

# 降低非甾体抗炎药致胃肠道不良反应的方法研究进展<sup>Δ</sup>

甄细娥\*,王宽,宗鸣,蒋蕾,高赛男,陈淑欣,李森<sup>#</sup>(哈尔滨医科大学大庆校区药学院,黑龙江大庆163319)

中图分类号 R978;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)10-0935-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.10.28

**摘要** 目的:解决目前非甾体抗炎药(NSAIDs)的胃肠道不良反应问题,为临床合理用药提供参考。方法:综述目前在降低NSAIDs胃肠道不良反应方面的研究进展和存在的问题,提出衍生化NSAIDs研究将成为NSAIDs无毒化研究的未来发展方向。结果与结论:NSAIDs的治疗效果好,使用人群数量庞大,尽管有不良反应,但在目前仍是不可替代的药物。虽然NSAIDs衍生化药物目前还存在机制未明等问题,但深入开展对NSAIDs衍生化药物及其作用机制的研究与其他方法相比具有明显的优势;深入开展NSAIDs衍生化药物及其机制的研究,对于提高该类药物的疗效,具有重要的现实和科学意义。

**关键词** 非甾体抗炎药;胃肠道;不良反应;进展

非甾体抗炎药(NSAIDs)是一类具有抗炎、镇痛、解热等作用的药物。由于其化学结构和抗炎机制与糖皮质激素甾体抗炎药(SAIDs)不同,故称为NSAIDs。阿司匹林(ASA)是这类药的代表,故又将这类药称为阿司匹林类药。目前NSAIDs是

全球处方量最大的药物之一,在内、外、妇、儿科广泛应用。公为亮<sup>[1]</sup>对某院2010年度的门诊处方进行统计分析,结果发现其中NSAIDs的处方占总处方的10.03%。近年来,小剂量(75~160 mg/d)ASA被广泛应用于预防和治疗心脑血管梗死,在临

电导;降低神经细胞上钠、钾交换泵的活性,从而增强中枢兴奋作用,是导致患者癫痫发作的主要原因。因此在应用碳青霉烯类药物时,应考虑其神经毒性,尤其对于肾功能减退、有神经系统基础疾病的患者,更应谨慎用药<sup>[4]</sup>。

119例患者均采用静脉滴注给药,ADR大多发生在用药后的5 h,有106例(占89.08%)。建议医护人员在静脉滴注抗菌药物时应进行全程严密监测,在病情许可时尽量选择口服给药<sup>[5]</sup>,以防止ADR的发生。

119例ADR报告中,情况严重的2例患者死亡。其中1例是陈彬<sup>[6]</sup>报道的,可能与患者高龄、基础疾病较多及本身的过敏体质有关;另1例是王雷等<sup>[7]</sup>报道的,该患者最后因肺间质纤维化、感染性休克、酸碱平衡失调、顽固性低氧血症死亡。这2例严重病例提示医护人员,在临床使用碳青霉烯类抗感染治疗时,要制订个体化给药方案,以减少ADR的发生。

临床使用碳青霉烯类药物时应遵循以下几点:(1)有明确的用药指征;(2)肾功能不全患者用药剂量相应减少并适当延长给药间隔时间,同时进行血药浓度监测<sup>[8]</sup>;(3)对有中枢神经系统疾病和癫痫发作史的患者,慎用或小剂量应用,中枢神经系统感染患者避免应用<sup>[9]</sup>;(4)对于特殊人群,如老人及儿童更应注意ADR的发生。如今,我国卫生服务部门已开始建立机构收集、整理、登记、评估ADR报告制度<sup>[10]</sup>。作为医务工作者要不断提高自身的专业水平,加强合理用药意识,有效开展ADR监

