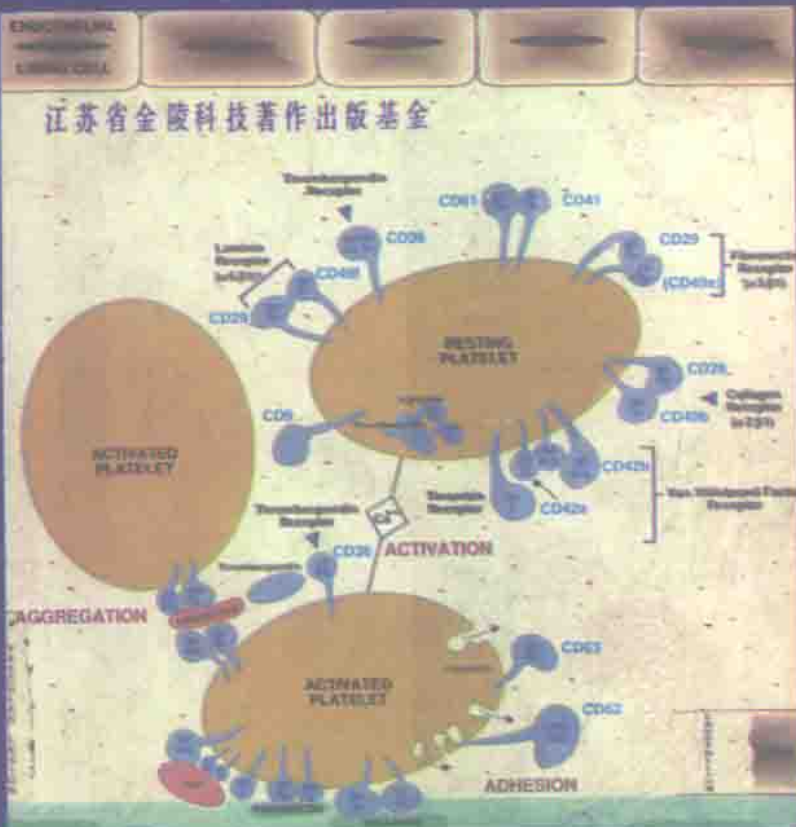


血栓

与止血

现代理论和临床实践



血栓与止血

——现代理论和临床实践

主 编

阮长耿

编写者

Caen JP Castaldi PA George JN Soria C

马 西 王兆钺 王学文 吴庆宇 阮长耿

杜晓平 陆 核 韩忠朝 奚晓东 潘峻亮

江苏科学技术出版社

(苏)新登字第 002 号

血栓与止血
——现代理论和临床实践
主编 阮长耿

出版发行:江苏科学技术出版社
经 销:江苏省新华书店
照 排:南京理工大学激光照排公司
印 刷:南京 7 2 1 4 工 厂

开本 850×1168 毫米 1/32 印张 11.875 插页 4 字数 29,000
1994 年 3 月第 1 版 1994 年 3 月第 1 次印刷
印数 1—2,000 册

ISBN 7—5345—1748—6

R·281 (精)定价:19.50 元

责任编辑 黎 雪

我社图书如有印装质量问题,可随时向承印厂调换

致 读 者

社会主义的根本任务是发展生产力,而社会生产力的发展必须依靠科学技术。当今世界已进入新科技革命的时代,科学技术的进步不仅是世界经济发展、社会进步和国家富强的决定因素,也是实现我国社会主义现代化的关键。

科技出版工作肩负着促进科技进步,推动科学技术转化为生产力的历史使命。为了更好地贯彻党中央提出的“把经济建设转到依靠科技进步和提高劳动者素质的轨道上来”的战略决策,进一步落实中共江苏省委、江苏省人民政府作出的“科技兴省”的决定,江苏科学技术出版社于1988年倡议筹建江苏省科技著作出版基金。在江苏省人民政府、省委宣传部、省科委、省新闻出版局负责同志和有关单位的大力支持下,经省政府批准,由省科学技术委员会、省出版总社和江苏科学技术出版社共同筹集,于1990年正式建立了“江苏省金陵科技著作出版基金”,用作支持自然科学范围内的符合条件的优秀科技著作的出版补助。

