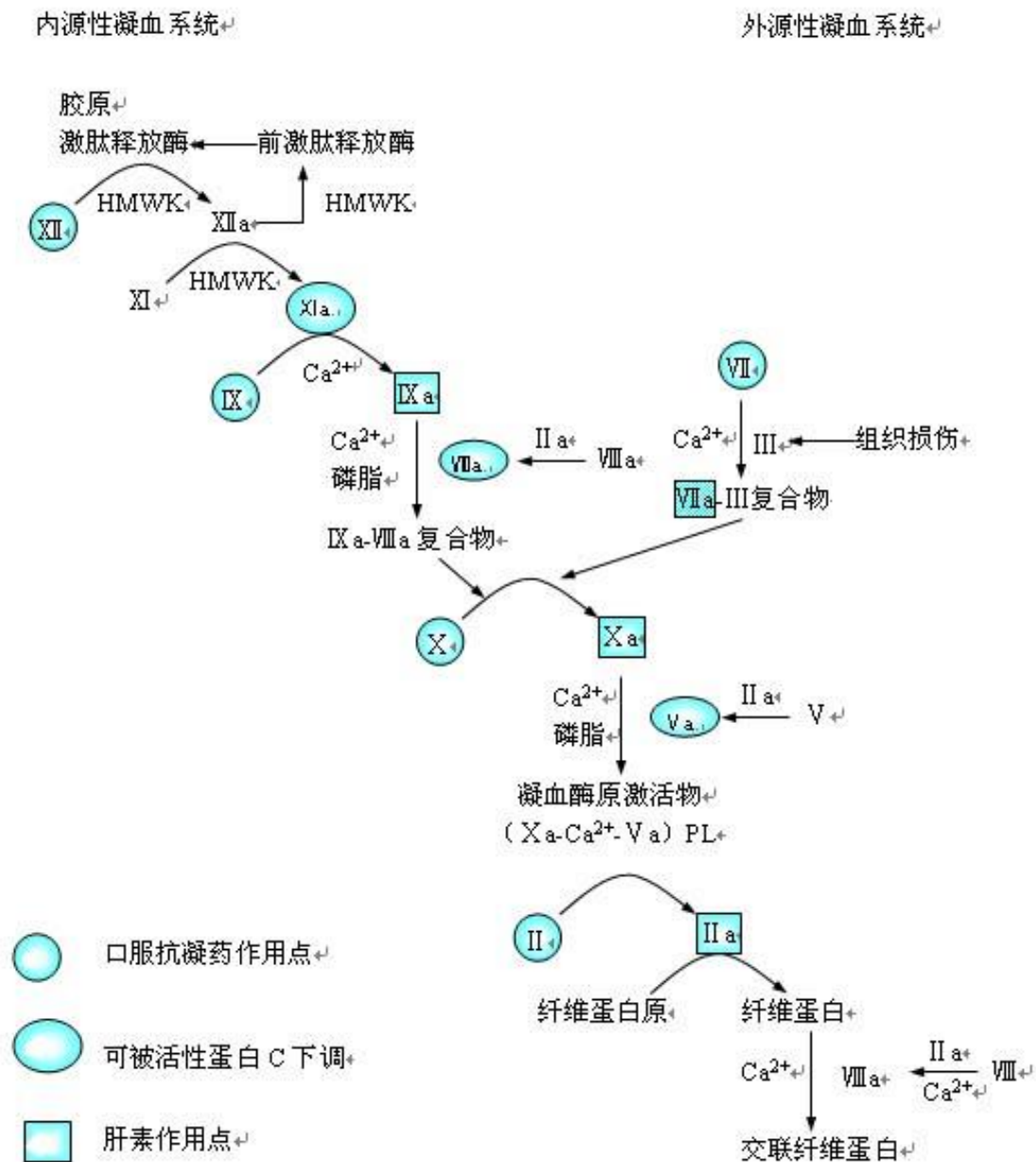
失衡：
血栓性疾病
出血性疾病

血细胞数量或功能改变

贫血
粒细胞 ↑ 或 ↓ 等

一、血液凝固

凝血过程和抗凝药作用靶点

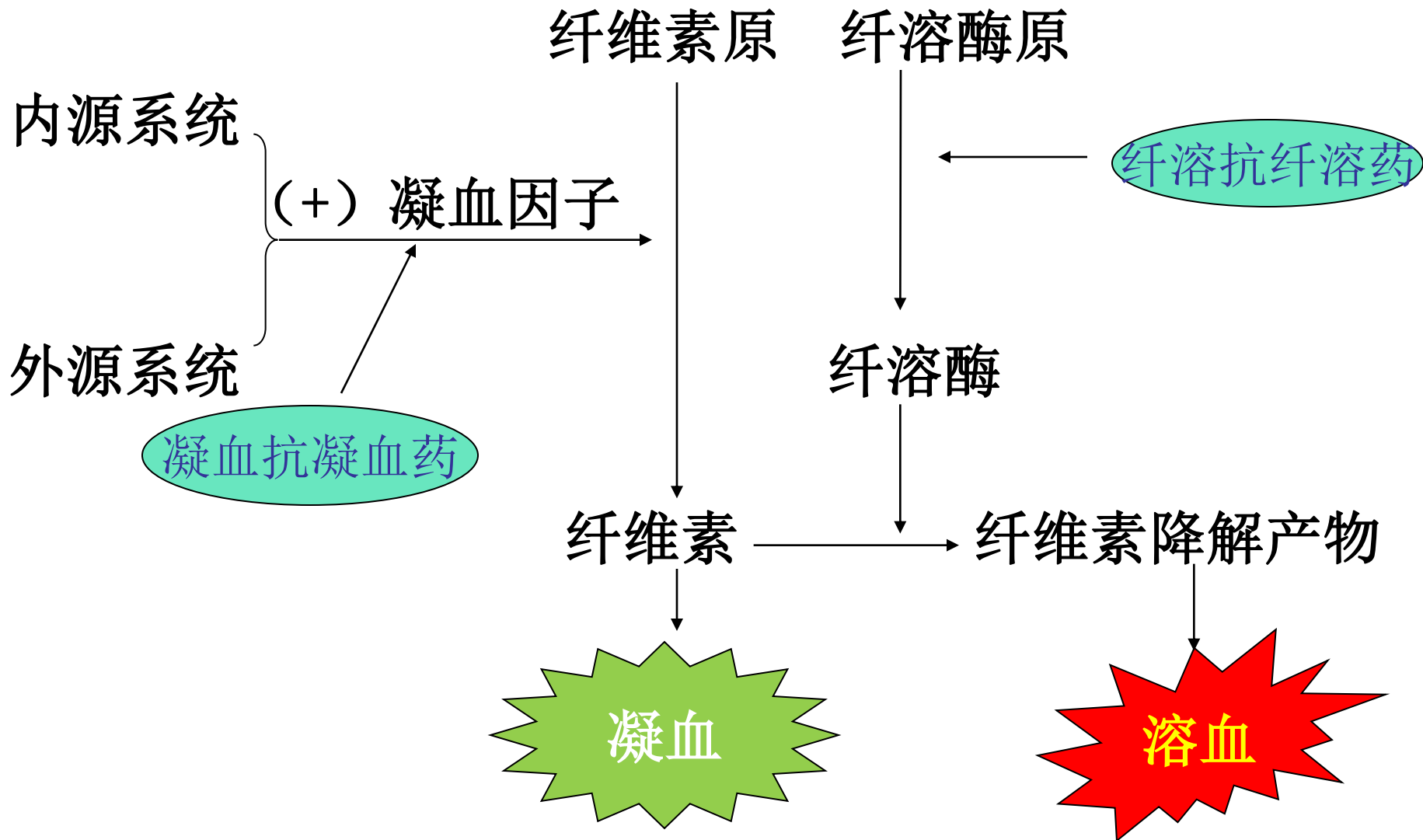


注：血液凝固是由一系列凝血因子参与的复杂的蛋白质酶解过程，包括内源性凝血和外源性凝血两条途径。肝素和口服抗凝药通过影响不同的凝血因子从而发挥抗凝作用。

表28-1 血液凝固的主要因子

| 因子 | 英文名 | 中文名 | 因子 | 英文名 | 中文名 |
|------|-------------------------------|----------------|------|---|-------------------------|
| I | Fibrinogen | 纤维蛋白原 | IX | Christmas factor, plasma thromboplastin component (PTC) | Christmas因子、血浆促凝血酶原激酶成分 |
| II | Prothrombin | 凝血酶原 | X | Stuart-Prower factor | 斯图亚特因子 |
| III | Tissue thromboplastin | 组织凝血致活酶 | XI | Plasma thromboplastin antecedent (PTA) | 血浆凝血活酶前体 |
| IV | Calcium | 钙离子 | XII | Hageman factor | 哈格曼因子 |
| V | Proaccelerin | 促凝血球蛋白原 | XIII | Fibrin-stabilizing factor | 纤维蛋白稳定因子 |
| VII | Proconvertin | 血清凝血酶原转变加速因子前体 | PK | Prekallikrein | 前激肽释放酶 |
| VIII | Antihemophilic globulin (AHG) | 抗血友病球蛋白 | HMWK | High Molecular Weight Prokinin | 高分子量激肽原 |

