

心血管疾病与血栓

——基础与临床

XINXUEGUAN JIBING YU XUESHUAN

JICHU YU LINCHUANG

主编 马礼坤 刘欣 霍勇



APRINTIME

时代出版传媒股份有限公司
安徽科学技术出版社

心血管疾病与血栓

——基础与临床

主编 马礼坤 刘 欣 霍 勇

编者(按姓氏笔画排序)

马礼坤	孔祥勇	冯克福	刘 欣
华景胜	余 华	吴佳纬	汪安友
汪 麟	陈 珂	陈 莉	陈鸿武
何立峰	张晓红	范 彬	周俊岭
胡 昊	胡章乐	夏铭蔚	霍 勇



时代出版传媒股份有限公司
安徽科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

心血管疾病与血栓:基础与临床/马礼坤,刘欣,霍勇
主编. —合肥:安徽科学技术出版社,2014. 10
ISBN 978-7-5337-6452-4

I. ①心… II. ①马…②刘…③霍… III. ①心脏
血管疾病-防治②血栓栓塞-防治 IV. ①R54

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 220346 号

心血管疾病与血栓——基础与临床 主编 马礼坤 刘欣 霍勇

出版人:黄和平 选题策划:吴萍芝 责任编辑:吴萍芝
责任校对:盛东 责任印制:廖小青 封面设计:冯劲
出版发行:时代出版传媒股份有限公司 <http://www.press-mart.com>
安徽科学技术出版社 <http://www.ahstp.net>
(合肥市政务文化新区翡翠路 1118 号出版传媒广场,邮编:230071)
电话:(0551)63533323

印制:安徽新华印刷股份有限公司 电话:(0551)65859128
(如发现印装质量问题,影响阅读,请与印刷厂商联系调换)

开本:787×1092 1/16 印张:18 字数:461 千
版次:2014 年 10 月第 1 版 2014 年 10 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-5337-6452-4

定价:45.00 元

版权所有,侵权必究

Preface

Thrombosis is the basis for acute coronary syndrome and stroke, the two potentially fatal vascular events that account for one third of total mortality in man. Thrombosis is also responsible for many other life-threatening medical illnesses, such as thromboembolism during atrial fibrillation, deep vein thrombosis and pulmonary embolism, thrombotic prosthetic valves and thrombosis associated with systemic inflammatory diseases. An anonymous German quotation saying “man lives with atherosclerosis, dies with thrombosis” is scientifically accurate. Early in 1912, James Herrick predicted that coronary thrombosis was the cause of acute coronary syndrome. His prediction was verified more than seventy years later when thrombus was visualized at coronary angiography in living man suffering from acute myocardial infarction. Modern pharmacotherapy of acute coronary and cerebral vascular syndrome now focuses primarily on the reduction of thrombus burden. Novel better and more potent anti-platelet and ant-thrombotic drugs with rapid onset and offset efficacy coupled with the least bleeding risk has been the target of search and research by scientist and pharmaceutical companies alike. These efforts are as important as the quest for more effective invasive devices used in percutaneous vascular intervention to reduce ischemia and prevent thromboembolism.

Rapid advances in both anti-ischemic and anti-thrombotic therapies to treat acute vascular clinical syndromes have been achieved in recent years. Prof. Ma's monograph on this important topic is both comprehensive in coverage of the subject and timely in its publication. It is a most up-to-date and comprehensive textbook for practicing physicians who have to deal with vascular thrombosis that causes these life-threatening conditions on a daily basis. Percutaneous coronary, cerebral and other cardiovascular intervention is the greatest advance in modern medicine and has revolutionized the treatment of acute vascular syndrome. However, thrombosis is the nemesis of vascular intervention and the prevention and elimination of thrombus with the least bleeding risk remains challenging. This book will help its readers to understand the subject of thrombosis and associated vascular diseases better and to provide them with the best modern knowledge to perform the daily care of their patients with thrombotic cardiovascular syndromes in the most efficient and expert manner.

Prof. Yean L. Lim AM

Director, Raffles Heart Centre, Singapore

Professorial Fellow, University of Melbourne

Foundation Dean, Xiamen University Medical College



序 一

血栓形成是急性冠状动脉综合征和脑卒中这两种占人类全因性死亡 1/3 的常见致命性心血管事件的发病基础。血栓形成还与其他许多威胁生命的心血管疾病如房颤的血栓栓塞、深静脉血栓和肺栓塞、人工瓣膜或系统性炎症导致的血栓事件等有关。有一句不知名的德国引言说“人伴随着动脉粥样硬化而活,而死于血栓形成”是有科学道理的。早在 1912 年,James Herrick 就预言冠状动脉内血栓形成是导致急性冠状动脉综合征的原因。70 多年以后,其论断在活体的急性心肌梗死病人通过冠状动脉造影时见到的血栓得到证实。急性冠状动脉和脑血管综合征的当代药物治疗主要集中在减少血栓负荷。开发具备起效快、出血等副作用少的优点的新型抗血小板和抗凝药物是临床研究的主要方向,也是科学家和各大药厂追逐的目标。与此同时,研发更有效的用于在经皮血管介入治疗中减少缺血和预防血栓栓塞的介入装置同样具有重要意义。

近年来,在针对急性血管临床综合征治疗领域,无论是抗缺血还是抗血栓治疗方面都取得了很大进展。马教授的这部专著不仅涵盖了与血栓相关的一些主要心血管疾病,而且及时反映了这个重要课题领域的最新进展。本书对于临床上长期从事血管性血栓这种威胁人类生命的疾病诊治工作的人员是一本新的、翔实的参考书。经皮冠状动脉、脑血管以及其他血管的介入治疗是当代医学最重要的进展和急性血管综合征治疗领域的革命。然而血栓是血管介入治疗的克星,预防和减少血栓同时防止出血的危险是当前仍然面临的挑战。本书或许能帮助读者进一步了解血栓形成以及与之相关的血管疾病,增长相关领域的最新知识,为临床处理血栓性心血管综合征提供有效和合理的方法。



