

弥散性  
血管内凝血



病理生理学丛书

# 弥散性血管内凝血

主 编 朱 益 栋

编 者 丁 训 杰 马 瑾 瑜  
孔 宪 寿 张 坚  
李 承 珠 周 建 国  
金 惠 铭

人 民 卫 生 出 版 

216-2717

## 《病理生理学丛书》前言

病理生理学是一门重要的实验性医学基础学科，对有关医学专业特别是临床各科具有重要的意义。当前生物学和医学已经发展到亚细胞水平和分子水平，对于疾病发生机理的研究也进入到一个新的阶段。广大的病理生理学工作者和临床医师都迫切希望有一些较为详细的病理生理学参考书。为了满足广大读者的需要，为了适应我国社会主义现代化建设和医学科学发展的需要，人民卫生出版社委托我们负责主编《病理生理学丛书》。

《病理生理学丛书》是一套主要供病理生理学工作者和临床医师阅读的专题参考书，将以专题分册的形式陆续出版。在题材方面我们将选择一些在医学上发展较快、有重大理论和实践意义，并为当前教学、科研和临床工作者迫切需要了解的重大课题，进行比较深入而广泛的论述。

担任编写的作者和审校人员，大多是从事有关专题研究工作的专业工作者。我们将力图使《病理生理学丛书》能反映国内外新动向新成就。

由于我们经验不足，水平有限，不当之处，在所难免，希望广大读者批评指正。

湖南医学院 潘世宸  
上海第一医学院 朱益栋  
武汉医学院 赵修竹  
第二军医大学 吴中立

## 作者的话

弥散性血管内凝血（简称DIC）是一个常见的病理过程。由于它起病较急，后果严重，因此引起临床和基础医学工作者的极大重视。近年来，在DIC的发病原理及临床防治的研究中，均有不少重要进展。本书主要根据收集的部分国内外资料，结合自己的科研实践撰写而成。它主要供医学院校学生、临床医师及病理生理工作者参考。参加本书编写的人员主要是上海第一医学院病理生理教研室部分教师，此外，病理解剖教研室和华山医院内科教研室的少数教师和医师也参加了部分章节的编写，由于时间匆促，水平所限，本书一定存在不少缺点和错误，敬请读者批评、指正。

本书部分内容曾由上海第二医学院王振义教授和武汉医学院王辨明教授审阅、指正。全书的照片、图表又承上海第一医学院照相室、绘图室大力协助。在此一并致谢！

# 目 录

第一章	概述	1
第二章	凝血与抗凝血	7
第三章	弥散性血管内凝血的发生机制	52
第四章	弥散性血管内凝血的病理变化	135
第五章	弥散性血管内凝血的病理生理及临床表现	155
第六章	弥散性血管内凝血的实验室检查	177
第七章	弥散性血管内凝血的诊断	226
第八章	弥散性血管内凝血的防治	248
第九章	弥散性血管内凝血与活血化瘀	264
第十章	弥散性血管内凝血动物模型复制方法的实验研究	279

## 第一章 概 述

正常人体中，凝血和抗凝血是一个对立统一的过程。它们不断斗争、统一，保持着相对平衡状态，这对维持体内血流的稳定起着重要的作用。如果这种相对平衡破坏，就会导致一系列凝血和出血的病理表现。

人体在正常生理情况下血液在血管内能够始终保持流动状态，这除了因体内有完整的抗凝系统防止血管内凝血的发生外，还与以下因素有关，如正常的血管管壁内膜光滑、带负电，它与带负电的血细胞之间保持着一种“同性电荷相斥”的状态。因而不易造成血细胞贴壁、粘附、聚集、沉积和破坏；正常血浆中的凝血因子以无活性的方式存在，因此凝血过程不发动，即使血管局部有少量凝血酶形成，也容易被快速流动的血液冲散、稀释，达不到引起凝血的浓度。此外正常的网状内皮系统能够吞噬凝血活性物质，肝脏对激活的凝血因子有灭活或拮抗的作用。上述各种因素，对于维持正常的血液循环起着十分重要的作用。

