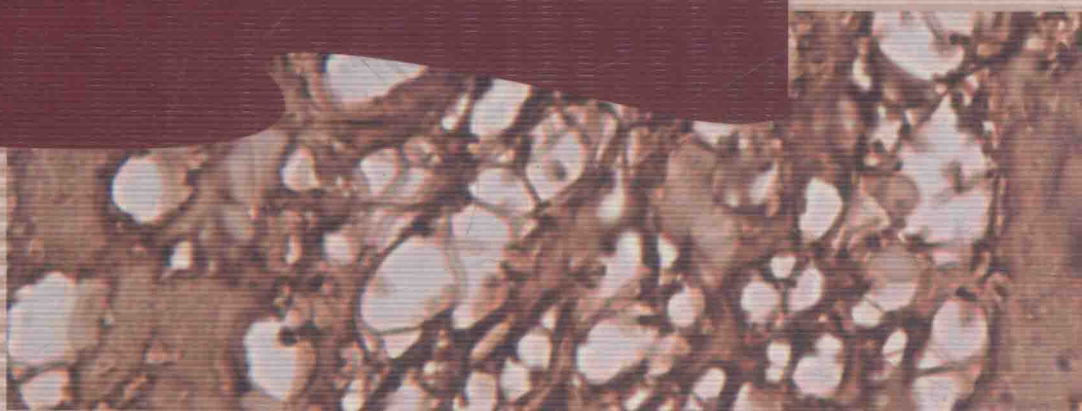



The Origin and Onset of
Thrombus Disease

血栓病的起源与发生

免疫细胞平衡功能崩溃与启动机制



王乐民 著

 人民卫生出版社



血栓病的起源与发生

免疫细胞平衡功能崩溃与启动机制

王乐民 著

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

血栓病的起源与发生 免疫细胞平衡功能崩溃与启动
机制/王乐民著.—北京:人民卫生出版社,2016

ISBN 978-7-117-22870-1

I. ①血… II. ①王… III. ①血栓栓塞-文集
IV. ①R543-53

中国版本图书馆CIP数据核字(2016)第154869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!

血栓病的起源与发生

免疫细胞平衡功能崩溃与启动机制

著 者:王乐民

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:北京汇林印务有限公司

经 销:新华书店

开 本:787×1092 1/16 印张:12

字 数:292千字

版 次:2016年9月第1版 2016年9月第1版第1次印刷

标准书号:ISBN 978-7-117-22870-1/R·22871

定 价:128.00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)

作者简介



王乐民 1982年哈尔滨医科大学医学学士,1985年哈尔滨医科大学医学硕士,1990年日本东海大学医学部医学博士。

同济大学附属同济医院原院长,心内科主任医师、教授、博士生导师,主持国家“十二五”科技支撑计划、国家自然科学基金项目、上海重大科技攻关项目等20余项。在国内外医学杂志第一作者/通信作者发表论文200余篇。先后获得卫生部、省级科技进步奖5项,担任中华心血管病杂志、中华医学杂志、中国循环杂志等9册杂志编委。曾任中华医学会第八届心血管专业委员会委员兼肺血管病组组长,中国医师协会第一、二届心血管内科分会副会长,中国康复学会理事,中国康复学会心血管预防与康复专业委员会副主任委员,中国老年学会心脑血管专业委员会副主任委员,上海康复医学会副会长,上海康复医学会心脏康复专业委员会主任委员,上海市医院协会副会长。国家有突出贡献中青年专家,全国五一劳动奖章获得者,全国劳动模范,全国优秀院长。

主编专著

1. 急性肺动脉栓塞,黑龙江科技出版社,1999年
2. 图说心血管疾病病理生理学(译),黑龙江科技出版社,2000年
3. 肺栓塞与深静脉血栓形成,人民卫生出版社,2001年
4. 图说冠心病,人民卫生出版社,2003年
5. 肺循环结构、功能与疾病,人民卫生出版社,2007年
6. 肺栓塞与深静脉血栓形成(第2版),人民卫生出版社,2008年

谨以此书献给血栓项目的研究生团队

是他们多维视角的工作,反复考验血栓病起源与发生的免疫学机制。

杨凡博士、段强林博士、吕炜博士、龚朱博士、宋浩明博士、周琳博士、宋艳丽博士、严文文博士、汪浩博士、王嫄博士、李桂元博士、金芸博士、闻思婉博士、葛智儒硕士、程克斌硕士、张晓宇硕士、黄春喻硕士、解元硕士、余奇硕士、陈一新硕士、李传荣硕士

