

弥漫性血管内凝血

谢启峻 田 隽

山西省雁北地区科技情报研究所

一九八二年八月

前 言

近些年来，由于血液动力学、凝血生理与病理生理学以及微循环学说的发展，逐步认识到弥漫性血管内凝血是多种因素引起的经常遇到的一种危重的综合征。七十年代初期，国内许多医学期刊陆续介绍了有关资料，成为医务界广为关注的一个问题。但是，类同资料的单行本专著尚属少见，十分不便于临床参考应用。

本稿初成于七六年，编写过程中力求通俗易懂，深入浅出，结合实际，适用于基层，曾进行过多次讲座和修改。在实际工作中，颇感基层医疗单位尚有普及必要。由于我们业务水平所限，收集资料不够充分，谬误之处在所难免，欢迎斧正。

编 者

82年 8 月

目 录

第 一 部 分

弥 漫 性 血 管 内 凝 血

血液凝固的物质基础·····	(1)
止血、凝血与抗凝血系统·····	(4)
纤维蛋白溶解系统·····	(10)
凝血与纤溶的关系·····	(11)
弥漫性血管内凝血的病因与机理·····	(13)
临床表现·····	(18)
实验室检查·····	(24)
诊 断·····	(28)
鉴别诊断·····	(31)
治 疗·····	(34)
预 后·····	(46)
预 防·····	(48)

第 二 部 分

中 医 对 弥 漫 性 血 管 内 凝 血 的 认 识

血与气精津液神的关系·····	(49)
出血的病因·····	(50)
伴出血的疾病及其治疗·····	(51)

第一部分

弥漫性血管内凝血

(Disseminated Intravascular Coagulation, D.I.C)

大同医专内科教研组

谢启峻

弥漫性血管内凝血(简称D.I.C)同义名称甚多,如消耗性凝血病(Consumption Coagulopathy)、去纤维蛋白综合征(Defibrination Syndrome)、血管内凝血及纤维蛋白溶解综合征(Intravascular Coagulation and Fibrinolysis Syndrome, I.C.F)、无纤维蛋白血症(Afibrinogenemia)及低纤维蛋白血症(Hypofibrinogenemia)等。它是多种病因引起的复杂的凝血系统与纤溶系统的病理变化。即该病因使体内凝血系统被激,血液首先处于“高凝状态”,导致周身的毛细血管、微静脉内形成广泛的微小血栓(纤维蛋白沉着、血小板凝聚)。与此同时纤维蛋白溶解系统也被激活,溶去微小血栓。如不及时除去病因,使凝血与纤溶反复进行,从而消耗了大量的凝血因子和血小板,转而又使血液处于“低凝状态”。在临床上产生休克、出血、栓塞、溶血等一系列表现。

血液凝固的物质基础

血液凝固主要的物质基础是血液的凝血因子、磷脂以及

内源性或外源性凝血系统的启动因素。这是一种多因素的复杂的生理反应，正是这些凝血物质才保证了凝血机制的完成。故首先叙述之。

一、凝血因子

凝血因子是指直接参与血液凝固的物质。随着生物化学实验方法的进步，这些物质得到精制和提纯。就其本质来说除第Ⅳ因子（钙离子）外，其它都是单纯蛋白质或结合蛋白质。随着研究的进展，新的凝血因子不断地被发现，迄今共有13种（其中第Ⅵ因子是第Ⅴ因子的中间产物已被取消）命名颇混乱。为此，1959年国际凝血因子命名委员会规定依凝血因子发现的先后次序，统一按罗马数字表示。现将其目前12种凝血因子的同义语及特性列表说明（图表1）。