测工作,减少和避免ADR的发生,确保患者合理、安全用药<sup>[11]</sup>。

## 参考文献

- [1] 覃纲,姜福富.碳青霉烯类抗生素的发展及安全性分析[J].中国保健营养,2012(7):2366.
- [2] Patra S, Singh V, Pemde HK, et al. Antibiotic prescribing pattern in paediatric in patients with frist time wheezing[J]. *Ital J Pediator*, 2011(37):40.
- [3] 张守信,王恒辉,林允信,等.老年患者546例药品不良反应临床分析[J].临床军医杂志,2012,40(3):594.
- [4] 马莉莉,张健.碳青霉烯类抗生素的神经毒性[J].药物不良反应杂志,2010,12(3):178.
- [5] 李福长,曾明辉.氟喹诺酮类抗菌药物致药品不良反应205例调查分析[J].临床合理用药,2012,5(3B):40.
- [6] 陈彬.静脉输入美罗培南致全身剥脱性皮炎及器官衰竭死亡1例[J].护理研究,2010,24(4):933.
- [7] 王雷,杨乐,李玉珍.亚胺培南/西司他丁致精神异常1例分析[J].中国执业药师,2010,7(8):14.
- [8] Lamoth F, Erard V, Asners, et al. High imrpenem blood concentrations associated with toxic encephalopathy in a patient with mild renal dysfunction[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2009,34(4):386.
- [9] 周鹏,洪云月,孙渊.碳青霉烯类药物安全性与细菌耐药性研究进展[J].医药导报,2010,29(6):750.
- [10] 王帅,陈永法,于博.国外药品不良反应监测研究概述[J].中国执业药师,2012,9(1):24.
- [11] 郭睿,陈林.药品不良反应报告157例分析[J].现代医药卫生,2012,28(4):589.

(收稿日期:2012-11-09 修回日期:2012-12-19)

Δ 基金项目:黑龙江省教育厅科学技术研究资助项目(No.11551178);黑龙江省卫生厅科研资助课题(No.2011-234)

\* 硕士研究生。研究方向:非甾体药物无毒衍生化。电话:0459-8153260。E-mail:tiande0405@sina.com

# 通信作者:教授,博士。研究方向:非甾体药物无毒衍生化。电话:0459-8153260。E-mail:lisen\_116@163.com

床取得了很好的效果,使得该类药的应用人群更加广泛。据统计,全球约有15 000万人在长期服用NSAIDs,每年的处方量达5亿。NSAIDs在抗血栓方面的作用主要是通过使环氧酶(COX)丝氨酸位点乙酰化,导致诱导酶COX-2失活,抑制前列腺素H<sub>2</sub>(PGH<sub>2</sub>)的合成,阻断具有促栓活性成分的血栓素A<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>)合成。然而,该类药同时会导致结构酶COX-1失活,抑制生理性前列腺素(PGE<sub>2</sub>)的合成,从而使得其在应用过程中常常伴随胃肠道<sup>[2]</sup>、肝<sup>[3]</sup>、肾<sup>[4]</sup>等不良反应的发生,最常见的是胃肠道消化不良、溃疡、出血甚至死亡<sup>[5]</sup>。随着临床对其应用的日趋广泛,有关其不良反应的报道也日益增多,其中对胃肠道损害的研究报道最多,也日益受到关注。

## 1 NSAIDs的胃肠道不良反应

NSAIDs对胃肠道发生不良反应的机制主要是:(1)直接损伤。有的NSAIDs呈弱酸性,在胃酸低pH的情况下,呈非离子状态,当进入中性环境的胃黏膜细胞而解离成离子型,离子型不易跨膜,因此在细胞内聚集而使细胞损伤。另外,药物吸收至肝脏后经胆汁排泄,再经过肝肠循环逆流入胃,第二次刺激胃黏膜。(2)抑制COX活性。应用NSAIDs会抑制COX的活性,干扰花生四烯酸代谢,使PGE<sub>2</sub>的合成受阻。PGE<sub>2</sub>具有多种生理功能,能抑制胃酸分泌及H<sup>+</sup>逆向弥散,增加胃黏液及碳酸氢钠分泌,维护胃黏膜完整和良好的血流状态;PGE<sub>2</sub>还能稳定溶酶体膜,减少溶酶体释放,保持内皮细胞的完整性。所以,PGE<sub>2</sub>的合成受阻使胃黏膜失去屏障而造成胃黏膜损伤。