但是，在正常人体中，血管内膜上也可出现局部的或一过性的轻度纤维蛋白沉积。纤维蛋白沉积的速度取决于凝血酶形成的速度。在一般情况下，这种少量纤维蛋白沉积很快就被纤溶酶所分解或被网状内皮系统处理掉。纤溶的速度取决于纤溶酶的浓度和网状内皮系统功能的完整性。如纤维蛋白沉积的速度超过其溶解的速度，则正常平衡受到破坏，纤维蛋白沉积增加，正常的凝血、纤溶的平衡就被破坏。

弥散性血管内凝血 (Disseminated Intravascular

Coagulation,即DIC)就是正常的凝血和纤维蛋白溶解(纤溶)过程的动态平衡破坏所致的一个病理过程。目前,一般认为是在各种有关致病因子作用下,微循环中(特别是毛细血管和微静脉中)广泛发生弥散性血小板聚集和纤维蛋白沉着,与此同时体内循环系统中常有凝血酶的增加,凝血过程发动。因此DIC发生后,体内一系列凝血因子消耗、血小板减少,并有继发性纤溶形成,这些因素组合在一起,造成微循环血管中有血小板团块或纤维蛋白性微血栓的形成以及临床上产生出血、脏器功能障碍等表现。但是,必须指出,凝血与纤溶过程的强弱在不同的病人和DIC的不同时期表现不一,在某些病人中凝血过程比较突出,纤溶表现不明显,因而病人出现脏器栓塞、功能衰竭等临床表现,以后才发生广泛出血,但可能一开始纤溶过程就表现得强而迅速,因此以严重的出血倾向为起病特征。临床表现与发病原理上的不同,主要与致病因素的特点和机体的代偿及反应不同有关。

近年来,随着人们对凝血、纤溶过程认识的深入和微循环研究的发展,DIC的病理过程无论在实验或临床研究中都引起了广泛的重视。

早在十九世纪初,有人发现给动物静脉内注射脑组织提取物,可立即造成血管内大量凝血,结果导致死亡。1886年Wooldbridge给动物注射组织浸出液后发现血液呈高凝状态,继而又转为低凝状态。五十年代初,墨西哥妇产科医生Schneider提出了去纤维蛋白(defibrination)、纤维蛋白性血栓和DIC的关系,并指出DIC是一个病理过程,去纤维蛋白现象的出现,纤维蛋白性微血栓的产生均是DIC的结果,并且与凝血酶的激活有关。Schneider认为DIC可能就是妇产科休克、肺水肿、心衰、妊娠出血、子痫等疾病发生的基

础。因此从五十年代起就有人研究各种疾病中凝血和纤溶的改变。但是DIC的问题在相当长的一段时间并未引起足够的重视。直到六十年代中期，美国实验病理学家 McKay 和外科医生Hardaway，前后出版了DIC的专著，系统地从病理解剖、病理生理和临床诊断、治疗的角度探讨了DIC，并将DIC的概念系统化。他们分别提出，DIC是一个临床常见的综合征，它是很多疾病发病的一个中间机制（Intermediary Mechanism），而且在休克和出血患者中特别多见。六十年代末Brain经过多年研究又发现DIC是引起微血管病性溶血性贫血的原因之一。因此，据Rapaport的总结，DIC发生后临床上出现以下三组主要变化：

- 1.血小板减少，凝血因子消耗，加上具有抗凝特性的纤维蛋白降解产物的出现，从而在临床上形成一种潜在性的出血倾向（potential bleeding tendency）。

- 2.纤维蛋白的沉积，堵塞了器官中的毛细血管，结果产生严重的缺血性组织损伤，肾脏尤其明显，其它还可累及肾上腺、垂体、肺、肝、骨髓和皮肤。在有关的儿科疾病及妊娠并发症时比较多见。