我们希望江苏省金陵科技著作出版基金的建立,能为优秀科技著作在江苏省及时出版创造条件,以通过出版工作这一“中介”,充分发挥科学技术作为第一生产力的作用,更好地为我国社会主义现代化建设和“科技兴省”服务;并能带动我省科技图书提高质量,促进科技出版事业的发展和繁荣。

建立出版基金是社会主义出版工作在改革中出现的新生事物,期待得到各方面给予热情扶持,在实践中不断总结经验,使它逐步壮大和完善。更希望通过多种途径扩大这一基金,以支持更多

的优秀科技著作的出版。

这次获得江苏省金陵科技著作出版基金补助出版的科技著作的顺利问世,还得到江苏联合信托投资公司的赞助和参加评审工作的教授、专家的大力支持,特此表示衷心的感谢!

江苏省金陵科技著作出版基金管理委员会



序 言

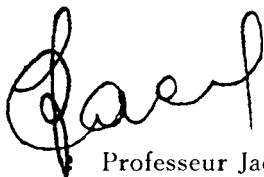
本书的写作充分证明,在阮长耿教授领导下的苏州医学院血栓与止血研究室的研究成果和水平已为国际上所公认。阮教授是我的中国同行中第一位国际血栓与止血协会的成员。苏州医学院血栓与止血研究室已经和世界多个地区有着科研人员的交往。在欧洲的巴黎同法国卫生与医学研究所及血管与血液研究所保持着联系。并与美国密苏里州的 Saint-Louis、加利福尼亚州的 Scripps、La Jolla、俄亥拉何马州等,以及澳大利亚的悉尼都建立了联系。

阮长耿教授在国内还努力加强与西安、南京,特别是上海第二医科大学的合作。

本书是用中文出版的第一部合作完成的专著,这反映出苏州医学院血栓与止血研究室及其著名的带头人与国内外广泛的学术联系。

中国像其他国家一样,发生血管闭塞性疾病的危险性逐渐增加。本书的内容包括两部分:前六章介绍有关的生物学知识,后六章介绍临床应用知识。

本书选材合理,安排适当,将有助于中国医学科学事业的发展。



Professeur Jacques CAEN

于巴黎

AVANT-PROPOS

Ce livre porte en son sein de nombreux témoignages : tout d'abord celui de la vitalité et de la qualité internationalement reconnues de l'Ecole d'Hémostase et de Thrombose de Suzhou, dirigée brillamment par le professeur Changgeng Ruan, le premier de nos collègues chinois, membre de la Société Internationale de Thrombose et Hémostase. L'Ecole de Suzhou a des ramifications solidement implantées dans 3 continents. En Europe d'abord, à Paris, en association avec l'INSERM et l'Institut des Vaisseaux et du Sang. Aux Etats-Unis, à Saint-Louis (Missouri), à la Scripps Clinic, à la Jolla (Californie), à Oklahoma, enfin en Australie, à Sydney.

Le Professeur Ruan a également dynamisé les rapports de son Ecole en Chine même, à Xian, Najing et principalement avec la Faculté de Médecine I de Shanghai.

Ce livre, le premier du genre, écrit en chinois, porte l'empreinte de l'universalité des relations scientifiques de l'Ecole d'Hémostase et de Thrombose de Suzhou et de son infatigable et prestigieux chef de file.

Dans un pays où le péril d'occlusion vasculaire évolue fâcheusement comme dans bien d'autres, la dimension scientifique de ce livre apporte une connaissance biologique dans ses six premiers chapitres et une connaissance en clinique appliquée dans six cinq derniers.