据报道在服用ASA后1 h,两种因素的共同作用下,部分患者经胃镜检查即发现胃黏膜出现小红点和红斑,黏膜糜烂可发生在服用ASA 3~7 d内。据美国FDA统计,服用NSAIDs 3个月的患者,胃肠道溃疡、出血和穿孔的发生率为1%~2%,服用1年的患者则发生率为2%~5%。实验表明,胃肠道外使用NSAIDs同样可造成溃疡,NSAIDs可通过血液、胆汁、十二指肠及胃反流3条途径达到胃黏膜,因此肠溶性或血液注射等仍会造成不良反应的发生。ASA对胃肠道的损伤与剂量呈正相关,但即使低剂量的ASA(150 mg/d)依然会对胃肠道造成损伤<sup>[6]</sup>。

## 2 降低NSAIDs胃损伤的方法

虽然NSAIDs具有广泛的不良反应,但迄今为止仍是不可替代的药物。临床使用中为降低其毒副作用,常伴服抗酸药及治疗胃溃疡药,虽然取得了一定效果,但仍存在许多未解决的问题。许多研究者先后开展了NSAIDs的修饰及剂型改造,以期降低其毒副作用,但均未达到理想效果。

### 2.1 合并应用预防和治疗溃疡病药

预防和治疗溃疡病药的合并应用,如米索前列醇、质子泵抑制剂(PPI)、H<sub>2</sub>受体阻滞药、胃黏膜保护药等<sup>[7]</sup>,在一定程度上可有效降低和预防胃肠道损伤。美国和德国的医师在指导患者使用ASA和氯吡格雷时,提出要同时使用PPI,以降低对胃肠道的损伤<sup>[8]</sup>。但许多研究表明,PPI与NSAIDs同时使用,会降低NSAIDs抗血小板和退热等的作用效果<sup>[9-10]</sup>和削弱胃部对NSAIDs的吸收(由于PPI的使用提高了胃部的pH值,当pH值>6.5时,ASA在胃部不能吸收;同时胃部pH值的提高,会提高黏膜脂酶对ASA的水解能力,使其水解为水杨酸<sup>[11]</sup>)。王淑梅等通过临床研究表明,H<sub>2</sub>受体阻滞药能有效预防ASA导致的胃黏膜损伤,但H<sub>2</sub>受体阻滞药与NSAIDs同时使用时也会降低NSAIDs的吸收。另外,合并应用预防和治疗溃疡病药,会增加患者的服药负担。

### 2.2 改变给药时间、途经和药物剂型

改变给药时间、途经,如餐后服药、肛门给药、皮肤给药及静脉给药等,都可不同程度地降低NSAIDs对胃肠道的损害,但因NSAIDs可通过血液、胆汁、十二指肠及胃反流3条途径达到胃黏膜,因此即使在胃肠道外使用NSAIDs同样可造成胃部溃疡。在药物剂型改进方面,目前肠溶性NSAIDs因其在胃内不溶而减轻了胃部损伤的发病率,得到广泛应用,但研究报道肠溶性NSAIDs存在两方面问题:①由于其在肠部吸收,使血药吸收峰延时至口服后3~4 h,影响了药物的生物利用度,因此其作用效果低于普通的NSAIDs,有的还会因肠道不定因素而导致用药失败。②肠溶性NSAIDs对胃肠道仍然会损伤<sup>[12]</sup>,有的还会造成小肠损伤。Wataube T<sup>[13]</sup>等报道,肠溶性萘普生使用2周后55%的健康志愿者出现肠黏膜损伤;Maiden等证明,使用肠溶性双氯芬酸2周使68%的健康受试者出现小肠损伤,证实肠溶性包膜不能预防肠损伤。