新加坡莱福士心脏中心主任
澳大利亚墨尔本大学教授
厦门大学医学院首任院长

序 二

心血管疾病是严重影响人类健康的常见病,尤其是近年来冠心病在我国的发生、发展明显增加,已成为重要的公共卫生问题。许多研究证据表明,包括急性冠状动脉综合征在内的许多心血管病的发生与血管内血栓形成和发展密切相关,有效防治血管内血栓能减少一些主要心血管病的发生并预防复发,甚至能改善其临床预后。尽管目前针对血栓防治出现了很多有效的药物和治疗方法,但血栓的长期防治依然是临床的热点问题,有效治疗血栓和预防血栓再发是改善心血管病预后的要点。我对以马礼坤教授、霍勇教授为首的冠心病及其介入治疗团队和血液科专家在极其繁忙的临床、科研工作之余,不断地总结临床诊治实践经验,结合大量有关文献深入研究并编撰此书甚感欣慰。

本书从理论到实践,系统阐述了血栓形成的各种机制、血栓与相关心血管疾病的因果关系以及防治对策,并结合相关指南和最新进展翔实地介绍了心血管疾病抗栓治疗的最新进展。全书内容深入浅出,必定成为临床相关专业人员有用的一本参考书。因此,本人乐意为序,并向广大读者推荐。

A handwritten signature in black ink, appearing to read '颜峻' (Yan Jun), written in a cursive style.

前言

心血管疾病是严重威胁人类健康的主要疾病,在我国随着人们生活水平的提高、生活方式的改变,心血管疾病的发病率和死亡率近年来呈逐年增高的趋势,心血管疾病的防治正面临着前所未有的压力。实际上,许多心血管病与血栓的关系密切,除房颤导致脑卒中、下肢深静脉血栓引起肺栓塞等临床广泛熟知的心血管病与血栓问题之外,随着基础和临床研究的深入,越来越多的证据显示包括急性冠状动脉综合征在内的许多心血管病的发生、发展与血栓的形成有关。尤其是近年来随着冠心病介入诊疗技术的开展,冠脉内支架的广泛使用,介入治疗围术期以及支架术后的长期抗栓一直是临床的热点问题。有效防治血栓能改善相应的心血管病预后和降低心血管病事件的再发生率。

早在 1899 年 Welch 就指出“血栓是活体心脏或血管内血液组成物形成的一种固态凝块或堵塞物”。血栓形成机制复杂,涉及体内由众多凝血因子或蛋白组成的凝血系统和血小板功能,以及许多诱导激活或抑制凝血的分子或物质。血栓形成不同于血液凝固,后者血液由液体变为固体是在循环系统之外进行的,生理状态下大多数属于保护性机制。而血栓是血液成分在流动的血液中,于血管或心脏内膜表面形成的凝块或沉淀物,其本身或者脱落后形成的栓子会造成动脉或静脉管腔堵塞,导致相应器官组织的血流减少或中断,引起血栓栓塞性疾病。人类对血栓防治的探索最早当追溯到 100 多年前阿司匹林的合成和问世,之后随着基础和临床研究的深入,许多有效的抗凝和抗血小板药物相继应用于临床不同病理情况下的血栓防治。近年来抗栓药物的研发取得了很大的进展,许多新型的抗凝、抗血小板以及溶栓药物研发,且在临床上开展了大量针对心血管疾病防治的随机对照试验,并取得了较好的疗效;与此同时,一些专门用于预防和治疗心血管系统血栓的器械如血栓抽吸导管和血栓抽吸碎裂装置、下腔静脉滤网、左心耳封堵器等的使用,为心血管病患者的血栓防治提供了许多新的药物和方法。

心血管疾病和血栓性疾病原本属于两个不同学科,各自对属于交叉学科的知识相对欠缺,而近年来临床心血管疾病的抗栓治疗领域进展很快,文献资料得到的信息不全面、不系统,缺乏归纳和总结。据调查,目前国内系统介绍心血管疾病与血栓最新进展的专著不多。本书从临床实用性出发,分别从血栓的基础知识、常见心血管疾病与血栓以及心血管疾病的抗栓治疗三大部分,系统地阐述了血栓参与一些主要心血管疾病的发病机制、临床经过和可能的结局,并结合相关领域的临床试验证据和最新的国内外指南,系统地介绍了心血管疾病抗栓治疗的策略和方法以及抗栓药物和器械的合理选择等。希望本书能成为从事心血管病内外科、血液科、介入科、老年科以及普内科专业的各级临床医生有用的参考书。

本书作者均是长期从事心血管疾病和血液病的临床一线医生和科研人员,在繁忙的日常工作的同时,阅读了大量的文献,力求用精炼的语言介绍相关领域的最新知识。但由于知识的局限性,以及写作能力有限,难免会存在错误和许多不足,恳请读者包涵和指正。