- 3.当小血管中有纤维蛋白丝形成网时，血流冲过网孔，红细胞受到挤压、撕裂，结果形成各种红细胞碎片，从而造成微血管病性溶血性贫血。

近年来DIC引起了世界各国的重视，并从各方面开展了广泛研究。Redriguez-Erdman试图确定DIC的凝血异常，Merskey等提出了测定DIC病人血中FDP的灵敏检验方法，从而为临床诊断、研究和治疗DIC提供了有力的工具。1972年Colman首先提出了诊断DIC的筛选试验（screening test）和证实试验（confirmatory test）。近来，国外开



始注意从血液流变学与血液凝固的关系上研究DIC，McIntire 认为血液凝固时血浆从牛顿粘性溶液变成胶冻样物质，因而成为非牛顿溶液，并且具备许多弹性固体的特性，DIC的过程即为此转变过程，因此 McIntire 提出用血液流变学化验、测定的方法可以补充血液凝固的生化试验，而且还可从流体力学角度为血液凝固提供依据。

为了更好地防治DIC，近年来还从各方面进行了临床和实验治疗的研究。1959年 Little 等报导了用抗凝药物肝素治疗DIC获得成功，Verstrat等强调了肝素的疗效，以后又有人尝试应用抗血小板粘聚药物（如阿斯匹林、潘生丁等）防治DIC，并认为抗凝药物与抗血小板粘聚药物在防治DIC时可起协同作用。我国中西医结合的临床实践和实验研究的结果又初步展示，不少单味或复方的活血化瘀中草药（如丹参、川芎和冠心Ⅱ号等）都对凝血、纤溶过程产生一定影响，并且国内已有应用活血化瘀剂防治DIC取得一定疗效的初步报告。

此外，DIC的临床病理学研究，包括用电镜对DIC患者的脏器组织作亚显微结构观察，早期DIC的实验诊断方法，如用各种免疫原理来检测FDP等，以及DIC的有效防治措施等问题，都是当前广大临床医学和基础医学工作者正在广泛探讨的课题。

由于DIC的变化比较复杂，因此长期以来文献上出现过各种不同的命名，如去纤维蛋白综合征（defibrination syndrome）、无纤维蛋白原血症（afibrinogenemia）、低纤维蛋白原血症（hypofibrinogenemia）、消耗性凝血病（consumption coagulopathy）、血管内凝血合并纤维蛋白溶解综合征（Intravascular Coagulation with Fibrin-

olysis, 简称 ICF), 目前一般称其为弥散性血管内凝血, 简称 DIC。

对 DIC 不断深入研究的结果发现, DIC 是一个相当普遍的现象, 但其程度可以十分轻微, 甚至是“隐蔽”的 (occult), 此时临床表现不明显。然而, 在另一些病人中, 发作十分严重, 有出血、休克等一系列严重的临床表现, 这与凝血因子广泛地和失代偿性消耗有关, 同时又是凝血反应物阻滞微循环, 从而引起终末器官 (endorgan) 衰竭的结果。

(金惠铭)

## 主要参考文献

1. McKay, DG: Disseminated Intravascular Coagulation. An Intermediary Mechanism of Diseases. Hoeber Medical Division Harper & Row. 1965
2. Hardaway, RM: Syndromes of Disseminated Intravascular Coagulation with Special Reference to shock and Hemorrhage. Springfield Thomas. 1966
3. Minna JD et al.: Disseminated Intravascular Coagulation in Man. Charles C. Thomas. Publ. USA. 1974
4. Colman, RW et al.: Disseminated Intravascular Coagulation (DIC): An Approach. Am J Med 52(5):679, 1972
5. Williams, JW: Haematology. McGraw-Hill Book Company. 1977
6. 松田保: DIC 症候群 中外医学社 东京 1976
7. Cash, JD: Disseminated Intravascular Coagulation. in Poller L (Ed): Recent Advances in Blood Coagulation, pp.293 Longham Group Limit, 1977

