

临床出血与 血栓性疾病

主审◎王鸿利 赵永强
主编◎王学锋 吴竞生 胡豫 刘欣



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

临床出血与 血栓性疾病

主 审 王鸿利 赵永强

主 编 王学锋 吴竞生 胡 豫 刘 欣

副 主 编 杨仁池 王兆钺 杨林花 丁凯阳 郑昌成

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

临床出血与血栓性疾病 / 王学锋等主编. —北京: 人民
卫生出版社, 2018

ISBN 978-7-117-26459-4

I. ①临… II. ①王… III. ①出血 - 诊疗 ②血栓栓塞 -
诊疗 IV. ①R442.7 ②R543

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2018)第 083501 号

人卫智网	www.ipmph.com	医学教育、学术、考试、健康, 购书智慧智能综合服务平台
人卫官网	www.pmph.com	人卫官方资讯发布平台

版权所有, 侵权必究!

临床出血与血栓性疾病

主 编: 王学锋 吴竞生 胡 豫 刘 欣

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 三河市宏达印刷有限公司(胜利)

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 39 插页: 1

字 数: 973 千字

版 次: 2018 年 10 月第 1 版 2018 年 10 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-26459-4

定 价: 169.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

编委

(按姓氏笔画排序)

- 丁凯阳 中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)
马一盖 中日友好医院
马丽萍 中山大学第二附属医院
王琦 山西医科大学第二医院
王永红 山西医科大学第二医院
王华芳 华中科技大学同济医学院附属协和医院
王兆钺 苏州大学附属第一医院
王兴兵 中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)
王学锋 上海交通大学医学院附属瑞金医院
王鸿利 上海交通大学医学院附属瑞金医院
王静芳 山西医科大学第二医院
包承鑫 中国医学科学院血液学研究所
冯莹 广州医科大学附属第二医院
朱小玉 中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)
朱铁楠 北京协和医院
朱薇波 中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)
刘欣 中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)
刘会兰 中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)
刘晓帆 中国医学科学院血液病医院
孙梅 江苏省苏北人民医院
李春 中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)
李庆生 安徽医科大学第一附属医院
杨仁池 中国医学科学院血液病医院
杨会志 中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)
杨林花 山西医科大学第二医院
吴竞生 中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)
吴润晖 首都医科大学附属北京儿童医院
汪安友 中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)

- 张 斌 首都医科大学附属北京儿童医院
张 磊 中国医学科学院血液病医院
张心声 山东省血液中心
陈振萍 首都医科大学附属北京儿童医院
林传明 赣南医学院第一附属医院
罗承锋 广州医科大学附属第二医院
周文宾 卫生部临床检验中心
周荣富 南京大学医学院附属鼓楼医院
郑昌成 中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)
房云海 山东省血液中心
赵永强 北京协和医院
郝 敏 山西医科大学第二医院
胡 豫 华中科技大学同济医学院附属协和医院
洪 梅 华中科技大学同济医学院附属协和医院
顾 健 江苏省苏北人民医院
翁志强 广州医科大学附属第二医院
徐修才 中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)
唐 亮 华中科技大学同济医学院附属协和医院
谈 敏 中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)
彭明婷 卫生部临床检验中心
韩永胜 中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)
解龙昌 广州医科大学附属第二医院
潘 英 广州医科大学附属第二医院
薛 峰 中国医学科学院血液病医院

前 言

出血病与血栓病是临床常见病和多发病,严重威胁患者的身心健康。两类疾病的基本病理生理改变是各种原因导致的血液系统的异常,但表现为涉及众多临床科室的出血或血栓的症状与体征。近年来,随着基础与临床科研的进展,出血病和血栓病的发病机制研究、临床诊断和治疗均发生了巨大的变化,使出血病和血栓病的预后发生了根本的改变。为使广大的血液科和非血液科临床医师加深对这两类疾病的认识,我们组织了血液界长期从事血栓与止血基础和临床研究的国内知名专家共同编撰了《临床出血与血栓性疾病》一书。在撰写过程中突出如下特点:追求系统性:力求全面、系统地介绍每一疾病的流行病学、病因、病理及发病机制、临床表现、检查、诊断和鉴别诊断、治疗、并发症、预防及预后等内容。针对性:本书的读者对象为广大血液科和非血液专业临床医师、进修生及研究生,故内容以临床各科相关出血与血栓性疾病的诊断和治疗为主,尤其是详细介绍当前开展的各种治疗方法和手段。本书不仅适合血液科医师参与临床相关科室出血与血栓性疾病的会诊,同时也为非血液科医生较系统地介绍了当前国内外出血与血栓性疾病的新进展与诊治指南,这对于促进院内多学科协作处理跨学科疾病提供了很好的教材。而对基础部分,则适当阐述。权威性:本书充分吸收国内外最新的研究成果,引用近年发表的医学文献,依据权威医学组织颁布的最新指南和标准,使该书在内容上具有相当的权威性。实用性:强调基础和临床相结合,以临床为主,使读者在临床实践上的疑惑,在本书中找到答案。