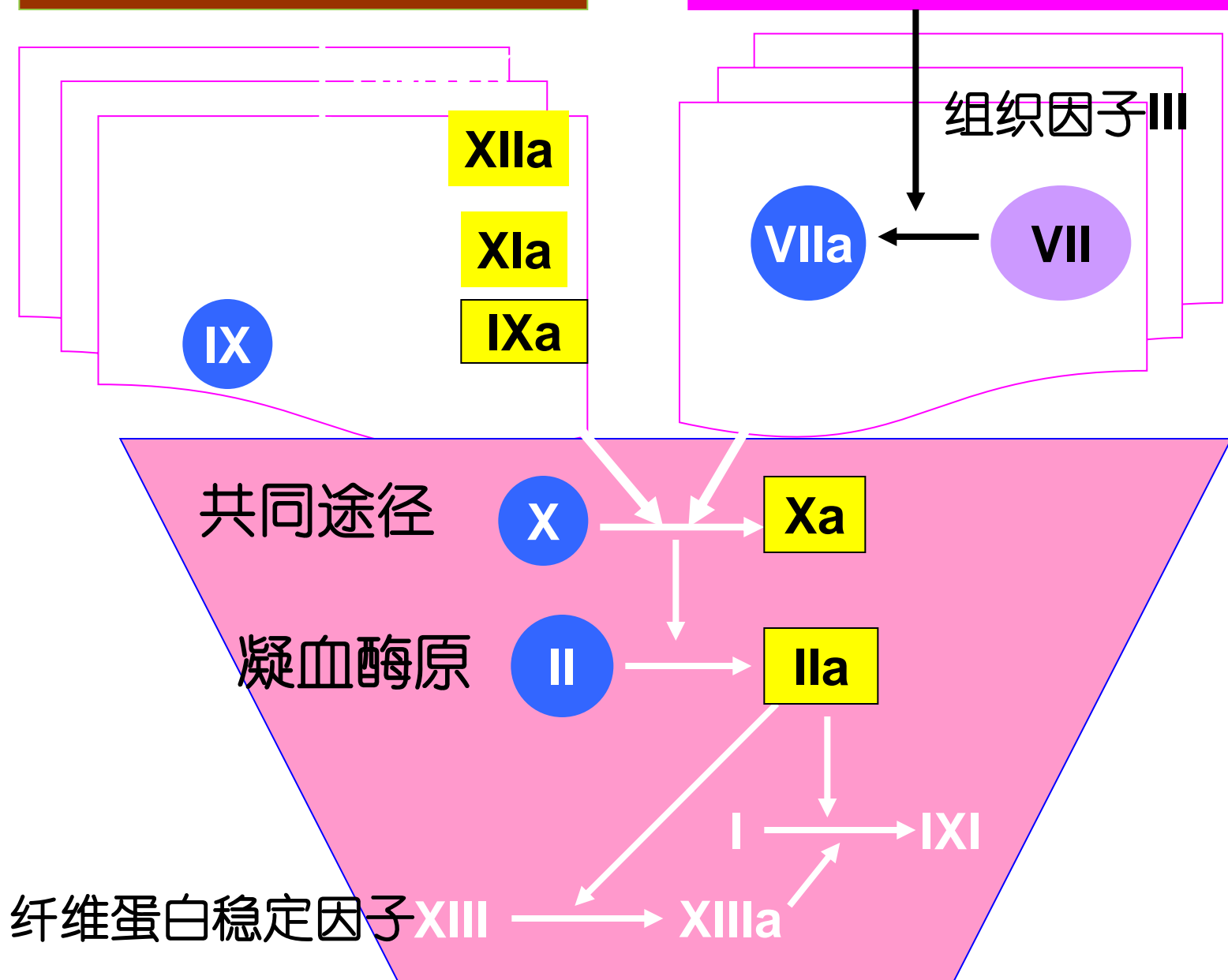
血液系统药物作用示意图



内源性凝血途径

外源性凝血途径

凝血过程



二、抗凝血药

定义：通过影响凝血因子，从而阻止血液凝固过程的药物，主要用于血栓栓塞性疾病的防治。

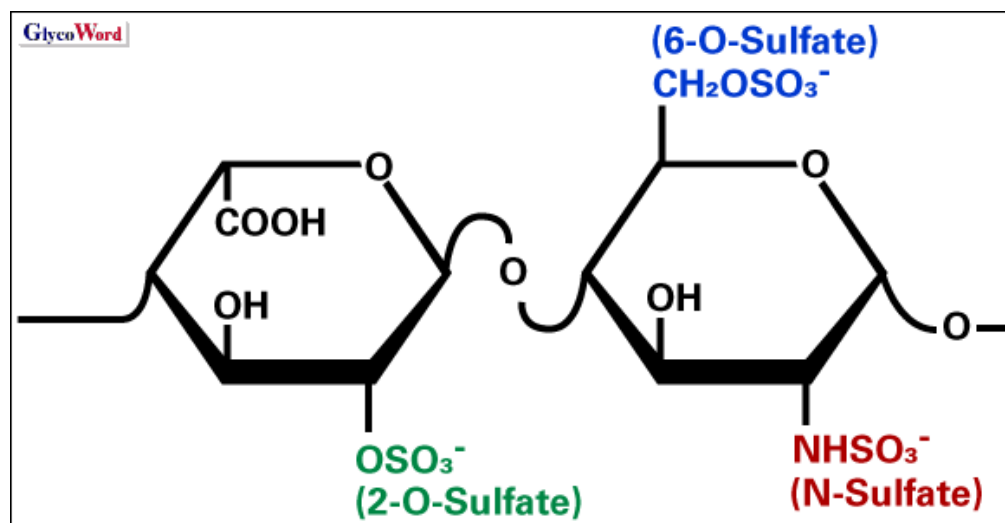
分类：

- 血栓抑制药：肝素、香豆素类
- 抗血小板药：阿司匹林等
- 纤维蛋白溶解药：链激酶、尿激酶等

肝素——体内、体外抗凝血药

【来源】肥大细胞、猪肠黏膜或猪、牛肺脏

【化学】氨基葡聚糖，带大量负电荷，强酸性



【体内过程】

1. 口服不吸收，常静脉给药；
2. 不易通过生物膜及胎盘屏障；
3. 肝代谢，肾排泄；
4. 抗凝活性 $t_{1/2}$ （生物 $t_{1/2}$ ）与给药剂量有关。

【药理作用】

1. 抗凝作用

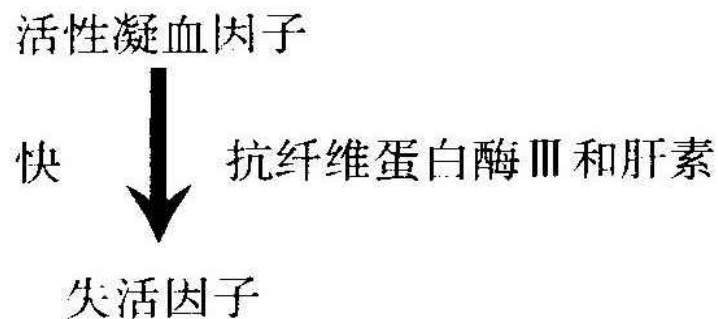
- 特点：
- ①体内、体外均有抗凝作用；
 - ②抗凝作用迅速而强大；
 - ③可逆结合AT-III，反复利用。

