

## ·专家评说·

口服吸收快,分布广泛,可透过血-脑屏障,在脑脊液中达到与血浓度近似水平。

与其他抗结核药无交叉耐药。

### 2.6 丙硫异烟胺 (Protionamide)、乙硫异烟胺 (Ethionamide)

对结核分枝杆菌起抑菌作用,抗菌活性低(约为异烟肼的 1/10)。

吸收良好,脑脊液中可达有效浓度。

与氨硫脲(Thioacetazone)可能交叉耐药外,与其他抗结核药不交叉耐药。

丙硫异烟胺与乙硫异烟胺为同类药物,作用性质完全相同,彼此间有交叉耐药性。国家基本药物(2002)收载前者。

### 2.7 对氨基水杨酸钠

对结核杆菌起抑菌作用,抗菌作用弱,单用往往无效,必须与其他抗结核药联合应用,起增强抗菌作用并延迟耐药菌发生的作用。

本品不透过血-脑屏障,对中枢感染无效。

与其他抗结核药无交叉耐药性。

### 2.8 喹诺酮类药物

具有广谱抗菌作用,对许多革兰阴性和阳性菌有抗菌作用,对人型结核分枝杆菌和其他一些分枝杆菌均有抗菌作用。

口服吸收良好,体内分布广泛,对细胞内、外的结核和非结核分枝杆菌都能达到有效抗菌浓度。

本类药物不单独使用,氧氟沙星、左氧氟沙星、环丙沙星和司帕沙星可参与抗结核的联合药物治疗。

本类药物间显示密切的交叉耐药性。

2.9 可用于治疗结核病的药尚有卷曲霉素、紫霉素、氨硫脲等,但目前已少用。

## 3 抗结核药的合理应用

### 3.1 抗结核药分为一线药和二线药

一线药是一些起效较速、毒性相对较小和习惯上经常使用的药物,包括异烟肼、利福平、链霉素、吡嗪酰胺、乙胺丁醇等。二线药则包括一些不常用的品种,如丙硫异烟胺、对氨基水杨酸、氨硫脲等,作为备用品种。

胺、乙胺丁醇等。二线药则包括一些不常用的品种,如丙硫异烟胺、对氨基水杨酸、氨硫脲等,作为备用品种。

### 3.2 坚持疗程

结核病的病程长,治疗进展慢,但必须按照药物规定的用法和疗程按时用药,以保证治疗。不按规定服药,中途停药都可造成疾病复发和产生耐药菌株,造成疾病反复。

### 3.3 联合用药

联合用药的目的是加强疗效并延迟结核菌产生耐药性,要避免同类药物联用,因为同类药物联用只起疗效相加作用,而且副作用也同时相加。只有不同类的药物联合才能起抗菌性能互补,疗效加强和副作用不加强作用。

3.3.1 抗结核药复方制剂,目前主要有以下一些成方品种:

利福平-异烟肼(卫非宁) 用于结核病的治疗,药片分两种型号:卫非宁 150 含利福平 150mg 和异烟肼 100mg;卫非宁 300 含利福平 300mg 和异烟肼 150mg。

利福平-异烟肼-吡嗪酰胺 含各成分依次为 120mg、80 mg 和 250 mg。此药主要用于结核病的短程化疗,使原来的长程化治疗(12~18 月)缩短为 6~9 月。

帕司烟肼 每片 100mg,含异烟肼约为 47%、对氨基水杨酸约 53%。用于各型肺结核和肺外结核的治疗与预防。

3.3.2 除了复方制剂外,抗结核药可有不同的临时组合,如加用乙胺丁醇或用链霉素等,根据医疗需要应用。

结核病在上世纪 60 年代已经得到有效地控制,但到 80 年代又卷土重来。这一时期的结核病特点是耐药菌株增多,而没有有效的新药,给治疗造成新的困难。当前临床药学的任务是要很好地保护现有的抗结核药,减少不合理应用(如利福平类用于非结核传染病等),以减少耐药菌的出现,保存药物的有效性,甚为必要。

## 肺栓塞的药物治

张黎明 王辰 (首都医科大学附属北京朝阳医院北京呼吸疾病研究所 北京 100020)