8. McIntire, *British J Haematol* 36(3) : 299, 1977
9. 天津市第一中心医院急性心肺肾功能衰竭中西医结合抢救组: 运用活血化痰法则治疗急性弥漫性血管内凝血22例分析 *中华内科杂志* 2(2) : 79, 1977

## 第二章 凝血与抗凝血

在生理情况下，循环系统中的血液处于液体、流动状态，从而得以保证其物质的运输。然而，体内有许多因素经常不断在促使血液发生凝固性改变，即纤维蛋白的形成与沉积，甚至产生血栓。但另一方面，体内又存在着许多可以对抗这种凝血的因素，使血液不发生凝固，或者是使已凝固的血栓发生溶解，后者或称纤维蛋白溶解。这样，凝血与抗凝血就构成了影响血液流态的一对矛盾。换句话说，血液之是否能维持于正常的液体、流动状态，主要取决于这对矛盾的相对平衡。

凝血与抗凝血活动涉及体内外许多因素。就体内方面来说，它们包括血管壁的结构和功能状态、血液的理化性质、血浆和组织中的凝血及抗凝血因子的活性、血小板的结构及功能状态、单核吞噬细胞系统（即网状内皮系统）的功能等等。此外，凝血与抗凝血活动的水平还受某些神经体液因素、营养代谢状况，以及年龄、性别等影响。本章拟就这些问题作简要介绍。

### 第一节 血液凝固

自从Schmidt等于1872年提出“四因子”学说<sup>①</sup>以来，

---

①“四因子”学说主要认为正常血浆中存在着稳定的凝血酶原和纤维蛋白原，当组织损伤时，释放出凝血激酶，在第4因子——钙离子参与下，它使凝血酶原转变为凝血酶。后者再使纤维蛋白原转变为不溶性的纤维蛋白，从而使血液由液体变为凝固状态。四因子即指凝血酶原、纤维蛋白原、凝血激酶和第4因子。

关于血液凝固机制的探讨已经历了整整一个世纪。目前为多数学者所接受的凝血机制的理论为 Macfarlane 于1965年提出之“瀑布”学说 (cascade theory)。这一学说的基本要点包括：机体血浆和组织中存在着各种凝血因子，一般情况下它们以非活性状态存在，在促凝物质作用下可转变为活化状态而引起凝血反应；凝血反应是一系列凝血因子以连锁方式进行的，即一个活化的凝血因子可专一地激活下一个因子（因子 V、VII 除外）。这种连锁反应是一种增益效应 (amplification effect)，即少量的上一级因子可引起大量的下一级因子的活化，例如少量的因子 XII<sub>a</sub> 可激活几百个因子 XII，这些因子 XII<sub>a</sub> 又可去激活几千个因子 XII，直到纤维蛋白凝块形成时这种增益效应达到最高峰。整个凝血过程可分成：凝血酶原转化复合物 (prothrombin converting complex，即凝血酶原酶) 形成、凝血酶形成和纤维蛋白形成三个阶段。近十余年来，这一理论虽已有很多进展，或各学者在具体解释时有所不同(如分期、命名及反应方式等)，但其基本内容仍不外乎上述几个方面。由于“瀑布”学说在阐述凝血机制中应用较为广泛，本章将着重予以讨论。此外，Seegers 等于1962年提出的“自促凝血酶原”学说 (autoprothrombin theory)，目前仍获得不少学者的支持并有所发展，本章也将作简要介绍，并将这两种学说予以比较。

## 一、凝血因子

凝血是一系列酶及有关物质催化血液成份而引起的复杂连锁反应，其最终产物为不溶性的纤维蛋白凝块。参与凝血的因子很多，目前公认的凝血因子在血浆中至少有11个，组织和血小板也可释放出一些凝血因子。这些因子大多已按世