尽管初衷如此,由于当今该领域进展飞速,编者水平局限,全书难免存在瑕疵,恳请读者在阅读中给予指正。

王学锋 吴竞生

2017年年末

目 录

第一章 绪论 / 1

第二章 正常止凝血机制与调控 / 7

- 第一节 血管因素在止血与血栓形成中的作用 7
- 第二节 血小板在止血中的作用 14
- 第三节 凝血因子与凝血过程 29
- 第四节 抗凝系统 33
- 第五节 纤溶系统的组成及功能 36

第三章 出血病的诊断思路（路径） / 51

- 第一节 出血性疾病的分类 51
- 第二节 出血性疾病的临床表现 52
- 第三节 出血性疾病的实验诊断 55

第四章 血栓性疾病的诊断思路 / 56

- 第一节 概述 56
- 第二节 血栓性疾病的诊断思路和治疗原则 57

第五章 出血病和血栓病临床药物的使用原则 / 65

- 第一节 止血和凝血药物 65
- 第二节 抗血小板药物 76
- 第三节 抗凝药物 80
- 第四节 溶血栓药物 87

第六章 出血性疾病 / 93

第一节 概述	93
第二节 凝血异常	103
第三节 纤溶异常	127

第七章 血栓性疾病的病因与发病机制 / 132

第一节 血管与血栓	132
第二节 血流与血栓	137
第三节 血小板与血栓	145
第四节 凝血-抗凝系统与血栓	157
第五节 纤溶系统与血栓	164
第六节 血栓性疾病的病理生理	167

第八章 易栓症 / 179

第一节 易栓症分类	179
第二节 常见易栓症概述	180
第三节 易栓症的临床表现	185
第四节 易栓症的诊断	186
第五节 易栓症的血栓防治	188

第九章 临床各科出血和血栓性疾病 / 194

第一节 感染性疾病与出血和血栓	194
第二节 弥散性血管内凝血	201
第三节 肝脏疾病与出血和血栓性疾病	217
第四节 恶性肿瘤与出血和血栓	261
第五节 免疫系统异常与出血和血栓(包括风湿性疾病)	272
第六节 心血管疾病与出血和血栓	294
第七节 脑血管疾病与出血和血栓	321
第八节 肾脏疾病与出血和血栓	346
第九节 糖尿病与出血和血栓	361
第十节 妇产科疾病的出血与血栓	367
第十一节 器官移植与出血和血栓	393

第十二节	体外循环及人工瓣膜、人工心脏术中的出血与血栓	403
第十三节	药物与出血和血栓	409
第十四节	输血与出血和血栓	416
第十五节	遗传病与出血性疾病	422
第十六节	新生儿的出血和血栓	441
第十七节	老年人出血与血栓性疾病	457
第十八节	ICU 的出血和血栓	476
第十九节	与口腔黏膜有关的出血和血栓性疾病	495
第二十节	呼吸系统疾病的出血与血栓	505
第二十一节	体内机械装置与血栓	517
第二十二节	烧伤后出血与血栓	522
第二十三节	儿童出血与血栓	529
第二十四节	理化因素与出血和血栓	547
第二十五节	临床常用止血与抗血栓药物	555
第二十六节	血栓性微血管病	586
第二十七节	抗凝药物临床应用的实验室监测	596

第一章

绪 论

众所周知,由于遗传性/获得性的原因,导致体内止血或凝血功能减低、抗凝血或纤溶功能亢进,可引起出血性疾病(出血病);相反,则引起血栓性疾病(血栓病)。

临床上,出血病常见于一期(血管-血小板型)止血缺陷,如血管性紫癜症和血小板减少症、血小板功能减退症;二期(凝血-抗凝血型)止血缺陷,如凝血因子缺乏症、抗凝物质增多症以及原发性、继发性纤溶亢进症等。血栓病常见于静脉血栓,如深静脉血栓(DVT)、肺栓塞(PE)和心房颤动、脑卒中等;动脉血栓,如急性冠状动脉综合征(ACS)、脑卒中(出血性、缺血性)和周围动脉疾病(PAD)等;微血管血栓,如血栓性血小板减少性紫癜症(TTP)、溶血尿毒综合征(HUS)和弥散性血管内凝血(DIC)等。