中图分类号:R563.5;R969.3

文献标识码:B

文章编号:1672-3384(2003)-03-0002-04

肺栓塞(PE)包括肺血栓栓塞症(PTE)、脂肪栓塞综合征、羊水栓塞、空气栓塞等。PTE 为 PE 的最常见类型,通常所称 PE 即指 PTE。栓子多来源于深

静脉血栓形成(DVT),PTE 常为 DVT 的并发症。

在临床上根据血液动力学改变将 PTE 分为大面积及次大面积 PTE<sup>[1]</sup>;大面积 PTE 指临床上以休

克和低血压为主要表现,即体循环动脉收缩压<90mmHg,或较基础值下降幅度≥40mmHg,持续15min以上。须除外新发生的心律失常、低血容量或感染中毒症所致血压下降;非大面积PTE指不符合以上大面积PTE标准的PTE。此型患者中,一部分人的超声心动图表现有右心室运动功能减弱,归为次大面积PTE亚型。

PTE的治疗主要包括抗凝治疗、溶栓治疗、介入治疗及外科手术等。最佳方法的选择要高度个体化,主要决定于栓塞面积的大小、血流动力学状态、基础疾病、原心肺功能状态、年龄、并发症和合并症、以及每种疗法本身的适应证和禁忌证等。本文主要介绍PTE的抗凝治疗及溶栓治疗。

### 1 PTE的抗凝治疗

自二十世纪六十年代以来,抗凝治疗已成为急性PTE的基本治疗方法。抗凝治疗能使非大面积PTE患者迅速改善症状,并使病死率降至5%以下,且严重出血发生率仅是溶栓治疗的四分之一(7%对26%),医疗费用也较低廉,而非致命性PTE的复发率也可下降。

抗凝治疗主要用于阻止已形成的血栓延伸及新血栓的形成,并激发内源性纤溶作用使已经存在的血栓缩小甚至溶解。主要用于急性非大面积PTE和肢体非近端DVT,对于临床高度疑诊PTE而尚未确诊者,或已经确诊DVT但尚未治疗者,如无抗凝治疗禁忌证,均应立即开始抗凝治疗,同时进行下一步确诊检查。对适合溶栓的患者,溶栓后仍需抗凝治疗以巩固加强溶栓效果,防止复发避免再栓塞。抗凝治疗的主要禁忌证<sup>[1]</sup>:活动性内脏出血、血小板减少症(<100×10<sup>9</sup>/L)或凝血机制障碍、未控制的严重高血压(>180/110mmHg)、急性细菌性心内膜炎、严重肝肾肾功能不全、肝素过敏及近期手术史。在妊娠头三个月、产前6周、心包渗出、夹层动脉瘤以及消化道溃疡者不用华法林可选用肝素或低分子肝素。当确诊有急性PTE时,上述情况大多属于相对禁忌证。目前临床上应用的抗凝药物主要有普通肝素、低分子肝素和华法林。一般认为,抗血小板药物的抗凝作

用,尚不能满足PTE或DVT的抗凝要求。

#### 1.1 普通肝素(SH)及低分子肝素(LMWH)

1.1.1 SH为分散相物质,平均分子量为15 000(2 000~40 000),66%的分子为抗凝血酶(AT)低亲和性,33%为AT高亲和性,其活性部位为戊聚糖。SH主要通过加强AT-III与各凝血因子的结合,从而抑制凝血因子II、IX、X、XI、XII等的活性,防止凝血酶原的活化。当AT-III缺乏时,SH可抑制Xa对凝血酶原的激活。

SH的用法<sup>[1]</sup>:有持续静脉泵入法、间歇静脉滴注法和间歇皮下注射法,治疗PTE推荐使用持续静脉泵入法,可快速有效肝素化,并减少出血。应用SH应遵循快速、足量和个体化的原则,根据活化部分凝血激酶时间(APTT)结果调整SH的用量,头24h内每4h测APTT,调整剂量致APTT稳定于正常值1.5~2.5倍,后每天上午测定APTT1次。调整剂量的方法见表1。在维持有效抗凝5~7d后过渡到口服抗凝剂治疗。

1.1.2 LMWH为SH通过级分、酶解或化学降解的方法得到,是SH的短链剂。LMWH抗Xa因子的作用强于抗IIa因子2~4倍,药物吸收完全,可皮下注射,生物利用度高(>90%),生物半衰期较长,较少发生血小板减少及出血,一般不需监测凝血指标<sup>[2]</sup>。但对过度肥胖者或孕妇宜监测血浆抗Xa因子活性并据以调整用量。适应证同SH,且有取代SH的趋势。