致谢

感谢在本书临床资料的收集、检测过程中,同济医院心内科蒋金法教授、徐文俊教授,病理科易祥华教授,检验科万海英教授分别领导的团队支持和协助。感谢复旦大学电镜室俞彰老师、中国南方基因芯片中心郜恒骏教授、沈晓莹女士提供的建议和研究平台,感谢赵惠康老师、陈静老师图像制作付出的努力和贡献,本书编辑整理过程中,李广鹤老师付出辛勤劳动。最后感谢不断支持我的父母、妻子、家人和朋友。

序 言

血栓性疾病是全球的常见病和多发性疾病,其中冠状动脉、脑动脉、周围动脉血栓、肺动脉和深静脉血栓的高发病率和高死亡率,成为人类的健康杀手,反复发生血栓性疾病的患者屡见不鲜。

血栓性疾病发生的机制虽已有了深入的研究,对血管、血流、血液等因素的作用阐述较多,并较清楚,但尚存在谜点。临床上的质疑往往是科学研究的始点。王乐民教授带领的团队,跳出血栓病发生机制的传统理论,从机体的整体性和全局观分析入手,通过研究的证据,提出机体系统性免疫细胞平衡功能崩溃是血栓性疾病发生的起源,静脉内胞内感染的细胞、恶性肿瘤细胞是静脉血栓形成的启动因素,动脉内胞外致病微生物则可能是动脉血栓形成的启动因素。静脉血栓形成是机体免疫防御功能丧失后的物理性防御的替换形式,动脉血栓形成是内膜损伤修复后的结构延伸,凝血因子功能增强使静脉内局部物理防御屏障或动脉局部内膜损伤处的修复结构更为牢固。专著从免疫学机制的新论点、论据及其研究的结果,推出血栓形成机制的一种新理论。

《血栓病的起源与发生——免疫细胞平衡功能崩溃与启动机制》是探索血栓性疾病未知奥秘的过程,从基因组学、细胞学免疫机制的提出,静脉血栓的蛋白组分和血栓核心蛋白的确定,病原微生物的形态学证据,到具有逻辑性推理的动脉血栓形成的启动因素——动脉血管内胞外微生物,这是一种富有启迪性和开创性的研究,丰富了血栓性疾病发生机制的理论。研究内容是医学范畴,但涉及生物学、社会学和哲学,需要从复杂零散的临床血栓现象中提炼出共性的理解,需要熟悉和运用现代医学的研究手段,需要善于分析梳理实验结果并科学总结,更需要医学、生物学和环境因素的联动思考,这是作者付出艰辛劳动,耐心求实积累的结果。此专著富有勇气提出了这一创新性理论,不仅提出血栓病形成的免疫学机制,同时也对指导血栓疾病的预防、治疗和康复,提供了新思维和新方向。缘此,我欣然愿为本书作序,并推荐给医学同道阅读参考和供进一步探讨。

上海交通大学医学院附属瑞金医院 王振义

2016年6月

前 言

血栓性疾病是全球的常见病、多发病,血栓性疾病发生分布于世界各地,血栓包括动脉系统血栓和静脉系统血栓,全身所有器官和组织都需血液循环的供给,因此也都存在血栓形成的可能,血栓性疾病是临床多学科面对的疾病。对个体而言,不论是患上动脉血栓还是静脉血栓性疾病,都意味着机体防御平衡功能发生颠覆性破绽。

1856年德国病理学家 Virchow 提出血栓形成的三要素学说,凝血功能亢进、血管壁损伤和血流状态改变,三要素学说一直作为动脉、静脉血栓形成的理论基础,至今指导临床实践。多年来,国际医学界根据循证医学的证据,分别出版了不同学科的动脉、静脉血栓诊断、治疗和预防指南或共识,提出动脉、静脉血栓的危险因素和危险分层,临床采用不同方法、不同的干预措施预防和治疗,但冠状动脉血栓、脑动脉血栓、周围动脉血栓,肺动脉血栓、深静脉血栓仍为全球高发性疾病,反复发生血栓性疾病的患者屡见不鲜。患血栓疾病的庞大人群消耗着社会资源、家庭资源的同时,也饱尝血栓疾病后遗症的病痛,血栓疾病导致的英年早逝,经常发生在我们身边,令人唏嘘和惋惜。

