

第十七章

血液系统疾病的临床用药

学习目标

- 掌握肝素的药理作用、临床应用及主要不良反应；治疗贫血的药物、抗血小板药的临床应用。
- 熟悉抗凝血药与促凝血药、纤维蛋白溶解药与纤维蛋白溶解抑制药的药理作用及主要不良反应。
- 了解促进白细胞增生药、血容量扩充药的临床应用。

第一节

抗贫血药

概述

- 贫血（anemia）是指单位容积血液内血红蛋白（hemoglobin, Hb）量、红细胞计数（red blood cell, RBC）计数以及血细胞比容（hematocrit, Hct）低于正常值下限的一种病理状态。
- 临床上常见的贫血包括缺铁性贫血（iron deficiency anemia, IDA）、巨幼细胞贫血（megaloblastic anemia, MA）、再生障碍性贫血（aplastic anemia, AA）。

铁剂

- 铁剂主要经小肠黏膜吸收， Fe^{2+} 吸收率较 Fe^{3+} 高。
- 口服铁剂用于预防发生IDA的高危人群，如婴幼儿、孕妇、老年人、运动员、酗酒者、素食者等。
- 注射用铁剂使用时须严格掌握应用指征及剂量，进行深部肌肉注射，避免静脉给药；
- 维生素C可防止 Fe^{2+} 氧化成 Fe^{3+} 而有利于铁剂吸收。

铁剂

- 口服铁剂从小剂量开始，数天后递增至全剂量。
- 硫酸亚铁，成人每次300~600mg，po，tid；小儿每次100~300mg，po，tid，pc。10%枸橼酸铁铵溶液，成人每次10~20ml，po，tid；小儿每次1~2ml/（kg•d），pc。
- 地中海贫血、原发性血色病、肝肾衰竭等原发或继发性铁负荷过重疾病者禁用铁剂；
- 酗酒、消化性溃疡、胰腺炎患者慎用铁剂。

叶酸

- 叶酸（folic acid）是蝶酰谷氨酸和具有类似生物活性相关化合物的总称，属水溶性B族维生素，又称维生素B₉，几乎存在于所有生命系统中。
- 口服后在十二指肠上部几乎完全吸收，5~20min后开始在血液中分布，达峰时间（ T_{\max} ）为1h， $t_{1/2}$ 为0.7h。
- 临床上用于治疗叶酸缺乏所致的MA，也用于AA和白细胞减少症的辅助治疗。

叶酸

- 长期服用叶酸出现恶心、厌食、腹胀等胃肠道不良反应，大剂量时可见黄色尿。
- 叶酸，成人每次5~10mg，po，tid；小儿每日5~15 mg，po，tid。
- 口服叶酸制剂难于吸收或叶酸不能还原为四氢叶酸者，应选用口服亚叶酸钙。亚叶酸钙，初始剂量，成人每次3~6mg，im，qd；10~15天后，维持剂量，成人每次3mg，im，qd，直至血象正常。

维生素B₁₂

- 维生素 B₁₂ (vitamin B₁₂ , 氰钴胺 , cyanocobalamin) 一种由含钴的卟啉类化合物组成的B族维生素，又称钴胺素或氰钴胺；
- T_{\max} 为8~12h。肌注后， T_{\max} 为1h。
- 临床用于治疗恶性贫血，与叶酸合用治疗抗叶酸药、脂肪泻等引起的巨幼细胞贫血，还可用于AA、白细胞减少症、粒细胞减少症、神经炎、肝炎、肝硬化、日光性皮炎等。

维生素B₁₂

- 可见恶心、厌食、腹泻。
- 初始剂量，成人每次100μg，im，qd；2周后，维持剂量，成人每次100μg，im，bw，连用4周；小儿每次60~100μg，im，bw，至纠正贫血。MA患者，成人每次25~100μg，im，qd，或50~200μg，im，qod。
- 恶性贫血患者终生应用维生素B₁₂。缺乏维生素B₁₂同时又缺乏叶酸的患者，应同时补充叶酸。痛风患者慎用维生素B₁₂。

重组人红细胞生成素

- 红细胞生成素（Erythropoietin, EPO）是肾细胞产生的，调节红系造血，刺激RBC生成的一种主要调控因子。
- 皮下注射吸收缓慢，2h后开始在血液中分布， T_{\max} 为18h。
- 临床上用于治疗透析及非透析等慢性肾功能不全患者的贫血，也用于外科围术期的RBC动员以及癌症、化疗导致的贫血。