Cette connaissance, bien dosée et harmonieuse, est le gage d'une grande diffusion dans les milieux médicaux et scientifiques chinois.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Caen', with a stylized, cursive script.

Professeur Jacques CAEN
Paris, le 7 novembre 1991

目 录

1. 血管内皮细胞的结构与功能	吴庆宇,潘峻亮(1)
1.1 血管内皮细胞的形态结构	(1)
1.2 内皮细胞调节血栓与止血的功能	(3)
1.3 内皮细胞膜粘附蛋白	(14)
2. 巨核细胞的生物学特性	韩忠朝(22)
2.1 巨核细胞生成	(22)
2.2 巨核细胞生成的调控	(27)
2.3 巨核细胞的功能	(33)
2.4 巨核细胞的病理	(34)
2.5 血细胞生长调节因子	(37)
3. 血小板及其膜糖蛋白	杜晓平(42)
3.1 血小板的基本概念	(42)
3.2 血小板膜糖蛋白	(44)
3.3 血小板膜糖蛋白与血小板功能	(62)
4. 血小板代谢	王兆钺(68)
4.1 血小板的能量代谢	(68)
4.2 花生四烯酸代谢	(69)
4.3 血小板活化因子	(84)
4.4 血小板代谢与功能的调节	(88)
5. 凝血系统的现代概念	马 西(95)
5.1 参与凝血的成分	(96)
5.2 凝血的启动及凝血反应	(103)

5.3	凝血反应的调节	(119)
5.4	体内凝血及纤溶活化的标志物	(129)
6.	纤维蛋白溶解系统的现代概念	陆 核(133)
6.1	人体纤溶系统的组成	(134)
6.2	血管内纤溶的生理和病理生理	(159)
6.3	纤维蛋白的形成和降解	(161)
6.4	纤溶系统在结缔组织代谢中的地位	(166)
7.	血小板的临床免疫学研究	奚晓东(175)
7.1	血小板免疫结构	(175)
7.2	血小板免疫学的临床概念	(205)
7.3	血小板免疫学的研究方法	(218)
8.	血小板功能异常所致的出血性疾病	Castaldi PA, Caen JP (230)
8.1	先天性血小板疾病	(230)
8.2	获得性血小板功能障碍性疾病	(241)
9.	血友病与血管性血友病	阮长耿(248)
9.1	血友病	(249)
9.2	血管性血友病(vWD)	(265)
10.	易栓症与弥散性血管内凝血	王学文, 陆 核, Soria C(272)
10.1	易栓症的研究现状	(272)
10.2	弥散性血管内凝血	(282)
11.	出血性与血栓性疾病的临床判断与处理	George JN(304)
11.1	正常止血机理	(304)
11.2	止血缺陷的判断与处理	(310)
11.3	血栓病的诊断	(320)
11.4	弥散性血管内凝血的诊断与治疗	(323)
11.5	手术病人血栓与出血的判断与处理	(325)
11.6	实验室止血功能异常无出血者的评价	(326)

11.7	体外循环中的异常出血及临床措施	(327)
12.	抗血栓药物	阮长耿, 陆 核 (335)
12.1	抗血小板药物	(335)
12.2	溶栓药物和溶栓治疗	(345)

1. 血管内皮细胞的结构与功能

吴庆宇 潘峻亮

血管内皮细胞是位于循环血液与血管壁内皮下组织之间的单层细胞。血管内皮细胞在血栓与止血、动脉粥样硬化、炎症及免疫反应等一系列重要的病理生理过程起着重要的作用。近年来,生物化学、细胞生物学以及分子生物学研究不断地揭示了内皮细胞新的生理功能,使我们对血管内皮细胞有了更全面的认识。本章着重介绍血管内皮细胞研究的一些进展。