目 录

第一篇 血栓形成的基础知识	1
第二篇 常见心血管疾病与血栓	11
第一章 急性冠状动脉综合征与血栓	11
第一节 易损斑块与冠状动脉内血栓形成	11
第二节 急性非 ST 段抬高性冠状动脉综合征与血栓	24
第三节 急性 ST 段抬高性心肌梗死与血栓	32
第二章 原发性高血压与血栓	43
第一节 原发性高血压和血栓前状态	43
第二节 原发性高血压和动脉粥样硬化血栓形成	61
第三章 瓣膜性心脏病与血栓	74
第四章 心房颤动与血栓	89
第五章 感染性心内膜炎与血栓	100
第六章 心肌病与血栓	109
第一节 扩张型心肌病与血栓	109
第二节 其他类型心肌病与血栓	117
第七章 先天性心脏病与血栓	120
第一节 先天性心脏病与血栓概述	120
第二节 几种与血栓形成关系较大的常见先天性心脏病	123
第八章 肺栓塞与血栓	130
第九章 外周动脉病变与血栓	145
第一节 慢性外周动脉病变与血栓	145
第二节 急性外周动脉病变与血栓	151
第十章 深静脉血栓	154
第十一章 冠状动脉介入术中血栓	171
第十二章 冠状动脉介入术后血栓	179
第一节 冠状动脉介入术后支架内血栓	179
第二节 冠状动脉介入术后接受外科手术围术期抗栓治疗	187
第十三章 人工心脏瓣膜置换术后血栓	194
第十四章 冠状动脉搭桥术后血栓	204
第三篇 心血管疾病的抗栓治疗	213
第一章 抗血小板治疗	213

第二章 抗凝治疗·····	233
第一节 抗凝治疗的基本知识 ·····	233
第二节 抗凝药物及其使用 ·····	235
第三章 溶栓治疗·····	251
第一节 血栓溶解机制 ·····	251
第二节 溶栓药物·····	252
第三节 溶栓治疗的临床应用 ·····	258
第四章 血栓的介入治疗·····	264
第一节 冠状动脉血栓的介入治疗 ·····	264
第二节 静脉血栓栓塞性疾病的介入治疗 ·····	270

第一篇 血栓形成的基础知识

一、血栓形成的定义及分类

在活体的心脏或血管腔内,血液发生凝固或血液中的某些成分互相黏集,逐步形成固体质块的过程,称为血栓形成(thrombosis),在这个过程中所形成的固体质块被称为血栓。血栓是一种非均质性结构的固态物体,由于参与血栓形成的成分不同,所以产生不同类型的血栓。具体形成的血栓可以分为:

(1) 血小板血栓:血小板血栓主要由血小板组成,在栓子中可见大量的血小板聚集体,其间有少量的纤维蛋白形成网状,血小板与纤维蛋白交织在一起,在聚集体周围的血小板发生释放和颗粒丢失较聚集体中央部位的血小板为明显。血小板血栓通常见于微血管内。

(2) 白色血栓:此类血栓内富含血小板、白细胞、纤维蛋白及少量红细胞,外观呈灰白色。栓子表面粗糙、卷曲、有条纹。这类血栓常与血管壁创伤有关,故呈现为附壁血栓,多见于动脉内。在血栓中,可以见到成层的血小板、白细胞和纤维蛋白,这可能是血栓形成时流场变化的反映。

(3) 红色血栓:血栓外观呈暗红色,质地均匀、富有弹性。血栓的主要成分为红细胞、白细胞、纤维蛋白及少量的血小板,多见于血流淤滞的静脉。血栓与管壁黏附较疏松,易脱落而造成远端血管的血栓栓塞症。

(4) 混合血栓:混合血栓在结构上可分成头、体、尾三部分,头部由白色血栓组成,体部由红色血栓与白色血栓组成,尾部由红色血栓组成,血栓头部常黏附在血管壁,形成附壁血栓。

(5) 微血栓:由纤维蛋白及其单体构成,内含不同数量的白细胞和血小板,或少量的红细胞。外观透明,故又称透明微血栓。此类血栓出现在前毛细血管、小动脉及小静脉处,在DIC或休克时可见此类血栓。

(6) 感染性血栓:血栓由细菌和中性粒细胞残体构成,栓子外观呈现绿色或灰黄色。血栓可由于菌血症、血管壁的炎症或细菌所致的管壁损伤而使血管内皮抗栓能力下降所致。

血栓形成虽可以发生在体内任何部位血管,但发生部位在静脉与动脉相比,则静脉血栓较动脉血栓多见,二者比例约为4:1。

二、血栓形成的主要相关因素

(一) 血管因素与血栓形成

血管壁的管腔表面由内皮细胞覆盖,而内皮细胞调节着止血与血栓形成的平衡,其正常的生理功能是防止血栓形成,维持血液在血管内的正常流动;而在止血过程中,血管壁的促凝机制参与了止血过程,有利于止血栓子的形成。

1. 引起血管损伤的原因

(1) 机械因素:包括血液流动产生的切变应力、血管内压力以及机械性创伤。切变应力

高于 40 Pa (400 dyn/cm²) 可损伤内皮细胞功能, 或内皮细胞脱落, 在管腔狭窄达 80% 时, 壁切变率可增高 1 至 2 个数量级。管腔内压力增高见于高血压、肺动脉高压。内皮细胞在高压作用下发生细胞外形变长、簇集及细胞内骨架重新排列现象。

(2) 感染因素: 细菌和病毒感染可导致血管炎症, 内毒素使内皮细胞释放组织因子 (TF), 纤溶酶原激活剂抑制物 (PAI) 和内皮素增高, 而一氧化氮 (NO) 形成减少, 促进凝血。

(3) 化学物和代谢产物: 乙醇、一氧化碳、尼古丁能直接损伤内皮细胞。糖尿病时, 血管发生退行性病变, 胰岛素刺激 PAI-1 合成过多, 葡萄糖使凝血因子基因表达增多, 同型半胱氨酸损伤血管内皮细胞, 动脉粥样斑块粗糙表面起到促凝、产生高切变应力及血管痉挛作用, 有利于血栓形成。

