

XUESHUAN
YUZHIXUE

血栓与止血

基础与临床

主编 王振义 副主编 徐也鲁 王鸿利 陈淑容

上海科学技

血 栓 与 止 血

基础与临床

主 编

王 振 义

副 主 编

徐也鲁 王鸿利 陈淑容

编写者(按姓氏笔画为序)

王振义	王鸿利	邓伟吾	阮长耿
孙关林	沈志祥	李家增	汤雪明
陈泽仪	陈海铭	陈淑容	陈赛娟
余慧贞	邵慧珍	郑 萍	张利年
张芬琴	张彩英	张影梅	徐也鲁
韩忠朝	蔡敬仁		

上海科学技术出版社

血栓与止血

基础与临床

主编 王振义

上海科学技术出版社出版

(上海瑞金二路450号)

新华书店上海发行所发行 上海东方印刷厂印刷

开本 787×1092 1/16 印张 28 字数 636,000

1988年12月第1版 1988年12月第1次印刷

印数: 1—4700

ISBN7-5323-0346-2/R·95

定价: 8.80元

序 言

六十年代以前,出血及出血性疾病曾是血液学家的重要研究内容之一,Stefanini 等所撰写的《出血性疾病》一书是当时的代表专著之一,曾由王振义和谢竞雄二位教授译成汉文,1958年由上海科学技术出版社出版。以后随着研究的深入,发现血栓形成及其基础理论似较出血及其疾病更为重要,因为它在许多非血液疾病,尤其是在危害人类健康和生命最严重的一些疾病发生发展中起重要作用,如冠心病、心肌梗塞、脑血管意外、弥散性血管内凝血等。其它一些疾病,如某些肾脏、肝脏、呼吸系统、内分泌代谢、外科、妇产科、儿科,乃至皮肤科疾病,在它们发生发展过程中,也往往有止血功能异常或血栓形成的参与。因此,血栓与止血已超越了血液学的界线,成为一门受到各学科学者重视的边缘学科,需要有一本在这方面的专著供参考用。近十多年来,国外在这一领域中已发表了日益众多的论文,并出版了许多有关的刊物和专著。为了满足国内读者的需要,我们组织了这方面的基础与临床工作者,编写了本专著。

本书共分六篇,第一篇至第三篇主要介绍血栓与止血的基础理论;第四篇为出血性疾病;第五篇专门叙述非血液疾病中的血栓与止血问题,这两篇占重要篇幅;第六篇介绍血栓与止血的实验室检查,重点放在这些检查的原理、临床应用和意义,而不在具体操作与方法。本书的另一特点是内容紧密结合作者自己的基础理论研究以及临床实践中所取得的成就和经验,涉及内、外、妇、儿等各科中的血栓与止血问题,故本书可供临床各科中高级医师、医学院校师生和从事于这方面研究的科研工作者,作为参考书之用。

本书的编写不仅继承了我校已故徐福燕教授所主编的《出血性疾病》(1979年上海科学技术出版社出版)的主要经验,而且还邀请了国内有关的专家,如苏州医学院的阮长耿教授、中国医学科学院血液学研究所的李家增教授,撰写有关章节。本书反映了有关血栓与止血近年来国内、外的新进展。

为了便于读者阅读,本书中应用了较多的英文缩写,书末附有英文略词检索,注有英文全文及汉文译名,便于读者查考。

由于我们才疏学浅,这一领域中的进展又十分迅速,故本书内容中一定会遗漏某些最新的研究成就,有的还可能存在某些缺点或错误,尚祈广大读者和专家予以批评和指正。

编 者

上海第二医科大学 附属瑞金医院
病理生理教研室

一九八七年二月

目 录

第一篇 止凝血机理

第一章 血管壁的止血功能	1	三、血小板贮存颗粒的内含物	21
第一节 血管壁的结构及其舒缩功能的调节	1	第四节 血小板的生理功能	23
第二节 血管壁与血小板的相互作用	3	一、血小板的初期止血功能	23
第三节 受损血管的止血作用	5	二、血小板的释放反应	26
第二章 血小板的止血功能	7	三、血小板的二期止血功能	28
第一节 巨核细胞的生成与调控	7	四、血小板与炎症、免疫反应	30
第二节 血小板的超微结构	10	第五节 血小板功能的内部调节	34
第三节 血小板的生化组成	15	第三章 血液凝固机理	38
一、血小板膜的生化	15	第一节 凝血因子的生化和生理	38
二、血小板的细胞支架蛋白	19	第二节 凝血机理	46

第二篇 抗凝及纤溶系统

第一章 抗凝机理	51	第一节 纤溶系统的组成及激活	59
第一节 细胞的抗凝机理	51	第二节 纤溶系统各成分的特点	60
第二节 体液的抗凝机理	52	第三节 纤溶的调控	66
第二章 纤溶系统	59		

第三篇 血栓形成

第一章 血栓形成的发生率、部位、 结构分类及演变	67	第五节 血液流变学与血栓形成	77
第二章 血栓形成的机理	70	第三章 血栓形成的诊断检查方法	80
第一节 血管壁在血栓形成中的作用	70	第四章 血栓形成的内科防治方法	83
第二节 血小板和白细胞在血栓形成中 的作用	73	第一节 抗凝疗法	83
第三节 凝血因子在血栓形成中的作用	74	一、肝素	83
第四节 抗凝及纤溶活力减低在血栓形成中的 作用	75	二、口服抗凝剂	87
		第二节 溶栓疗法	89
		第三节 抗血小板药	92
		第四节 降低血粘度的药物	94

第四篇 出血性疾病

第一章 出血性疾病总论	98	第二节 过敏性紫癜	123
第一节 出血性疾病的分类	98	第三节 其他血管性紫癜	126
第二节 出血性疾病的临床表现	100	一、异常蛋白血症性血管性紫癜	126
第三节 出血性疾病的实验室诊断	101	二、单纯性紫癜	127
第四节 出血性疾病的治疗原则	109	三、药物性血管性紫癜	127
第二章 血管壁异常所致出血性疾病	121	四、感染性血管性紫癜	128
第一节 遗传性出血性毛细血管扩张症	121	五、老年性紫癜	128