1.1 血管内皮细胞的形态结构

血管内皮细胞覆盖在整个循环系统血管腔表面,人体内血管内皮细胞表面积的总和可达数千平方米。内皮细胞的形态为扁平、梭形或多角形,细胞长约 $25\sim 50\mu\text{m}$,宽约 $10\sim 15\mu\text{m}$,细胞排列紧密。扫描电镜下,内皮细胞中央略为隆起,呈“鹅卵石”样外观。在血管腔表面,内皮细胞长轴的排列与血流方向一致,但在动脉分叉部位,内皮细胞排列不太规则,细胞略为增厚,这可能是由于在这些部位血流紊乱所致。

内皮细胞的管腔面上存在有突起的微绒毛,上面覆盖着一层

主要由多糖构成的细胞外衣,内皮细胞的管腔面具有特异的抗血栓形成活性。在血管末端(如毛细血管、静脉窦),内皮细胞上可出现圆形或卵圆形的“窗孔”,以增加内皮细胞的通透性。内皮细胞的基底面是其与内皮下基质的附着点,内皮细胞通过各种结缔组织纤维,包括胶原、弹性蛋白、微纤维、纤维结合蛋白等,附着在内皮下组织。这些纤维主要由内皮细胞合成,起着支持内皮细胞的作用。

如同上皮细胞一样,内皮细胞具有极性,即细胞管腔面与基底膜的结构与生化组成不完全相同。另外,一些蛋白的分泌也有明显的方向性。例如,胶原的分泌仅限于内皮细胞的基底面。控制内皮细胞极性的机理还不清楚,很可能与内皮下基质成分有关。

内皮细胞之间的连接有紧密连接和缝隙连接两种形式,前者通透性较低,起着选择性通透屏障的作用,主要存在于各种动脉;后者较为疏松,多见于静脉,参与细胞间的物质交换过程。内皮细胞内存在着丰富的吞饮小泡,其质膜总面积可占细胞膜总面积的20%。有的吞饮小泡与细胞膜表面相通,游离于细胞浆内的吞饮小泡可融合形成穿内皮小管,这些吞饮小泡在物质转运中起重要作用。

内皮细胞还存在着一种特异的细胞器,它是一种杆状的小体,长约 $1\sim 4\mu\text{m}$,直径为 $0.1\mu\text{m}$,由一束与小体长轴平行的小管($6\sim 20$ 根,每根直径为 $1.5\times 10^{-8}\text{m}$)组成。小体外面包有一层质膜,里面充满致密的基质。该小体由Weibel和Palade两人于1964年首次发现,故称之为Weibel-Palade小体。Weibel-Palade小体来源于高尔基体,并可与高尔基体相连,此小体仅见于内皮细胞,因此被视为是内皮细胞的特异形态学标志。

尽管Weibel-Palade小体的发现已有多,但小体的功能直到80年代以后才逐步被阐明。首先通过免疫荧光以及生化技术,发现Weibel-Palade小体是血浆 von Willebrand 因子(vWF)贮存

和加工的场所。接着另一个粘附蛋白, GMP-140, 也被发现贮存在该小体中, 当内皮细胞受到刺激时, Weibel-Palade 小体中贮存的这些因子会释放出来。因此认识到 Weibel-Palade 小体是内皮细胞的贮存和分泌器官, 尽管这样, 小体内那些平行排列小管的生化本质仍然不清楚。最近, Wagner 等人做了这样一个实验: 利用 vWF 基因人工转染小鼠垂体分泌细胞系 AtT-20, 该细胞系具有分泌颗粒, 但不含有 Weibel-Palade 小体和 vWF, 当这些细胞表达外源性 vWF 时, 细胞内的分泌颗粒变成杆形, 并出现平行排列的小管, 从而证明这些小管是由 vWF 聚集而形成的。