(4) 免疫因素: 微生物、异体蛋白、药物、各种修饰的 LDL (例如糖化 LDL, 氧化 LDL, 糖-氧化 LDL), 含有免疫复合物的脂蛋白 LDL-IC。

2. 血管壁在血栓形成中的作用

正常的血管内皮细胞具有抗栓特性, 它通过表面负电荷, 释放各种物质, 如 ATP 酶、ADP 酶、t-PA、凝血酶调节蛋白 (TM)、组织因子途径抑制物 (TFPI)、PGI₂ 等, 防止了血小板黏附、聚集, 促进纤维蛋白溶解, 抑制血液凝固过程, 增强抗凝作用而达到保持血液流动性、防止血栓形成的作用。当内皮细胞受损、脱落而导致内皮下组织暴露, 或各种先天性疾病中的内皮细胞功能缺陷时, 血管壁丧失了这些抗栓作用, 同时血管壁中存在的潜在促血栓形成机制, 例如血管性血友病因子 (vWF)、TF 等, 产生了有利于血栓形成的变化。血管壁促血栓形成的机制主要如下:

(1) 促进血小板黏附与聚集: 正常内皮细胞脱落后, 内皮下组织暴露于血液中, 血小板黏附是导致血栓形成的最早反应之一, 血小板能迅速黏附于内皮下组织。其反应时间按创伤血管处流经血小板的速度与管壁厚度的理论计算约为 2 ms。血小板黏附在内皮下的成分包括胶原、层黏蛋白、微纤维以及 vWF。内皮细胞是血浆 vWF 的主要来源之一, 它支持血小板与胶原的黏附作用, 以及高切变应力下的血小板聚集作用, 由 vWF 介导的血小板聚集可发生在动脉狭窄部位的高切变应力的流场中, 这种血小板聚集集中血小板膜糖蛋白 GPI b-IX-V 与 GPII b/IIIa 同时参与。内皮细胞分泌在基底膜中的 vWF 是一种大分子量的 vWF 多聚体 (UL-vWF), 血小板能直接黏附于这种异常巨大的 vWF 分子。这种蛋白分子与 GPI b-IX-V 有较高的亲和性。研究表明, UL-vWF 在血栓性血小板减少性紫癜的发病中也是一种重要诱因。在正常情况下, 血浆中的 UL-vWF 被 vWF 裂解蛋白酶 (vWF-cleaving protease, ADAMTS13) 降解成小分子 vWF, 而避免了血栓形成; 一旦 ADAMTS13 酶活性严重缺乏, 可以导致广泛性微血管血栓形成, 临床成为血栓性血小板减少性紫癜。(图 1)

(2) 血管收缩与痉挛: 内皮细胞能分泌具有强烈缩血管作用的内皮素, 能引起动脉、静脉血管收缩。内皮素的缩血管作用较血管紧张素强 10 倍, 且作用持久, 在急性心肌梗死、高血压、急性肾衰竭及内毒素性休克时, 血浆内皮素-1 浓度明显升高。内皮素的作用机制是活化钠通道而增加细胞外钙的流入和动员肌浆网的钙释放, 导致细胞质内钙离子浓度升高, 引起血管强烈收缩。另一种血管收缩剂为血小板活化因子 (PAF), 是内皮细胞损伤时的一种释放产物, 这种物质也是血小板聚集诱导剂, 能促使血小板在局部损伤处发生聚集。另外, 血管内皮细胞分泌 PGI₂ 及内皮衍生松弛因子, 在内皮细胞受损时其释放量也下降, 从而失去调节正常血管舒张的功能。PGI₂ 通过扩张血管及抑制血小板聚集发挥抗栓作用,