出血病和血栓病是发病机制相反、临床表现各异的两大类疾病,尤其是血栓病的发病率和病死率居高不下,如静脉血栓(VTE)在人群中的发生率可高达0.15%,死亡率高达22.7/1000(约1/3的肺栓塞患者可发生猝死),后遗症的发生率为20%~50%,十年复发率高达50%,且有2/3的VTE属临床无症状的隐匿性血栓。因此关于血栓病和出血病的诊断和防治必须引起临床的高度重视,务必从以下几点倍加关注。

一、病史和临床表现是诊断出血病/血栓病的基础

出血病须详细询问出血史,包括现在、过去和家族出血史。一期止血缺陷多见于皮肤紫癜、出血点、口腔/鼻腔黏膜出血和月经过多;二期止血缺陷多见于皮肤瘀斑、深部组织(水肿、关节)出血和内脏(便血、血尿)出血。无论是哪期出血,医师都须熟知患者的年龄、性别和出血的原因,如出血与手术、创伤、感染、药物、分娩/原发病的关系等;也要详细检查出血的部位、出血的范围、出血的程度和出血持续的时间。若出血与家族史有关,则需详细判断属性染色体隐性遗传即男性发病、女性为携带者,如血友病A、B;常染色体显性遗传即顺代遗传、半数的子女呈均等发病,如血管性血友病(vWD)和出血性毛细血管扩张症;常染色体隐性遗传即一般父母均为携带者、子女中一半为携带者、1/4为患者,多见近亲婚配,如血小板无力症和少见凝血因子缺陷症。上述病史和临床表现对诊断出血病甚为重要,务必加以重视,切勿忽略。

血栓病须详细询问相关危险因素。动脉血栓是以动脉粥样硬化为基础,多与年龄、高血压、血脂异常、糖尿病、高黏度、吸烟、酗酒和应用医疗器械等因素有关;静脉血栓多与手术、创伤、感染、药物、妊娠、分娩、卧床、制动、高龄、肥胖和恶性肿瘤、风湿免疫病和医源性等因素有关;微血管血栓如DIC多与严重感染、组织损伤、病理产科、恶性肿瘤等因素有关。临床上,急性心肌梗死(AMI)以突发性心前区压榨性疼痛、胸闷,脑卒中中以突发性头痛、偏瘫、偏盲,周围动脉栓塞症以“6P症”(无脉、疼痛、苍白、麻木、皮温下降和运动障碍)

为特征；深静脉血栓(DVT)以受累肢体肿痛、浅静脉曲张、活动受限，PE以突发呼吸困难、心率加快、咳嗽、咯血、胸闷、晕厥为特征；DIC以广泛出血、难以解释的循环衰竭、微血栓栓塞和微血管病性溶血性贫血为特征。这些危险因素和临床表现是发现和诊断血栓病的重要基础。

二、实验室检查、影像学检查是诊断出血病、血栓病的依据

出血病先测筛查试验：一期止血缺陷，用血小板计数(PLT)和出血时间(BT，模板刀片法)检测；二期止血缺陷，用APTT和PT检测；纤溶功能缺陷，用FDP和D-二聚体检测等。然后按筛查试验所见的异常，再针对性地选用诊断试验：如血小板减少多用血小板相关免疫试验/骨髓检查等；血小板功能异常多用血小板聚集试验(PA_gT)、P-选择素测定等；血管性血友病(vWD)多用血管性血友病因子抗原(vWF:Ag)、凝血因子VIII促凝活性(FVIII:C)和vWF多聚体测定等；血友病A/B用FVIII:C/FIX:C测定；维生素K缺乏、严重肝病出血多用相关凝血因子活性(FII:C、FV:C、FVII:C、FIX:C、FX:C)测定；抗凝物质增多用游离肝素时间或凝血因子抗体测定；纤溶功能缺陷用PLT、纤维蛋白原(Fg)和纤溶酶原(PLG)等测定；结合筛查试验和诊断试验可对一般的出血病作出表型诊断。此外，近年所用的血栓弹力图(TEG)检查对凝血、血小板聚集、纤维蛋白原(Fg)和纤溶过程可提供全面、动态的信息，是一种有用的筛查试验。