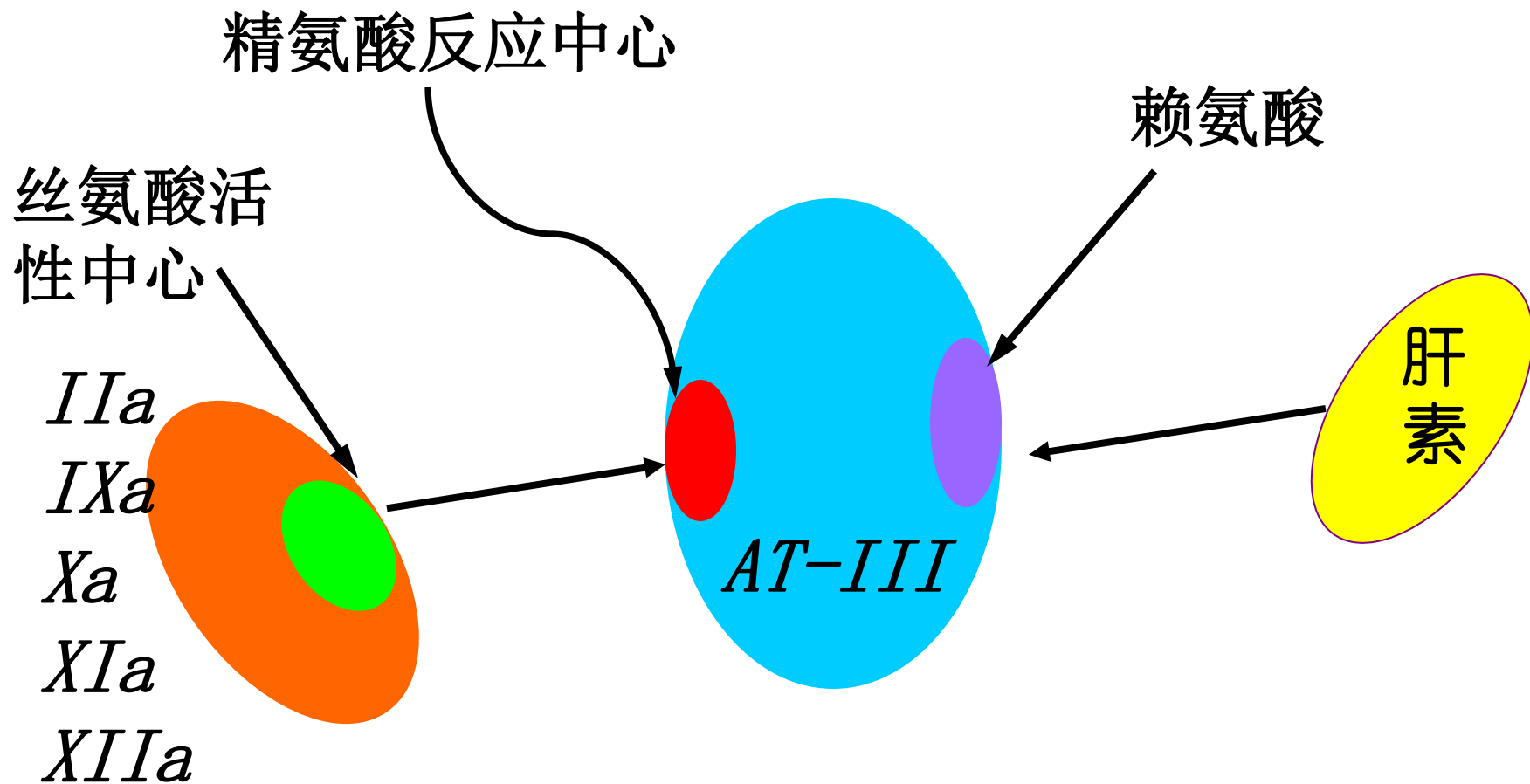
机制：激活AT-III：丝氨酸蛋白酶抑制剂

A 无肝素



B 肝素





肝素的药理作用机制

【药理作用】

2. 激活纤溶系统;
3. 抑制血小板聚集;
4. 促进血管内皮释放脂蛋白入血发挥降脂作用;
5. 抑制炎症介质活性和炎症细胞活动;
6. 抑制血管平滑肌增生, 抗血管内膜增生抑制血小板聚集。

【临床应用】

1. 血栓栓塞性疾病：防治血栓形成和栓塞，对已形成的血栓疗效欠佳
2. 体外抗凝
3. 防治心肌梗死、脑梗死、心血管手术及外周静脉术后血栓形成
4. 弥散性血管内凝血（DIC）早期：纤维蛋白原与凝血因子耗竭

【不良反应】

1. **出血**：监测凝血时间或部分凝血酶时间（aPTT）
停药；iv硫酸鱼精蛋白（带正电荷）
2. 其他：血小板减少症：监测血小板计数；过敏反应；肝功异常

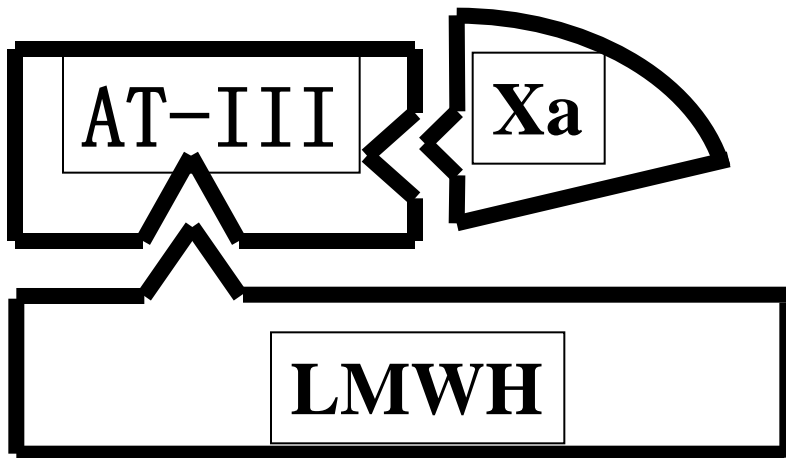
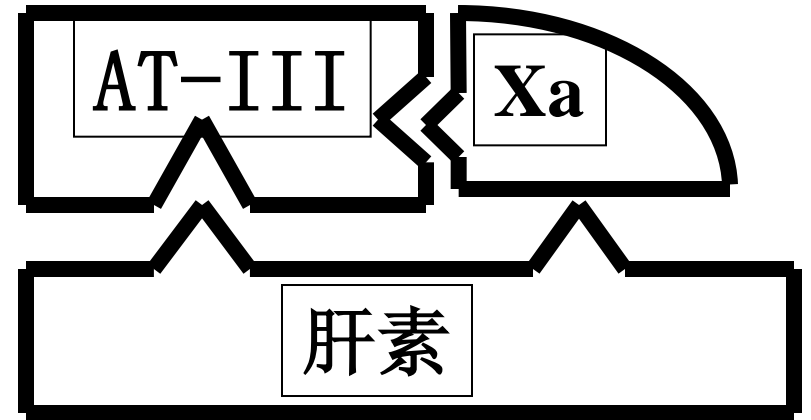
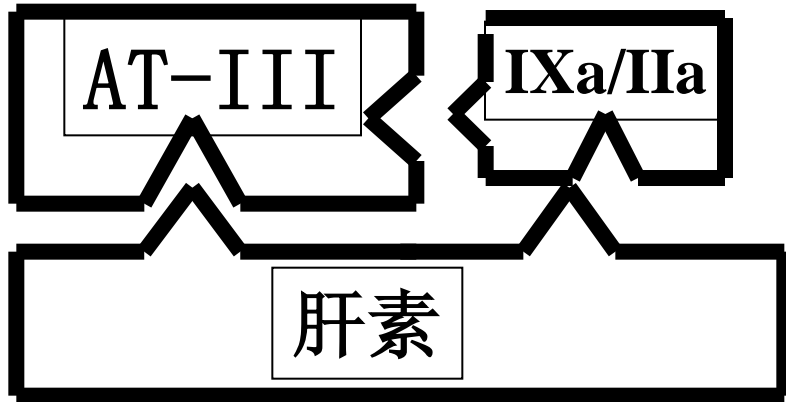
【禁忌证】