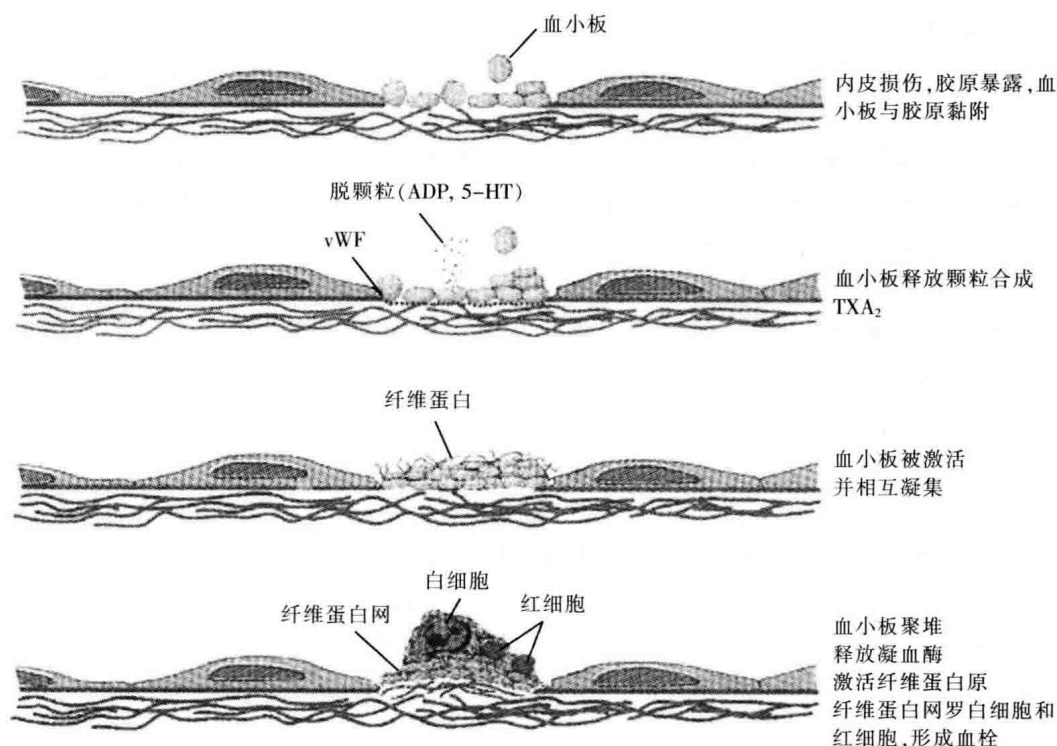


图1 内皮损伤、血小板聚集形成血栓示意图

2 nmol/L浓度的 PGI_2 即能抑制血小板聚集、释放及外形改变,其抑制作用是通过刺激腺苷环化酶,使血小板 cAMP 浓度升高,降低细胞质 Ca^{2+} 浓度。动脉血管壁合成 PGI_2 的能力大于静脉,而静脉又大于毛细血管,血管壁的内层大于中层,后者又大于外层,上肢血管大于下肢血管,这些差异也许与不同部位血栓形成的发生率不同有关。

(3) 纤溶活性:内皮细胞合成和分泌两种重要的生理性纤溶酶原活化剂,即组织型纤溶酶原活化剂(t-PA)和尿激酶型纤溶酶原活化剂(u-PA),以清除正常血液循环中形成的少量纤维蛋白,是体内重要的纤溶系统。内皮细胞释放的 t-PA 约 95%被过量的 PAI 快速结合而失去活性,t-PA 与 PAI 以 1:1 结合,在失去其活性时,也同时失去与纤维蛋白结合的能力。其原因是 t-PA 与 PAI-1 结合区正好与纤维蛋白结合区均在 K2 结构区有关。许多因子可以在基因转录水平刺激内皮细胞合成 PAI-1,例如 IL-1、肿瘤坏死因子(TNF)、凝血酶、内毒素、脂蛋白 a、糖皮质激素等。而胰岛素和胰岛素生长因子则是通过基因转录后调节促进 PAI-1 生成。在血栓性疾病中,譬如在糖尿病患者中,患者血浆的 t-PA 活性下降,可能与 PAI-1 增高有关。患者易发生血栓形成是与胰岛素刺激内皮细胞增加 PAI-1 合成与释放有关。由于 PAI-1 合成与释放过多的先天性疾病中伴发血栓形成,表明 PAI-1 的水平升高是导致血栓形成的一个发病机制。t-PA 与 u-PA 可使血浆纤溶酶原转变为纤溶酶,使纤维蛋白(原)溶解,u-PA 与纤维蛋白分子的亲和力低于 t-PA,因此其特异性也低于 t-PA。在纤维蛋白形成时,t-PA 与纤溶酶原均被结合在纤维蛋白上,t-PA 激活纤溶酶原在纤维蛋白表面上进行,产生局部的溶栓作用,使纤溶作用局限化。活化剂的合成与释放受许多生理因素影响,在病理状态下也发生改变。在昼夜的 t-PA 与 PAI 测定中,晨间 t-PA 最低、PAI 最高,这与晨间心肌梗死发生率较高是一致的。t-PA 活性也存在着随着年龄增长

而下降,吸烟、肥胖及糖尿病、心脑血管疾病中也报道 t-PA 释放减少。

(4) 血管壁的促凝作用:正常血管壁参与止血作用是与其促凝作用有关,在病理状态下,这种作用则成为促成血栓形成的一个因素。它包括:

① 内皮细胞在受凝血酶、内毒素刺激后,细胞表面能表达 TF,这种因子参与 FⅦ的相互作用,导致 FX 活化,始动凝血过程。体外研究证明了血管紧张素Ⅱ、凝血酶、TNF- α 、IL-1b 等刺激因子均可导致内皮细胞生成 TF 表达显著升高。

② 内皮细胞具有结合 FⅨa 的功能,在 FⅦ存在下促使 FX 活化,后者与 FV a、Ca²⁺ 构成凝血酶原酶,促进凝血过程。

③ 内皮细胞表面含有激活 FⅪ的功能,促使 FⅪ活化。

(二) 血细胞与血栓形成

1. 血小板

血小板在止血与血栓形成中,通过下面两种机制发挥作用:

① 血小板是栓子中的主要组成成分,特别是在动脉血栓形成中,以及在微小血管的止血栓子形成中。

② 通过它的促栓作用及释放产物,有利于血小板聚集、栓子形成,刺激白细胞以及损伤内皮细胞,促进血液凝固,有利于血栓形成。在动脉血栓形成过程中,血小板黏附于受损血管部位,通过血小板 GP I b-Ⅸ与 vWF、纤维连接蛋白(FN)等黏附蛋白相互作用。黏附在内皮下的血小板启动了血小板的活化过程,释放 ADP、5-羟色胺(5-HT),形成花生四烯酸代谢中的重要产物血栓素 A₂(TXA₂),为血小板膜表面凝血反应的进行提供场所,从而使凝血酶迅速形成。活化血小板胞质中的钙离子浓度升高后,血小板即具有促凝作用。在血栓性疾病中,血小板活化与血栓形成存在密切关系。如在冠心病中,血小板外形变化为刺激型(血小板伪足形成)增多,血小板黏附性和血小板对各种聚集诱导剂(ADP、肾上腺素、胶原或花生四烯酸)的聚集反应增强,血浆中血小板释放产物浓度增高,血小板 a 颗粒膜蛋白(P-选择素)在血小板表面及血浆中浓度增强,表明血小板活化是血栓形成的重要病理机制之一。