血栓病须以影像学诊断为依据，如多普勒超声、血管加压超声(CUS)、CT/MRI、肺动脉显像(CTPA)、核素肺扫描(V/Q)以及必要时进行血管造影术(创伤性检查，有一定危险性)，它们对DVT、PE的敏感性和特异性见表1-1-1。

表 1-1-1 DVT 和 PE 影像学诊断的敏感性和特异性

适应证	敏感性(%)	特异性(%)
多普勒超声 DVT/PE	80~98	97~100
CUS DVT(近端)	88~100	92~100
CT DVT/PE	97/53~60	100/81~97
MRI DVT/PE	95/85	100/96
CTPA(肺动脉 CT 显像)PE	90~97	90~98
MRPA(肺动脉 MR 显像)PE	75~100	95~100
肺 V/Q 扫描 PE	75~97	90~95
肺动脉/体静脉造影术 PE/DVT	94/金标准	96/金标准

此外，尤其对静脉血栓(DVT/PE)还必须检测D-D(ELISA法)的水平，其结果D-D阴性<500μg/L结合临床作为排除VTE的指标，其敏感性为89%~94%，特异性为40%~43%，阴性预测值为94%~99%；但是D-D阳性>500μg/L，不能作为诊断VTE的指标，此时必须进行影像学检查(如CUS、CTPA)有助于确诊。

然而对于急性冠脉综合征(ACS)，心电图(ECG)检查结合肌红蛋白(MB)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)和心肌钙蛋白T/I(cTnT/I)等可以作出准确的诊断。检测动脉血气分析，见低血氧分压(PO₂，占76%)、低血碳酸分压(PCO₂，占93%)和高肺泡-动脉血氧分差[P(A-a)O₂]，(占86%~95%)对PE的诊断、分型和治疗极有帮助。

三、基因检测是诊断遗传性出血病、血栓病的根本

遗传性出血病如血友病 A/B、vWD、低(无)纤维蛋白原血症以及血小板无力症等,都可利用基因检测/基因测序作出诊断。例如,上海交通大学医学院附属瑞金医院对于血友病 A 一般检测因子Ⅷ(FⅧ)内含子 22 倒位和内含子 1 倒位,对 F8 基因各外显子及其侧翼序列进行测序分析,或检测 F8 基因拷贝数变异等;对于血友病 B 一般检测基因各外显子及其侧翼序列测序分析,或检测基因拷贝数异常,对有家族史的患者检测 FIX 基因相关的多态性位点进行家系遗传连锁分析等。它们的基因诊断准确率达 100%,未见漏诊和误诊现象。

遗传性血栓病多见于常染色体显性遗传的抗凝血酶(AT)、蛋白 C(PC)、蛋白 S(PS)缺陷症、低(无)纤维蛋白原血症和异常纤维蛋白原血症以及常染色体隐性遗传的同型半胱氨酸血症等。临床上,对于高度疑似的病例,如年龄 < 50 岁的原发性血栓者、有静脉血栓(VTE)家族史者、反复发作的 VTE 者、少见部位 VTE 者、口服避孕药、雌激素治疗中发生 VTE 者、妊娠/分娩中发生 VTE 者、抗凝治疗中发生 VTE 者以及新生儿暴发性紫癜、皮肤坏死者等,都应该先作 AT 活性/抗原(AT:A/AT:Ag)、PC:A/PC:Ag、PS:A/PS:Ag、纤维蛋白原(Fg:A/Fg:Ag)检测,若发现异常者再进行相应的基因检测。上海瑞金医院对遗传性血栓病 5 个病种,82 个家系,189 例患者,321 个家族成员作了基因诊断,发现基因突变 135 种,其中 45 种为新突变,其诊断准确率达 100%,随访证实未见漏诊和误诊的病例。

四、DVT 和 PE 的诊断路径必须以临床资料结合检查结果作全面地分析和判断

DVT 和 PE 是同一疾病(VTE)的两种不同的表现,48%~53% 的 DVT 可同时伴有 PE,50%~70% 的 PE 可同时伴有 DVT,因此二者必须同时诊断,缺一不可。