肝肾功能不全、出血倾向、溃疡病、严重高血压、外伤及术后、孕妇等

低分子量肝素 (LMWH) $< 6.5\text{kD}$

特点:

1. 抗血栓作用比较强，而抗凝血作用比较弱。
2. 与肝素相比，低分子量肝素抗凝血因子 Xa 活性的 $t_{1/2}$ 长，生物利用度较大，因而静脉注射活性可维持 12h，皮下注射每日 1 次即可。
3. 对血小板的亲合力比较低，对血小板的功能影响比较小。
4. 比较安全，不必为防治出血经常进行剂量监测。



肝素、LMWH和AT-III及
凝血因子的作用

临床应用

用于预防骨科手术后深静脉血栓形成、急性心肌梗死、不稳定型心绞痛和血液透析、体外循环

维生素K拮抗剂：香豆素类（coumarin）

常用药物：

双香豆素、华法林、醋硝香豆素

【体内过程】

1. 华法林口服吸收快而完全，生物利用度高；
2. 血浆蛋白结合率高， $t_{1/2}$ 长；
3. 肝代谢，肾排泄；
4. 双香豆素吸收慢而不规则。

【药理作用】

维生素K的竞争性拮抗药。

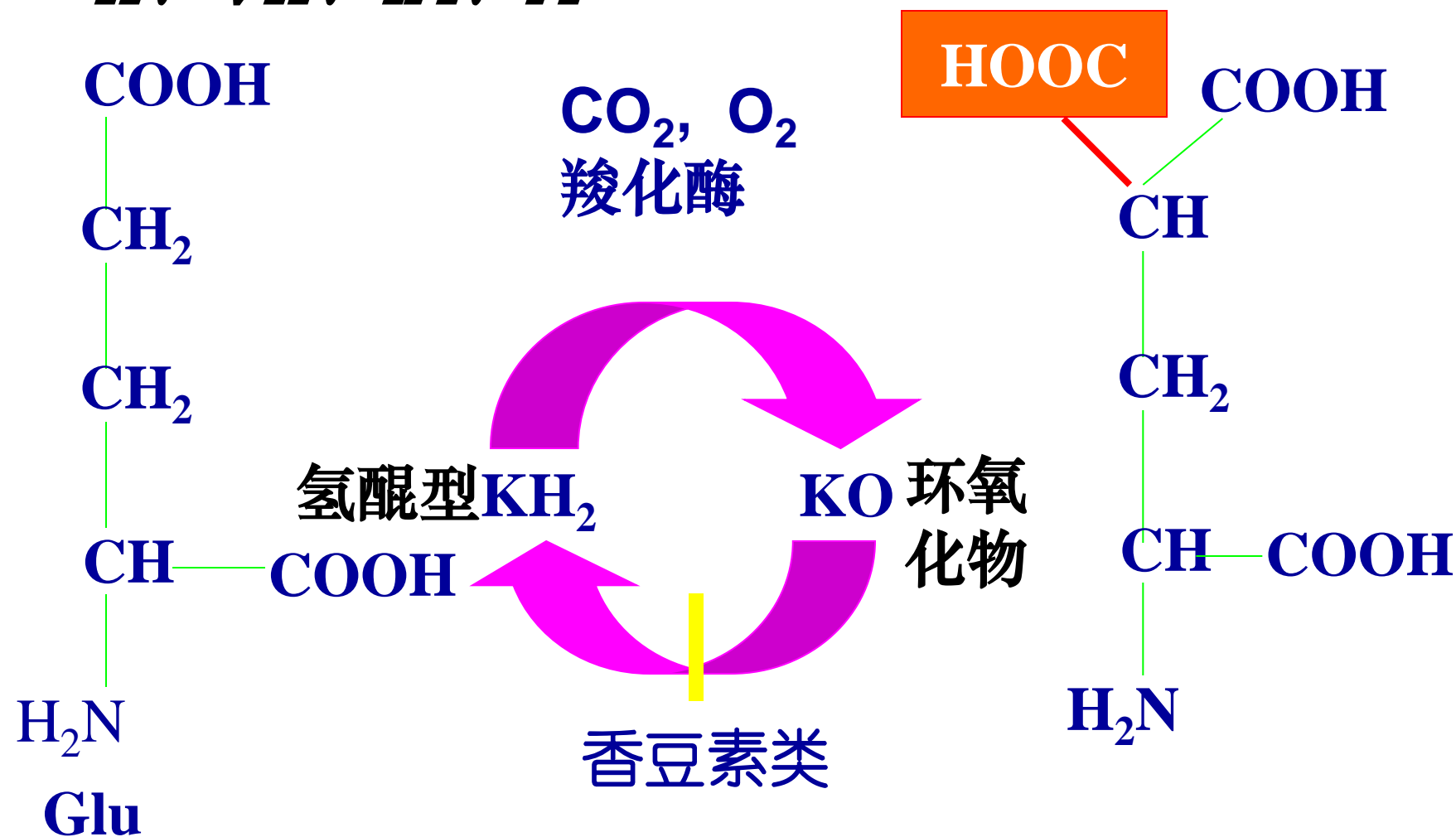
机制：抑制vitK转化，阻止其反复利用，使依赖于vitK的凝血因子生成受阻，停留于无活性的前体阶段。