血液凝固的酶和基

凝血因子	同 义 名	化学本质	血浆浓度 (mg%)	在凝血中的作用
I	纤维蛋白原	球蛋白	200~400	形成凝胶(纤维蛋白)
II	凝血酶原	糖蛋白	10~15	形成凝血酶
III	组织凝血活素	脂蛋白		参与外源性凝血酶原激活物形成
IV	钙离子	Ca ⁺⁺		参与凝血全过程
V	血浆加速球蛋白(易变因子、前加速素)	球蛋白	5~10	参与内或外源性凝血系统
VI	血浆凝血酶原转变加速素(稳定因子)	球蛋白	0.4~0.7	参与外源性凝血系统
VII	抗甲种血友病球蛋白	球蛋白	15~20	参与内源性凝血酶原激活物形成
IX	抗乙种血友病球蛋白(血浆凝血活素成份)	球蛋白	3~5	同VII
X	Stuart-prower因子(斯多特—拍劳因子)	球蛋白	5~10	同V
XI	抗丙种血友病球蛋白(血浆凝血活素前质)	球蛋白	0.5~0.9	同VII
XII	接触因子	球蛋白	0.1~0.5	启动内源性凝血系统
XIII	纤维蛋白稳定因子	球蛋白	1~2	促使不溶性纤维蛋白形成

图表1、凝血因子的同义名和特性

二、磷 脂

血液中的磷脂主要来自血小板膜上的脂蛋白,又叫血小板

第三因子，呈胶粒样。含有大量的胆胺磷脂和丝氨酸磷脂。在Ⅻa生成后直到凝血酶生成为止的一系列酶触反应均在磷脂表面进行。此外，红细胞素也具有磷脂作用，且较之作用强。

三、启动因素

血管损伤后其胶原纤维暴露出来并与Ⅻ因子接触，形成Ⅻa，后者启动内源性凝血系统。此外，由于组织损伤，组织释放组织凝血活素启动外源性凝血系统。只有内源性或外源性凝血系统被启动，一系列的凝血因子连续被激活，才能形成凝血酶原激活物。此凝血酶原激活物促使凝血酶原转变为凝血酶，后者使纤维蛋白原转变为纤维蛋白，血液成为固态。这就是血液凝固的现代概念。

止血、凝血与抗凝血系统

一、止血与凝血

当血管破损时，血液外溢而出血。机体通过血管壁、血小板和血浆的凝血因子等三个因素协同作用完成止血功能，终止血液外溢。这个全过程常分为三期说明（图表2）。

（一）血管期：小血管破损时由于反射作用，其管壁平滑肌发生反应性收缩，可使伤口闭合或缩小，虽然历时较短（15—30秒）但可减缓血流，有利于血小板的粘附，不被血流冲走。粘附着的部分血小板破裂释放出5-羟色胺，使血管持续收缩可达30分钟以上，起着暂时性止血效应。并对血小板进一步粘附和积聚以及凝血机制的完成争得了有利的时机。假若血管收缩不良，也是损伤后出血和止血障碍的原因之一。

(二) 血小板期：血管破损后，血液中的血小板迅速地粘着在暴露的胶原组织上。由于损伤的内皮细胞释放出ADP，促使血小板相互之间聚合起来，形成疏松的血小板白色血栓。此时血小板在功能上与结构上无变化，可以散聚故叫可逆性聚集。由于局部产生了少量的凝血酶，使血小板破裂释放出内源性ADP，使血小板在局部越聚越多。由于血小板吸附有各种凝血因子，所以局部易促进凝血，沉着的纤维蛋白丝呈索条状相互交织成网。破损处聚集的血小板、红细胞被纤维蛋白网罗加固，形成凝血块为红色血栓，牢固地堵塞破口停止出血。此过程约需3分钟左右。后又通过血小板释放收缩蛋白使凝血块回缩，成为坚实的止血栓。

(三) 凝血期：血液凝固机制是非常复杂的。自从1904年Morawitz提出古典的凝血学说后，经过50余年才又不断充实和发展。目前有“瀑布学说”与“中央学说”两种解释，以前者盛行于世。