当今临床分科精细化,细化分科的优势不言而喻,便于深耕细作。但同时带来的是医生视野的局限性,习惯于关注指定的脏器和系统,机体整体性被切割分块,知识碎片化,缺乏养成整体性分析疾病的成长环境,头痛医头,脚痛医脚,盲人摸象的案例经常发生在临床病例中,科学内在的整体性被分割,带来的是认识能力的局限。血栓性疾病,不论是发生在动脉还是在静脉,绝不仅仅是某一脏器血管局部之异常,而是全身性疾病的局部表现而已。跳出血栓发生的具体部位和脏器,整体性分析机体发生破绽的缘由,驻足山腰是难以见到山岚的全貌,而攀登在山顶之余将一览众山小,这是人类认识事物本质规律的必由过程。

血栓性疾病的循证医学,是基于临床现象的总结,血栓的危险因素与血栓发生有其相关性,但危险因素不是疾病发生的本质,危险因素与血栓的发生也不具备因果关系。统计数据只能佐证因果关系,却并不总是正确,想要正确理解血栓的形成,需要探寻内在的机制。

血栓发生真相的全貌是一部待破解的谜底,寻找血栓疾病发生的源头,需要从线性思维走向系统性全息立体思维,寻找血栓性疾病发生的源头,透明血栓疾病的发生,从临床现象到疾病本质的探索。说易行难,这需要证据,需要医学知识的集大成,需要众多学科的综合,纵向和横向的融合,下学上达,既要有临床实践对疾病的深刻理解,提出临床存在的质疑,也要对现代医学的研究手段融汇应用,当海量数据摊放在书桌案头时,同时需要哲学层面的理性思考和剥笋分层式的分析,无疑,这是在探索生命宇宙的未知奥秘。

《血栓病的起源与发生 免疫细胞平衡功能崩溃与启动机制》以发表论文的文集形式,

多维视角分析了血栓发生的体内外因素和环境因素,系统性免疫细胞平衡功能崩溃是血栓病发生的起源,但静脉、动脉血栓形成的触发扳机和中下游形成的机制各异。静脉血栓为红色血栓,静脉血栓形成是机体调整防御机制的结果,静脉内构建生物滤器是阻止静脉内胞内感染的细胞/恶性肿瘤细胞回流全身,当以红细胞为主的血细胞滞满静脉生物滤器之时,红色血栓形成,获得性静脉血栓症和家族性静脉血栓症的起源机制是相同的,不同的是后天获得性免疫细胞平衡功能的崩溃和先天性免疫细胞基因位点发生突变的差异。动脉血栓为白色血栓,动脉血栓形成是血小板黏附、聚集在损伤动脉内膜修复的结果,而动脉内膜的损伤(粥样硬化软斑块帽的破裂、内膜的浅表糜烂性损伤),是在系统性免疫细胞平衡功能崩溃状态下,游滞的致病微生物与趋化、聚集并黏附在动脉内皮细胞的中性粒细胞搏杀的结果,中性粒细胞释放的活性氧,是为了杀伤动脉内胞外微生物,但误杀的结果成为动脉内膜细胞损伤的元凶。

静脉内胞内感染的细胞/恶性肿瘤细胞是静脉血栓形成触发的扳机,静脉血栓形成是机体自身防御功能转换的结果。动脉内胞外微生物可能是动脉血栓形成触发的扳机,动脉血栓形成是内膜损伤后自身修复的结果。两种不同的表达形式都遵循共同的生物学规律,利于生物体自身的稳定和延续,但最终,静脉内的局部拦截防御或动脉内膜损伤后的修复,其结果从局部的利己,弄巧成拙为血栓性堵塞,而凝血因子的活化是使静脉局部物理防御或动脉内膜损伤修复的作用更为牢固而已。

免疫系统由免疫组织和器官、免疫细胞和免疫活性分子等组成。它们和谐地协作,识别并消除入侵机体的致病病原体和机体内部产生的衰老细胞、恶变的肿瘤细胞,执行免疫防卫,保持机体平衡健康。免疫系统功能简单说是排除体内的所有异物,包括外来的致病微生物,移植物和伤口侵入的异物、毒素,内部产生的衰老细胞和恶变细胞。免疫细胞平衡功能崩溃是指免疫系统的细胞发生无功能状态或功能显著低下状态,既有可能短期内的免疫细胞功能被抑制,也有可能长时期的免疫细胞平衡功能显著低下。系统性免疫细胞平衡功能崩溃必然导致机体颠覆性疾病的发生,包括血栓性疾病。换言之,免疫细胞平衡功能正常者,即便有危险因素存在,不足以发生血栓性疾病。