重组人红细胞生成素

- 可见恶心、呕吐、食欲不振、腹泻、转氨酶升高等症状。
- 初始剂量，100~150IU/kg（血液透析患者），75~100IU/kg（非透析患者），sc/iv，bw；若RBC压积每周增加少于0.5vol%，可于4周后按15~30IU/kg增加剂量，但最高增加剂量不可超过30IU/（kg•w）。维持剂量为初始剂量的2/3，每2~4周检查血细胞比容以调整剂量，避免RBC生成过速。

雄激素

- 雄激素（androgen）属于十九碳类固醇激素，雄激素可刺激肾产生EPO，促进红系造血；还可直接刺激骨髓干/祖细胞增殖分化，提高造血细胞对EPO的反应性。
- 美雄酮、羟甲烯龙等雄激素类药物，对RBC干细胞作用最明显，具有刺激RBC生成的作用。主要用于治疗AA、肾性贫血等。慢性或轻型AA则首选雄激素治疗，有效率为50%~60%。

氯化钴

- 氯化钴（cobalt chloride）具有刺激骨髓RBC增殖的作用。
- 主要用于治疗AA、肾性贫血等。
- 主要不良反应有恶心、呕吐、皮疹、肾损害、心动过速等。

免疫抑制剂

- 免疫抑制剂（immunosuppressant）是一类通过抑制细胞及体液免疫反应，而减轻组织损伤的化学或生物制剂。
- 免疫抑制剂联合用药（同时或序贯）的效果优于单一用药，不良反应有过敏反应、血清病、肝损害等。
- 免疫抑制剂联合用药是重型AA治疗的主要选择，常见免疫抑制剂吗替麦考酚酯和他克莫司联合使用。

第二节

促进白细胞增生药

概述

- 疾病与药物都可能引起白细胞数量减少，当周围血中白细胞计数持续低于 $4 \times 10^9/\text{L}$ ，称白细胞减少症（leukopenia）。
- 中性粒细胞减少常导致白细胞减少，周围血中中性粒细胞计数持续低于 $1.5 \times 10^9/\text{L}$ ，称中性粒细胞减少症（neutropenia）。
- 当周围血中中性粒细胞绝对值少于 $0.5 \times 10^9/\text{L}$ 时，称粒细胞缺乏症（agranulocytosis）。

重组人粒细胞集落刺激因子

- 粒细胞集落刺激因子（granulocyte colony-stimulating factor，G-CSF）是一种糖蛋白，含有174个氨基酸。
- 主要由内毒素、TNF- α 和IFN- γ 可活化单核细胞和巨噬细胞产生，主要作用于中性粒细胞系造血细胞的增殖、分化和活化。
- 静脉滴注， T_{\max} 为0.5h， $t_{1/2}$ 为1~5h。

重组人粒细胞集落刺激因子

- 偶见中性粒细胞浸润痛性红斑伴有发热的皮肤损害（sweet综合症）、皮疹、潮红。
- 偶见肌肉酸痛、骨痛、腰痛、关节痛。
- 自骨髓移植后次日至第5日给药，成人 $300\mu\text{g}/\text{m}^2$ ，iv，qd。当中性粒细胞数上升超过 $5 \times 10^9/\text{l}$ 时停药观察病情。
- 过敏体质患者慎用，外周血有幼稚细胞的白血病患者禁用。

重组人粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子

- 粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）能兴奋骨髓的造血功能、刺激粒细胞、单核细胞、T细胞的增殖，并能促进单核细胞和粒细胞的成熟。
- rhGM-CSF对不同阶段的血细胞增殖分化均有刺激作用，包括单核细胞、嗜酸性细胞和巨噬细胞，提高机体抗肿瘤及抗感染能力。

重组人粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子

- 临床上用于癌症化疗、放疗和在用骨髓抑制疗法时所引起的白细胞减少症，亦适用于治疗骨髓衰竭患者的白细胞低下。也可预防白细胞减少时可能潜在的感染并发症。
- 腹部大腿外侧或上臂三角肌处，成人每次3~10ug/kg，sc，qd；注射后局部皮肤应隆起约1cm²以便药物缓慢吸收，连续给药5~7天。