界卫生组织规定根据发现的先后统一用罗马数字命名（表2-1），但习惯上因子I~IV仍沿用纤维蛋白原、凝血酶原、组织因子和钙离子分别称之。它们的活化形式用“a”表示，如因子X<sub>a</sub>、Ⅱ<sub>a</sub>等。

表2-1 凝血因子及其主要特性

序称	同义名称	合成部位	化学性质	分子量	半寿期	血浆含量(毫克%)
I	纤维蛋白原 (fibrinogen)	肝细胞, 巨核细胞	糖蛋白	340,000	1.5~6.3天	200~400
II	凝血酶原 (prothrombin)	肝 S K	糖蛋白	69,000	2.8~4.4天	10~15
III	组织因子 (tissue factor), 组织凝血活酶 (tissue thromboplastin)	各种组织	脂蛋白	220,000~330,000		
IV	钙离子					9~11.5
V	易变因子 (labile factor), 血浆加速球蛋白 (plasmaplac-globuline)	肝	糖蛋白	300,000	12~36小时 (血浆) 5天 (血小板)	5~10
VI	稳定因子 (stable factor),	肝、肾 S K	糖蛋白	48,000 (血清) 63,000 (血浆)	1~6小时	0.4~0.7 (血浆) 1.6 (血清)
VII	抗甲种血友病因子 (antihemophilic A factor, AHF)	肝、脾、肾?	糖蛋白	1,000,000~2,000,000	6天 (血小板) 2.9天 (血浆)	15~20
VIII	抗乙种血友病因子, Christmas因子	肝 S K	糖蛋白	60,000~110,000	20~24小时	8~5

序称	同义名称	合成部位	化学性质	分子量	半寿期	血浆含量 (毫克%)
X	Stuart-prower 因子	肝 S K	糖蛋白	50,000~ 100,000	32~48小时	5~10
XI	抗丙种血友病因子	肝? S K RES?	糖蛋白	180,000	40~84小时	0.5~0.9
XII	Hageman因子, 接触因子	肝? S K RES?	糖蛋白	80,000~ 120,000	48~52小时	0.1~0.5
XIII	纤维蛋白稳定因子 (fibrin stabilizing factor, FSF)	肝? 巨核细胞?	糖蛋白	300,000 (血浆) 160,000 (血小板)	4.5~12.5	1~2

S 丝氨酸酶类; K 合成有赖于 vit k

除上述已被公认的凝血因子外,近年来又发现以下三个因子在凝血过程中、尤其在内源性凝血途径的早期是不可缺少的,其理化性质及反应方式目前尚未完全了解:

Fletcher 因子 最早由 Hathaway 等于 1965 年报告提出,后来证实它就是激肽释放酶原 (Prekallikrein, 简称 PK)。人的 Fletcher 因子分子量约 107,000, 沉降系数为 5.2S, 等电点为 PH7.7, 活化后其分子量及沉降系数均无改变。Kaplan 等 (1974) 指出, 缺乏此因子者发生凝血和激肽生成的缺陷, 以及纤维蛋白溶解 (以下简称纤溶) 的异常。

Fitzgerald 因子 首先是 Saito 等 (1974) 发现的。它与 Saito (1974) 报告的高分子量激肽原 (high molecular weight kininogen, 简称 HMW - KG)、Schiffman 与 Lee (1974)、LaCombe (1975)、Colman (1975) 分别报告的“接触活化辅因子”、Flaujeac 因子和 Williams 因子实为同一物质。其分子量约 170,000, 属  $\alpha$ -球蛋白, 沉降系数

为5.0S，对热稳定，半寿期6.5天。Fitzgerald因子的缺乏也可影响凝血、纤溶和激肽的生成与活动。

Passovoy因子 Hougie等于1975年报告，在正常人血浆中还有一种其合成不依赖于维生素K、可被氢氧化铝吸附的凝血因子，缺乏此因子者表现为部分凝血活酶时间延长，而其它各种凝血因子和凝血时间测定值均在正常范围内。这一因子的性质不清楚，目前暂以最初被发现缺乏此因子的患者姓氏称之为Passovoy因子。