神经、内分泌和免疫系统是人体的三大系统,在整体调节人体生理活动和自身平衡中发挥重要作用。神经-内分泌-免疫系统调节是近代医学宏观调控理论的一大发展,固有免疫和适应性免疫功能受自主神经、内分泌的调节。免疫细胞功能状态受到增龄、应激、食物平衡性和环境因素等影响。过度应激状态,持续亢进的交感神经分泌的递质降低淋巴细胞数量、抑制淋巴细胞膜受体活性,升高吞噬细胞数量,激活吞噬细胞膜受体活性,改变白细胞的比例和功能,这种过度应激现象,在中青年血栓性疾病患者表现明显。老年人发生的血栓性疾病多与增龄、应激、感染、食物平衡性等综合因素导致的免疫细胞功能显著降低性失衡有关。预防和降低血栓性疾病的发生率,提高治愈率,需从血栓性疾病发生的中下游延伸至血栓性疾病发生的上游。因此,降低应激状态,调整饮食的均衡,符合自身状态的运动,有益于免疫细胞功能的改善和提高,因此有益于血栓性疾病的预防、治疗和康复。

本书以病理学、蛋白组学、免疫学、病原微生物学、基因组学、细胞学等与临床病例相结合,分析了获得性和家族性静脉血栓形成的内因和外因,提出静脉血栓形成的起源和触发因素。以基因组学和免疫细胞学研究结果为主线,提出免疫细胞平衡功能崩溃是动脉血栓形成的起源,对动脉血栓形成的触发因素——胞外致病微生物提出逻辑推理。

多年来诊疗动脉、静脉血栓患者的临床实践,既有疾病治愈后的喜悦和收获,也有临床的疑点和困惑难圆其说,质疑成为研究探索的起点。多年来,带领研究生以接力方式,专注于静脉血栓形成的临床研究和静脉血栓早期诊断标志物的研究,探索未知领域的兴趣使然,最终触及到静脉、动脉血栓形成的起源领域。研究的结果是团队鼎力合作的结晶,也是多项国家自然科学基金项目、国家“十二五”科技支撑计划项目、多项上海市科委重点科技攻关项目、上海市中医药办科技攻关等项目持续资助的结果。

《血栓病的起源与发生 免疫细胞平衡功能崩溃与启动机制》一书中的相关研究论文陆续在国际、国内杂志发表后,血栓形成的起源和发生与系统性免疫细胞平衡功能崩溃有关,新的视角引起国内外同道的兴趣和关注。新思维的论点不仅对现代医学,追踪血栓疾病的本源打开一扇窗,对中医中药学预防、治疗和康复血栓疾病的有效性也提出现代医学的诠释,中医中药学整体观辨证施治血栓性疾病的思维模式,与现代医学神经-内分泌-免疫系统的宏观调控理论有异曲同工之效,通过整体综合性施治,多靶点分布于血栓发生的上游、中游和下游,其上游固本的调理实则是修复和加固免疫功能防线。免疫系统是疾病的防线,上医治未病是国医先贤的总结,上医治未病并非治疗某一具体疾病,而是调理加固免疫功能防线,免疫功能健康的机体是难以患颠覆性疾病的,当然也难以患血栓性疾病。

《血栓病的起源与发生 免疫细胞平衡功能崩溃与启动机制》是以发表的论文为主要内容,文集的形式是便于整体性、系统性梳理研究思路的脉络。每篇的起始部分,分别是书篇内容的浓缩,这一想法得到人民卫生出版社资深编辑李向东主任的鼓励和举荐,并得到人民卫生出版社的大力支持和帮助,有幸与读者见面,欣喜中国血液学泰斗王振义院士愿为本书作序,并对血栓病起源与发生的免疫学机制给予悉心指导,作者在此一并致以衷心感谢和敬意。

人类对自然界现象的认知,起始于未知和好奇,其理解总是由浅入深,由表及里,螺旋式上升的。医学界对疾病的认识和理解也是如此,在疾病的微观层面,呈现的是未知领域颇多的世界,但微观视野下的结构与功能,病因与机制研究的发展,正是由于时代的进步提供了可能,《血栓病的起源与发生 免疫细胞平衡功能崩溃与启动机制》其认知是时代进步的产物,但尚有许多细节需进一步阐明,本书为抛砖引玉,欢迎有此兴趣和志向的同道指正、验证和补充。