磷酸氨基嘌呤

- 磷酸氨基嘌呤（adenine phosphate）又称维生素B₄。是核酸的组成成分，参与RNA、DNA合成，能促进白细胞增生。
- 临床上用于白细胞减少症，也用于急性粒细胞减少症。
- 磷酸氨基嘌呤，成人每次10~20mg，po，tid或20mg，im，qd。小儿每次50~10mg，po，bid。一般用药2~4周白细胞数目增加。

第三节

抗凝血药

概述

- 抗凝血药（anticoagulant drugs）是指通过激活血液中的凝血酶而抑制凝血因子的作用，延长凝血时间、凝血酶原时间和凝血酶时间，防治血栓性疾病。
- 代表药物有：肝素（heparin）、香豆素（coumarin）类口服抗凝血药、重组抗凝血酶III（recombinant human antithrombin III）等。

肝素

- 肝素（heparin）是一种由葡萄糖胺、L-艾杜糖醛苷、*N*-乙酰葡萄糖胺和D-葡萄糖醛酸交替组成的粘多糖硫酸脂，呈强酸性。
- 肝素与抗凝血酶III结合，使抗凝血酶III的精氨酸活性部位暴露，增加与凝血因子XIIa、XIa、IXa、Xa中丝氨酸接触，延长凝血时间、凝血酶原时间和凝血酶时间。
- 静脉注射后，80%的肝素与血浆蛋白结合治疗量的肝素的 $t_{1/2}$ 为40~90min。

肝素

- 临床上用于防治静脉血栓栓塞以及心导管检查、心脏手术体外循环、血液透析等原因引起的弥散性血管内凝血（DIC）。
- 肝素诱导的血小板减少症（heparin-induced thrombocytopenia, HIT）为药物相关性免疫介导的血小板减少的最常见原因。其主要表现为血小板减少，而主要并发症却是病理性血栓形成。

肝素

- 偶见发热、哮喘、荨麻疹、过敏性鼻炎、结膜炎等过敏反应。
- 成人每次，2000~3000IU，im，qid，用于预防血栓形成。
- 成人每次，4000~6000IU，im，qid，用于急性静脉血栓形成、DIC及心肌梗死。
- 成人每次，6000~9000IU，im，qid，主要用于大块肺栓塞和急性DIC。

香豆素

- 香豆素（coumarin）类抗凝药物的共同结构是4-羟基香豆素，与维生素K的结构相似，竞争性拮抗维生素K的转化，干扰凝血因子的合成。
- 香豆素类抗凝药物的作用是抑制凝血因子在肝的合成。香豆素类抗凝药可竞争性拮抗维生素K的作用，干扰依赖维生素K的凝血因子II、VII、IX、X在肝中合成，从而发挥抗凝作用。

香豆素

- 临床上主要用于静脉血栓栓塞性疾病的防治，起效较慢，一般采用先用肝素再用香豆素类维持治疗。也可用于预防急性心肌梗死，防止血栓复发。
- 易致自发性出血，常发生于皮肤、黏膜、胃肠道和泌尿生殖系统。
- 有致畸作用，偶见皮肤坏死。

重组抗凝血酶III

- 抗凝血酶III（antithrombin III）是肝产生的一种维生素K依赖单链糖蛋白，由432个氨基酸组成，不可逆地抑制凝血因子IXa、Xa、XIa、XIIa以及由VIIa与组织因子所形成的复合物，具有防止血栓的作用。
- 临床用于治疗先天性或获得性（如肝硬化、肾病综合征、晚期肿瘤及败血症）AT-III缺乏所致的自发性深部静脉血栓形成或DIC。

凝血酶直接抑制剂

- 凝血酶直接抑制剂（DTI）既能抑制游离的凝血酶，也能抑制与血凝块结合的凝血酶。DTI抑制凝血酶活性不依赖于ATIII和肝素辅助因子II。
- 临床上水蛭素主要用于急性心肌梗死溶栓治疗的辅助用药，动脉和静脉血栓性疾病的防治，血管成形术、DIC、血液透析中的抗凝治疗；也用于ATIII缺乏症和血小板减少症的治疗。