六、机械性紫癜	128	缺陷	173
七、坏血病	128	五、单纯血小板第3因子缺陷	174
八、自身红细胞致敏性紫癜及 DNA 自身致敏性紫癜	129	第二节 获得性血小板功能缺陷性疾病	175
第三章 血小板减少	130	第五章 凝血异常所致出血性疾病	182
第一节 血小板生成减少	130	第一节 先天性或遗传性凝血因子异常	182
一、无巨核细胞性血小板减少性紫癜	130	一、血友病甲	182
二、Fanconi 贫血引起血小板减少	131	二、血友病乙(因子 IX 缺乏症)	191
三、骨髓浸润引起血小板减少	131	三、血管性假血友病(von Willebrand 病)	194
四、电离辐射引起血小板减少	131	四、因子 XI 缺乏症	202
五、药物抑制性血小板生成减少	132	五、纤维蛋白原缺乏症	204
六、周期性血小板减少症	134	先天性纤维蛋白原缺乏症	204
七、其他	134	获得性纤维蛋白原缺乏症	206
第二节 血小板破坏过多所致血小板减少	135	六、异常纤维蛋白原血症	206
一、原发性血小板减少性紫癜	135	先天性异常纤维蛋白原血症	206
二、继发性免疫性血小板减少	142	获得性异常纤维蛋白原血症	209
三、药物性免疫性血小板减少	143	七、其他凝血因子缺乏及质异常	209
四、同种免疫性血小板减少性紫癜	145	低凝血酶原血症和凝血酶原缺乏症	209
五、血栓性血小板减少性紫癜	146	异常凝血酶原血症	210
六、溶血尿毒症综合征	152	先天性因子 V 缺乏症	211
七、输血后紫癜	156	先天性因子 VII 异常	211
八、海绵状血管瘤	157	先天性因子 X 异常	212
第三节 血小板分布异常	158	先天性因子 XII 缺乏症	213
一、脾功能亢进	158	先天性因子 XIII 缺乏症	214
二、低温引起血小板减少	159	第二节 获得性凝血异常	215
三、稀释性血小板减少	160	一、依赖维生素 K 凝血因子缺乏症	215
第四章 血小板功能异常所致出血性疾病	161	二、循环抗凝物质	216
第一节 遗传性血小板功能缺陷性疾病	161	第六章 纤溶亢进所致出血性疾病	220
一、巨大血小板综合征(Bernard-Soulier 综合征)	162	第一节 原发性纤溶	220
二、爱-唐(Ehlers-Danlos)综合征	164	第二节 继发性纤溶——弥散性血管内凝血	222
三、血小板无力症	166	第七章 新生儿出血性疾病	231
四、血小板释放反应异常性疾病	169	第一节 新生儿凝血功能的特点	231
贮存池缺陷	169	第二节 新生儿出血症	232
原发性血小板分泌缺陷	172	第三节 新生儿弥散性血管内凝血	234
血小板释放异常与其他遗传性疾病联合		第四节 新生儿遗传性出血性疾病	237

第五篇 各科疾病中的血栓与止血问题

第一章 静脉血栓形成	229	第五节 咯血与止血	261
第二章 血栓闭塞性脉管炎	246	第四章 血液凝固与动脉粥样硬化发生的	
第三章 肺部疾病中的血栓与止血问题	255	关系	263
第一节 肺血栓栓塞	255	第一节 血小板在动脉粥样硬化形成中的	
第二节 慢性阻塞性肺病与血栓	259	作用	264
第三节 成人呼吸困难综合征与血栓	260	第二节 纤维蛋白在动脉粥样硬化形成中的	
第四节 肺癌与血栓	261	作用	266

第三节 单核巨噬细胞在动脉粥样硬化形成中的作用	267	第四节 血液流变学改变——血粘度增高及微血管功能异常	293
第四节 前列腺素代谢障碍在动脉粥样硬化形成中的作用	267	第五节 治疗展望	297
第五节 高血脂与血液凝固的关系	268	第十章 缺血性脑血管疾病	289
第五章 血栓形成与冠状动脉缺血性心脏病	269	第十一章 妇产科中的出血与血栓问题	307
第一节 血栓形成与心肌梗塞的关系	269	第一节 正常妊娠期凝血、抗凝血、纤溶、血小板及血液流变学变化	307
第二节 血小板在心肌缺血和心肌梗塞发生中的作用	271	第二节 应用避孕药可能引起的血液凝固性变化	309
第三节 血液凝固性改变与心肌缺血、心肌梗塞的关系	272	第三节 妇产科中的出血问题	309
第四节 冠状动脉痉挛与冠状动脉血栓形成的关系	274	第四节 妇产科中的血栓问题	316
第六章 体外循环与人工瓣膜中的止凝血功能紊乱	276	第五节 妊娠与抗凝治疗	317
第一节 体外循环	276	第十二章 器官移植中的出血与血栓形成问题	319
第二节 人工瓣膜	278	第十三章 恶性肿瘤中的止血与血栓问题	323
第七章 肾脏病与血栓形成	281	第一节 恶性肿瘤中的止血障碍	323
第一节 凝血在肾小球疾病发病机理中的作用	281	第二节 恶性肿瘤与血栓	324
第二节 肾小球疾病中的高凝状态和血栓形成	281	第十四章 系统性红斑狼疮的止血与血栓问题	328
第三节 肾脏疾病的抗凝治疗	285	第一节 血液凝固障碍	328
第八章 肝脏疾病与出血	287	第二节 血小板异常	330
第一节 肝脏疾病出血的原因	287	第三节 血管内皮损伤与血栓形成	331
第二节 肝脏疾病出血的实验室检查	289	第十五章 血透与腹透中的止血功能改变及血栓栓塞	333
第三节 肝脏疾病并发弥散性血管内凝血	291	第十六章 视网膜疾病	337
第四节 肝脏疾病出血的防治	291	第一节 视网膜中央动脉阻塞	337
第九章 糖尿病与血栓形成	293	第二节 视网膜静脉阻塞	338
第一节 内皮受损及功能障碍	293	第三节 糖尿病性视网膜病变	340
第二节 血小板功能异常	294	第十七章 感染所致出血	342
第三节 凝血和抗凝功能的异常	296	第十八章 外科手术中的出血与血栓问题	345
		第一节 异常出血问题	345
		第二节 血栓形成问题	349