血管内皮细胞的研究进展在很大程度上应归功于内皮细胞体外培养技术的建立。1973 年 Jaffe 等人首次通过胶原酶处理的方法, 将人脐带静脉内皮细胞分离下来, 然后在体外进行培养。此后, 内皮细胞培养技术不断改进, 各种动物血管内皮细胞以及人体动脉、静脉, 毛细血管内皮细胞都能在体外培养。人们还用白明胶、纤维结合蛋白、胶原等粘附蛋白预先包被细胞培养皿上, 制造一个人工的内皮下基质层, 促进内皮细胞的粘附与生长。此外, 人们还使用交联葡聚糖小珠作为微载体在悬浮液中培养内皮细胞, 可以在有限的体积内培养更多数量的内皮细胞。所有这些技术的进步, 使人们有可能在体外观察和研究内皮细胞, 从而了解内皮细胞的生理功能。

1.2 内皮细胞调节血栓与止血的功能

血栓与止血是一个十分复杂的病理生理过程, 涉及了包括血细胞、血浆因子、血管壁在内的许多因素。血管内皮细胞所处的特殊解剖部位使得内皮细胞能够对这些因素起到重要的调节作用。

事实上,在血细胞与血管壁的相互作用、血管的收缩与舒张、凝血与抗凝、纤溶激活与抑制等许多过程都有内皮细胞的参与。

一、内皮细胞合成的内皮下粘附蛋白

止血的生理意义在于维持血管壁的完整性以及血液的流通性。在这过程中,内皮细胞合成的各种内皮下大分子粘附蛋白起着关键作用。这些粘附蛋白不但为血管内皮细胞提供了一个适宜的附着面,同时也增加了血管壁**的强度**。当血管壁受到损伤时,这些粘附蛋白能与血小板表面受体结合,诱导血小板粘附、聚集,形成止血栓。另外,内皮下粘附蛋白能诱导血栓后的内皮细胞增殖、移行,修复血管损伤表面。除此以外,内皮下基质成分还能够诱导基因的表达;促进细胞与细胞的相互作用;控制细胞的形态和分化状态等等。这里介绍几个重要的内皮细胞粘附蛋白。

1. vonWillebrand 因子(vWF)是一个大分子糖蛋白,同时存在于血浆及内皮下组织,其主要生理功能是:第一,促进血小板在内皮下的粘附。vWF 能同时与血小板膜糖蛋白 Ib(GP Ib)以及内皮下胶原结合,通过架桥作用,促进血小板粘附;第二,保护血浆第Ⅷ因子的活性。vWF 能与血浆第Ⅷ因子形成复合物,防止第Ⅷ因子在血浆中降解。另外,vWF 还能稳定第Ⅷ因子 mRNA,促进第Ⅷ因子的合成和分泌。

vWF 由血管内皮细胞和骨髓巨核细胞合成。在内皮细胞中,vWF 首先以前体的形式在内质网合成。经过一系列的细胞内加工过程,包括糖基化、硫化、多聚化,vWF 单体可以形成多聚体,然后分泌到细胞外或者在 Weibel-Palade 小体内贮存。当内皮细胞受到刺激时,vWF 能够从 Weibel-Palade 小体分泌到血浆或血管内皮下。许多实验证明,内皮下组织中的 vWF 在调节血小板粘附到血管壁过程中起重要作用。运用生化以及分子生物学技术,vWF 分子的功能区,即与第Ⅷ因子、胶原、肝素、血小板糖蛋白 Ib、IIb/IIIa 的结合区域已经阐明。

vWF 的基因位于第 12 位染色体短臂,全长共 200 个千碱基对。vWF 的基因突变导致临床上常见的出血性疾病,如遗传性血管性假血友病(von Willebrand disease, vWD)。不同部位和性质的基因突变所引起的临床表现不尽相同。例如,基因部分或全长缺失可引起重型 vWD,血浆 vWF 含量极少或缺如,病人表现为较严重的出血倾向。基因点突变引起 vWF 氨基端与第Ⅷ因子结合部位的氨基酸改变,可影响 vWF 与第Ⅷ因子的结合,结果血浆第Ⅷ因子很容易降解。病人的症状与血友病相似,而实际上是 vWF 基因缺陷所致。常染色体遗传的规律可以将此病与 X 染色体遗传的血友病区分开来。另外,vWF 与血小板糖蛋白 I b 结合区的基因点突变可使 vWF 与血小板糖蛋白 I b 的亲合性增加,vWF 自发地结合到血小板上,引起 vWF 消耗性减少,从而导致出血,即临床上 I b 型 vWD。