首先根据临床表现作出 DVT/PE 的可能性判断(PCP, Wells 计分)见表 1-1-2。DVT 的临床可能性判断(PCP):低度(计分 0 分)的发病率约 5%;中度(1~2 分)的发病率约 20%;高度(≥ 6 分)的发病率的 66%。PE 的临床可能性判断(PCP):低度(计分 0~2 分)的发病率约 4%;中度(3~6 分)的发病率 21%;高度(> 6 分)的发病率约 67%。

然后,根据临床表现、临床可能性判断(PCP)和辅助检查(D-D、CUS、CT/MRI 或 V/Q 肺扫描等)结果按图 1-1-1 所示作出 DVT、PE 的诊断(表 1-1-2)。

表 1-1-2 DVT/PE 的临床可能性判断(PCP, Wells 计分)

DVT改良评分(2003)计分	PE改良评分(2003)计分
活动期癌症(发病<6个月内)1分	既往有DVT/PE史各1分
下肢活动受限(麻木)1分	心率>100次/分1分
卧床>3天/近期行大手术各1分	近4周有手术史/制动各1分
浅静脉分布区有压痛/显侧支循环各1分	有DVT临床症状/体征各1分
全腿水肿、凹陷水肿、患肢增粗各1分	咯血1分
有DVT既往史1分	恶性肿瘤活动期1分
候选诊断比DVT的可能性大1分	PE的诊断较其他病更可能1分

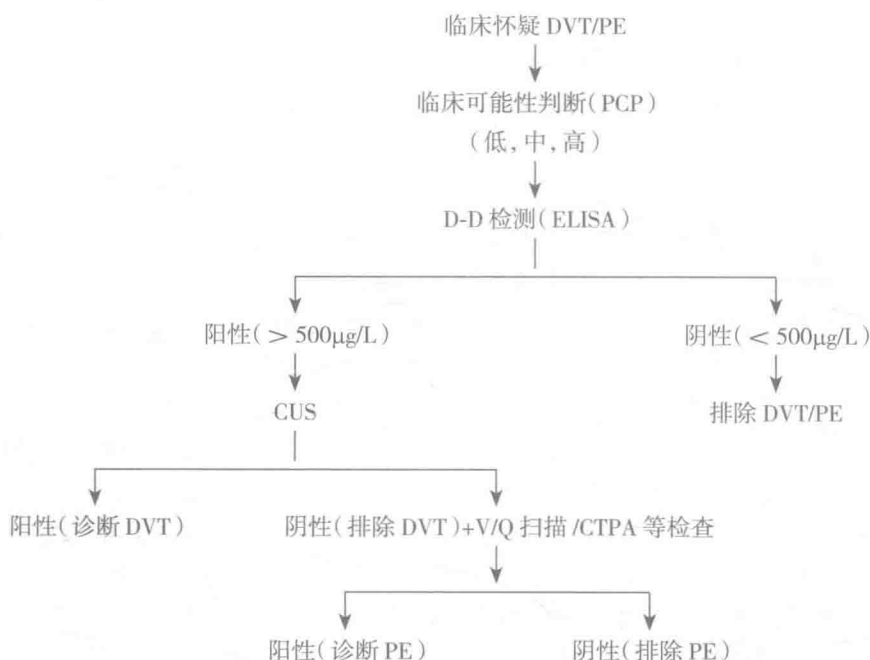


图 1-1-1 DVT 和 PE 的诊断路径

五、积极开展预防工作树立预防重于治疗的理念

出血病的预防,对于血友病患者,要全面实施综合性的关爱和预防措施。除预防感染和禁用不合药物(抗血小板药)外,还要防止创伤、外科手术。对于遗传性出血病,在有条件下可以定期选择性进行血液制品的预防性治疗,也可进行出生前缺陷/新生儿筛查性预防。上海瑞金医院近十年来采用 AccuCopy 拷贝数变异检测、Snapshot ddNTP 荧光定量进行嵌合体检测、甲基化分析 X 染色体非随机失活检测、染色体微芯片检测以及二代测序等技术开展血友病 A/B 携带者/产前诊断研究(表 1-1-3)。

表 1-1-3 血友病 A/B 的携带者和产前诊断

诊断结果	血友病A(例)	血友病B(例)	合计(例)
携带者诊断 正常女性	486	100	586
致病基因携带者	838	186	1024
产前诊断 正常男性	133	26	159
正常女性	56	10	66
女性携带者	57	8	65
男性患儿	91	27	118