同济大学附属同济医院 王乐民

2016年6月于上海

目 录

第一篇 静脉血栓篇

第一章 急性静脉血栓的起源与发生	2
第二章 急性静脉血栓形成的谜底	3
一、临床提出的质疑	3
二、急性静脉血栓蛋白组分的分析	5
三、急性静脉血栓核心蛋白的定位	7
四、静脉内启动新的代偿性防御机制的必然性	11
五、人类基因组学系统性免疫相关基因 mRNA 的表达	11
六、家族性 VTE 与 DNA 序列突变	13
七、免疫细胞功能与 VTE	14
八、恶性肿瘤与 VTE	15
九、急性静脉血栓核心蛋白在 VTE 及危险因素人群的表达差异	16
十、核心蛋白有可能成为 VTE 诊断的蛋白标志物	17
第三章 急性静脉红色血栓的组成成分	20
一、急性静脉血栓的病理学	20
二、急性静脉血栓的主要蛋白组分	20
三、急性静脉血栓蛋白网络的核心蛋白	22
四、核心蛋白在循环细胞上的定位	26
五、静脉血栓内隐藏着生成的生物滤器结构	31
六、VTE 是恶性肿瘤细胞增殖过程中的必然产物	34
第四章 急性静脉血栓核心蛋白的细胞学检测	40
一、VTE 患者显著升高表达的整合素 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 和 $\beta 3$ 亚单位 ——新的 VTE 诊断标志物	40
二、整合素 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 、 $\beta 3$ 亚单位在急性感染患者中升高表达 ——VTE 高危因素与核心蛋白相关性分析	45
三、整合素 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 、 $\beta 3$ 亚单位在恶性肿瘤患者中升高表达	

——VTE 高危因素与核心蛋白相关性分析	50
四、VTE 与危险因素组之间静脉血栓核心蛋白表达的异同点	54
第五章 急性静脉血栓与病原微生物	63
一、SARS 死者尸解病理多脏器静脉内发现 VTE	63
二、肺动脉高压合并 VTE 患者外周血淋巴细胞内病毒样微生物	64
三、反复发生 PE/DVT 患者外周血吞噬细胞内杆状细菌样微生物	65
第六章 免疫系统的功能与调节	68
一、免疫系统的功能	68
二、影响免疫细胞功能的因素	68
第七章 症状性肺栓塞患者的基因组学	70
一、人类基因组差异表达的网络分析	70
二、症状性肺栓塞患者人类基因组学	70
第八章 家族性 VTE 患者免疫细胞 DNA 突变的特征	74
第九章 VTE 患者与免疫细胞功能	81
一、急性肺栓塞患者与 CD3CD8 T 细胞免疫功能降低	81
二、慢性血栓栓塞性肺动脉高压患者 T 细胞免疫功能降低	81
三、症状性 VTE 是感染与免疫功能紊乱相关的疾病	82
四、慢性血栓栓塞性肺动脉高压患者的 T 细胞免疫功能分析	83
五、急性 VTE 患者 CH50 高表达与补体基因 mRNA 表达级联反应中断的 比较	83
六、症状性 VTE 患者血清锌浓度与免疫功能的对比研究	84

第二篇 动脉血栓篇

第十章 急性动脉血栓的起源与发生	90
第十一章 急性动脉血栓形成与显著差异性基因表达模式——T 细胞 功能显著降低	95
第十二章 急性心肌梗死与稳定型心绞痛患者人类基因组学	103
一、急性心肌梗死和稳定型心绞痛患者中性粒细胞、单核细胞相关基因 mRNA 表达的对比研究	103
二、急性心肌梗死和稳定型心绞痛患者 NK 细胞抑制性受体及活化性受体 相关基因 mRNA 表达的对比研究	110
三、急性心肌梗死和稳定型心绞痛患者补体系统相关基因 mRNA 表达的 比较研究	113

四、急性心肌梗死和稳定型心绞痛患者细胞因子相关基因 mRNA 表达的比较研究	117
五、急性心肌梗死、稳定型心绞痛患者黏附分子相关基因 mRNA 的表达特征	122
六、急性心肌梗死和稳定型心绞痛患者 T 细胞相关基因 mRNA 表达的比较研究	128
七、急性心肌梗死和稳定型心绞痛患者 B 细胞相关基因 mRNA 表达的比较研究	133
八、急性心肌梗死和稳定型心绞痛患者 $\beta 2$ 整合素相关基因表达特征的比较研究	139
第十三章 急性心肌梗死和稳定型心绞痛患者免疫细胞功能与基因组学的比较研究	165
第三篇 急性静脉血栓与动脉血栓形成的比较	
一、急性静脉血栓形成的要点	178
二、急性动脉血栓形成的要点	178
三、急性静脉与动脉血栓形成内外因素的异同点	179
结语——大道至简	180