特点：

1. 体内抗凝，体外无效；
2. 口服有效；
3. 抗凝作用慢而持久。

对已合成的凝血因子无效

II, VII, IX, X



香豆素类的作用机制

【临床应用】

1. 血栓栓塞性疾病：先肝素后香豆素类维持；
2. 预防术后血栓形成：可与抗血小板药合用。

【不良反应】

1. 自发性出血：测定凝血酶原时间（18～24s）

解救：vitK、新鲜血液对抗

2. 胎儿畸形：华法林

3. 罕见：皮肤坏死

4. 禁忌证同肝素

【药物相互作用】

使作用增强的因素：

1. 阿司匹林、保泰松、水合氯醛、甲苯磺丁脲、奎尼丁等可置换血浆蛋白，与香豆素类药物合用可增强香豆素类抗凝作用。
2. 水杨酸盐、甲硝唑、西咪替丁等可抑制肝药酶，可使其药物作用加强。

使作用减弱的因素：

肝药酶诱导剂苯巴比妥、苯妥英钠、利福平等

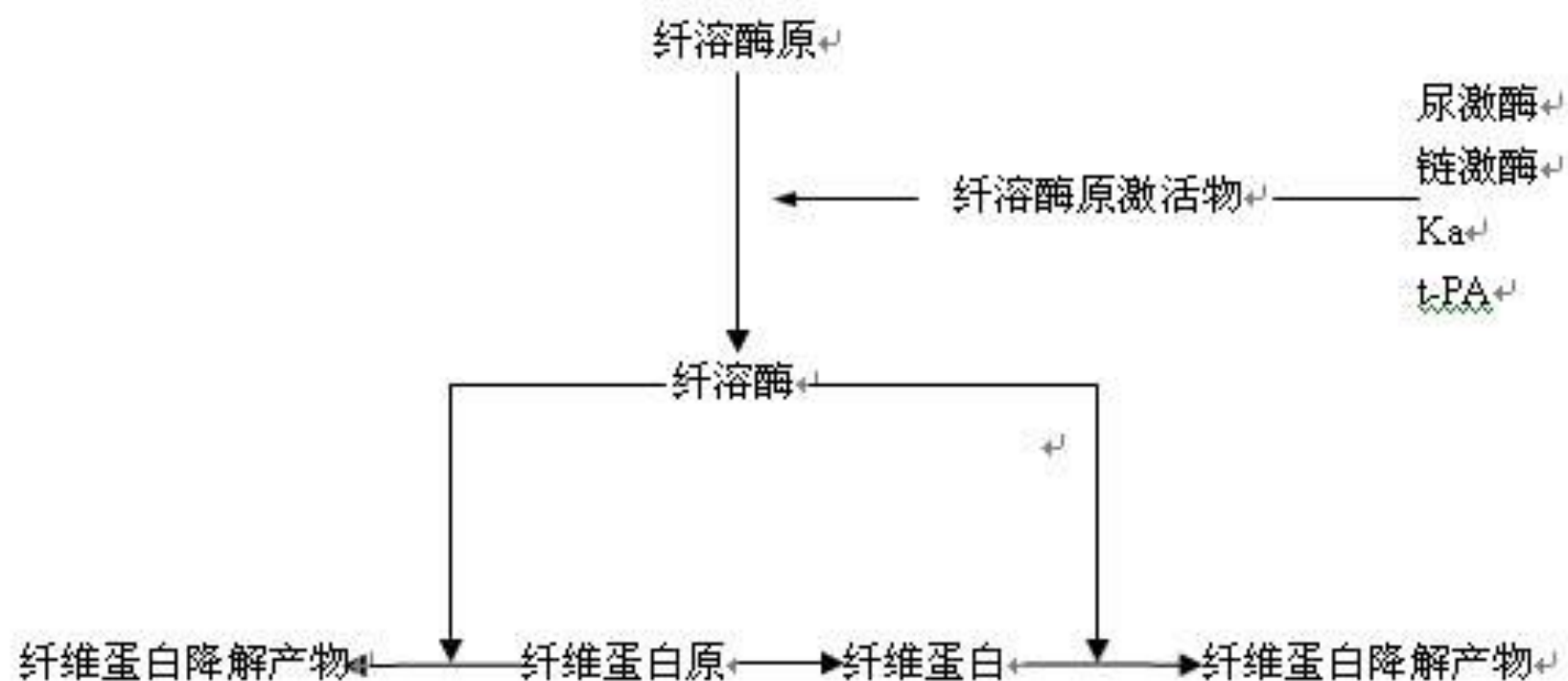
枸橼酸钠 (sodium citrate)

- 枸橼酸钠仅在体外有抗凝作用。枸橼酸钠的酸根与 Ca^{2+} 可形成难解离的可溶性络合物，导致血中 Ca^{2+} 浓度降低，而有抗凝作用。
- 在体内无抗凝作用。

三、促凝血药

纤溶系统：

{ 纤维蛋白溶解酶原(纤溶酶原)
纤溶酶
纤溶酶原的激活物或抑制物



注：纤维蛋白溶解药可使纤溶酶原转变为纤溶酶，纤溶酶通过降解纤维蛋白和纤维蛋白原而溶解血栓。

维生素 K

基本结构：甲萘醌

1. 天然形式 脂溶性VitK₁、VitK₂：需胆汁协助吸收
(作用快，持续时间长，一般肌肉注射给药)
2. 人工合成 水溶性VitK₃、VitK₄：不需胆汁协助吸收
(可口服给药)

【药理作用】

作为羧化酶的辅酶参与 II a、VIIa、IXa、X a、抗凝血蛋白C、抗凝血蛋白S等的活化。

注意：当 $V_k \downarrow$ 时→凝血障碍→**出血**
还可镇痛。

【临床应用】

1. vitK缺乏引起的出血：

①吸收障碍：梗阻性黄疸、胆痿、慢性腹泻→胆汁↓

②合成障碍：早产儿、新生儿→肠道菌↓

2. 凝血酶原过低的出血

3. 预防长期应用广谱抗菌药继发的维生素K缺乏症

【不良反应】

1. 静注过快：面部潮红, 出汗, 血压下降及虚脱等——肌肉注射；
2. 胃肠道反应；
3. 较大剂量早产儿、新生儿溶血性贫血。

凝 血 酶(thrombin)