2. 纤维结合蛋白(fibronectin)是一个大分子糖蛋白,存在于所有血管的基底膜。体外内皮细胞培养实验证实,基底膜中的纤维结合蛋白主要由内皮细胞合成。除内皮细胞外,许多其他细胞,例如成纤维细胞、肝细胞、周细胞、软骨细胞等也合成纤维结合蛋白。纤维结合蛋白单体的分子量为 25 万,通常纤维结合蛋白通过 C 末端的二硫键连接,以二聚体的形式存在。纤维结合蛋白基因表达时,可以有不同的 mRNA 剪切过程,因而产生分子结构不尽相同的纤维结合蛋白分子,这些不同结构的分子可能具有不同的生理功能。

纤维结合蛋白上含有许多细胞或粘附蛋白的结合位点,其中包括 N 端的肝素、胶原、凝血酶敏感蛋白(thrombospondin)、XIII 因子结合位点,以及 C 末端的细胞、肝素和纤维蛋白结合位点,这些众多的结合位点使纤维结合蛋白能够与许多粘附蛋白相互作用。在内皮下基质,纤维结合蛋白与层素、胶原、蛋白多糖相互结合在一起,构成错综复杂的基质网,以促进细胞粘附与生长。另外,纤

纤维结合蛋白在维持细胞骨架与形态、组织的损伤与修复,以及胚胎形成与分化过程中都起作用。纤维结合蛋白在血小板膜上有多个受体,已阐明的受体有糖蛋白 IIb/IIIa 复合物和糖蛋白 I c/IIa 复合物,纤维结合蛋白与这些受体的相互作用能促进血小板在内皮下粘附以及血小板与纤维蛋白的结合。

3. 层素(laminin)是一个重要的内皮下基质粘附蛋白。近年来由于层素在细胞分化、胚胎发育过程中的作用而受到很大的重视。事实上,层素是胚胎发育过程中第一个表达的细胞外基质蛋白,随着胚胎发育和成熟,层素成为基底膜中主要的非胶原成分,具有调节细胞粘附、促进细胞生长、维持细胞分化的功能。

层素的分子量为 85 万,由一条 A 链(分子量为 40 万)和二条 B 链(B₁、B₂ 链,分子量各为 20 万)组成,三条链的 C 末端通过二硫键连接形成一条长臂。在 N 末端,三条链各自形成独立的短臂。在电子显微镜下,整个分子呈十字架形。层素分子上有许多区域能与胶原、肝素,以及细胞结合,这些功能区能互相协调,发挥生物学效应。例如,层素 A 链上含有一段精-甘-门冬氨酸(RGD)序列,这个序列能与内皮细胞受体结合,促进内皮细胞粘附到内皮下基质。而层素 B₁ 链上含有一段酪-异亮-甘-丝-精氨酸(YIGSR)序列,这个序列能诱导毛细血管内皮细胞之间的互相作用,使毛细血管内皮细胞在体外形成血管状结构。已有大量的证据表明,内皮下粘附蛋白分子序列中包含了许多信息,这些信息指导了细胞的形成和分化过程。

内皮细胞除了合成上述 vWF、纤维结合蛋白以及层素外,还合成另外一些内皮下粘附蛋白,包括凝血酶敏感蛋白、弹性蛋白、各型胶原等。这些内皮下粘附蛋白之间互相作用,同时也影响到细胞与细胞间的相互作用,除了促进细胞粘附以外,许多新的功能还有待我们去探索。

二、前列环素、内皮细胞松弛因子和内皮素