如前所述，血液凝固的现代概念是血液与损伤的血管或组织接触后，生成凝血酶原激活物。而凝血酶原激活物促使凝血酶原转变为凝血酶，后者又使纤维蛋白原析出沉积为纤维蛋白，血液遂成固态。因此，把血液凝固过程可分为三个阶段，即凝血酶原激活物形成阶段；凝血酶原转变为凝血酶阶段；纤维蛋白原转变为纤维蛋白阶段。其中以凝血酶原激活物形成阶段最复杂，所需时间也最长，约3—5分钟，后两个阶段仅需几秒钟。

1964年 Ratnoff和 Mac FarLan提出凝血的“瀑布学说”。认为凝血酶原激活物是由一系列凝血因子连续被激活形成的。在凝血过程中依次激活的酶有放大作用。1955年

Biggs等基于凝血酶原激活物形成的方式不同而将凝血过程分为内源性凝血系统和外源性凝血系统。

1. 内源性凝血系统：按其反应的特点分为三个阶段。

(1) 接触活化阶段：血液接触受损伤的心血管内膜（如动脉硬化、心内膜炎、血栓性心内膜炎）的胶原分子后，血浆中的Ⅻ因子被激活为活化型的Ⅻ因子（Ⅻa）。而Ⅻa可使Ⅺ活化，变为Ⅺa，与此同时使前激肽释放酶变为激肽释放酶，后者激活Ⅻ因子的作用大于胶原分子，从而加快了接触活化阶段。

(2) 磷脂胶粒反应阶段：接触活化阶段生成Ⅻa以后，直到凝血酶生成为止，所进行的一系列反应均在血小板磷脂胶粒表面上。Ⅻa与 Ca^{++} 共同激活因子Ⅸ变为Ⅸa；而Ⅸa和因子Ⅷ、 Ca^{++} 共同激活因子X变为Xa；Xa与因子V和 Ca^{++} 共同形成一个复合物（蛋白—脂类—钙复合物）谓之凝血酶原激活物。该物质有效地激活凝血酶原变为凝血酶。之后，离开磷脂胶粒进入血浆。

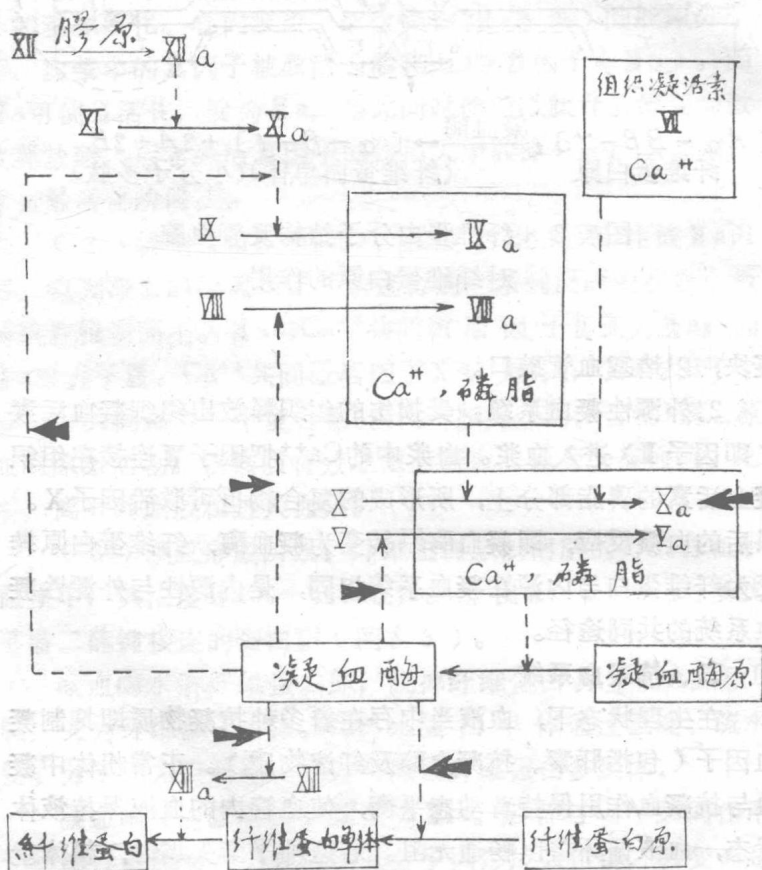
(3) 凝胶形成阶段：纤维蛋白原以溶解的方式存在于血浆中，其浓度是200—400mg%。是由 $\alpha \cdot \beta \cdot \gamma$ 三对多肽链借二硫键连接的蛋白质（图表3）。

