

第二十九章

作用于血液及造血系统的药物



- ✓ 凝血系统
- ✓ 抗凝系统
- ✓ 纤溶系统

第一节 抗凝血药

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预防和治疗。

血液凝固过程

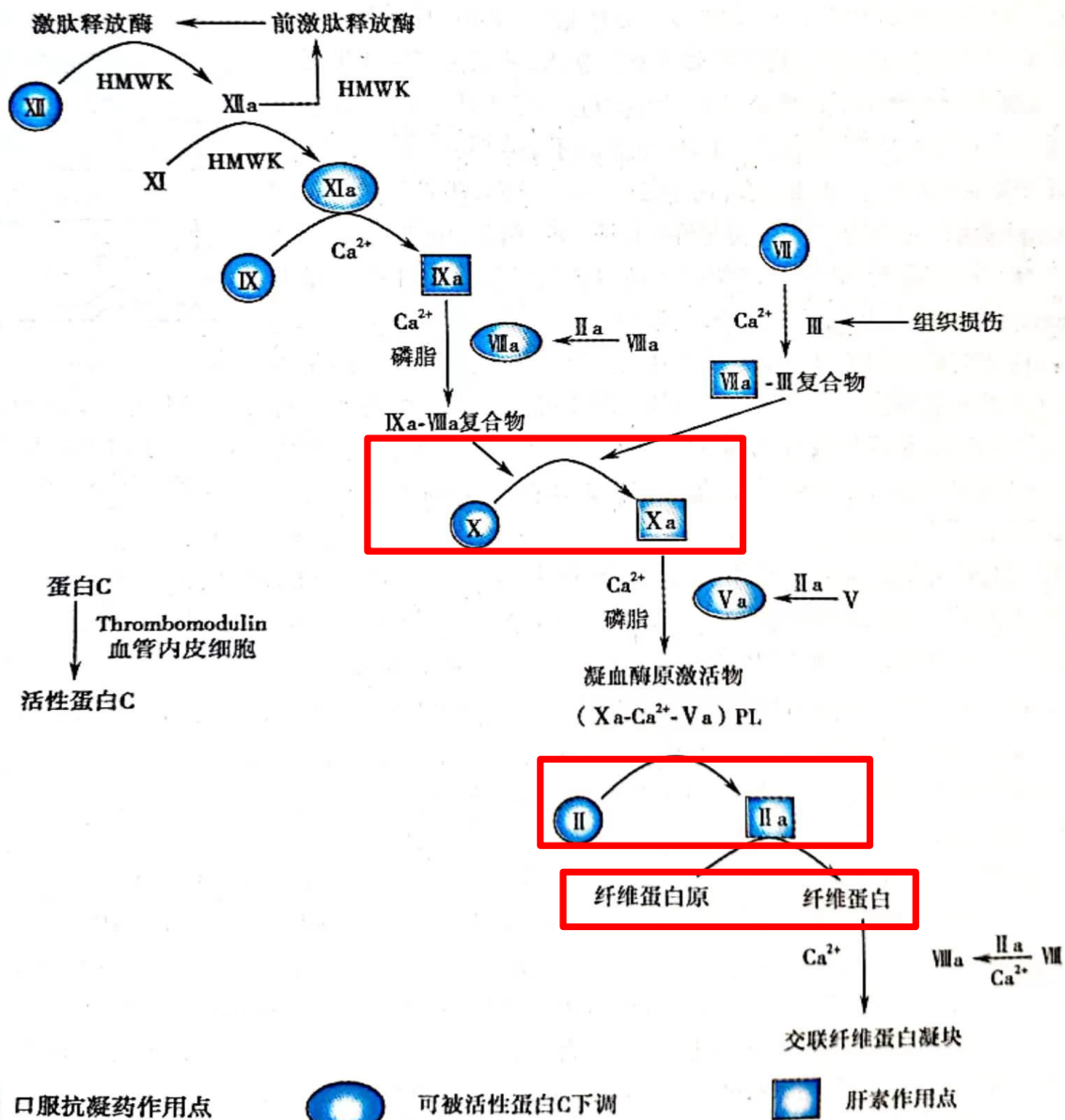
为多种凝血因子参与的一系列蛋白质水解过程。已知的凝血因子有12种，和前激肽释放酶、激肽释放酶、高分子激肽原和血小板磷脂。