凝血因子 X 抑制剂

- 凝血因子 X（FXa）位于凝血酶的上端，而凝血级联反应是逐级放大的过程，凝血因子 X 抑制剂（FXa 抑制剂）发挥作用后，阻止了凝血的进一步放大效应，因而获得了更好的抗凝效果。
- 临床上对于经皮冠脉介入术（PCI）和冠状动脉旁路移植术（CABG）出血危险较高的患者使用磺达肝葵钠。

第四节

促凝血药

维生素K

- 维生素K（vitamin K）是具有叶绿醌生物活性的一类物质。维生素K参与肝合成凝血因子II、III、IV、X，抗凝血蛋白C与抗凝血蛋白S。
- 维生素K的吸收率在10%~70%，6~12h后开始在血液中分布，8~24h可改善凝血酶原时间， $t_{1/2}$ 为17h。

维生素K

- 临床上主要用于治疗维生素K缺乏症、低凝血酶原血症所致的出血，纠正过量香豆素类抗凝剂和水杨酸引起的出血，也可用于术前预防出血。
- 维生素K₁，孕妇分娩前12~24h给药2~5mg，im或新生儿0.5~1mg，im，tid，预防新生儿出血。成人每次10mg，im，bid，治疗低凝血酶原血症（24h内总量不超过40mg）。

凝血因子

- 凝血因子（blood coagulation factors）是一组参与血液凝固过程的各种蛋白质组分。
- 常用的凝血因子制剂有新鲜冰冻血浆（fresh frozen plasma）、冷沉淀（cryoprecipitation）、凝血因子VIII浓缩剂（concentrated factor VIII）、人凝血酶原复合物（human prothrombin complex）、重组活化人凝血因子VII（recombinant factor VII）等。

凝血酶

- 凝血酶（thrombin）是一种由凝血酶前体形成的丝氨酸蛋白水解酶，催化纤维蛋白原变成纤维蛋白而促使血液凝固。使可溶性的纤维蛋白原转变为不溶性的纤维蛋白，同时诱发血小板聚集及继发释放反应等。
- 临床上用于结扎止血困难的小血管、毛细血管以及实质性脏器出血的止血。也可用于外伤、手术、口腔、耳鼻喉、烧伤、骨科等出血的止血。

第五节

纤维蛋白溶解药与纤维蛋白 溶解抑制药

概述

- 纤维蛋白溶解药（fibrinolytic drugs）能激活体内纤溶系统，生成纤溶酶，降解血栓中的纤维蛋白原，使之成为可溶的降解产物。此类药物是预防或治疗血栓性疾病的常用药物。
- 纤维蛋白溶解抑制药（antifibrinolytic drugs）能直接或间接抑制纤溶酶的激活，保护凝血因子及血小板的功能，减少出血风险。

链激酶

- 链激酶（streptokinase）是从 β -溶血性链球菌培养液中提取的一种蛋白质，具有抗原性。使纤溶酶原变为纤溶酶，纤溶酶水解血栓中的纤维蛋白而使血栓溶解。
- 链激酶口服无效，静脉注射。 $t_{1/2}$ 为82~104min。
- 初始剂量，成人每次，50万IU，iv；维持剂量，成人每次，60万IU，iv，qid。

尿激酶

- 尿激酶（urokinase, UK）是存在于尿中的一种蛋白水解酶，无抗原性。
- 激活血纤维蛋白溶酶原（纤溶酶原）成为有活性的血纤维蛋白溶酶（纤溶酶），从而使血纤维蛋白凝块（血栓）溶解。
- 静脉注射， T_{\max} 为15min；在肝中代谢， $t_{1/2}$ 为20min。
- 100万~150万IU，ivgtt，用于急性心肌梗死。

组织型纤溶酶原激活剂

- 组织型纤溶酶原激活剂（t-PA）存在于哺乳动物内皮细胞中的一种丝氨酸蛋白酶。
- 特异地切割精氨酸-缬氨酸之间的肽键，其三环 II 结构域能识别并结合血纤蛋白提高其活性，更易活化与血栓结合的纤溶酶原，起到特异地溶栓作用。
- 静脉滴注， $t_{1/2}$ 为5min。
- 成人每次，100mg，ivgtt，第1h静滴60mg，第2和第3h再分别静滴20mg。

