

目 录

上 册

第一部分 基础与理论

第 1 章 血细胞的发生	1
第一节 血细胞发育的基本概念	2
第二节 造血细胞发育程序及其鉴别方法	3
第三节 出生前造血	6
第四节 出生前血细胞生成的特点	8
第 2 章 造血器官的结构与功能	11
第一节 骨髓的结构与功能	11
第二节 淋巴组织	20
第 3 章 造血及其调控	32
第一节 造血	32
第二节 造血调控	41
第三节 造血干祖细胞研究的新方向	50
第 4 章 造血细胞因子	53
第一节 造血调控细胞因子及其受体的种类和性质	63
第二节 各系造血细胞生成的细胞因子调控	80
第三节 造血负调控因子	85
第四节 造血调控网络	93
第 5 章 血液遗传学	99
第 6 章 血液免疫学	126
第一节 免疫学的概念	126
第二节 抗原	131

第三节	免疫系统的组成	135
第四节	获得性免疫	153
第五节	抗体	166
第六节	补体	182
第7章	血液肿瘤分子药理学	197
第一节	受体	197
第二节	抗血液肿瘤药物及其作用机制	200
第三节	针对靶点的新药设计	216
第四节	以生物大分子为靶点的新药设计	227
第8章	血液分子生物学	234
第一节	蛋白质的结构与功能	235
第二节	基因的结构与功能	246
第三节	生物膜的结构与功能	279
第9章	循证医学与临床血液学	289
第一节	循证医学的概念和临床血液学的关系	289
第二节	系统综述和 META 分析法在临床血液学中的应用	291
第三节	实践指南的形成和在临床血液学中的应用	295
第四节	循证实验医学与临床血液学	299
第二部分 红细胞系统		
第10章	红细胞膜结构与功能	305
第一节	红细胞膜的组成	305
第二节	红细胞膜的结构	311
第三节	红细胞膜的功能	315
第四节	红细胞的老化	324
第11章	血红蛋白的结构与功能	328
第一节	血红素的结构	329
第二节	正常人体血红蛋白	330
第三节	血红蛋白的结构与功能	339
第12章	红细胞能量代谢	352
第13章	红细胞的生成与破坏	364
第一节	红细胞的生成	364
第二节	红细胞生成的调节	368
第三节	红细胞的破坏	370
第14章	红细胞疾病的分类	374
第15章	贫血的临床表现	380
第16章	贫血的诊断与鉴别诊断	384

第 17 章 缺铁及缺铁性贫血	391
第 18 章 铁粒幼细胞贫血	402
第一节 遗传性铁粒幼细胞贫血	402
第二节 骨髓-胰腺综合征	405
第三节 继发性铁粒幼细胞贫血	406
第 19 章 铁负荷过多	409
第一节 血色病	410
第二节 继发性铁负荷过多	415
第三节 铁负荷过多的其他疾病	418
第 20 章 原发性肺含铁血黄素沉着症	421
第 21 章 先天性无转铁蛋白血症	425
第 22 章 巨幼细胞贫血	428
第 23 章 溶血性贫血概论	441
第 24 章 遗传性球形红细胞增多症	452
第 25 章 遗传性椭圆形红细胞增多症	462
第 26 章 遗传性口形红细胞增多症、棘刺红细胞增多症及其他	469
第一节 口形红细胞增多症	469
第二节 棘刺红细胞增多症	471
第三节 遗传性干瘪红细胞增多症	474
第 27 章 阵发性睡眠性血红蛋白尿症	477
第 28 章 葡萄糖 6-磷酸脱氢酶缺乏症	493
第 29 章 丙酮酸激酶缺乏症	502
第 30 章 其他酶缺乏症	507
第一节 无氧糖酵解途径的酶缺乏症	507
第二节 己糖磷酸旁路的酶缺乏症	512
第三节 核苷酸代谢的酶缺乏症	513
第 31 章 珠蛋白生成障碍性贫血	517
第一节 概述	517
第二节 α 珠蛋白生成障碍性贫血	518
第三节 β 珠蛋白生成障碍性贫血	520
第四节 δ 珠蛋白生成障碍性贫血	523
第五节 $\delta\beta$ 珠蛋白生成障碍性贫血	523
第六节 $\epsilon\beta\gamma\delta$ 珠蛋白生成障碍性贫血	524
第七节 遗传性胎儿血红蛋白持存综合征	524
第 32 章 异常血红蛋白	526
第一节 血红蛋白	526
第二节 血红蛋白的变异	528
第三节 我国异常血红蛋白的研究	551