表 29-1 血液凝血因子和同义名

因子	同义名	因子	同义名
I	纤维蛋白原(fibrinogen)	VIII	抗血友病因子(antihemophilic factor, AHF)
II	凝血酶原(prothrombin)	XI	血浆凝血激酶(plasma thromboplastin component, PTC)
III	组织凝血激酶(tissue thromboplastin)	X	Stuart-Prower 因子
IV	Ca ²⁺	XI	血浆凝血激酶前质(plasma thromboplastin antecedent, PTA)
V	前加速素(proaccelerin)	XII	接触因子(hageman factor)
VI	前转变素(proconvertin)	XIII	纤维蛋白稳定因子(fibrin-stabilizing factor)

内源性凝血系统

外源性凝血系统



凝血过程：三个阶段

- X → Xa (凝血酶原激活物的形成)
- 凝血酶原 (II) → 凝血酶 (IIa)
- 纤维蛋白原 (I) → 纤维蛋白 (Ia)

图 29-1 血液凝固过程及抗凝药作用靶点

凝血过程：三个阶段

- ▶ $X \longrightarrow Xa$ （凝血酶原激活物的形成）
- ▶ 凝血酶原（II） \longrightarrow 凝血酶（IIa）
- ▶ 纤维蛋白原（I） \longrightarrow 纤维蛋白（Ia）

一、凝血酶间接抑制药

肝素（heparin）

- 来源：最初从肝脏中发现。药用肝素多由猪肠黏膜和猪牛肺脏中提取。
- 化学：硫酸化葡萄糖胺聚糖混合物，5-30kDa，平均12kDa。大量负电荷，**强酸性**。
- 体内过程：口服不吸收；常iv给药。