特点:

1. 促进纤维蛋白原转变成纤维蛋白而止血;
2. 常用于小血管及实质性脏器出血, 也可用于局部止血。

一、纤维蛋白溶解药（fibrinolytics）

【概述】 多数无特异性，早用能够直接或间接激活纤溶酶原，溶解纤维蛋白，使已形成的血栓溶解，治疗血栓性疾病的药物（又称溶栓药）

链激酶 (Streptokinase, sk)

【作用机制】

与纤溶酶原结合形成sk-纤溶酶原复合物，间接促使纤溶酶原转变为纤溶酶，溶解血栓。

【临床应用】

1. 急性血栓栓塞性疾病
2. 急性心肌梗死

【不良反应】

1. 自发性出血：氨甲苯酸
2. 过敏反应：抗原性

【禁忌症】

出血性疾病、消化道溃疡、严重高血压、
产妇分娩前后

组织型纤溶酶原激活剂 (tissue plasminogen activator, t-PA)

- t-PA的溶栓机制是激活内源性纤溶酶原转变为纤溶酶。
- 代表药物阿替普酶、西替普酶和那替普酶等同属第二代溶栓药。

二、纤维蛋白溶解抑制药

氨甲苯酸 (aminomethylbenzoic acid, PAMBA)

【作用机制】 竞争性抑制纤溶酶原激活因子，使纤溶酶原不能转变为纤溶酶，从而抑制纤维蛋白的溶解，产生止血。

【临床应用】 纤维蛋白溶解症所致出血。

氨甲环酸 (AMCHA, 凝血酸)

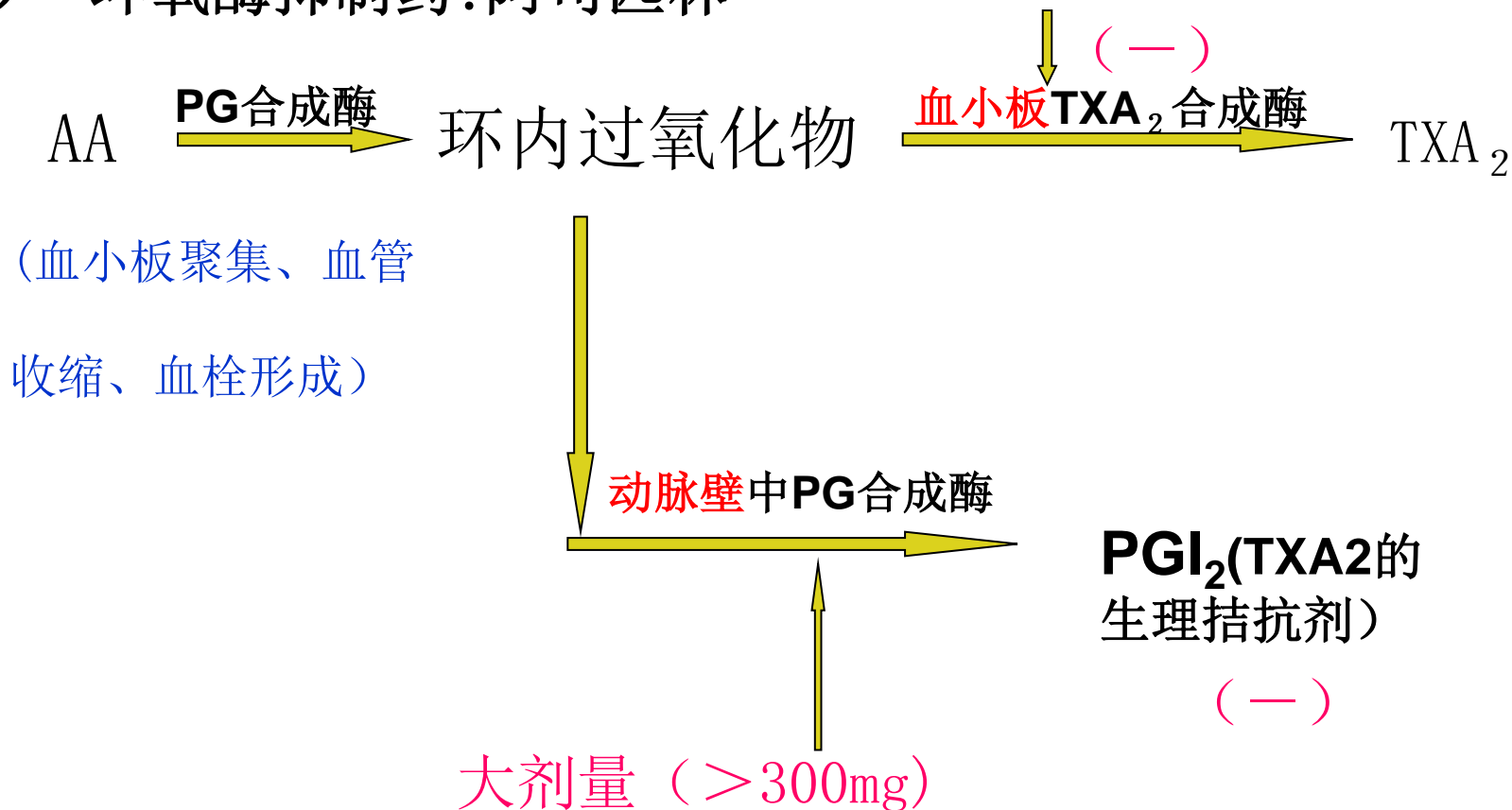
第三节 抗血小板药

分类：

- 一、抑制血小板代谢的药物：阿司匹林
- 二、阻碍ADP介导的血小板活化的药物：噻氯匹定
- 三、凝血酶抑制药：阿加曲班、水蛭素
- 四、血小板膜糖蛋白 II b/IIIa受体阻断剂：阿昔单抗

一、抑制血小板代谢的药物

(一) 环氧酶抑制药:阿司匹林 小剂量(40~80mg)