2. 白细胞

近年来的流行病学调查资料显示,白细胞数与心血管病存在一定关系。心肌梗死后白细胞在正常范围内的增加预示再次发生梗死的指标,并与猝死相关。一些研究显示白细胞计数在预测心肌梗死上是一项类似血压、血清胆固醇一样有价值的指标,是独立危险因子。白细胞的黏附作用在动脉粥样硬化的各个阶段均起到重要作用,白细胞对血管内皮损伤的第一步是它黏附于血管内皮细胞的增加。这种黏附作用的增加可招募更多的细胞参与,单核细胞可能是最主要的细胞,它表面的黏附受体 CD11/CD18 复合体可受白三烯 B₄、胶原、5-HT、肾上腺素、激肽、TNF 等物质刺激而在数分钟内上调,从而增加其在内皮细胞表面黏附。有人认为这些因子改变 CD11/CD18 的分子构型而增强单核细胞黏附性。活化和黏附在血管表面的单核细胞释放反应性超氧代谢物。活化的单核细胞可释放出多种细胞因子,包括 IL-1、TNF、蛋白水解酶、阳离子蛋白原、胶原酶,损伤内皮细胞,损伤血管扩张功能,并使血小板与中性粒细胞黏附、聚集及激活。

例如在急性白血病中,尤其是急性早幼粒细胞白血病存在着严重的出、凝血功能紊乱,易并发 DIC。在早年的研究中,已认识到并发 DIC 的原因在于白血病细胞释放促凝物质。

白血病细胞的促凝物质可以分成两类：一类通过外源性凝血途径，另一类通过内源性凝血途径，这两类促凝物均是通过激活 FⅩ 起促凝作用。近年来的研究表明，单核细胞也参与凝血反应。在静息状态下，单核细胞不显示凝血活性，但在受到诸如内毒素、TNF 和 IL-1 等介质，以及受活化的血小板作用时，单核细胞表面可表达 TF，始动外源性凝血途径。此外，活化的单核细胞尚能分泌其他许多生物活性物质，包括 FV、FⅦ、FⅨ 和 FⅩ，在 DIC、急性心肌梗死的发病中具有重要意义。

3. 红细胞

在心肌梗死、华氏巨球蛋白血症、肿瘤等疾病中可见巨大的成堆红细胞聚集体，它们在微循环中起到类似血小板聚集体的作用，影响微循环的正常血液灌注。全血黏度主要取决于红细胞。红细胞数量的增高以及可变形能力的下降均可使全血黏度增高，这些疾病包括：真性红细胞增多症、镰状细胞贫血、遗传性球形红细胞增多症、异常血红蛋白病等遗传性疾病；以及各种血栓性疾病，例如缺血性心脏病中全血黏度和血细胞比容升高与疾病的发病过程有密切关系；在脑梗死中，全血黏度增高与红细胞可变形能力下降相关，血细胞比容大于 50% 者的死亡率增加；在雷诺病中，全血黏度增高与红细胞聚集性增高相平行，本病的红细胞在低切变率下易形成缟钱状聚集体，影响微循环灌注；在糖尿病中，红细胞膜上胆固醇和磷脂含量增高，使红细胞膜的“硬度”增高。研究表明，红细胞黏附聚集是血栓形成的一种高风险因素，但在不同的疾病当中，红细胞的黏附可能有不同的黏附分子介导。

另外，红细胞可以促进血小板黏附和聚集，有利于止血和血栓形成，其促进作用通过下述机制：

① 物理作用：即红细胞与血小板的碰撞，加强了血小板向血管壁的输送速度与频率，红细胞数量增多，可变形能力下降时，这种作用就越大。

② 化学作用：即红细胞释放 ADP 引起血小板聚集，这种机制主要是在高切应力下发挥作用。最近有人提出，红细胞释放的少量血红蛋白通过自由基的形成而诱导血小板聚集。

（三）凝血及抗凝系统与血栓形成

1. 凝血系统

（1）纤维蛋白原：血栓性疾病中存在着纤维蛋白原浓度增高。已发现高血压、动脉粥样硬化、缺血性心脏病等的发病与纤维蛋白原增高之间存在密切关系。纤维蛋白原浓度增高有利于血栓形成的机制，包括增高血浆和全血黏度、改变血液流动及增高对血管内皮的切变应力，与 LDL 结合有利于动脉粥样硬化，是凝血酶的底物和血小板聚集的基本成分，为内皮细胞、成纤维细胞、平滑肌细胞等的趋化成分。另外，纤维蛋白原功能缺陷可以引起异常纤维蛋白原血症，主要包括下列四种情况：纤维蛋白肽链释放异常、纤维蛋白单体聚合或 FⅧa 介导的交联异常、对纤溶酶降解交联的纤维蛋白作用不敏感、与纤溶酶原结合能力降低。其中以纤维蛋白单体聚合功能异常和对纤溶酶降解作用不敏感的功能缺陷最为多见。

（2）FⅧ：血浆 FⅧ 因子水平增高是血栓形成的一个危险因子，危险程度与 FⅧ 水平呈正相关。将 FⅧ 水平低于 1 000 U/L 组与高于 1 500 U/L 组相比较时，后一组的血栓形成危险较前一组增高 6 倍。若以 1 500 U/L 为分组线作比较时，高于 1 500 U/L 的危险增高 2.7 倍。在设立 FⅧ：C 高于 150% 作为临界值时，高于临界值的健康人仅为 10%，而高于临界值的 DVT 患者则占 25%，明显地高于健康人。FⅧ 升高以及导致血栓形成的确切机制目前