【药理作用】

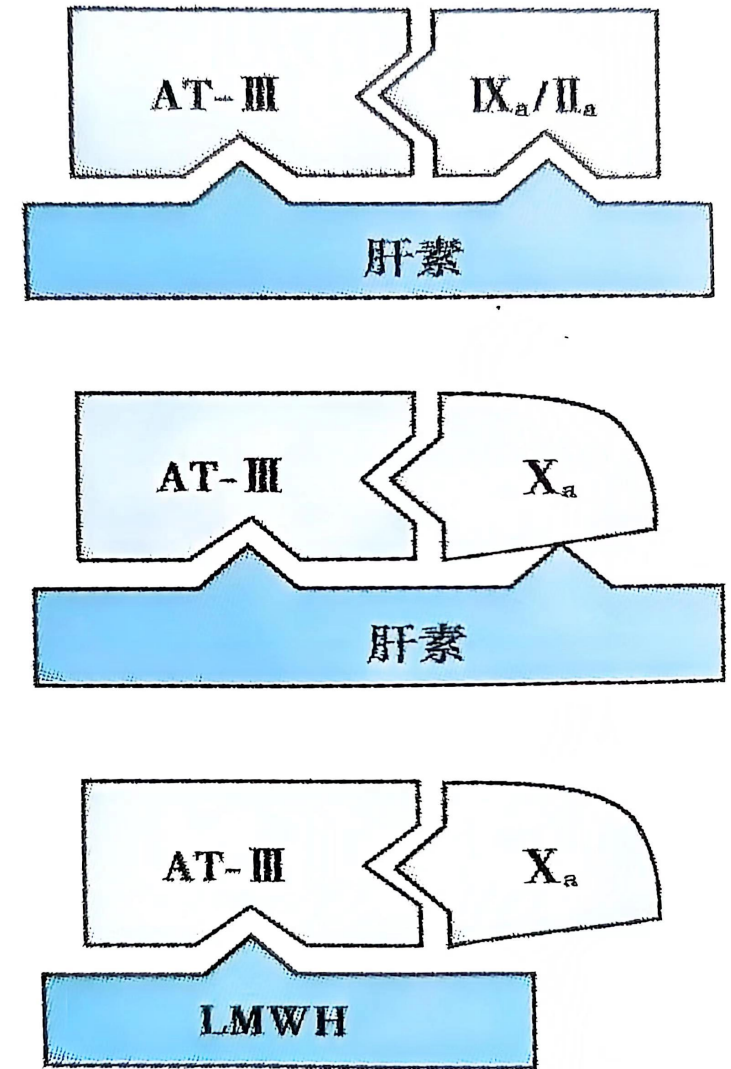
1. 抗凝

特点：体内、体外均有抗凝作用。作用强大、迅速。

抗凝机制：依赖于抗凝酶III（AT-III）。

AT-III是多种凝血因子（2、9、10、11、12）的抑制剂，与凝血因子形成复合物并使其灭活，肝素可与AT-III结合并加速这一反应快千倍以上。

2. 其他作用：调血脂、抗炎、抑制血管平滑肌细胞增殖，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
- 2.弥漫性血管内凝血（DIC）
- 3.体外抗凝

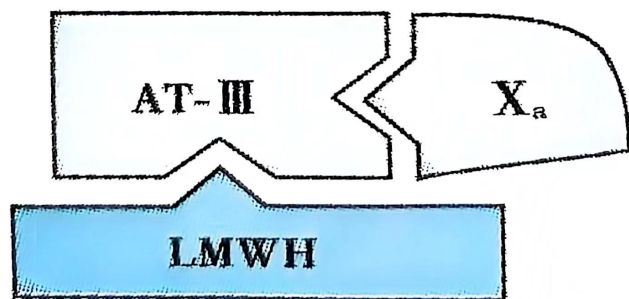
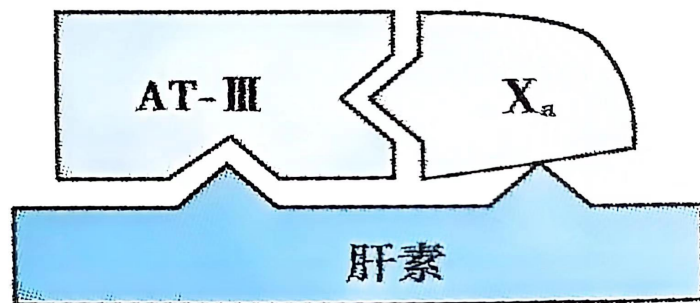
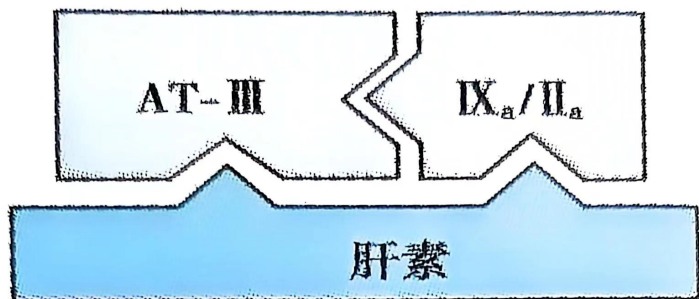
【不良反应】

- 1.出血：iv鱼精蛋白（强碱性，带正电荷）对抗。
- 2.血小板减少症。
- 3.其他：过敏反应、骨质疏松、骨折。孕妇早产及死胎。

低分子量肝素 (LMWH)

来源化学：普通肝素分离或降解后得到。低于7kDa。





低分子量肝素特点:

选择性抑制凝血因子X_a的活性,对凝血酶和其他凝血因子影响小。在发挥抗凝血作用时,较少发生出血。

依诺肝素
替地肝素
氟希肝素
洛吉肝素
洛莫肝素



低分子量肝素和普通肝素相比:

半衰期长, 抗凝效果好, 抗凝出血倾向弱, 有取代普通肝素的趋势。

二、凝血酶抑制药

(一) 凝血酶直接抑制药



水蛭素

阿加曲班



二、凝血酶抑制药

(二) 维生素K拮抗药

香豆素类

是一类含有4-羟基香豆素基本结构的物质。

因口服有效，又称口服抗凝药。

双香豆素 华法林 醋硝香豆素



【体内过程】

华法林口服吸收快而完全，血浆蛋白结合率高达99%以上。
半衰期约40小时，作用维持2-5天。

【抗凝机制】 维生素K拮抗药

- 维生素K是凝血因子II、VII、IX、X（2、7、9、10）活化所必须的因子。
- 抑制维生素K由环氧化物向氢醌型转化，阻止维生素K的反复利用，使凝血因子II、VII、IX、X、抗凝血蛋白C、抗凝血蛋白S，停留在无活性的前体阶段，从而影响凝血过程。
- 口服至少需要12-24小时才出现作用，1-3天达高峰，维持3-4天。
抗凝特点：体内抗凝，体外无效。作用缓慢、持久。

【临床用途】

口服用于防治血栓栓塞性疾病（房颤和心脏瓣膜病所致的血栓栓塞）。接受心脏瓣膜修复手术的患者需长期服用华法林。

优点：口服有效，应用方便，作用持久，

缺点：起效慢。

【不良反应】

过量引起自发性出血，可用维生素K对抗，必要时用新鲜血液或血浆。

二、凝血酶抑制药

(三) 新型口服抗凝血药

达比加群酯 II

利伐沙班 阿哌沙班 沙班依度 X a



抗凝血药总结

一、凝血酶间接抑制药：肝素、低分子量肝素

二、凝血酶抑制药

1. 凝血酶直接抑制药 水蛭素、阿加曲班

2. 维生素K拮抗药 香豆素类

3. 新型口服抗凝血药



第二节 抗血小板药

是一类可以抑制血小板粘附、聚集和释放等功能的药物

分类

1. 抑制血小板AA代谢的药物