第六篇 止凝血功能的实验室检查

第一章 检查血管壁和血小板的试验	352	及抗体的有关试验	354
第一节 检查血管壁和血小板相互作用的试验	352	一、血小板计数(BPC)	354
一、出血时间测定(BT)	352	二、平均血小板体积测定(MPV)	355
二、阿司匹林耐量试验(ATT)	352	三、血小板形态和分布的观察	355
三、血浆 6-酮-PGF _{1α} 测定	353	四、血小板伸展试验(PET)	356
四、尿 6-酮-PGF _{1α} 测定	353	五、血小板生存时间测定	356
五、甲皱毛细血管镜检查	353	六、血小板表面相关 IgG(PA IgG), IgM (PA IgM), IgA (PA IgA) 以及 C ₃ (PA C ₃), C ₄ (PA C ₄) 测定	357
第二节 检查与血小板数量、生存时间		第三节 检查血小板代谢的试验	357

一、血浆血栓素 $B_2(TXB_2)$ 测定	357	十三、血浆因子 VIII 相关抗原与因子 VIII: C比值(VIII R: Ag/VIII: C 比值).....	375
二、尿血栓素 $B_2(U-TXB_2)$ 测定	358	十四、血浆 VIII R: Ag双向交叉免疫电泳 测定.....	373
三、血小板花生四烯酸代谢产物的高效液相 色谱分析	358	十五、血浆 VIII R: R Cof 定性测定	373
四、丙二醛(MDA)比色法测定	358	十六、血浆 VIII R: Cof 定量测定	374
五、血小板 cAMP 测定	359	十七、血浆因子 IX 促凝活性 测定 (IX: C) (一期法)	374
六、血小板 cGMP 测定	359	十八、血浆因子 IX: CAg 抗原测定	374
第四节 检查血小板功能的试验.....	359	十九、血浆因子 XI 促凝活性测定 (XI: C) (一期法)	374
一、血小板粘附试验(PAdT).....	359	二十、血浆因子 XI: CAg 测定	375
二、血小板聚集试验(PAgT)	360	二十一、血浆因子 XII 促凝活性测定 (XII: C) (一期法)	375
三、自发性血小板聚集率的检测	361	二十二、血浆因子 XII: CAg 测定	375
四、血浆和血小板中 5-HT 测定	362	二十三、血浆激肽释放酶原测定	375
五、血小板 ATP 释放试验.....	362	二十四、组织激肽释放酶测定	376
六、 β 血小板球蛋白(β TG)测定	363	第二节 检查外源凝血系统的试验	376
七、血小板第 4 因子(PF4)测定.....	363	一、血浆凝血酶原时间(PT)测定(一期法)	376
八、肝素-凝血酶时间测定	363	二、血浆凝血酶原时间纠正试验(PT纠正试验).....	377
九、血小板凝血酶敏感蛋白(TSP)测定	364	三、肝促凝血酶原激酶试验(HPT)	377
十、血清纤维连接蛋白活性测定(Fn: C)	364	四、肝促凝血酶原激酶试验的纠正试验 (HPT 纠正试验).....	377
十一、纤维连结蛋白(Fn)抗原测定(Fn: Ag).....	364	五、蝰蛇毒时间测定(RVVT)	377
十二、纤维连结蛋白交叉免疫电泳测定	365	六、蝰蛇毒磷脂时间测定(RVVCT)	378
十三、血小板第 3 因子有效性测定(PF3aT)	365	七、蝰蛇毒复钙时间测定(RVVRT)	378
十四、血小板凝血活酶生成试验(二期法)	366	八、血浆因子 V 活动度测定	378
十五、凝血酶原消耗加红细胞素纠正试验	366	九、血浆因子 VII 活动度测定.....	379
十六、血块收缩时间测定	366	十、血浆凝血酶原促凝活性测定 (II: C) (一期法)	379
十七、血小板膜糖蛋白的放射免疫分析	367	十一、血浆因子 V 促凝活性测定 (V: C) (一期法)	379
第二章 检查凝血机理的试验.....	368	十二、血浆因子 VII 促凝活性测定(VII: C) (一期法)	379
第一节 检查内源凝血系统的试验	368	十三、血浆因子 X 促凝活性测定 (X: C) (一期法).....	380
一、全血凝固时间(CT)测定	368	第三节 检查凝血第三阶段的试验	380
二、血浆凝固时间(复钙时间, RT)测定	368	一、血浆纤维蛋白原定量测定 Fg.....	380
三、白陶土部分凝血活酶时间(KPTT)测定	368	二、 125 I 纤维蛋白原半寿期测定	381
四、白陶土部分凝血活酶时间(KPTT) 纠正试验	369	三、纤维蛋白肽 A(FPA)和肽 B(FPB)测定.....	381
五、凝血酶原消耗试验(PCT)或血清凝血酶原 时间(SPT)测定	369	四、可溶性纤维蛋白单体复合物(SFMC)测定.....	381
六、凝血酶原消耗的纠正试验(PCT 纠正试 验)	370	五、血浆因子 XIII 测定的筛选试验.....	381
七、简易凝血活酶生成试验(STGT).....	370	六、单碘醋酸耐量试验	382
八、简易凝血活酶生成试验的纠正试验(STGT 纠正试验)	370	七、血浆因子 XIII 亚基抗原测定.....	382
九、Bigg's 凝血活酶生成试验(B-TGT)	371	八、血浆因子 XIII 活性测定.....	382
十、血浆因子 VIII 促凝活性(VIII: C)测定 (一期法)	371	第三章 检查抗凝血系统的试验.....	383
十一、血浆因子 VIII: C 抗原测定 (VIII: CAg)	372		
十二、血浆因子 VIII 相关抗原测定 (VIII: Ag 或 VWF: Ag).....	372		