LMWH的用法:可根据体重调节剂量皮下给药,各种LMWH并不等效,抗凝治疗不能互换,不同厂家制剂需参照其产品使用说明。一般使用不低于5~10d。

各种低分子肝素的具体用法:

Dalteparin钠(达肝素钠,法安明):200 anti-Xa IU/(kg·d)皮下注射。单次剂量不超过18000 IU。

Enoxaparin钠(依诺肝素钠,克赛):1mg/kg皮下注射q12h;或1.5mg/(kg·d)皮下注射,单次总量不超过180mg。

Nadroparin钙(速碧林):86 anti-Xa IU/kg皮下注射,q12h;或171 anti-Xa IU/kg皮下注射,1次/d,单次总量不超过17100 IU。

表1 根据APTT监测结果调整静脉肝素用量的方法

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
APTT35~45s(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
APTT46~70s(1.5~2.3倍正常值)	无需调整剂量	6
APTT71~90s(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

Tinzaparin 钠 (亭扎肝素钠): 175 anti-Xa IU/(kg·d), 皮下注射, 1 次/d。

### 1.2 维生素 K 拮抗剂

通过抑制肝脏合成依赖维生素 K 的凝血因子 II、VII、IX 及 X 而起抗凝作用。临床上常用华法林。其抗凝效果通过凝血酶原时间 (PT) 和国际标准化比率 (INR) 来评估。INR 是为了标准化不同来源的凝血活酶试剂的效价, 各种商品化的凝血活酶都用国际敏感指数 (ISI) 校正, 使不同的凝血活酶所测的 PT 值能进行比较。理想的 PT 应控制在正常值的 1.5~2.5 倍或 INR 2.0~3.0 倍。

华法林<sup>①</sup>: 口服迅速吸收, 2~12h 生效, 达高峰时间为 24~48h, 作用可持续 4~5d, 药物的半衰期约 30~50h。在肝素开始应用后的第 1~3 d 加用口服华法林, 初始剂量为 3.0~5.0mg, 由于华法林可抑制蛋白 C 及蛋白 S 的合成而造成短暂高凝, 因此华法林应与肝素需至少重叠 4~5d, 当连续两天测定的国际标准化比率 (INR) 达到 2.5 (2.0~3.0) 时, 或 PT 延长至 1.5~2.5 倍时, 即可停止使用肝素, 单独口服华法林治疗。应根据 INR 或 PT 调节华法林的剂量。在达到治疗水平前, 应每日测定 INR, 其后 2 周监测 2~3 次, 以后根据 INR 稳定情况每周监测 1 次或更少。若行长期治疗, 约每 4 周测定 INR 并调整华法林剂量 1 次。疗程 3~6 个月, 部分患者需终生抗凝治疗。华法林的抗凝作用受多种药物、食物等因素影响, 应注意调整用量。

### 1.3 其他抗凝药物

1.3.1 糖胺聚糖类抗凝药 主要包括硫酸皮肤素、硫酸软骨素、硫酸乙酰肝素等, 主要通过肝素辅助因子 II 而灭活凝血酶, 并可增强纤溶活性, 可与肝素合用而起协同作用, 并减少出血副作用。

1.3.2 直接凝血酶抑制剂 主要包括水蛭素、半合成水蛭素类似物及阿加曲班。水蛭素为一种从水蛭唾液中分离到的 65 个氨基酸多肽, 目前已可通过 DNA 重组技术合成。主要通过凝血酶 1:1 不可逆结合而起抗凝作用, 可用于肝素引起的血小板减少 (HIT) 伴血栓形成的患者<sup>②</sup>。半合成水蛭素类似物是一种合成的二价凝血酶抑制剂, 与水蛭素不同, 它仅短暂抑制凝血酶活性, 比水蛭素安全。阿加曲班<sup>③</sup>为一种羧酶诱导剂, 与凝血酶活性部位非共价结合, 可用于伴 HIT 的患者。

1.3.3 其他 合成戊糖可增强抗凝血酶灭活因子 Xa 的速率, 比 SH 及 LMWH 具有更高的特异性。活化蛋白 C 可用于感染中毒症引起的凝血病患者的治疗。