小剂量防治血栓性疾病

（二） TXA₂合成酶抑制药和TXA₂受体阻断药

利多格雷

对血小板和冠脉血栓作用强

(三) 增加血小板内cAMP的药物

双嘧达莫(潘生丁)

抑制磷酸二酯酶，使cAMP增高；

激活血小板腺苷环化酶使cAMP浓度增高；

增强PGI₂活性或促进PGI₂生成；

轻度抑制血小板环氧酶，减少TXA₂产生；

作用弱，一般与口服抗凝血药合用治疗血栓栓塞性疾病。

二、阻碍ADP介导的血小板活化的药物

噻氯匹定

不可逆地抑制血小板聚集和黏附

预防急性心肌再梗死、脑血管和冠脉栓塞性疾病

三、凝血酶抑制剂

水蛭素 (hirudin)

水蛭唾液中的抗凝成分；

强效、特异的凝血酶抑制剂。1:1分子直接与凝血酶结合，抑制凝血酶活性；

基因重组水蛭素 (r-hirudin) 作用与天然水蛭素相同。

四、血小板膜糖蛋白 II b/IIIa受体阻断药

阿昔单抗

GP II b/IIIa-R: 血小板聚集的黏附蛋白的特异识别、
结合位点

抑制血小板聚集作用强

第四节 抗贫血药及造血细胞生长因子

正常循环血液中RBC数和Hb量分别为：

男： $4 \sim 5.5 \times 10^{12}/L$ ， $12 \sim 16g/100ml$

女： $3.5 \sim 5 \times 10^{12}/L$ ， $11 \sim 15g/100ml$

贫 血

红细胞数或血红蛋白含量低于正常

临床常见病症及治疗药物

缺铁性贫血

铁剂

巨幼细胞贫血

叶酸和维生素B₁₂

再生障碍性贫血

骨髓造血功能降低

一、抗贫血药

铁剂

常用制剂：硫酸亚铁、枸橼酸铁铵、右旋糖酐铁

【体内过程】

1. 吸收： Fe^{2+} 在十二指肠，小肠上段吸收
2. 转运： $\text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{转铁Pr} \rightarrow$ 肝、脾、骨髓储存
3. 分布：65% \rightarrow 全身；25%~30% \rightarrow 肝、脾、骨髓；
5% \rightarrow 肌红蛋白
4. 排泄：肠黏膜脱落、胆汁、尿、汗液排除

影响铁吸收的因素：

1. 促进吸收：

胃酸或稀盐酸、VC、果糖、半胱氨酸、谷胱甘肽等

2. 妨碍吸收：

胃酸缺乏、抗酸药、鞣酸、高钙磷食物、浓茶、四环素等

【药理作用】

红细胞成熟阶段合成血红素必不可少的物质，促进血红蛋白等合成。

【临床应用】

用于失血过多、需铁量增加和吸收障碍引起的缺铁性贫血。

注：Hb正常后继续减半量服用2~3个月，使体内铁贮存恢复正常

【不良反应】

1. 胃肠反应：餐后服
2. 急性中毒：多见儿童误服。解救：洗胃、去铁胺

叶酸 folic acid

【药理作用】

VitB12 → 甲基B12



叶酸 → 5-甲基四氢叶酸 → 四氢叶酸 → 参与dTMP合成，
促进红细胞生长

四氢叶酸缺乏 → DNA的合成障碍，细胞分裂与
增殖 ↓ → 巨幼细胞贫血

【临床应用】

1. 巨幼细胞贫血

①营养性巨幼细胞贫血：叶酸为主+VB₁₂

②应用甲氨蝶呤、甲氧苄啶后所致巨幼细胞贫血：
甲酰四氢叶酸钙

2. 恶性贫血的辅助治疗：与VB₁₂合用

3. 预防神经管畸形

维生素B₁₂, Vit B₁₂

【体内过程】

VB₁₂+内因子→复合物→吸收入血

注意：

胃黏膜萎缩→内因子↓→ VitB₁₂ 吸收↓→

恶性贫血

【药理作用】

1. 参与叶酸循环利用
2. 维持有髓神经纤维功能

【临床应用】

1. 治疗恶性贫血：VB₁₂为主+叶酸
2. 辅助治疗巨幼细胞贫血：与叶酸合用
3. 神经炎、神经萎缩、肝病的辅助治疗

二、造血细胞生长因子

红细胞生成素（EPO）

药理作用：刺激红系干细胞生成，促进红细胞成熟

临床应用：最佳适应证为慢性肾衰竭所致贫血。

对骨髓造血功能低下、肿瘤化疗、艾滋病药物治疗引起的贫血有效

粒细胞集落刺激因子（G-CSF）

非格司亭

药理作用：

1. 刺激粒细胞集落形成单位，促进中性粒细胞成熟；
2. 刺激成熟的粒细胞从骨髓释出；
3. 增强中性粒细胞趋化及吞噬功能；

临床应用：

1. 自体骨髓移植；
2. 肿瘤化疗后严重中性粒细胞缺乏症；
3. 先天性中性粒细胞缺乏症、骨髓发育不良骨髓损害
4. 逆转艾滋病患者中性粒细胞缺乏。

粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）

沙格司亭

1. 作用于多向干细胞和多向祖细胞，刺激粒细胞单核细胞、巨噬细胞和巨核细胞的集落形成和增生
2. 间接影响红细胞增生
3. 增加成熟中性粒细胞吞噬功能和细胞毒性

应用：骨髓移植、肿瘤化疗、某些脊髓造血不良、再生障碍性贫血及艾滋病有关的中性粒细胞缺乏症

第五节 血容量扩充药

右旋糖苷 (dextran)

中分子量(70)——扩血容强；

低分子量(40, 20)
小分子量(10) } ——改善微循环

【药理作用】

1. 扩充血容量
2. 抑制血小板和红细胞聚集，改善微循环
3. 渗透性利尿

- 【临床应用】**
1. 防治低血容量性休克(中)
 2. 防治血栓栓塞性疾病(低、小)
 3. 防治急性肾衰竭(低、小)

- 【不良反应】**
1. 过敏反应
 2. 凝血障碍和出血