一、抗凝血酶 III 活性(ATIII:C)测定	383	十四、间接血凝抑制 FDP 检测试验	392
二、抗凝血酶 III 抗原(ATIII:Ag)测定	383	十五、琼脂免疫扩散法检测 FDP	392
三、酰胺分解显色法测定 ATIII 活性 (ATIII:C)	383	十六、葡萄球菌凝集法检测 FDP 试验(SCT)	392
四、蛋白 C 抗原(PC:Ag)测定	384	十七、乳胶颗粒凝集 FDP 检测试验(Fi test)	393
五、活化蛋白 C(APC)测定	385	十八、酶联免疫吸附 FDP 检测法(ELISA 法)	393
六、血浆 ATIII 交叉免疫电泳测定	385	第五章 检查循环抗凝物质的试验	394
七、血浆纤溶酶抑制物(α_2 -PI)测定	385	一、复钙交叉试验(RCT)	394
八、血浆纤素的发色底物法测定	386	二、抗凝血酶抗凝物质测定	394
九、血浆 α_2 -巨球蛋白(α_2 -M)测定	386	三、血浆因子 VII:C 抗体测定	394
十、血浆 α_1 -抗胰蛋白酶(α_1 -AT)测定	386	四、其他血浆凝血因子活性抗体测定	395
十一、C _I 灭活物抗原测定(C _I INH)	387	五、因子 XIII 交叉试验	395
第四章 检查纤维蛋白溶解的试验	388	六、游离肝素时间测定	395
一、优球蛋白溶解时间测定(ELT)	388	七、蕲蛇酶时间测定	396
二、束臂沈球蛋白溶解时间测定	388	八、爬虫酶时间测定	396
三、纤维蛋白-琼脂平板溶解试验	388	第六章 其他实验室检查	397
四、组织纤溶酶原激活物(t-PA)测定	389	第一节 血栓弹力图检查(TEG)	397
五、纤维蛋白肽B β 15-42 的测定	389	第二节 检查血液流变学的试验	398
六、纤溶酶测定	389	一、血球压积(HCT)	398
七、血浆纤溶酶原测定	389	二、全血比粘度(η_b)	398
✓八、凝血酶时间测定(TT)	390	三、全血还原粘度比	399
九、连续凝血酶时间测定(STT)	390	四、血浆比粘度(η_p)	399
✓十、血浆硫酸鱼精蛋白副凝固试验(3P 试验)	390	五、红细胞电泳时间(EET)	400
十一、连续稀释硫酸鱼精蛋白副凝固试验 (SDPST)	391	六、红细胞的变形性测定	400
十二、乙醇胶试验(EGT)	391	七、血沉方程 K 值	400
✓十三、 β -乙酰萘酚试验	391	八、纤维蛋白原含量测定	401
		[附录]英文略词检索	402

第一篇 止凝血机理

止血是机体的重要保护功能。如果止血功能异常,则可导致病理性出血或血栓形成。正常的止血功能是由血管、血小板和血液的凝固性来完成的。三者相互联系、协同作用。血管的止血功能与其结构和代谢有关,与血小板也有密切关系。

第一章 血管壁的止血功能

第一节 血管壁的结构及其舒缩功能的调节

一、血管壁的结构

血管的大小差异很大,可从最小的毛细血管直至最大的动脉和静脉(如主动脉和腔静脉)。血管不论大小,均有血管腔,衬以内皮细胞层和在内皮层下的细胞外基质。

(一) 毛细血管 毛细血管的表面面积很大,在人类约有 6000m^2 。最小血管的直径均为 $8\mu\text{m}$,相当于红细胞的大小。毛细血管可分连续性和有窗孔的(fenestrated)两种,前者见于骨骼肌、结缔组织以及中枢神经系统。这些毛细血管的内皮细胞在其核处稍隆起,有一层薄的细胞浆覆盖在腔面的其余部分。在内皮层下面是毛细血管基底膜和细胞外结缔组织。基底膜可能是由内皮细胞产生的一种胶原蛋白,属于 IV 型胶原。基底膜的裂缝间有一种外被细胞(pericyte),据认为这是一种平滑肌细胞。

有窗孔的毛细血管见于肾小球、内分泌腺、小肠的固有层等处。这种毛细血管的特征是内皮层极薄,内皮细胞层中有窗孔或孔隙,直径约 $80\sim 100\text{nm}$,这些孔隙的作用是使血液与组织之间物质容易交换。在这些血管中血液流速很慢。

(二) 静脉 最小的静脉直径约 $20\mu\text{m}$,有内皮层,其下层有平滑肌细胞,偶见纤维母细胞,位于细胞外基质中。大静脉的血管壁分为三层:①内皮层,即从内皮细胞伸展至下层或基底膜;②中层,由平滑肌细胞和疏松的胶原和弹性蛋白组成。小静脉中常缺乏该层;③外层,比中层厚几倍,这些结构见于下腔静脉及其他大静脉。毛细血管后微静脉是血管系统中具有相当活力的部位,该处常有白细胞通过邻近的内皮细胞间隙,游出血管壁,也有淋巴细胞游出,进入组织间隙和淋巴管。该处内皮细胞浆膜上有凹陷,提示该部位的内皮细胞富含受体和酶。

(三) 动脉 动脉壁的分层分界明显,最内层是内皮层,由内皮细胞和内皮下层组成。内皮层与中层之间由内弹力板相隔;中层由平滑肌细胞组成,呈环形排列,与血管的收缩功能有关。动脉最外层是外膜,被外弹力板与中层分隔。外膜中有纤维母细胞、细胞外结缔组织、小血管、淋巴管,偶见神经纤维。小动脉的肌层发达,舒缩反应敏捷。

上述三种血管均有内皮层及内皮下层,其结构与功能如下:

1. 内皮层: 其内皮细胞是血管壁与血液之间的分界细胞, 这些细胞紧裹在血管表面, 银染色后细胞的轮廓可以显示出来。这些细胞呈单层, 扁平, 形态较均一, 呈多边形和长形, 长度为 $25\sim 50\mu\text{m}$, 宽度 $10\sim 15\mu\text{m}$, 横断面(厚度)约 $3\mu\text{m}$ 。内皮细胞的长轴与血流方向一致。每个内皮细胞与其邻近的细胞通过连接复合物彼此紧密连接。这种连接可以十分紧密, 如见于脑血管系统; 或呈疏松连接, 如见于肾、骨髓、肝、脾的血管。每个内皮细胞有腔面层、腔面下层和连接面层三个面。面对腔面的内皮表面是非血栓原性的, 含有糖萼成分; 腔面下层粘附在内皮下层的结缔组织, 它们之间有细纤维丝。内皮细胞的连接面具有粘合性, 将内皮细胞与内皮细胞连接起来, 这一结构与细胞之间传递信息和血管内皮层的通透性有关。内皮细胞间的连接有融合状连接(紧密连接)和疏松连接(裂隙状连接)之分。近年研究证明, 内皮细胞表面有许多受体, 可使一些物质如 LDL 等通过内噬(endocytosis)作用而进行代谢。