建议保留正常胎儿,人工流产患病胎儿。随访至今,未见漏诊和误诊者,此对优生优育和阻止患病胎儿的出生有重要的现实意义,但有风险。

近年,国内外已开展胚胎植入前基因诊断(PGD),该技术为辅助生殖技术与遗传学诊

断技术相结合产生的一种新的基因技术。若生育夫妇之一为血友病 A 患者 / 致病基因携带者, 通过试管婴儿技术使其精卵结合, 作人工培养, 在受精卵分裂至 4~6 个卵裂球时, 取其中之一基因检测。若证实该卵裂球不携带致病基因(为正常卵裂球), 则将其植入母体子宫内发育成胎儿, 反之弃之。这种技术可以避免患病胎儿的出生, 也可防止新的携带者出现, 因而从根本上阻断单基因遗传病的发生, 也符合社会伦理的要求。

血栓病的预防是一个漫长的过程。首先从日常生活开始, 始终坚持合理饮食、禁烟限酒、增强锻炼、控制体重、避免过度操劳 / 紧张以及健康快乐生活; 其次是解除病因和防治危险因素, 如及早有效防治高血压、高血脂、高血糖、高黏度等。除此之外, 对于有低危险因素者(如年龄 < 40 岁、行小型手术、正常分娩、无活动障碍者等) 只要坚持活动, 无需特殊预防措施; 对于有中度危险因素者(年龄 40~60 岁、行中型手术、剖宫产、重病卧床者等), 必要时可用 LMWH / 低剂量肝素作预防; 对于有高度危险因素者(年龄 > 60 岁、行大型手术尤其骨科和神经外科手术、瘫痪、昏迷等) 建议用 LMWH、磺达肝癸钠或机械预防措施。对于年龄 > 50 岁、有动脉粥样硬化患者使用抗血小板药物(阿司匹林、氯吡格雷) 作一期预防; 但主张在 ACS / 急性缺血性脑卒中(AIS) 发生后的患者作二期预防; 对于非瓣膜病心房颤动患者建议用及早抗凝药物预防脑栓塞; 对于 DIC, 主要是积极有效地解除 / 治疗致病病因。

六、规范有效的治疗尤其是要从根源上进行病因治疗

出血病除解除病因和有效地应用药物止血、物理止血、外科止血措施外, 特别要重视针对性血液制品的规范化应用。例如, 出血伴血小板减少(尤其 < $20 \times 10^9/L$) 应输注单采血小板悬液; 血友病 A 出血 / 手术, 首选基因重组凝血因子 VIII 制品(rFVIII)、次选血浆源性 FVIII 制品(PFVIII), 再次选冷沉淀 / 新鲜冷冻血浆(FFP); 血友病 B 出血 / 手术, 首选 rFIX 制品, 次选凝血酶原复合物制品(PPC) / FFP; vWD 出血, 首选 1-去氨基-8-D-精氨酸加压素(DDAVP), 次选冷沉淀 / FFP; 维生素 K 缺乏症, 选用维生素 K₁ / PCC; 严重肝病出血, 选用 FFP / PCC; DIC 出血, 解除病因最为重要, 其次用新鲜血液、FFP 或血小板悬液以及肝素 / LMWH; 对于肝素类抗凝物质过多出血可用硫酸鱼精蛋白中和; 对于凝血因子抗体所致出血, 用重组活化凝血因子 VIIa(rFVIIa) 制品等。上述出血在选用血液制品的同时也可酌情选用止血药物, 如纤溶抑制剂等。

基因治疗是一种以改变基因表达为基础的治疗或预防遗传病和多因素疾病的方法。它通过基因工程的手段, 将正常基因导入至基因缺陷患者的体内, 使导入的正常基因在原位发挥校正或修复缺陷基因的生物作用, 从而纠正或取代缺陷基因的异常。基因治疗一般通过 5 个环节: 改造目的基因、选择合适载体、确定靶细胞、动物实验和临床实验。虽然目前尚处于实验阶段, 但是它是根治遗传病的重要发展方向。