### 2.3 发展COX-2选择性抑制剂

该类NSAIDs选择性抑制诱导酶COX-2失活,从而抑制PGH<sub>2</sub>的合成,阻断具有促栓活性成分的血栓素A<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>)的合成,而不抑制对胃黏膜具有保护作用的前列腺素G<sub>2</sub>(PGG<sub>2</sub>)的合成酶COX-1,这类药有塞来昔布、罗非昔布等。该类药在治疗过程中取得了与NSAIDs同等的治疗效果,并且对胃黏膜无刺激性。但是由于药物的使用量还没有确切的数据,并且使用该药会恶化已经存在的胃溃疡和胃侵蚀、延缓患者康复等一些未解决的问题,使得很多医师慎用此类药。

### 2.4 发展具有同等作用的NSAIDs的衍生药

采用化学方法修饰NSAIDs的化学结构,制备与NSAIDs等效的衍生药,可克服以上副作用。其主要类别、保护机制及缺陷如下:

第1类为气体释放型非甾体类药。主要有NO释放的非甾体类衍生药(NO-NSAIDs)<sup>[14]</sup>和硫化氢(H<sub>2</sub>S)释放的非甾体类衍生药(HS-ASA)<sup>[15]</sup>。经对该类药的药理研究显示,其同时抑制COX-1和COX-2酶的合成。其之所以能保护胃黏膜是因为这种药在进入血液后可分解释放出NSAIDs,同时能产生NO或H<sub>2</sub>S气体,NO或H<sub>2</sub>S气体可通过增加胃血流量、抑制肿瘤坏死因子而抑制白细胞在血管内皮细胞表面的黏附,从而起达到保护胃黏膜的作用<sup>[16]</sup>。但目前该类衍生药物存在以下问题:①虽然有研究表明NO能抑制血小板的凝聚,但又有很多研究表明低浓度的NO会激活血小板,使其发生凝聚<sup>[17]</sup>。②这类药口服后进入血液,经过水解释放出NSAIDs同效药物和释放气体2个步骤,由于水解释放气体和NSAIDs作用在不同的位置,导致NSAIDs刺激的组织位置与气体保护位置不同<sup>[18]</sup>。③制备稳定的NO-ASA或HS-ASA存在困难。由于血浆中的丁酰胆碱酯酶容易在NO-ASA悬挂的酯水解之前先水解乙酰基,从而不能在血浆中得到ASA,而是得到ASA的水解产物水杨酸。到目前为止,还没有报道证明制备的NO-ASA能解决上述问题<sup>[19]</sup>。④由于硝酸盐的容许量,而对NO-ASA类药的作用产生负面影响,且有的药会释放出有毒的亚硝酸胺<sup>[20]</sup>。硝酸酯类由于快速释放NO也会带来不良反应。⑤血液中的H<sub>2</sub>S浓度如果超出一定范围(肺内浓度超出250 μmol/L会中毒,达1 000 μmol/L时会出现昏迷甚至死亡),会对人体产生中毒作用。

第2类为卵磷脂共轭的非甾体类药。卵磷脂共轭的非甾体类药由于磷脂膜起到的药物控释作用,使药物浓度释放控制在较低的浓度而降低了对胃黏膜的损伤;其另一优点是容易被胃黏膜吸收。但保护机制主要是磷脂包膜起到了控释作