凝血酶水解纤维蛋白原，脱掉纤维蛋白原上的A肽和B肽，变为纤维蛋白单体。此纤维蛋白单体通过氢键、疏水键、分子引力自行聚合成为可溶性纤维蛋白多聚体。

凝血酶又能激活因子Ⅲ变为Ⅲa。后者与 Ca^{++} 共同作用于可溶性纤维蛋白多聚体在其分子内形成共价键，转变为稳固的纤维蛋白多聚体。许多稳固的纤维蛋白多聚体形成条索状的纤维蛋白细丝相互交织成网状，网罗许多血细胞构成血

(一) 肝素:

系一种酸性粘多糖,分子量为3000~37500。几乎对于血液凝固各个阶段都有抑制作用(图表4)。大量存在于组织嗜硷性细胞的颗粒内。这种细胞沿毛细血管壁分布,几乎所



图表4 肝素的抗凝作用部位

有组织器官中都有，但以肝、肺含量最多。

肝素的主要作用点是对活化的第X因子具有强大的抑制作用，阻碍内源性和外源性凝血酶原激活物的形成。对凝血酶有拮抗作用，延缓或阻止纤维蛋白的形成。

（二）抗凝血酶元激活物质：

包括抗组织凝血酶原激活物质和抗血液凝血酶原激活物质，主要抑制凝血过程的第一阶段。在生理情况下，血液中有第V、Ⅶ、Ⅷ、Ⅸ、Xa、Ⅺa及Ⅻa因子抑制物质，使其相应的凝血因子失去作用。

（三）抗凝血酶：

机体内有六种抗凝血酶，抑制凝血过程的第二阶段，阻碍凝血酶的形成或降低凝血酶的活性。

1. 抗凝血酶Ⅰ：即纤维蛋白，对于凝血酶具有强大的吸附作用，从而降低凝血酶的浓度，减缓凝血过程。

2. 抗凝血酶Ⅱ：是一种 α_2 -球蛋白。因为单纯的肝素并不具有抗凝血的作用，必须与抗凝血酶Ⅱ互相结合成一种复合物，才具有抗凝作用，故又叫肝素辅助因子。因其作用发挥很快，故又称快速抗凝血酶。

3. 抗凝血酶Ⅲ：能使凝血酶变为变性凝血酶，使其失去活性。此外，它还具有灭活纤溶酶、胰蛋白酶及抑制因子Ⅺ、Xa的作用。由于它的抗凝作用缓慢，常需15—30分钟逐渐发挥到最大的灭活作用，故又称血浆进行性抗凝血酶。

4. 抗凝血酶Ⅳ：本身无抗凝作用，而是促进抗凝血酶Ⅲ的作用，迅速使凝血酶变性，故又称为抗凝血酶加速素。

5. 抗凝血酶Ⅴ：对凝血酶有抑制作用，属于免疫球蛋白

白，存在于类风湿性关节炎和多发性骨髓瘤病人的血浆中。

6. 抗凝血酶Ⅶ：是纤维蛋白及纤维蛋白原的降解产物，抑制凝血酶对纤维蛋白原的作用。

（四）网状内皮系统：

具有吞噬和清除血循环内已经激活的凝血因子，例如Ⅹa、Ⅺa及凝血酶。

（五）纤维蛋白溶解系统：

是最重要的抗凝系统（详见第三节）。

纤维蛋白溶解系统

血液凝固后的血块液化是纤维蛋白溶解的表现，此过程是依靠着体内纤溶系统完成的。该系统包括纤溶酶原及其激活物质、抑制物质和纤维蛋白溶解的一系列酶促反应。纤溶酶除使血块液化外，尚能水解多种凝血因子。因此，广义的说来纤溶系统也应包括在抗凝系统之内。