纤溶酶抑制剂

- 纤溶酶抑制剂（plasmin inhibitor）是血液中的主要的纤溶酶失活剂，可迅速地与纤溶酶形成很稳定的复合体，抑制纤溶酶原激活剂诱导的血纤蛋白凝块的溶解。
- 竞争性地阻抑纤溶酶原在纤维蛋白上吸附，抑制其激活而不能发挥纤溶作用。
- 氨甲苯酸，成人每次0.25~0.5g，po，tid或0.1~0.3g，iv，bid。氨甲环酸，成人每次0.25g，po，tid或0.25g，iv，bid。

抑肽酶

- 抑肽酶（aprotinin）通过酶上的丝氨酸活性部分，形成抑肽酶-蛋白酶复合物抑制人体的胰蛋白酶、纤溶酶、血浆及组织中血管舒缓素。
- 口服无效，静脉注射。 $t_{1/2}$ 为37~50min。
- 临床用于防治各型胰腺炎引起的急性出血。还用于预防腹腔手术中的肠粘连。
- 成人每次11.2IU，iv，qd，于手术前日使用预防出血。

第六节

抗血小板药

抗血小板药物种类及作用机制

药名	类别	药效学
阿司匹林 (aspirin)	环氧化酶抑制药	使前列腺素合成酶失活，抑制血小板环氧化酶，阻止血小板聚集以及抗血栓形成
双嘧达莫 (dipyridamole)	磷酸二酯酶抑制药	增加血小板前列环素含量，改变血小板形态，抑制血小板黏附、聚集、释放
前列腺素E (prostaglandin E)	前列腺素类	扩张血管、增加毛细血管通透性，阻止血小板黏附、聚集、释放
拉米非班 (lamifiban)	血小板膜糖蛋白 II b/IIIa受体阻断药	阻断血小板膜 II b/IIIa受体，抑制血小板黏附、聚集、释放
利多格雷 (ridogrel)	血栓素A ₂ 受体阻断药与血栓素A ₂ 合成酶抑制药	干扰血栓素A ₂ 合成与作用，促进前列环素生成，阻止血管收缩和血小板聚集
氯吡格雷 (clopidogrel)	阻碍二磷酸腺苷介导的血小板活化	干扰二磷酸腺苷介导的血小板活化，抑制血小板聚集和黏附

阿司匹林

- 阿司匹林（aspirin）为环氧化酶抑制药，能使前列腺素合成酶失活，抑制血小板环氧化酶，阻止血小板聚集以及抗血栓形成。
- 临床上用于预防心血管疾病发作、手术后血栓形成，如预防心肌梗死、心房颤动、人工心脏瓣膜、动静脉瘘或其他手术后的血栓形成。
- 阿司匹林，成人每次0.15~0.5g，po，tid，用于抑制血小板聚集。

双嘧达莫

- 双嘧达莫（dipyridamole）是磷酸二酯酶抑制药，增加血小板前列环素含量，改变血小板形态，抑制血小板黏附、聚集、释放。
- 临床用于防治血栓栓塞性疾病及缺血性心脏病。
- 成人每次25~50mg，po，tid或10~20mg，im，tid。

第七节

血容量扩充药

羟乙基淀粉

- 静脉滴注， $t_{1/2}$ 为12h。在肝代谢，经肾排泄。
- 提高血浆胶体渗透压，使组织液回流增多，血容量迅速增加，改善微循环障碍。
- 偶见荨麻疹、瘙痒等过敏反应。
- 羟乙基淀粉，成人每次500~1000ml，ivgtt，用于低血容量性休克。

右旋糖酐

- 静脉滴注， $t_{1/2}$ 为4h。
- 可见皮肤瘙痒、荨麻疹、哮喘、支气管痉挛等过敏反应，个别患者甚至出现过敏性休克，直至死亡。
- 右旋糖酐，成人每次500ml，ivgtt，qd。

思考题

- 简述铁剂的临床应用及不良反应。
- 简述叶酸、维生素B₁₂在治疗MA中的作用。
- 简述rhEPO的临床应用及不良反应。
- 常见的促进白细胞增生药物有哪些？
- 简述肝素的作用原理、临床应用、不良反应与防治。
- 简述香豆素类抗凝药物的药动学特点及常用剂量。
- 简述凝血酶直接抑制剂的药动学特点及常用剂量。
- 简述凝血因子的临床应用及注意事项。
- 尿激酶与链激酶的药效学、临床应用差别有哪些？
- 简述抗血小板药物种类及作用机制。
- 简述血容量扩充药作用机制及常用药物分类。