第一篇 静脉血栓篇

对于深静脉血栓形成(Deep Vein Thrombosis, DVT)的诊断,目前尚无统一的诊断标准。临床上,深静脉血栓形成的诊断主要依靠病史、体格检查、实验室检查、影像学检查等。近年来,随着影像学技术的发展,超声多普勒检查已成为诊断深静脉血栓形成的首选方法。此外,血液学检查如D-二聚体测定、纤维蛋白原测定等也可作为辅助诊断手段。在影像学检查中,彩色多普勒超声检查具有无创、便捷、可重复等优点,能够实时显示血流情况,发现血栓形成。然而,对于某些特殊部位的深静脉血栓,如盆腔静脉血栓,超声检查的敏感性可能降低,此时可能需要借助CT或MRI等影像学检查。此外,对于疑似肺栓塞的患者,CT肺动脉造影(CTPA)是诊断的金标准。在实验室检查方面,D-二聚体测定具有较高的敏感性和特异性,但特异性相对较低,因此对于D-二聚体阴性的患者,可以初步排除肺栓塞。纤维蛋白原测定则有助于评估炎症反应,但特异性较差。综上所述,深静脉血栓的诊断需要结合多种检查手段,综合分析,以提高诊断的准确性。



图 1-1 急性静脉血栓形成示意图

...内血栓于...
...DVT...
...交...
...面...
...州...

...静脉...
...血栓...
...内...
...DVT...
...血栓...

第一章 急性静脉血栓的起源与发生

免疫细胞平衡功能崩溃是指机体免疫系统的细胞发生无功能状态或功能显著低下状态,其中T细胞起到了核心作用。急性静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism,VTE)起源于免疫细胞平衡功能崩溃状态下,胞内感染的细胞/恶性肿瘤细胞触发的静脉内免疫黏附、纤维素性为主的炎症反应,并贯穿于静脉血栓形成的全过程。

炎症分为感染性(致病微生物)炎症和非感染性(恶性肿瘤)炎症。炎症是机体的防御反应,但炎症的结果取决于机体免疫细胞平衡功能的强弱。免疫细胞平衡功能崩溃状态下,机体失去及时、有效清除静脉内胞内感染的细胞/恶变细胞的功能,血小板、白细胞膜整合素受体 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 、 $\beta 3$ 亚单位被活化,与配体纤维蛋白原等结合,构建可逆性结合的丝状筛网结构,似静脉内生物滤器,其功能是阻止静脉内胞内感染的细胞/恶性肿瘤细胞回流,承担起机体的代偿性物理防御。然而,物理防御过程中,以红细胞为主的血细胞滞满静脉生物滤器内,局部静脉血流中断,演变为静脉血栓性疾病。

白细胞、血小板膜整合素 $\beta 2$ 、 $\beta 3$ 受体与配体——纤维蛋白原的结合是可逆性的,是易解体性结合,因此,只有在血流滞缓状态下,才可能发生静脉生物滤器的构建,否则,被快速血流冲击散掉。中性粒细胞膜整合素 $\beta 2$ 受体与配体X因子结合,转变为 X_a 广泛分布于丝状筛网的纤维蛋白原表面, X_a 活化下游的凝血因子,最终使构成丝状筛网的纤维蛋白原转变为纤维蛋白,静脉生物滤器变得牢固。

免疫细胞平衡功能健全者,胞内感染的细胞/恶变肿瘤细胞被及时、有效清除,机体没有必要启动静脉内生物滤器这样的代偿性物理防线,因此,也不可能发生急性静脉血栓事件。免疫细胞平衡功能崩溃的人群是静脉血栓的易发人群,能否发生静脉血栓,取决于静脉内是否存在胞内感染的细胞/恶性肿瘤细胞,胞内感染的细胞/恶性肿瘤细胞是触发VTE的扳机。高龄、感染、外伤、手术、自身免疫疾病,制动、妊娠、分娩、长途旅行综合征、家族史等VTE危险因素的人群,是在机体免疫细胞平衡功能崩溃下,才有可能发生VTE,而免疫细胞平衡功能健康人群,即便有可见的危险因素,但难以发生胞内感染,难以发生恶性肿瘤,因此难有VTE发生的风险。