2. 增加血小板内CAMP的药物
3. 抑制ADP活化血小板的药物
4. 血小板膜糖蛋白受体阻断药
5. 凝血酶抑制药

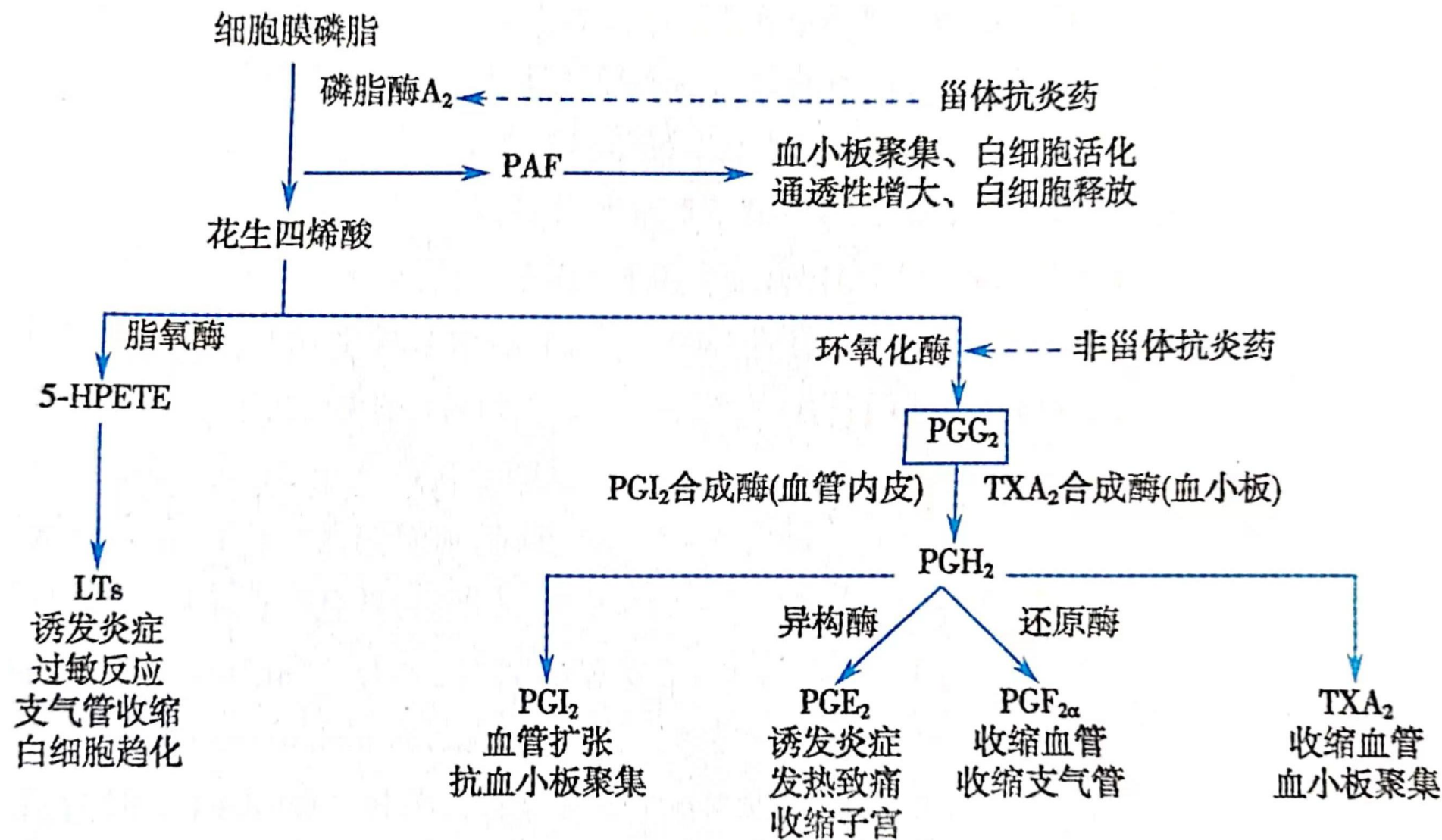


图 30-1 膜磷脂、花生四烯酸代谢途径及药物作用环节

一、抑制血小板AA代谢药物

(一) COX抑制剂 阿司匹林

作用机制：小剂量减少TXA₂的生成。



(二) TXA₂合酶/TXA₂受体阻断剂 (双重阻断)

利多格雷 奥扎格雷



二、升高血小板内cAMP水平的药物

依前列醇 (PGI₂)

双嘧达莫

西洛他唑



三、抑制ADP活化血小板的药物

P2Y12受体拮抗药

噻氯匹定 氯吡格雷 替格瑞洛



四、血小板膜糖蛋白（ II_b/III_a ）受体阻断药

ADP、凝血酶、 TXA_2 等血小板聚集诱导药引起血小板聚集的最终共同通路都是暴露于血小板膜表面的糖蛋白 $\text{II}_b / \text{III}_a$ 受体（ $\text{GPII}_b / \text{III}_a$ receptor）

阿昔单抗
拉米非班
替罗非班
珍米罗非班
夫雷西班
西拉非班

抗血小板药总结

- 1.抑制血小板AA代谢的药物：**阿司匹林、利多格雷、奥扎格雷**
- 2.增加血小板内cAMP的药物：依前列醇、双嘧达莫、西洛他唑
- 3.抑制ADP活化血小板的药物：**噻氯匹定、氯吡格雷、替格瑞洛**
- 4.血小板膜糖蛋白受体阻断药：阿昔单抗、拉米非班
- 5.凝血酶抑制药：肝素等

第三节 纤维蛋白溶解药

是一类能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限制血栓增大和溶解血栓，又称血栓溶解药（溶栓药）。