一、纤溶激活物质与纤溶过程

（一）纤溶激活物质

纤溶酶原转变为纤溶酶这一步骤的完成需要激活物质的激活。按其激活物质存在的部位可分为三类（图表5）。

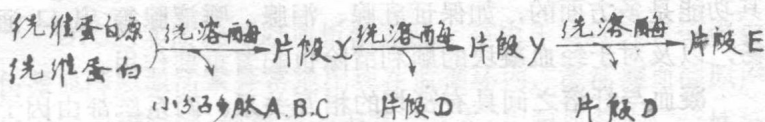
1. 血浆激活物：来源于微小静脉的内皮细胞、血小板以及因子Ⅺa激活血浆激活物原。所产生的血浆激活物被纤维蛋白吸附，这更有助于之后的血凝块的溶解。

2. 组织激活物：绝大多数组织中均存在。其中以子宫、前列腺、甲状腺、淋巴结等含量最高，其次是肺、卵巢、肾、骨骼肌等。每当机体组织损伤时，即释放组织激活物。

3. 尿激酶：大约来自组织或泌尿道上皮细胞。

(二) 纤溶过程及其降解产物

纤维蛋白原和纤维蛋白首先被纤溶酶水解释放出小分子多肽A、B、C，余下的片段X进一步被水解为片段D和Y。片段Y最后被水解为片段D和E（图表6）。



图表6纤维蛋白（原）降解过程

纤维蛋白（原）被纤溶酶水解为A、B、C、D、E五种片段，统称为纤维蛋白降解产物（FDP）。这种产物的生理作用是抑制纤维蛋白单体聚合为多聚体、抑制凝血酶促进纤维蛋白生成作用及干扰血小板的粘着、聚集等抗凝血作用。

二、纤溶抑制物

在体内同时存在着纤溶抑制物，与纤溶激活物相拮抗，二者维持动态平衡。它广泛存在于血浆、组织以及体液中，依据其作用部位分为两大类。一类抑制纤溶酶原激活物叫做抗纤溶酶原激活物；另一类抑制纤溶酶活性叫做抗纤溶酶。由于纤维蛋白沉积时能吸附纤溶酶原及其激活物，而不吸附抑制物，故在血凝块中纤溶酶可使纤维蛋白溶解。