## 2 PTE 的溶栓治疗

溶栓主要适用于大面积 PTE 病例; 对于次大面积 PTE, 若无禁忌证可以进行溶栓; 对于血压和右室运动均正常的病例不推荐进行溶栓。溶栓的时间窗一般定为 14 d 以内。溶栓应尽可能在 PTE 确诊的前提下慎重进行。对有溶栓指征的病例宜尽早开始溶栓。溶栓治疗的主要并发症为出血。溶栓治疗的绝对禁忌证有活动性内出血; 近期自发性颅内出血。相对禁忌证有: 2 周内的大手术、分娩、器官活检或不能以压迫止血部位的血管穿刺; 2 个月内的缺血性中风; 10 d 内的胃肠道出血; 15 d 内的严重创伤; 1 个月内的神经外科或眼科手术; 难于控制的重度高血压 (收缩压 > 180mmHg, 舒张压 > 110mmHg); 近期曾行心肺复苏; 血小板计数低于 100000/mm<sup>3</sup>; 妊娠; 细菌性心内膜炎; 严重肝肾功不全; 糖尿病出血性视网膜病变等。对于大面积 PTE, 因其对生命的威胁极大, 上述绝对禁忌证亦应被视为相对禁忌证。

2.1 第一代溶栓药物包括尿激酶 (Urokinase, UK)、链激酶 (Streptokinase, SK), 不具备纤维蛋白选择性。

2.1.1 UK 是从人尿或培养的人胚肾细胞分离所得, 可直接将纤溶酶原转变成纤溶酶, 发挥溶栓作用。T<sub>1/2</sub> 20 min, 但降解纤维蛋白原和凝血因子的作用可持续 12~24h, 无抗原性, 不引起过敏反应。常用方案: 12 h 方案: 负荷量 4 400 IU/kg, 静注 10min, 随后以 2 200 IU/(kg·h) 持续静滴 12h; 2 h 方案: 以 2 0000 IU/kg 量持续静滴 2h。

2.1.2 SK 是从丙组 β-溶血性链球菌分离纯化的细菌蛋白, 通过与纤溶酶原非共价结合, 形成 SK-纤溶酶原复合物而间接激活纤溶酶原。国内已有重组 SK 生产并上市。SK 具有抗原性, 有 4% 发生过敏反应, 0.5% 发生过敏性休克, 低血压常见。至少 6 个月内不能重复使用, 因为循环抗体可灭活药物, 并可引起严重的过敏反应。常用方案<sup>④</sup>: 负荷量 250 000 IU, 静注 30min, 随后以 100 000 IU/h 持续静滴 24h。链激酶具有抗原性, 故用药前需肌注苯海拉明或地塞米松, 以防止过敏反应。

2.2 第二代溶栓药物: 包括重组组织型纤溶酶原激活剂 (recombinant tissue-type plasminogen activator, rt-PA)、前尿激酶 (pro-Urokinase, pro-UK)、重组葡萄球菌激酶 (recombinant staphylokinase, rSK) 及乙酰化纤溶酶原-链激酶激活复合物 (APSAC), 具有纤维蛋白选择性。

2.2.1 rt-PA 无抗原性, 可直接将纤溶酶原转变成纤溶酶, 但对纤维蛋白比 SK 或 UK 更具有特异性 (较

少激活系统纤溶酶原), 然而对纤维蛋白的特异性是相对的, 用后也可发生系统纤维蛋白原溶解。rt-PA 的  $T_{1/2}$  4~6 min, 入血后被纤溶酶原激活抑制剂-1 (PAI-1) 结合灭活。因其半衰期短, 易造成复栓, 溶栓后应及时检测 APTT, 及时应用 SH 或 LMWH 抗凝。常用方案<sup>[1]</sup>: 50~100mg 持续静脉滴注 2h。

2.2.2 pro-UK 由人尿、血液或条件培养液中提取 (rpro-UK), 具有酶原及酶的双重活性, 不被 PAI-1 灭活, 也不易活化血浆中的纤溶酶原, 具有纤维蛋白选择性, 主要活化与纤维蛋白结合的纤溶酶原。pro-UK 的  $T_{1/2}$  7min, 几乎无毒性, 无抗原性, 耐受性好, 临床应用经验尚少。

2.2.3 rSK 自金黄色葡萄球菌培养液中提取, 与纤溶酶原 1:1 结合, 在血循环中被  $\alpha_2$ -抗纤溶酶灭活, 一旦与纤维蛋白结合, 则对抗  $\alpha_2$ -抗纤溶酶灭活, 激活与与纤维蛋白结合的纤溶酶原而起溶栓作用。rSK 有抗原性, 但过敏反应罕见, 可能与分子量小有关。