主要用于治疗急性血栓栓塞性疾病（**新鲜血栓**），对已机化的血栓无法复通。

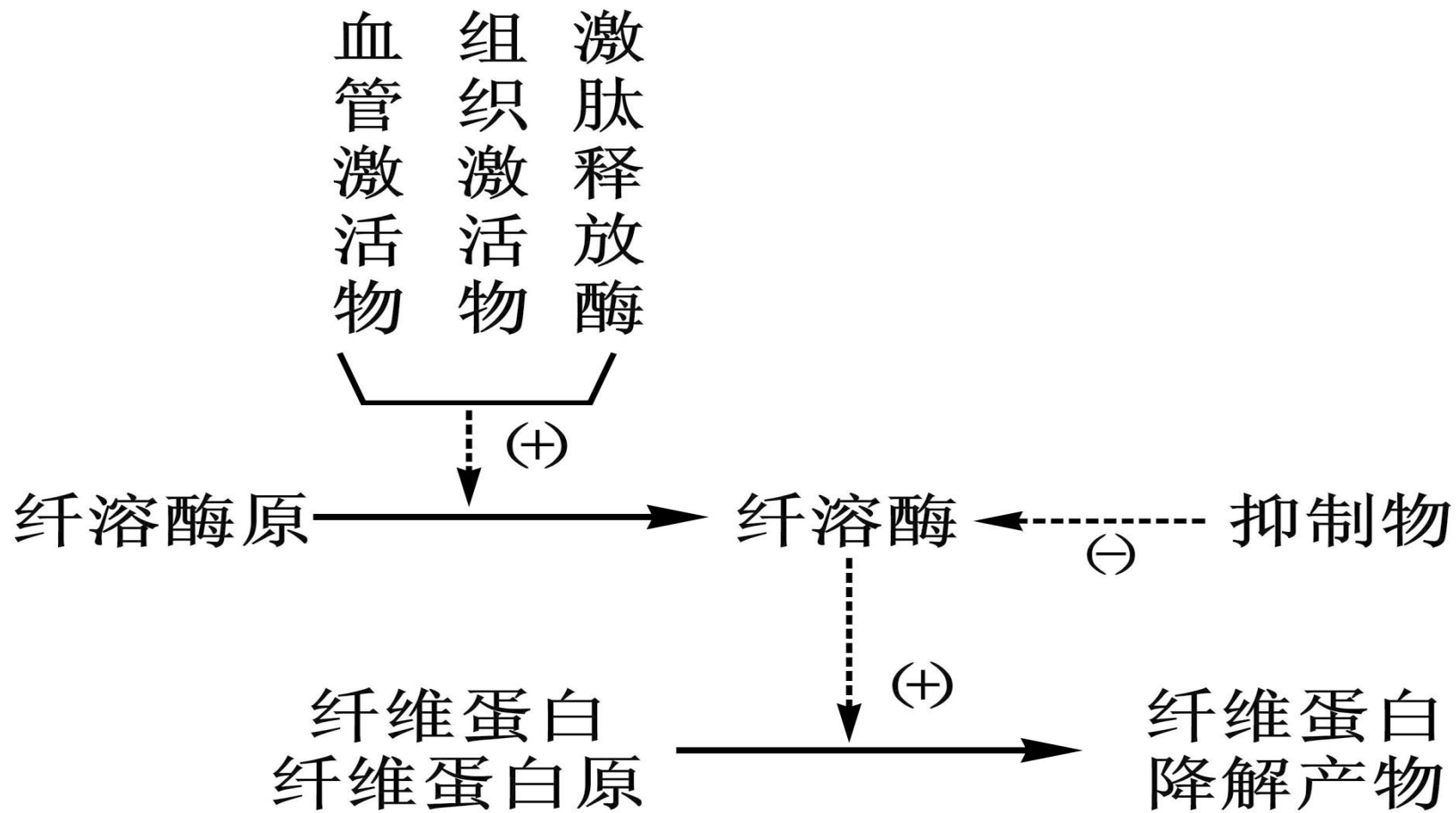


图3-5 纤维蛋白溶解系统示意图

→ 变化方向 ⊕ 催化作用 ⊖ 抑制作用

常用纤维蛋白溶解药

链激酶 (SK)