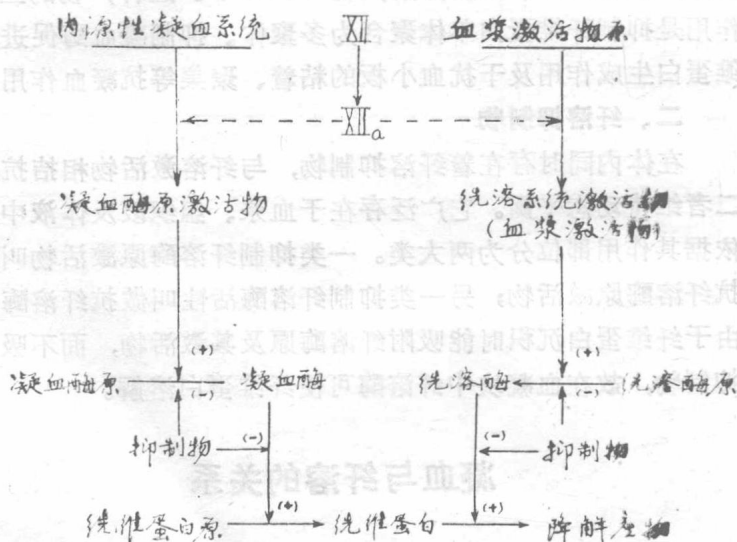
凝血与纤溶的关系

在正常生理状态下，血管经常形成少量纤维蛋白，覆盖毛细血管内膜表面，有助于维持其正常的通透性。由于纤溶系

统的存在，纤维蛋白不断的生成，又不断的溶解，保持血液处于流体状态，两者保持动态平衡。若此动态平衡遭到破坏，如凝血功能超过纤溶时，则形成血凝块而堵塞血流；反之，纤溶亢进时，则出现出血倾向。

凝血系统功能固属重要，但纤溶系统也是不可忽视的，其功能是多方面的，如保证乳腺、泪腺、唾液腺等出口通畅，以及对于经血凝块的顺利清除也起着重要作用。

凝血与纤溶之间具有密切的相互关系。两系统都由因子 XII_a 激活(图表7)，但都是在神经——体液的调节之下，保持着相对的平衡，既不发生栓塞又不出现出血。

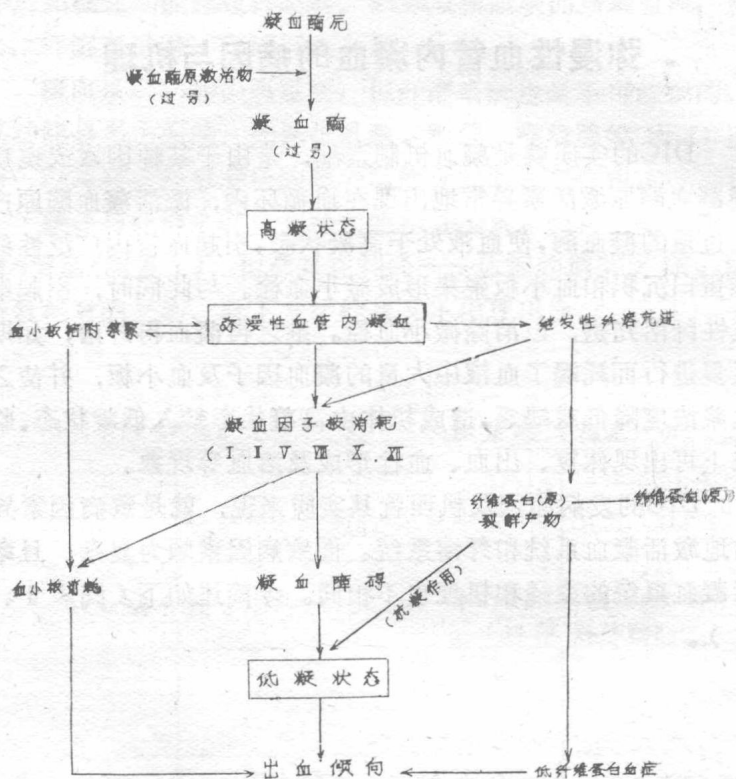


图表7 凝血与纤溶动态平衡

弥漫性血管内凝血的病因与机理

DIC的实质就是凝血机制紊乱，是由于某种因素或疾病使凝血酶原激活素异常地出现在血循环内，激活凝血酶原产生过量的凝血酶，使血液处于高凝状态，引起血管内广泛性纤维蛋白沉积和血小板聚集形成微小血栓。与此同时，引起继发性纤溶亢进，以清除微小血栓。继之再凝血再纤溶，如斯反复进行而耗尽了血液中大量的凝血因子及血小板，并使之血浆浓度降低或缺乏，造成机体由高凝状态转入低凝状态。临床上可出现休克、出血、血栓形成及溶血等现象。

DIC的发病原因及机理就其实质来说，就是致病因素异常地激活凝血系统和纤溶系统。而致病因素颇为复杂，且激活凝血系统的途径和机理也不相同。今简述如下（图表8、9）。



图表 8 血液由高凝状态转入低凝状态机理