内皮细胞内有许多典型的细胞器, 包括粗面和光面内质网, 附着的和游离的核糖体、线粒体、微管、细的和粗的纤维, 含肌动蛋白和肌凝蛋白、溶酶体、糖原颗粒, 并含有丰富的吞饮小泡, 这些小泡对输送和交换血管腔中的物质进出血管壁起很重要的作用。吞饮小泡可视作为血管和血液之间的穿梭系统。这种吞饮小泡的大小约 80nm 。此外, 内皮细胞尚有特异的细胞器, 名为棒管状体或 Weibel-Palade 小体, 直径约 $0.1\mu\text{m}$, 长为 $3\mu\text{m}$, 呈长圆形。小体内含 $6\sim 20$ 根小管, 每一小管直径约 15nm , 外有一层膜, 这是内皮细胞的特征性结构。该小体多见于大静脉的内皮细胞, 毛细血管内少见, 在其他种族的动物, 如猴、狗、猪和蛙的血管内皮细胞中也可检出。这种小体的有些结构可能来自高尔基体, 其功能尚不知, 现认为可能是 VW 因子和组织纤溶酶原激活物的产生部位。

在正常情况下, 不受任何刺激, 内皮细胞是一种非常稳定的细胞, 其转换率低。用 ^3H -TdR 掺入试验进行研究, 视网膜血管内皮细胞的转换率为 0.01% ; 心肌为 0.13% 。当内皮层受到刺激或在应力增高之处, 例如在动脉的分枝部位, 掺入内皮细胞的 ^3H -胸腺核苷也增加。换言之, 凡内皮细胞转换率增高的部位, 其代谢也旺盛, 对止血的调节也较活跃, 这也是诱发动脉粥样硬化病灶形成的条件。

2. 内皮下层: 内皮下层从形态上可区分为基底膜、弹力蛋白和微纤维。基底膜在电镜下中度致密, 呈薄条纹状, 但偶也见到较宽的条束。弹力蛋白在电镜观察下透亮, 在内弹力层中, 内皮下微纤维埋在弹力蛋白中。内皮下层尚有氨基葡聚糖类物质和胶原, 这种胶原有较强的促进血小板粘附和聚集的作用, 微纤维也有相同作用。基底膜可使血小板中度粘附, 但不引起其释放反应。血小板对弹力蛋白的反应微弱。

二、血管舒缩的调节

微循环中的小血管舒缩状态对止血起一定作用。血管收缩血流减慢时, 局部凝血物质的积聚, 可致局部高凝状态, 有利于止血, 甚至导致血栓形成。若血管扩张, 血流加速, 凝血物质易被冲走, 则不利于止血, 阻止血栓形成。小血管的舒缩是通过神经的轴突反射、体液因素和化学物质来调节的(表 1-1-1)。体液因素中儿茶酚胺如肾上腺素、去甲肾上腺素和多巴胺等可使毛细血管收缩, 但肾上腺素又可使心脑血管扩张, 多巴胺可致肾小血管扩张。胺类, 如 5-HT 可致多数血管收缩, 但也可使一些血管扩张。组织胺和乙酰胆碱可使血管扩张, 但组织胺也可使某些血管收缩。多肽类, 如血管紧张素和血管加压素可使血管收缩,

表 1-1-1 调节微循环小血管舒缩的体液及化学物质

体液因素(来源于血液)		化学物质(局部代谢产物)	
名 称	血 管 反 应	名 称	血 管 反 应
儿茶酚胺		腺苷和腺嘌呤核苷酸	
肾上腺素	收缩,也有扩张	核苷酸	扩张
去甲肾上腺素	收缩	低氧血症	扩张
多巴胺	收缩,也有扩张	$H^+ \uparrow$	扩张
胺类			扩张
5-HT	收缩,也有扩张	$CO_2 \uparrow$	扩张,浓度过高时收缩
组织胺	扩张,也有收缩	$K^+ \uparrow$	
乙酰胆碱	扩张		
多肽类			
血管紧张素	收缩		
激肽	扩张		
血管加压素	收缩		

激肽使血管扩张。此外,在毛细血管局部产生的代谢产物如腺苷和腺嘌呤核苷酸可致血管扩张。低氧血症、 H^+ 、 CO_2 、 K^+ 增多和无机磷可使血管扩张。花生四烯酸的代谢产物,前列腺素内过氧化物($PG G_2$ 和 $PG H_2$)和血栓素 $A_2(TXA_2)$ 有使血管收缩的作用,后者的作用最为强烈。血管壁细胞所产生的前列环素(PGI_2)可使血管明显扩张。在正常情况下,体内产生的血管舒缩物质处于动态平衡状态,因此血流通畅,血液流速稳定。如果血管舒缩物质的动态平衡失调,例如缩血管物质增多,则有利于血管损伤后的止血,但若持续过久,则可导致局部血栓形成。

第二节 血管壁与血小板的相互作用

在正常情况下,内皮细胞和血小板的相互作用在止血功能中起重要作用,主要通过下述功能:

一、血小板与内皮细胞间的相互支持功能

(一) 血小板支持内皮细胞的功能 体内一定数量的血小板具有保护血管壁完整性的功能。当血小板明显减少时,皮肤毛细血管脆性增高,可出现紫癜,其原因与毛细血管内皮细胞功能改变有关。Kitchens 和 Weiss(1975)给家兔注射豚鼠抗兔的抗血小板血清,造成血小板减少症(血小板 $<20 \times 10^9/L$),6h内发现内皮细胞变薄,腔面的突起和皱褶消失,偶见微孔,血管壁通透性增加。在毛细血管及微静脉的内皮层,可见持久性的结构变化,并见红细胞游出血管。Johnson 等(1971)在血小板减少症的豚鼠,发现红细胞通过内皮细胞比通过细胞间连接处者更为多见。如将放射性核素标记的血小板输入血小板减少的实验动物,则血小板立即掺入内皮细胞,与此同时,内皮细胞的功能恢复,阻止红细胞通过,出血症状改善,故一定数量的血小板是维持毛细血管壁正常结构和通透性的必要条件。上述变化的机理尚不清楚。Djerassi 等给放射线照射过的豚鼠注射5-羟色胺(5-HT)一次即可改善血管壁的通透性。Sweetman 等(1981)从血小板减少症的动物发现,如果事先注射5-HT的拮

抗剂,如丙咪嗪(imipramine),然后再注射 5-HT,则仍出现点状出血。D'Amore 等(1978)的实验证明,5-HT 可刺激 Ca^{++} 进入培养的内皮细胞内,能触发其收缩反应。血小板緻密颗粒内含有 5-HT,当血小板罗网在红细胞间,流经直径小于 $10\mu\text{m}$ 的微血管时,可释放足够的 5-HT,使内皮细胞收缩,故很可能在正常动物的微血管系统内,常有一定量的血小板释放 5-HT,引起内皮细胞收缩,阻止红细胞外渗,维持血管壁的完整性。

Schafer 等(1986)在体外研究血小板与内皮细胞的相互作用,发现血小板膜上的花生四烯酸通过脂氧化酶途径所产生的主要脂质过氧化物,如 12-羟基廿碳四烯酸(12-HETE),50%释放入上清液中,并很快掺入内皮细胞中,作为细胞磷脂和甘油三酯的一部分物质。这一现象可能在调节血管功能方面具有生理作用。例如内皮细胞又可利用血小板花生四烯酸的代谢产物形成前列环素(PGI_2)。近年来,从体外培养内皮细胞的研究中发现完整的血小板可促使内皮细胞生长和增殖的速度增加 1.5~10 倍。

(二) 内皮细胞对血小板的作用 Jaffe 等(1973~1977)指出,体外培养的内皮细胞能合成和分泌因子 VIII 相关抗原(即 VW 因子),这是血小板粘附功能所必需的因子。如果内皮细胞不能分泌该因子,则血小板粘附功能降低,即会出现出血现象。

正常内皮细胞层具有生物屏障功能,可阻止血浆中的大分子物质,包括一些凝血因子和血小板与内皮下层接触。此外,内皮细胞和血小板表面均有一层含唾液酸的糖蛋白和糖脂的细胞外衣,两者均带负电荷,故可阻止两者相互紧密接触。当血管内皮细胞受到某些因素的刺激或损伤时,血小板与血管壁即可发生过强的相互作用,如血小板发生粘附、聚集和释放反应增强,从而导致病理性的作用。

二、血管壁与血小板相互起病理作用的原因

(一) 血管内血流状态的改变 在血管分枝处,血流呈旋涡状,常可引起血小板粘附在血管壁表面,并聚集成团块。在血液流动受到障碍之处,血流减慢,局部血管壁的切应力增高,可使一些有害物质包括组织代谢产物或抗原-抗体复合物等在局部停留,导致内皮细胞损伤,使血小板与损伤的内皮细胞之间发生一系列的相互作用。

(二) 内皮细胞损伤 内皮细胞受损时,往往出现血小板粘附和聚集。内皮细胞受损可见于以下几种情况:

1. 血流受阻、血液淤滞:可致缺氧,引起内皮细胞之间裂隙增大,细胞水肿。血管壁缺血缺氧时,血小板可粘附在内皮细胞层,同时也可见血小板粘附在裂隙下的内皮下层。

2. 化学、物理及生物因素:近年来的研究指出,高胆固醇血症可改变内皮层的功能,促使血小板与血管壁的相互作用增强。其他导致内皮细胞损伤的物质尚有胱氨酸和/或半胱氨酸(量较大)、吸烟、病毒、内毒素、胆盐、放射线照射和免疫复合物等。血小板不仅可粘附在裸露的内皮下层,而且当内皮层表面如有少量纤维蛋白多聚体存在时,也极易粘附在上。

Maes 等(1986)用扫描电镜观察,大鼠肠系膜血管壁受电流损伤时,可见内皮细胞脱落,血小板被激活并粘附在上,若灌注 ADP,则可见血小板聚集成团块。

3. 免疫因素:内皮细胞的自身特异性抗体或致敏淋巴细胞损伤内皮细胞后,可通过激活的补体,特别是 C5a 有吸引白血细胞粘附在内皮层上的作用,随后白细胞与内皮细胞相互作用,释放脂质过氧化物,其中常有超氧阴离子($\cdot\text{O}_2^-$)产生,这对内皮细胞的损伤更为严

重,这样,可进一步促进血小板与内皮细胞之间的相互作用。

4. 血小板释放产物对内皮细胞的作用:血小板与受损的内皮细胞或内皮下层相互接触可致血小板粘附、聚集,并释放一些因子,如肾上腺素、5-HT 促使内皮细胞收缩,甚而使之从血管壁脱落。其他一些释放因子,诸如 ADP、阳离子蛋白质和组织胺等均可增加内皮层的通透性。血小板受到刺激后所合成的 PGE_2 等也可增加血管壁的通透性,内皮层的生物屏障功能因而遭到破坏,这样,血浆中的有些凝血因子即可直接与内皮下层接触,引起血栓形成。

第三节 受损血管的止血作用

受损血管壁在止血过程中所起的作用有以下几方面:

(一) 血管收缩 血管受损时,血管立即发生明显的收缩,所有的血管都有这种功能。在较大的动脉这种收缩作用较持久且较明显,历时可达 20min 以上。在较小的动脉,其收缩反应历时 5~10min,上述收缩反应可通过神经轴突反射在 15~20s 内实现,但也可发生在乏神经的血管,说明血管收缩还可通过体液因素如儿茶酚胺、血管紧张素和加压素等作用而收缩,但这主要发生在微动脉、毛细血管前括约肌,有人认为也可发生在毛细血管。此外,也可通过血小板膜花生四烯酸代谢所产生的前列腺素内过氧化物如 PGG_2 、 PGH_2 和血栓素 A_2 (TXA_2) 以及从血小板释放的 ADP、5-HT 等而使血管收缩。血管收缩的结果是使血流减慢,使一些凝血物质在局部堆积,并使血小板粘附聚集增加,有利于止血。纤维蛋白原在凝血酶作用下,从 β 链上所断裂的纤维蛋白肽 B 有缩血管作用,可能也参与血管的止血功能。小静脉和毛细血管受损后,通过血管收缩反应,对止血有一定作用。但大血管受损后所致出血需压迫和/或结扎血管才能止血。

(二) 内皮细胞的抗凝功能减弱 在正常情况下,内皮细胞能合成分泌一些抗凝物质,如 PGI_2 、组织纤溶酶原激活物、血栓调理蛋白(加速蛋白 C 的活化)、AT-III 与肝素结合形成的复合物等,如果内皮细胞受损严重,上述一些抗凝物质减少,则常导致止血和血栓形成(详见下文)。

(三) 内皮细胞的促凝功能增强 近年研究证明,内皮细胞在内毒素刺激下,可增加组织因子的释放,启动外源凝血系统,促进凝血过程。最近研究提示,内皮细胞还能促进内源性 X 因子激活和凝血酶原酶复合物的形成。内皮细胞表面有 IXa/IX 因子受体,对促进凝血关系密切。

(四) 内皮下层的止血作用 血管壁损伤如果累及深层,如弹力层和平滑肌细胞,即可释放大量组织因子,快速促进凝血过程,很快出现纤维蛋白沉积。血管壁 PGI_2 合成酶和 ADP 酶的活力强度依次为内皮层、中层、外膜。由于内皮细胞层的 PGI_2 合成酶和 ADP 酶含量最多,故完整内皮层的抗聚集作用也最强。如果内皮层受损或脱落,则内皮下层或中层裸露,由于中层的 PGI_2 合成酶和 ADP 酶含量比内皮层少,故 PGI_2 合成减少,ADP 降解减弱,致使血小板粘附和聚集增强,易形成血栓。

(五) 激活内外源凝血系统 受损的血管壁释放组织因子,启动外源凝血系统;内皮下组织暴露又可激活因子 XII,启动内源凝血系统,最后形成凝血酶,促进凝血过程,有利于止血。

(六) 局部血粘度增高 血管内皮受损后, 内皮下层的组织不仅可以激活因子 XII, 而且可以通过因子 XIIa, 将激肽释放酶原转变为激肽释放酶, 后者使高分子量激肽原转变为激肽。激肽可使毛细血管通透性增加。此外, 血小板激活后所释放的血小板通透因子亦可使毛细血管壁通透性增高, 其结果是血浆外渗, 局部血液浓缩, 血粘度增高, 使血流进一步变慢, 有利于局部止血。

现将血管受损后所发生的止血过程图解于图 1-1-1。

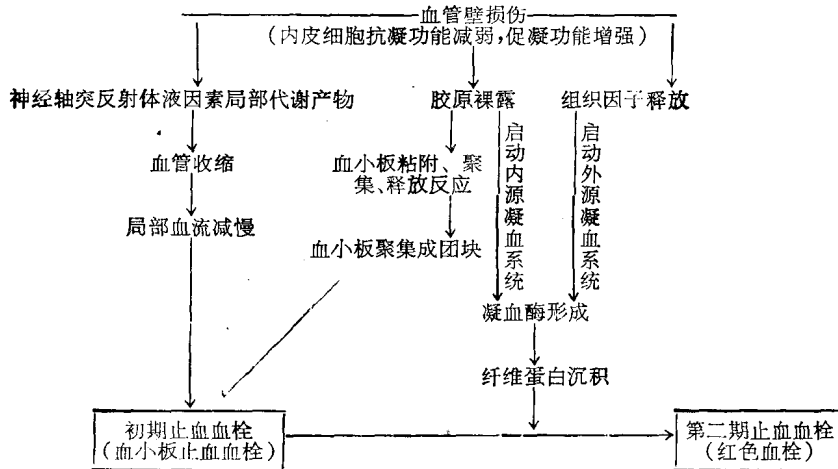


图 1-1-1 血管壁受损后所发生的止血过程

(张彩英)

主要参考文献

1. Moore S(Ed): Vascular Injury and Atherosclerosis. Dekker, New York, pp 80~90, 1981
2. Lasso A et al(Eds): Blood Platelet Function and Medicinal Chemistry. Elsevier, New York, PP 129~173, 1984
3. Colman RW et al(Eds): Haemostasis and Thrombosis-Basic Principles and Clinical Practice. Lippincott Philadelphia pp 525~556, 703~715, 1982
4. Nossel HL et al(Eds): Pathobiology of the Endothelial Cell. Academic Press, New York, pp121~136, 139~165, 199~213, 253~285, 339~349, 1982
5. Nawroth P et al: Clin Haematol 14(2): 531~546, 1985
6. Erickson LA et al: Clin Haematol 14(2): 513~530, 1985
7. Colucci M et al: J Clin Invest 71: 1893~1996, 1983
8. Roger D et al: Semin Haematol 16: 208~220, 1979
9. George JM et al: N Engl J Med 311: 1084~1098, 1984
10. Smith LH and Thier SO(Eds): Pathophysiology, 2nd. ed-The Biological Principles of Disease. WB Saunders Company, Philadelphia, pp 286~293, 1985
11. Schafer AI et al: Blood 67(2): 373~378, 1986
12. Maes L et al: Blood Vessels 23: 1~8, 1986
13. Moon DG et al: Blood 67(2): 450~457, 1986

第二章 血小板的止血功能

第一节 巨核细胞的生成与调控

血小板是血骨髓及少数其他部位(如肺)中的巨核细胞产生的。因此了解巨核细胞的生成和调控是研究血小板的重要内容之一。

自从 Wright 于 1906 年证实巨核细胞是产生血小板的细胞后,人们开始重视对巨核细胞生物学特性的研究。但是,由于巨核细胞在骨髓造血细胞中所占比例甚少,只占 0.037~0.37%,分离纯化比较困难,因而在很长一段时期内,对巨核细胞系的研究遇到一定的困难。由于巨核细胞集落形成单位(megakaryocyte colony-forming unit,简称 CFU-Meg)体外培养技术的建立,这才使得深入探讨巨核细胞的生长特性及其功能成为可能。随着研究的不断深入,对巨核细胞开始有了比较全面的认识。