用,降低了初始血药浓度,还不能从根本上解决问题。因此这类药的研究近年较少见报道。

第3类为金属氧化物或盐类与ASA生成的衍生物(M-ASA)。乙酰水杨酸铜片、ASA锌、乙酰水杨酸镁-脲、二氧化钒/ASA(VO<sub>2</sub>/Aspirin)等无机金属与ASA生成的衍生物药显示出具有与ASA生物等效的特性,并且ASA生成的盐类更易于被吸收。Zn<sup>2+</sup>、Mg<sup>2+</sup>、Ca<sup>2+</sup>等都是人体必需的元素,其中镁、钙在血小板合成抑制、血管钙化等方面起重要作用,锌在RNA、DNA及蛋白合成中起重要作用<sup>[21]</sup>。钒-ASA衍生物被证实,由于钒酸盐或钒基可刺激NO产生,因此其可能的保护胃黏膜的机制与NO-ASA相似。NO影响离子通道(包括钙离子通道)活性,由此可推断NO和体内离子对黏膜的保护可能具有相关性。镁缺乏可使大鼠血小板对凝血酶的敏感性增强,补镁后高敏感的血小板敏感性下降。此外有研究表明,镁可诱导血管内皮细胞产生PGG<sub>2</sub><sup>[22]</sup>,从而弥补ASA对PGG<sub>2</sub>抑制的不良作用,使抗血栓作用进一步增强。镁在许多重要的酶促反应中起辅酶作用,同时也是治疗血管钙化的主要元素,高浓度的镁可阻止由于甘油磷酸诱导的血管细胞凋亡而引起的血管钙化,防止血管动脉硬化和血栓的进一步形成<sup>[23]</sup>。体内细胞中镁含量低于正常值,也是导致糖尿病的发病因素。Ca<sup>2+</sup>同样是细胞内的重要成分,据报道每日补充1 200 mg的钙,可降低动脉粥样硬化的发生几率<sup>[24]</sup>。该类衍生物代谢物可补充人体所需的金属元素,因此毒性小甚至无毒。但目前M-ASA衍生药抗血栓和抗胃黏膜损伤的机制尚不清楚。

### 3 NSAIDs无毒衍生化的前景

NSAIDs已使用100多年,有着非常好的治疗效果,使用人群数量非常庞大,尽管有不良反应,但目前仍是不可替代的药物。虽然NSAIDs衍生化药物目前还存在机制未明等问题,但深入开展对NSAIDs衍生化药物及其作用机制的研究与其他方法相比具有明显的优势。深入开展NSAIDs衍生化药物及其机制的研究,对于解决目前NSAIDs困扰患者的副作用问题、提高该类药物的药效,具有重要的现实和科学意义。

### 参考文献

- [1] 公为亮.非甾体抗炎药物临床应用分析[J].中国医药,2011,12(6):1 476.
- [2] Go MF. Drug injury in the upper gastrointestinal tract: non-steroidal anti-inflammatory drugs[J]. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 2006, 16(1): 83.
- [3] Adebayo D, Bjarnason I. Is non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) enteropathy clinically more important than NSAID gastropathy[J]. *Postgrad Med*, 2006, 82(965): 186.
- [4] Zadrazil J. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the kidney[J]. *Vnitř Lek*, 2006, 52(7/8): 686.
- [5] Shiotani A, Honda K, Murao T, et al. Combination of low-dose aspirin and thienopyridine exacerbates small bowel injury[J]. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2011, 46(3): 281.
- [6] Tamura I, Fujita T, Tsumura H, et al. Low-dose aspirin-induced gastroduodenal mucosal injury in Japanese patients with arteriosclerotic disease[J]. *Intern Med*, 2010, 49(23): 2 537.
- [7] Junhasz M, Herszenyi L, Tulassay Z. Current standing of

the proton pump inhibitor and clopidogrel co-therapy: review on evolving field with the eyes of the gastroenterologist[J]. *Digestion*, 2010, 81(1): 10.