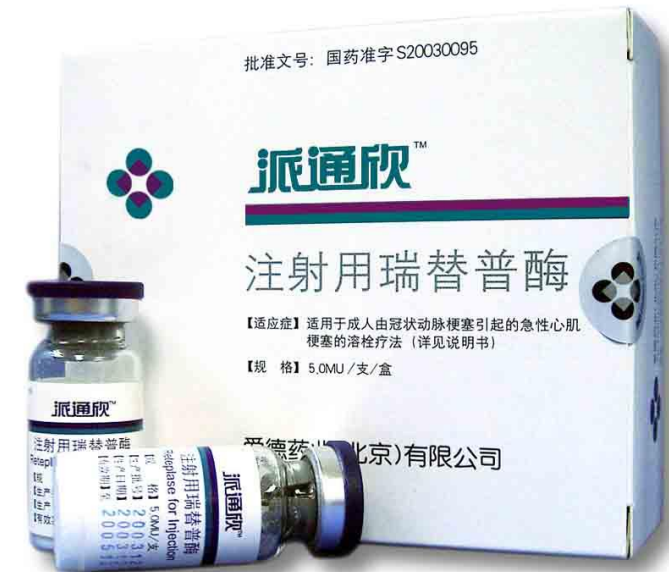
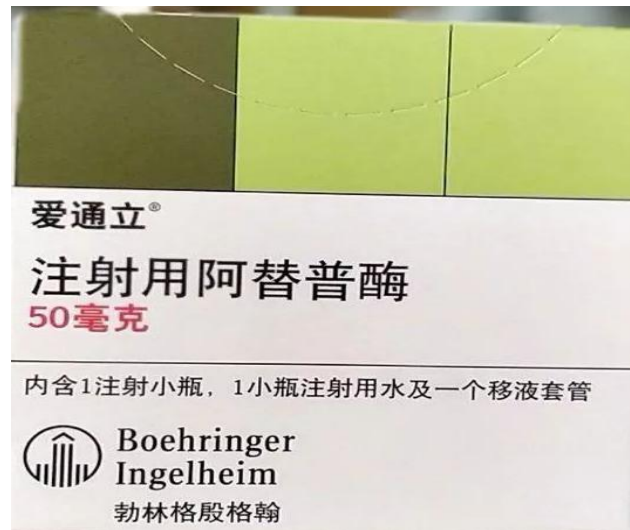
尿激酶 (UK)

阿尼普酶

葡激酶 (SAK)

阿替普酶: 组织型纤溶酶原激活剂 (t-PA)

瑞替普酶 (rPA)



第四节 促凝血药

维生素K

凝血因子制剂

纤溶蛋白溶解抑制药:

氨甲苯酸 氨甲环酸



第五节 抗贫血药及造血细胞生长因子

一、抗贫血药：铁剂、维生素B₁₂、叶酸类

二、造血细胞生长因子

- 促红素/红细胞生成素（EPO）
- 非格司亭：重组人粒细胞集落刺激因子
- 沙格司亭：重组人粒细胞/巨噬细胞集落刺激因子



第六节 血容量扩充药

右旋糖酐

为高分子葡萄糖的聚合物

分类：右旋糖酐70（中分子）

右旋糖酐40（低分子）

右旋糖酐10（小分子）



【药理作用】

1. 提高血浆胶体渗透压，扩充血容量。
2. 低、小右旋糖酐阻止红细胞和血小板聚集及纤维蛋白聚合，降低血液粘滞度，改善微循环。
3. 渗透性利尿。

【临床用途】 主要用于低血容量性休克

总结

第一节 抗凝血药

第二节 抗血小板药

第三节 纤维蛋白溶解药

第四节 促凝血药

第五节 抗贫血药及造血细胞生长因子血药

第六节 血容量扩充药