2.2.4 APSAC 为一种经化学方法处理 SK-纤溶酶原复合物后获得的改良型溶栓剂。通过激活纤维蛋白表面的纤溶酶原而起溶栓作用。临床应用不多。

2.3 第三代溶栓药物正在研究之中, 部分已试用于临床, 其特点为半衰期延长, 适合静脉给药, 具有高度的纤维蛋白特异性。包括 Tpa 的变体 (rPA、nPA 和 TNK-tPA), 吸血蝙蝠唾液纤溶酶原激活剂, 重组嵌合

型溶栓药物, 抗体导向溶栓药物, 磁导向溶栓药物等。

使用尿激酶、链激酶溶栓期间勿用肝素。对以 rtPA 溶栓时是否需停用肝素无特殊要求。溶栓治疗结束后, 应每 2~4h 测定一次凝血酶时间 (PT) 或活化部分凝血激酶时间 (APTT), 当其水平低于正常值的 2 倍, 即应重新开始规范的肝素治疗。

### 3 PTE 的其他药物治疗

主要包括急性大面积 PTE 时对症治疗用药, 如选择性扩张肺动脉, 降低肺动脉压的药物。常用的有一氧化氮吸入、前列腺素 E (PGE) 或 PGE1 静滴、依前列醇 (epoprostenol) 静滴等。治疗有效的最低标准为平均肺动脉压降低 10mmHg 而心输出量无降低。

#### 参考文献

- [1] 中华医学会呼吸分会. 肺栓塞的诊断与治疗指南 (草案). 中华结核和呼吸杂志, 2001, 24: 259~264.
- [2] 陆慰萱. 肺血栓栓塞症的抗凝治疗. 中华医学杂志, 2003, 83(9): 806~808.
- [3] Greinacher A, Volpel H, Janssens U. Recombinant hirudin (lepirudin) provides safe and effective anticoagulation in patients with the immunologic type of heparin induced thrombocytopenia: a prospective study. Circulation, 1999, 99(1): 73~80.
- [4] Kathiresan S, Shiomura J, Jang IK, Argatroban. J-Thromb-Thrombolysis, 2002, 13(1): 41~7.
- [5] Collen D, Schlott B, Engelborghs Y, et al. On the mechanism of the activation of human plasminogen by recombinant staphylokinase. J Biol Chem, 1993, 268(11): 8284~8289.
- [6] 王鸿利. 抗血栓药物和溶血栓药物的血液学原理. 中华医学杂志, 2003, 83s: 13~21.

## 吸入型支气管扩张剂与糖皮质激素在慢性阻塞性肺疾病治疗中的应用

林英翔 王辰 (首都医科大学附属北京朝阳医院北京呼吸疾病研究所 北京 100020)

中图分类号: R563; R969.3

文献标识码: B

文章编号: 1672-3384(2003)-03-0005-03

慢性阻塞性肺疾病 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD) 是以气流受限为特征, 不能完全逆转的疾病状态。气流受限常常呈渐进发展, 伴有气道对毒性颗粒或气体的异常炎症反应。临床表现为以气道高反应为基础的症状 (咳嗽、咳痰) 以及反映肺部力学结构变化的症状 (呼吸困难、喘鸣和胸痛), 具有不能完全可逆的气流受限是其主要特征。

近年来国内外对 COPD 的研究及临床诊治日益重视。2001 年世界卫生组织制定了关于 COPD 的全球防治倡议 (GOLD), 明确提出治疗 COPD 的目标是: 阻止病情发展, 减轻症状, 增加运动耐量, 提高健

康水平, 防治和治疗并发症, 预防和处理急性发作, 降低病死率。至今, 所有治疗 COPD 的方法都不能阻止肺功能的长期降低, 药物治疗的重点只在于改善症状和 (或) 减少并发症。支气管扩张剂治疗是控制 COPD 患者症状的中心治疗措施。短期应用可以缓解症状的持续和加重, 规则应用可以预防或减轻症状。

GOLD 根据病情的严重程度将 COPD 划分为 4 级, 根据分级标准对不同阶段 COPD 患者进行治疗。当前在 COPD 缓解期首选吸入治疗, 吸入型支气管扩张剂在控制 COPD 症状方面起到特别重要的作用。首选吸入的方法, 可应用短效或长效  $\beta_2$  受体激