仍不清楚,可能与凝血酶原形成增多有关。

(3) 凝血酶原:凝血酶原基因 G20 210A 突变为静脉血栓形成的一个危险因子,突变者血栓形成危险增高 5 倍,G20 210A 突变与急性心肌梗死也相关。本症为常染色体显性遗传,G20 210A 也存在着种族和地域分布上的差异,在白色人种中较高(6%),南欧较北欧高,而亚洲与非洲地区十分少见。

2. 抗凝系统

(1) 抗凝血因子缺陷:在正常人群中,抗凝血酶(AT)缺陷症的发病率达 1/5000,大多数患者在 35 岁前发生血栓栓塞症。由于血浆中 AT 浓度或活性降低,导致血液凝固性升高,是导致血栓形成的原因。遗传性抗凝血酶缺陷症非常罕见,而获得性抗凝血酶缺乏症可由下列三种原因引起:

① AT 合成减少:主要见于各种肝脏疾病(肝炎、肝硬化)、口服避孕药、接受 L-天冬酰胺酶治疗、服用左旋咪唑等。

② AT 丢失过多:主要见于消化道疾病和肾病,其原因是消化道疾病时不能吸收蛋白质之故;以及在肾脏疾病时,AT 从尿中大量丢失。

③ AT 消耗过多:见于肝素治疗和 DIC 患者。另外,其他抗凝因子如肝素辅因子 II、蛋白 C、蛋白 S 缺乏症以及 FV Leiden 突变均与静脉血栓的形成密切相关。

(2) 抗磷脂抗体:抗磷脂抗体包括狼疮抗凝物质(LA)及抗心磷脂抗体(ACA)两类。这两种抗体均能引起血栓形成、血小板减少以及致命性多脏器衰竭,故而成为系统性抗磷脂抗体综合征。这两种抗磷脂抗体在导致血栓形成的临床表现、发病机制、实验室检测所见以及治疗方面存在着许多不同之处。在临床上主要表现为血栓形成、血小板减少、反复流产、肾脏损伤、神经系统及皮肤疾患。但两种抗体在临床上的表现也各有其特点:ACA 常伴动脉和静脉血栓形成,包括 DVT、肺栓塞、冠状动脉、脑血管、视网膜血栓形成;而 LA 主要表现为静脉血栓,动脉血栓较为少见,两者发病率比例为(5~6):1。ACA 与冠心病存在密切关系,约有 33% 冠状动脉旁路移植物的迟发性血栓形成与 ACA 有关,患者 ACA 高于正常人均值的 2 个标准差,在 20% 年龄 < 45 岁的急性心肌梗死存活者中有 61% 发生迟发性血栓形成。

(3) 高同型半胱氨酸血症:同型半胱氨酸为甲硫氨酸转变为半胱氨酸过程中的中间代谢产物。血浆同型半胱氨酸水平增高与血栓形成危险增高相关,在整个血栓事件中 5%~10% 与高同型半胱氨酸血症有关,包括闭塞性周围动脉疾病、急性心肌梗死、脑梗死等。高同型半胱氨酸血症的致血栓机制与内皮中毒、动脉粥样硬化、激活血小板、形成促血栓的内皮微环境有关。

(四) 纤溶系统与血栓形成

纤溶系统的主要成分是纤溶酶原、t-PA、u-PA、a₂-纤溶酶抑制物,以及各种纤溶系统的抑制物,包括纤溶酶原激活剂抑制物(如 PAI-1、PAI-2)、富组氨酸糖蛋白(HRG)、u-PA 受体和凝血酶激活纤溶抑制物(TAFI)。血栓形成也与上述成分在遗传性或获得性异常有关。其中 PAI-1 升高在深静脉血栓(DVT)和冠心病中的意义已作了临床评估。在 DVT 方面,已发现髋关节置换术前后的 PAI-1 水平与 DVT 明显相关,但在腹部手术或原因不明的 DVT 中,与 PAI-1 增高并无相关性。但在冠心病中,已证实常伴有 PAI-1 活性增

高,这种升高可能是一个病理反应,是否是危险因子尚未确定。譬如在冠状动脉造影后并发再狭窄的研究中,术前两组血浆 PAI-1 水平无差异,术后发生再狭窄组的 PAI-1 水平增高,而未发生再狭窄组的 PAI-1 水平不增高。有人认为,PAI-1 抗原增高与心肌梗死发病增高相关,在研究血浆 PAI-1 水平与血管壁损伤严重程度时,冠状动脉狭窄者的 PAI-1 高于不狭窄者;在糖尿病患者中,降血糖药物同时可使 PAI-1 降低。现已发现胰岛素能刺激动脉而不是静脉的内皮细胞生成 PAI-1,胰岛素也可使肝细胞系 HepG2 细胞的 PAI-1 mRNA 表达增加,表明 PAI 过多在许多血栓性疾病中是血栓形成的一个重要发病机制。

(五) 血浆脂蛋白与血栓形成

含有脂质的表面提供了促凝和抗凝的酶、辅因子或底物组装的场所,以表达它们的活性,血浆中的脂质和脂蛋白可以有促凝和抗凝作用。促凝的脂质和脂蛋白包括血浆中富含甘油三酯的颗粒、氧化低密度脂蛋白(oxLDL),它们可以加速凝血酶原、FX 和 FVII 活化;抗凝的脂质和脂蛋白包括磷脂酰乙醇胺、心磷脂、天然鞘脂糖、葡萄糖(脂)酰鞘氨酸和高密度脂蛋白(HDL);但当上述脂质或脂蛋白在血浆中发生浓度改变时,则可以降低其抗凝作用,而与血栓形成相关,或成为血栓形成的一个危险因子。血浆脂质和脂蛋白异常与高凝状态和血栓形成之间存在联系:在高脂血症中,由于脂蛋白酯酶作用于甘油三酯颗粒释放出的游离脂肪酸具有强大的负电荷表面,致使 FXII 活化,随之使 FVII 活化为 FVIIa。但血脂与血栓性疾病的关系在统计学上未能确定。