## 二、凝血过程

### (一) 凝血酶原转化复合物生成阶段

1. 内源性途径 所谓内源性途径系指凝血所需的各种因子在生理条件下以非活化形式存在血浆中，一旦因某些促凝物质的作用而被激活就激发凝血反应。这一反应的主要起始点是因子Ⅻ的激活，参与这一阶段的因子和反应步骤介绍如下。

(1) 因子Ⅻ的性质及其活化：因子Ⅻ是由单链多肽构成的、含有丝氨酸残基的蛋白水解酶。过去认为，因子Ⅻ需经与某些表面（如玻璃、胶原等）接触后方能转变为活性形式，故因子Ⅻ又称接触因子，其所激发的凝血过程称之为接触凝血。但是，近来发现因子Ⅻ的激活可分为“固相”和“液相”两种方式，前者又称“接触激活”，后者称作“酶性激活”。固相激活物主要有血管内皮下的胶原和基底膜、细菌脂多糖、硫酸软骨素、鞣花酸 (ellagic acid)、白陶土以及玻璃表面等。这些激活物的特点是其表面或分子基团上都带有负电荷。固相激活主要是由于因子Ⅻ和这些激活物接触时其精氨酸残基上的胍基在负电荷影响下分子构型发生改变而



暴露出它的活性部位——丝氨酸残基，于是因子Ⅺ转变成因子Ⅺ<sub>a</sub>。这种激活方式的特点是：反应前后的因子Ⅺ分子量没有改变，只有构型上的变化；与液相激活相比较，反应的速度较慢。液相激活系指因子Ⅺ在一些可溶性蛋白水解酶的作用下被激活。这类激活酶包括激肽释放酶（Kallikrein，简称KK，为PK的活化形式）、纤维蛋白溶解酶（简称纤溶酶）和胰蛋白酶。有人提出因子Ⅺ<sub>a</sub>也有这种激活作用。它们藉酶性水解活动使因子Ⅺ的活性部位暴露而转变为因子Ⅺ<sub>a</sub>。这种激活方式的特点是：因子Ⅺ最终裂解成三个分子量和活性各不相同的碎片，称为因子Ⅺ<sub>f</sub>；因子Ⅺ<sub>f</sub>可分别激活因子Ⅺ或PK；由于PK在因子Ⅺ<sub>f</sub>作用下转变为KK，而KK又反馈地激活因子Ⅺ，故这种激活方式反应速度快，有增益效应。近来认为，人体内因子Ⅺ的活化可能以液相方式为主。前面提到的Fletcher因子（即PK），与液相激活有关；而Fitzgerald因子（即HMW-KG）则参与固相激活过程。

(2) 因子Ⅺ的性质及其活化：因子Ⅺ也属丝氨酸蛋白水解酶类，由两个相同的多肽链构成。因子Ⅺ在因子Ⅺ<sub>a</sub>作用下可转变为Ⅺ<sub>a</sub>，但近来认为这一反应有PK、HMW-KG，可能还需要Passovoy因子的参与。除因子Ⅺ<sub>a</sub>外，因子Ⅺ还可被其它一些物质激活。例如，胰蛋白酶可以激活因子Ⅺ，但其生理意义不明。此外，血小板表面的因子Ⅺ可被胶原或白陶土所激活。也有报告指出，血小板破坏时可释放出一种因子Ⅺ样物质，后者可经表面接触而被激活，具有因子Ⅺ<sub>a</sub>活性，以此来解释为什么因子Ⅺ缺乏者不一定出现凝血障碍。

(3) 因子Ⅻ的性质及其活化：因子Ⅻ为一单链多肽，属丝氨酸酶类，其作用底物为因子X。因子Ⅻ同凝血酶原、因