- [8] Kato M, Kamada G, Yamamoto K, et al. Lafutidine prevents low-dose aspirin and loxoprofen induced gastric injury: a randomized, double-blinded, placebo controlled study[J]. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2010, 25(10): 1 631.
- [9] Disney BR, Watson RD, Blann AD, et al. Review article: proton pump inhibitors with clopidogrel-evidence for and against a clinically-important interaction [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 33(7): 758.
- [10] Kenngott S, Olze R, Kollmer M, et al. Clopidogrel and proton pump inhibitor (PPI) interaction: separate intake and a non-omeprazole PPI the solution[J]. *Eur J Med Res*, 2010, 15(5): 220.
- [11] Kasprzak M, Koziński M, Bielis L, et al. Pantoprazole may enhance antiplatelet effect of enteric-coated aspirin in patients with acute coronary syndrome[J]. *Cardiology Journal*, 2009, 16(6): 535.
- [12] Nema H, Kato M, Katsurada T, et al. Investigation of gastric and duodenal mucosal defects caused by low-dose aspirin in patients with ischemic heart disease[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2009, 43(2): 130.
- [13] Watanabe T, Sugimori S, Kameda N, et al. Small bowel injury by low-dose enteric-coated aspirin and treatment with misoprostol: a pilot study[J]. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2008, 6(11): 1 279.
- [14] Stefano F, Distrutti E. Cyclo-oxygenase (COX) inhibiting nitric oxide donating (CINODs) drugs: a review of their current status[J]. *Curr Top Med Chem*, 2007, 7(3): 277.
- [15] Wallace JL, Caliendo G, Santagada V, et al. Gastrointestinal safety and anti-inflammatory effects of a hydrogen sulfide-releasing diclofenac derivative in the rat[J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(1): 261.
- [16] Jones M, Inkiewicz I, Medina C, et al. Isosorbide-based aspirin prodrugs: integration of nitric oxide releasing groups[J]. *J Med Chem*, 2009, 52(21): 6 588.
- [17] Blackmore PF. Biphasic effects of nitric oxide on calcium influx in human platelets[J]. *Thrombosis Research*, 2011, 127(1): e8.
- [18] Chattopadhyay M, Velazquez CA, Pruski A, et al. Comparison between 3-Nitrooxyphenyl acetylsalicylate (NOA-SA) and O<sub>2</sub>- (acetylsalicyloxymethyl) -1- (pyrrolidin-1-yl) diazen-1-ium-1, 2-diolate (NONO-ASA) as safe anti-inflammatory, analgesic, antipyretic, antioxidant prodrugs[J]. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*[J]. 2010, 335(2): 443.
- [19] Gilmer JF, Moriarty LM, Clancy JM. Evaluation of nitrate-substituted pseudocholeline esters of aspirin as potential nitroaspirins[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 17(11): 3 217.
- [20] Hu R, Siu CW, Lau EO, et al. Impaired nitrate-mediated

# 药物预防骨科术后深静脉血栓的研究进展

戴滨\*(天津市天津医院药剂科,天津 300211)

中图分类号 R973\*.2;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)10-0938-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.10.29

**摘要** 目的:为骨科手术患者采用药物预防深静脉血栓提供参考。方法:查阅国内、外近年来的相关文献进行综述。结果与结论:选用疗效确切、出血风险小的抗凝药,注意血栓预防的开始时间和持续时间,制订合理的药物治疗方案是预防骨科手术患者深静脉血栓的关键。

**关键词** 骨科;围术期;静脉血栓;预防

骨科术后由于创伤、应激和制动等因素导致血流缓慢、血液淤滞,易发生深静脉血栓(DVT)。DVT是一种严重的骨科术后并发症,不仅会增加患者的经济负担、浪费大量的医疗资源,还可能因继发肺栓塞(PE)而导致患者死亡。因此,预防骨科术后DVT至关重要。现对其药物预防措施综述如下。

## 1 预防DVT的常用药物

### 1.1 作用于血小板的药物

阿司匹林或环氧化酶1抑制剂已被用于临床预防血栓<sup>[1]</sup>。小剂量阿司匹林(50~100 mg/d)对抑制血小板活性是有效的,此剂量明显小于抗炎所需的剂量。

美国的一项研究显示,使用小剂量阿司匹林预防低风险患者骨科术后血栓形成是安全和有效的。试验包括1 568例髌和膝置换患者<sup>[2]</sup>。目前不推荐阿司匹林单独用于骨科围术期DVT的预防,因为阿司匹林与其他药物相比效果不明显。然而,Berend KR等<sup>[3]</sup>和Donohe CL等<sup>[4]</sup>认为,阿司匹林合并物理方法预防致死性PE在一定条件下是有效的。