一、巨核细胞的生成动力学

巨核细胞由骨髓多能造血干细胞分化而来。根据已有的资料,巨核细胞的生成模式包括四部分(池):

(一) 干细胞池(stem cell pool) 细胞在池内不断自我复制,并根据需要输出开始分化的细胞。

(二) 祖细胞池(progenitor cell 即 CFU-Meg pool) 在一定的条件下,干细胞的基因发生重排或易位,或有关分化的特定基因开放,细胞开始分化成 CFU-Meg。CFU-Meg 主要是二倍体(2N)和具有内复制能力的 4N 和 8N 祖细胞。在合适的条件下,CFU-Meg 还可进一步分化增殖,从理论推测可达 128N,但一般经历 1~8 次细胞分裂,平均需时 10 天左右。

(三) 成熟池(mature pool) 细胞不再进行分裂活动,进入细胞浆分化阶段,并逐渐呈现胞体大、核大、多叶、胞浆内颗粒增多等形态学特征。

(四) 功能池(function pool) 又称终末细胞,寿命短暂,释放出巨核细胞的成熟产物——血小板,进入血循环。

二、CFU-Meg 的生长特点

CFU-Meg 是一种不具粘附、吞噬能力的细胞,细胞密度 10^6 g/L,沉降速度为 4.2mm/min。从这些指标来看,CFU-Meg 有其它细胞系的双倍体祖细胞相似的物理特性。在长期骨髓细胞培养体系中,CFU-Meg 缓慢衰减,表明它的自我更新能力有限。

CFU-Meg 可在血浆凝块、琼脂、甲基纤维素和液体培养基上形成集落。由于培养条件不同,很难对集落形成的数目、大小以及每一集落所含的细胞数作出精确评价。一般每 10^5 个骨髓单个核细胞平均可形成 10 个集落,每个集落中含 3~100 个细胞,平均由 16~32 个细胞组成。在人类,除了骨髓能培养出巨核细胞集落外,外周血、胚胎肝及脐带血培养也已

成功。

CFU-Meg 最早在培养的第 5 天即可识别,其直径 $<10\mu\text{m}$, 随后集落中细胞越来越少,且基本上由大细胞组成。最近, Vinci 等采用了 10 多种不同的单克隆和多克隆抗血清, 对人 CFU-Meg 的生长过程作了较全面的观察,其主要结果见表 1-2-1。

表 1-2-1 CFU-Meg 体外生长概况(血浆凝块法)

抗血清	第 5~7 天 圆形核原巨核细胞	第 6~8 天 齿状或分叶 核原巨核细胞	第 7~10 天 幼稚巨核细胞	第 8~12 天 成熟巨核细胞	第 12~16 天 正在溶解
GpIb(AN51)	+/-	+	++	+++	+/-
GpIIb-IIIa(IgGL)	+	+	++	+++	+
GpIIIa(C17)	+/++	++	++	+++	+
PLA1 抗原	+	+	++	+++	+/-
HLA-DR	+	+	+	+/-	-
转铁蛋白受体 (B3/25)	+	+	+ 或 -	-	-
β_2 -微球蛋白	++	++	++		+ 或 -
因子VIIIIRAg	+/- (弥散状)	+	++	+++	+
PF-4	+/- (弥散状)	+	++	+++	+
		(弥散状核凹陷处明显)	(微颗粒状)	(微颗粒状)	(绕核簇状)
		(弥散状核凹陷处明显)	(微颗粒状)	(微颗粒状)	(绕核簇状)

此表的结果以及其它研究证明,血小板的蛋白主要来自巨核细胞,而且在 CFU-Meg 的早期就开始形成,血小板本身几乎无合成蛋白的能力。CFU-Meg 还含有纤维蛋白原和血小板生长因子。

三、巨核细胞的形态学

从祖细胞池进入成熟池后,巨核细胞逐渐表现其形态学特征。它的成熟大致包括三方面,核的多倍体化,胞浆界膜系统(demarcation-membrane-system, DMS)的发育及胞浆脱落形成血小板。光镜下可识别的巨核细胞,绝大多数直径在 $10\sim 65\mu\text{m}$ 范围内,约有 20%~25%的巨核细胞直径小于 $20\mu\text{m}$, 也有极少数可小至 $10\mu\text{m}$ 。细胞的大小与成熟程度有关,越成熟体积越大。实验证明约 80%的低培体(4N 和 8N)细胞是不成熟的,而 95%有血小板形成的巨核细胞为 16~32N。

根据成熟程度,巨核细胞可分成:原始巨核细胞、幼稚巨核细胞、颗粒巨核细胞、产血小板性巨核细胞和裸核 5 型。原始巨核细胞大小约 $10\sim 15\mu\text{m}$,核圆或分叶,染色质疏松,有明显的核仁,胞浆嗜碱性,有泡状突起,一般不见颗粒。幼稚巨核细胞约 $14\sim 30\mu\text{m}$,核分叶增多,染色质稍致密,有或无核仁, DMS 增多,颗粒增多。还可见内质网、线粒体和大量核糖体。颗粒巨核细胞大小约 $16\sim 56\mu\text{m}$,核分为多叶, DMS 增多扩张,胞浆密布颗粒。产血小板性巨核细胞约 $20\sim 65\mu\text{m}$, DMS 发达,且分割胞浆成大量血小板,向胞外释放。血小板全部脱落后便成为裸核。人类巨核细胞从呈现其形态特点至释放血小板后衰老死亡,整个成熟过程约需 7 天,血小板约可存活 10 天。

巨核细胞的生成主要发生在骨髓血窦腔外。成熟后,胞浆突起伸入到骨髓血窦里,经过血窦壁碎落成血小板;或进入血循环。在肺里由于呼吸运动,肺泡收缩、扩张,导致细胞碎裂成血小板。