他汀类降脂药降低了高脂血症患者的血栓形成危险,他汀类药物的一些主要作用为:

- (1) 降脂作用,使胆固醇、甘油三酯和 LDL 降低,而使 HDL 升高。
- (2) 抗炎作用,降低 C 反应蛋白;抗氧化作用。
- (3) 改善内皮细胞功能,抑制内皮细胞凋亡,增强内皮细胞一氧化氮合成酶的功能。
- (4) 促进一氧化氮生成。
- (5) 促进血管新生。
- (6) 降低血小板活化。
- (7) 改变动脉斑块成分,刺激新骨沉积和成骨细胞增生,降低骨折危险。
- (8) 调节免疫反应,减缓动脉粥样硬化进展。
- (9) 降低脑卒中和短暂性脑缺血发作(TIA)的发生概率。

(六) 感染因素与血栓形成

动脉血栓形成主要基于动脉粥样硬化的存在。在动脉粥样硬化发生和发展过程中,血管壁的损伤、血小板活化、抗凝能力低下、凝血系统的活化、纤溶活性降低、血脂及血液黏稠度增高和血流动力学的改变等因素均可促成血栓形成。近年来,人们发现感染因素与动脉粥样硬化及动脉血栓形成也密切相关。主要的感染病原体为肺炎衣原体、巨细胞病毒及幽门螺杆菌,其他的感染病原体如单纯疱疹病毒 1 型和 2 型等。支持这些感染病原体与疾病相关的证据基本上是通过以下三个方面的证据:

(1) 在动脉斑块中检出病原体。

(2) 血清流行病学证明病原体的相应抗体滴度,在经血管造影时证实动脉硬化患者中升高。

(3) 动物实验中发现接种病原体的动物主动脉发生病变。

(七) 血液流变学的改变与血栓形成

血液流变学主要研究包括血液黏度及血液流动的生物学意义。黏度是液体流动时由于邻近两层平行流体层互相位移时的摩擦力而产生的阻力,但在静止状态下的液体不显示出黏性。在牛顿液体流动时,黏度计算公式为:黏度=切(变)应力/切变率。在牛顿液体中,黏度不随切变率改变而改变,如血浆和血清;非牛顿液体流动时的黏度随切变率改变而变化,如全血,此时黏度在切变率增高时反而降低,在低切变率时尤为明显。切变率以速度梯度倒数表示,反映流动速度的变化;切变应力在牛顿液体中是指单位面积上作用于物体表面的力。

1. 血液的黏度

血浆黏度主要受血浆大分子量蛋白质的影响,全血黏度主要受血细胞及血浆蛋白质的影响。在许多疾病中,存在使血浆或全血黏度增高的因素,在巨球蛋白血症、多发性骨髓瘤、先天性纤维蛋白原血症、高黏滞综合征中,球蛋白、纤维蛋白原等含量增高。纤维蛋白原分子呈不对称状,对黏度增高影响最大,也是红细胞聚集中的桥梁分子。红细胞数量增高见于原发性或继发性红细胞增多症、肺源性心脏病、白细胞增多的白血病、烧伤、重度脱水者等。红细胞外形、膜结构及变形性改变见于各种遗传性红细胞疾病,如镰状细胞贫血、遗传性球形细胞增多症、异常血红蛋白血症等。有些疾病导致的全血黏度增高是多因素的,如冠心病、脑梗死、高血压、动脉粥样硬化、外周动脉疾病、糖尿病、肿瘤、高脂血症等。在糖尿病时全血黏度增高主要是纤维蛋白原和球蛋白增高,但红细胞变形能力也下降;在高脂血症时主要为血脂增高,在脑梗死时为红细胞聚集增高及变形性下降。血液黏度增高时,血液流量减少,不利于灌流,造成组织缺血,有利于静脉血栓形成。

2. 血液的流动

在体内,血管狭窄、弯曲、分叉或动脉粥样硬化斑块处常易形成涡流,是血栓形成的好发部位。形成涡流原因是由于血流通过狭窄部位时产生高切变应力,流经狭窄部位后管腔急剧扩大,切变应力急剧下降,导致了狭窄后方出现涡流。血细胞从涡流边缘移向中心,在涡流中细胞有较长的停滞时间、较高的碰撞频率、较高的浓度,而且处于较低的切变应力。因此在狭窄部位经受较高切变应力作用的血小板易发生聚集,并在狭窄后方黏着于管壁处。且血小板在切变应力作用下易发生聚集和释放,高切变应力下引起的血小板聚集是依赖于血小板膜 GP I b-IX、GP II b-III a 和 vWF。阿司匹林不能抑制高切变应力诱导的血小板聚集,而能使 cAMP 升高的药物则可阻断高切变应力诱导的血小板聚集,表明高切变应力诱导的血小板聚集是通过 cAMP 途径。另外,血管内皮细胞合成与释放 t-PA、PGI₂、一氧化氮、PDGF 等物质亦受到血液流动状态的调节。在冠心病及脑梗死的病人中已证明血栓形成与形成血管狭窄的病变有关,管腔的狭窄可致使管壁承受的切变率成倍增高,从而使血小板在管壁表面的沉着显著增加。