### 1.2 普通肝素(UFH)

UFH是不同分子量的混合物,分子质量在3 000~30 000之间,平均为15 000。UFH通过静脉和皮下给药都是有效的,而口服无效。与华法林相比,UFH起效快、半衰期短。UFH自1916年被McLean发现以来,一直用于抗凝。UFH可与抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)结合,进而灭活凝血酶,不仅可防止纤维生成,而且能抑制V因子和Ⅷ因子激活血栓形成。因此,UFH可起到抗凝和抗栓的作用。治疗程度可用活化部分凝血酶时间(APTT)来反映。由于UFH快速的血浆清除率,需要不断调整剂量而使APTT控制在正常对照组患者的1.2~1.5倍。

对于中、低风险患者,小剂量的UFH疗法可使DVT和PE发生率降低,但对于DVT和PE高风险患者则效果不佳。这些患者需要监测APTT,通过调整剂量以达到理想的效果。UFH

过量可用鱼精蛋白来逆转。每1 mg鱼精蛋白可中和约100 u的UFH。

UFH的缺点是药动力学参数不稳定,需要监测APTT来调整剂量。半衰期短、生物利用度低和口服药缺乏也是该药的不利因素。另外,有少数患者(2%~4%)对UFH引起的小血小板减少症(HIT)非常敏感。这是一种由抗体介导的不良反应,能导致动、静脉血栓。HIT常预示血小板突然下降50%以上。

### 1.3 低分子肝素(LMWH)

LMWH是通过采用各种生物和化学方法对UFH进行人工合成,保留了UFH独有的能与ATⅢ相结合的戊糖基。其平均分子质量为4 500,多糖侧链由UFH分子的18 u下降到13 u。其侧链长度下降而分子提高APTT的能力并未下降,与ATⅢ结合的能力也得到了保留。LMWH不需监测APTT或者国际标准化比值(INR),给药方便,可在门诊使用。

LMWH有更高的生物利用度(约90%,UFH仅为29%),半衰期也延长到了4 h(UFH为1 h)。LMWH的抗凝能力和抗栓活性均有所提高。在实验模型和动物研究中,LMWH造成的微循环出血也比UFH少,但人体试验还未进行。Meta分析显示,与小剂量UFH、调整剂量UFH和华法林等预防DVT方案相比,LMWH预防效果要好,且没有出血性并发症的增加<sup>[5-6]</sup>。LMWH可抑制血栓形成,但不影响血小板聚集和纤维蛋白原与血小板结合,故出血的可能性小。另外,由UFH引起的小血小板减少和骨质疏松、华法林引起的肝损伤和营养不良,LMWH都鲜有报道。

### 1.4 Xa因子抑制剂

近年研制的口服药利伐沙班(Rivaroxaban),是骨科术后的一种新型抗凝药。它是一种高选择性的Xa因子抑制剂,2011年7月被美国FDA批准用于全膝置换(TKR)和全髌置换(THR)术后预防DVT和PE。现已有大量的骨科术后使用利伐

dilatation could reflect nitrate tolerance in patients with coronary artery disease[J]. *Int J Cardiol*, 2007, 120(3): 351.

[21] Baan M, Sherding RG, Johnson SE. Effects of zinc-L-carnosine and vitamin E on aspirin-induced gastroduodenal injury in dogs[J]. *J Vet Intern Med*, 2011, 25(1): 39.

[22] Zhou Q, Zhou Y, Liu W. Low magnesium stimulated prostacyclin generation in cultured human endothelial

cells[J]. *Magnes Res*, 2008, 21(3): 177.

[23] Van Laecke S, Vanholder R. Magnesium and vascular dysfunction in malignant hypertension[J]. *Hypertension*, 2011, 58(2): e7.

[24] Lewis JR, Calver J, Zhu K, et al. Calcium supplementation and the risks of atherosclerotic vascular disease in older women: results of a 5-year RCT and a 4.5-year follow-up [J]. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2011, 26(1): 35.

\* 副主任药师, 硕士。研究方向: 临床药学。电话: 022-28322056。E-mail: daibincn@sina.com

(收稿日期: 2012-07-03 修回日期: 2012-08-29)