第二章 急性静脉血栓形成的谜底

一、临床提出的质疑

肺动脉血栓栓塞 Pulmonary thromboembolism (PE) 和深静脉血栓形成 Deep venous Thrombosis (DVT), 合称静脉血栓栓塞症 Venous thromboembolism (VTE)。临床可诊断的 VTE 称为显性 VTE, 而隐匿性 VTE 临床难以诊断, 往往在尸解时被发现。脑皮质静脉, 脑静脉窦 DVT, 急性 PE 和慢性血栓栓塞性肺动脉高压、肝小静脉闭塞症、肠系膜静脉 DVT、盆腔静脉 DVT, 外科术后发生的 DVT 和 PE, 下肢 DVT 等, 分布在临床多学科, VTE 几乎是所有临床学科面对的疾病。其中 PE 的高发病率、高误诊率和高死亡率已经成为全球性重要的医疗保健问题。VTE 分为遗传性和获得性两类, 据流行病学调查, 遗传性 VTE 的发病率低, 大多数为获得性 VTE, 两者临床不易区分时, 统称为症状性 VTE (图 2-1 ~ 图 2-3)。

美国胸科协会 (American College of Chest Physicians, ACCP) 从 1995 年推出 VTE 诊断、治疗和预防指南, 截至 2012 年已经出版第 9 版, 提出 VTE 的危险因素, 如高龄、感染、恶性肿瘤、自身免疫病、手术、外伤、制动、妊娠、分娩、长途旅行综合征和家族史等。ACCP 提出外科手术患者的危险分层, 对不同危险分层的患者采用不同措施预防 VTE 的发生。但实际上同样危险分层的术后患者在类似相同的外部环境下, 有的发生 VTE, 而大多数人并未发生 VTE。2008 年 Shackfore 报道从 1995 年起执行 ACCP 指南到 2004 年止的 10 年时间内, 共计

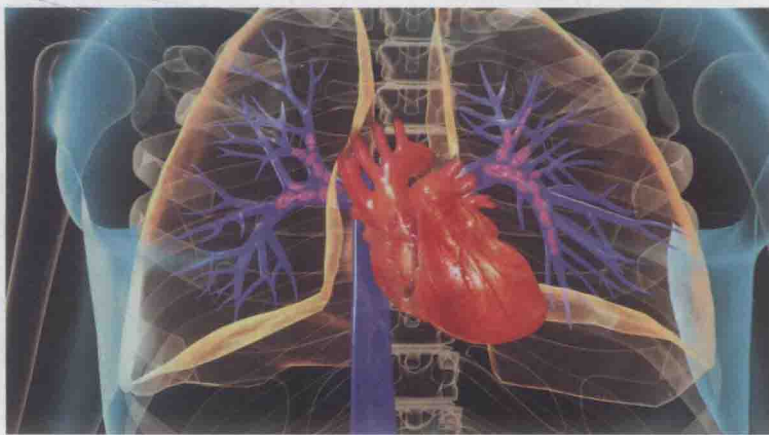


图 2-1 急性肺动脉血栓栓塞模拟图

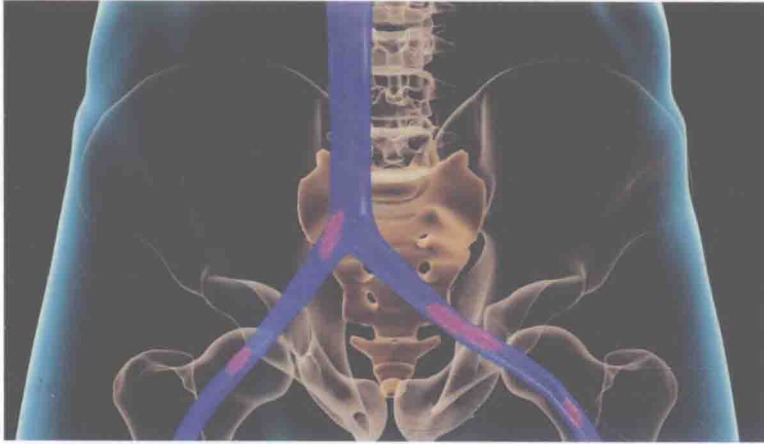


图 2-2 急性髂静脉血栓模拟图



图 2-3 急性下肢深静脉血栓模拟图

37 619 名外科手术患者,其中 84% 的患者部分或完全按指南方案执行,但预防症状性 VTE 的发生例数并非降低。预防 VTE 危险因素与实际发生 VTE 表现出的背离现象,至今原因不清。

为什么 VTE 随年龄增加而发病率增加?为什么恶性肿瘤患者发生 VTE 的比例居高?为什么在相似的感染下,部分人群发生 VTE,大部分人群并未发生 VTE?术后、妊娠、分娩、长途旅行综合征发生的急性 PE 猝死令人防不胜防,而同样条件下,大多数人群并未发生 VTE;同样是血栓,急性动脉血栓为白色血栓,而急性静脉血栓为红色血栓,病理学上的差异意味着什么?急性 PE (DVT) 的溶栓时间窗