血栓病指南推荐, 无论是动脉血栓(AMI、缺血性卒中, 而不是脑出血) 或静脉血栓(DVT、PE, 而不是低危型 PE), 只要有适应证而无禁忌证的患者, 主张进行药物 [尿激酶(UK) / 重组纤溶酶原激活剂(rt-PA)] 的溶栓治疗或器械性介入治疗(如 PCI) 等。同时, 动脉血栓是由血小板为主, 含少量纤维蛋白原, 选用抗血小板药物(阿司匹林、氯吡格雷、普拉格雷) 和抗凝药物(肝素、LMWH 和华法林、达比加群等) 联合治疗; 静脉血栓由纤维蛋白和红细胞组成, 单用抗凝药物(肝素、LMWH、华法林、达比加群、利伐沙班等), 不用抗血小板治疗; 微血管血栓(TTP/HUS) 首选治疗性血浆置换术 / 血液透析等。然而在溶栓和抗栓治

疗(尤其双重/联合用药)时,必须高度警惕出血并发症,建议采用实验监测作为用药的指导指标。常用的监测试验有:肝素/LMWH和利伐沙班用APTT(是正常对照值的1.0~1.5倍)/抗活化因子Xa(AF Xa)试验(0.2~0.7IU/ml);华法林用国际标准化比值(INR 2.0~3.0);达比加群用校准稀释凝血酶时间(dTT),或蝮蛇毒凝血时间(ECT)。

综上所述,出血病和血栓病特别是血栓病,以发病率、死亡率、复发率、致残率高和后遗症多、危害性大为特点。因此需要建立完整的临床诊断、实验/影像诊断和分子诊断链;必须重视广泛和深入的预防,并且要进行规范和有效的治疗,以延长患者的生命,确保人群的心身健康。

(王鸿利)

第二章

正常止凝血机制与调控

血液在血管内流动,在血管破损处即形成止血栓。这一“简单”的过程是机体最重要的调节系统之一,防止过度出血或血管内血栓形成。正常止凝血受到众多因素的精细调节,包括血管因素、血小板因素、凝血因素、抗凝因素与纤维蛋白溶解因素,保持了机体内环境稳定。

第一节 血管因素在止血与血栓形成中的作用

全身血管系统可分为动脉、静脉与毛细血管。各种血管均有内皮细胞层与内皮下层结构。近年来发现血管壁具有多种复杂的生理功能。内皮细胞合成多种抗栓与促进血栓形成的物质,调节止血功能。完整的血管内皮细胞为机体提供了一个抗血栓形成的表面。它能防止凝血因子和血小板的激活,并有促进纤溶的作用,以保证血液流动性与循环管道通畅性,防止血栓形成。血管舒缩在调节血流、血压与止血方面起着重要的作用。血管舒缩受多种生物物质的精细控制,其中缩血管物质有肾上腺素、去甲肾上腺素、5-羟色胺、血管紧张素、内皮素与血栓烷等;扩血管物质有脑钠肽、前列腺素 E_1 、前列环素与一氧化氮(NO)等。有相当一部分血管活性物质是在血管壁局部合成的,与血管表面相应的受体结合,发挥自分泌和旁分泌作用。此外,血管壁还合成多种生长因子、促细胞凋亡因子、基质糖蛋白、金属蛋白酶、细胞素、趋化因子(chemokines)和黏附分子等,调节细胞的功能生长与死亡,并参与炎症和免疫过程。血管生物学是医学与生物学发展最快的领域之一,本节主要介绍血管在止血与血栓形成中的作用。

一、血管的结构

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,内皮细胞的形态为单层、扁平、菱形或多边形细胞。细胞排列紧密,以盘状球蛋白(plakoglobin, CD83)、血小板内皮细胞黏附分子-1(PECAM-1, CD31)、缝隙连接蛋白(connexin, Cx)43以及连接蛋白37相互连接。每一内皮细胞有三面,即基底面、管腔面和连接面。内皮细胞的管腔面与血液接触,表面上有突起的微绒毛,上面覆盖着一层主要由黏多糖构成的细胞外衣,其主要为硫酸乙酰肝素。内皮细胞有一种特异的细胞器,名为棒杆状小体或Weibel-Palade小体,直径约为 $0.1\mu\text{m}$,长 $3\mu\text{m}$,呈长圆形,由一束与小体长轴平行的小管组成,一束小管有6~20根,每一根小管直径约为15nm。小体外面包有一层质膜,内含致密的基质。该小体多见于大静脉的内皮细胞,毛细血管内少见。Weibel-Palade小体是血浆中血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)贮存和加工的场所。此外,P选择素也储存在该小体内,当内皮细胞

受到凝血酶、组胺、1-去氨基-8-D-精氨酸加压素(DDAVP)等刺激时,vWF和P-选择素等成分会释放出来。内皮细胞的基底膜由结缔组织组成,含有胶原、弹性蛋白、微纤维、黏多糖、纤维连接蛋白、凝血酶敏感蛋白、层粘连蛋白、vWF以及纤维蛋白原与纤维蛋白。内皮细胞与基底膜组成血管内层,中层为平滑肌与细胞外基质,外层为成纤维细胞及其细胞外基质。

二、血管内皮细胞的抗血栓作用

血管内皮细胞对血栓形成具有双相调节作用,但在正常情况下,完整的内皮细胞主要发挥抗血栓效应,保持血液在血管内流通。内皮细胞的通过抑制血小板聚集、抗凝血与增强纤溶等多种途径达到其抗血栓的作用。

(一)内皮细胞的抗血小板作用

1. 腺苷 ADP 是一种重要的内源性血小板诱聚剂;ATP 则可扩张血管和对抗 ADP 的血小板诱聚作用。内皮细胞同时具有调节 ADP 和 ATP 的作用。内皮细胞合成 ADP 酶能迅速分解 ADP、ATP 变成 AMP 和腺苷,后者是一种强烈的血小板功能抑制剂,但这一过程又可被 ADP 抑制。内皮细胞还可摄取外源的腺苷生成 ATP。

2. 前列环素 花生四烯酸代谢调节了机体的代谢与功能,不同器官与组织的花生四烯酸代谢产物不同,发挥了不同的作用。内皮细胞有前列环素(PGI₂)合成酶,花生四烯酸代谢的主要产物是 PGI₂,后者是一种强烈的血管扩张剂和血小板抑制物。PGI₂和血小板膜上特异的受体结合,刺激腺苷酸环化酶,使血小板内 cAMP 增多,从而抑制血小板形态的改变、血小板的聚集和释放,并抑制 vWF、纤维蛋白原和血小板表面特异受体的结合,还可抑制血小板的促凝活性。当血管内产生凝血酶后,内皮细胞受到刺激产生 PGI₂,也反过来抑制凝血酶诱导的血小板聚集,从而进一步防止血小板的过度聚集,防止血栓形成的发生。

PGI₂半衰期只有 6 分钟,它和载脂蛋白 A-I 结合可使半衰期延长 5 倍。PGI₂的合成和分泌受多种因素影响:凝血酶是刺激内皮细胞合成 PGI₂的主要的诱导物质,除此,胰蛋白酶、组胺、缓激肽、急性缺氧、脂蛋白(特别是高密度脂蛋白)、纤维蛋白、血管紧张素 I、血栓素 A₂(TXA₂)、硒、免疫损伤、活化的补体成分、激肽释放酶、白细胞介素-1(IL-1)、干扰素(IFN)-α、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、转化生长因子(TGF)-α和β、肿瘤坏死因子(TNF)、切变力改变、乙醇等也证明均有刺激内皮细胞合成 PGI₂的作用。ATP、ADP、血小板活化因子(PAF)、内皮素、血管生成素(angiogenin)、脑啡肽、P 物质、神经激肽(neurokinin)、白三烯(C₄、D₄和 E₄)、脂氧素(lipoxin)、硫酸镁等也可刺激内皮细胞合成 PGI₂。此外,活化的中性粒细胞也促进 PGI₂的合成。PGI₂合成抑制物包括:成纤维细胞生长因子(FGF)、纤溶酶、EDRF、某些药物如非甾体抗炎药(吲哚美辛)等、阿司匹林、环孢素等可通过抑制环氧化酶活性而抑制 PGI₂的产生。米诺地尔(minoxidil)可抑制 PGI₂合成酶的活性,尼古丁抑制 PGI₂的释放。活化的血小板通过释放钙蛋白酶(calpain)也可抑制 PGI₂的释放。内皮细胞还可使血小板释放的内过氧化物转变为 PGI₂。

3. NO NO 是无机小分子,具有脂溶性,极易穿过细胞膜,扩散性强。NO 在还原型辅酶 II 和氧存在下,通过 NO 合酶催化 L-精氨酸的氧化而生成,分子态氧是 NO 的氧源。NO 存在的寿命很短,半衰期约为 6 秒,可与氧自由基、氢醌、血红蛋白等结合而被灭活。NO 与 PGI₂的生物学效应相似,都使平滑肌松弛,引起血管扩张、并能抑制血小板凝聚和黏附到白皮细胞上,有抗血栓作用。但 PGI₂的作用机制是刺激腺苷酸环化酶,升高细胞内 cAMP 水