宽,1~14 天溶栓有效,3 周甚至 4 周往往也有效,而动脉血栓溶栓时间窗仅有数小时,同一机体的动脉、静脉血栓的溶栓治疗窗差异如此之大,其原因是什么?急性静脉血栓可以发生自溶,而动脉血栓难以发生自溶;VTE 患者口服抗凝用药时程分为 3 个月、6 个月、1 年或终生服药,医生选择抗凝药物应用时间的困惑,源于缺乏个体化客观评价指标;临床有少部分 VTE 患者规范抗凝,INR 控制在标准范围内,但最终仍发展为慢性血栓栓塞性肺动脉高压 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH),对此,医生往往困惑不解。临床提出的质疑源于 VTE 的临床实践,VTE 的危险因素是易发 VTE 的临床现象,是循证医学的总结,但与 VTE 发生不具有因果关系。迄今为止,全球预防 VTE 投入的卫生资源并未带来预期的效果。VTE 的临床预防、治疗指南与临床实践背离现象的合理解释是,VTE 的病因学和发病机制并未清楚。

二、急性静脉血栓蛋白组分的分析

应用导管技术从急性 PE 患者肺动脉取出血栓,肉眼所见的急性静脉血栓是红色血栓,急性静脉血栓易碎解。显微镜下所见的红色血栓是由红细胞、血小板、白细胞和血浆蛋白组成(图 2-4)。

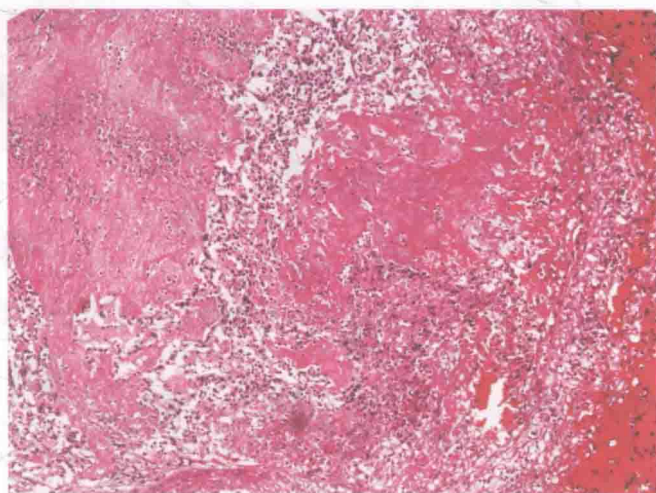


图 2-4 显微镜下可见急性静脉血栓是红色血栓,大量的红细胞、有核的白细胞、血小板和血浆蛋白组成(HE×200)

Wang LM 等(2011)报道急性静脉血栓的蛋白组分绝大多数是纤维蛋白原,仅有少量的纤维蛋白和细胞骨架蛋白。纤维蛋白原与受体蛋白的结合是可逆性的,在理论上解释了急性静脉血栓易自溶、延迟溶栓有效和导管碎栓术易碎解的原因。

红色血栓是由红细胞、血小板、白细胞和纤维蛋白原组成,纤维蛋白原在血栓形成中,与血液细胞如何结合的呢?作者通过串联蛋白质谱(MS/MS)检测及生物信息学分析,急性静脉血栓的核心蛋白是整合素 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 和 $\beta 3$ 亚单位(图 2-5)。

整合素是细胞黏附分子家族的重要成员之一,主要介导细胞与细胞、细胞与细胞外基质(ECM)之间的相互黏附,并介导细胞与 ECM 之间的双向信号转导。整合素与多细胞活动过程中的多种配体结合,参与肿瘤的血管生成,侵袭转移、炎症、伤口愈合和凝血等生理和病理过程。

整合素是由 α 和 β 两个亚单位以 1:1 非共价键连接形成的跨膜异二聚体(图 2-6A),目前在人体已发现 18 种 α 亚单位和 8 种 β 亚单位,共形成 24 种有功能的异二聚体,每种组合都可以与某些特定的配体识别,整合素分子中 β 亚单位的结构不同,分为 8 组($\beta 1 \sim \beta 8$ 组),同一组不同成员中, β 链均相同, α 链不同,静息状态下,整合素受体不与配体结合, α 和 β 两个亚单位之间的连接被分开时,整合素发生活化, α 亚单位主要介导同配体之间特异性的可逆性连接(图 2-6B), β 亚单位则主要负责信号转导,调节整合素的亲和性。