102	第四节 我国人胎儿血红蛋白 F 的 γ 珠蛋白链多态性及其	554
504	γ -珠蛋白基因重排	554
第 33 章	镰状细胞综合征及其他血红蛋白病	559
204	第一节 镰状细胞综合征	559
304	第二节 不稳定血红蛋白	564
904	第三节 氧亲和力增高血红蛋白	566
014	第四节 血红蛋白 M 病	567
第 34 章	免疫性溶血性贫血	569
814	第一节 自身免疫性溶血性贫血概述	569
154	第二节 温抗体型自身免疫溶血性贫血	573
254	第三节 冷抗体型自身免疫溶血性贫血	577
854	第四节 药物诱发的免疫性溶血性贫血	579
第 35 章	新生儿溶血病	583
524	第一节 Rh 血型不合溶血病	583
504	第二节 新生儿 ABO 溶血病	587
第 36 章	化学、物理因素与生物毒素所致溶血性贫血	589
904	第一节 某些化学物质所致溶血性贫血	589
154	第二节 某些物理因素所致溶血性贫血	594
454	第三节 生物毒素引起的溶血性贫血	595
第 37 章	感染所致溶血性贫血	598
804	第一节 原虫感染所致溶血性贫血	599
502	第二节 细菌感染所致溶血性贫血	601
502	第三节 病毒感染所致溶血性贫血	604
第 38 章	机械性因素所致溶血性贫血	607
512	第一节 微血管病性溶血性贫血	608
812	第二节 创伤性心源性溶血性贫血	613
512	第三节 行军性血红蛋白尿症	615
第 39 章	再生障碍性贫血	618
第 40 章	纯红细胞再生障碍性贫血	635
第 41 章	遗传性再生障碍性贫血	639
852	第一节 先天性再生障碍性贫血	639
852	第二节 先天性纯红细胞再生障碍性贫血 (Diamond-Blackfan 综合征)	643
第 42 章	先天性红细胞生成异常性贫血	648
第 43 章	高铁血红蛋白血症及硫化血红蛋白血症	652
852	第一节 高铁血红蛋白血症	652
852	第二节 硫化血红蛋白血症	655
第 44 章	血卟啉病	657
122	第一节 皮肤光敏型卟啉病	658

185 第二节 神经症状型卟啉病	663
185 第三节 皮肤及神经症状型卟啉病	665
第 45 章 真性红细胞增多症	668

第三部分 白细胞系统

第 46 章 中性粒细胞的结构、生化与功能	677
70 第一节 中性粒细胞的细胞结构	677
008 第二节 中性粒细胞质膜功能蛋白的生化性质	682
108 第三节 中性粒细胞功能	695
第 47 章 中性粒细胞代谢	707
108 第一节 中性粒细胞的大分子代谢	707
208 第二节 糖代谢	708
208 第三节 环核苷酸代谢	709
308 第四节 脂代谢	710
508 第五节 Ca^{2+} 代谢	713
208 第六节 ROS	714
第 48 章 中性粒细胞的生成、分布及死亡	717
118 第一节 中性粒细胞的生成及其调节	717
518 第二节 中性粒细胞动力学	717
918 第三节 白细胞变化的生理因素	723
228 第四节 中性粒细胞的凋亡	725
第 49 章 中性粒细胞增多症与中性粒细胞减少症	732
368 第一节 中性粒细胞增多症	732
428 第二节 中性粒细胞减少症	736
第 50 章 中性粒细胞质的异常	745
第 51 章 嗜酸粒细胞的结构、生化与功能	751
600 第一节 嗜酸粒细胞的形态和结构	751
820 第二节 嗜酸粒细胞的生物化学性质	753
060 第三节 嗜酸性粒细胞的功能	756
第 52 章 嗜酸粒细胞的生成、分布及调节	760
150 第一节 嗜酸粒细胞的生成及调节	760
150 第二节 嗜酸粒细胞的分布及影响因素	763
550 第三节 嗜酸粒细胞的代谢	763
180 第四节 嗜酸粒细胞的凋亡	764
第 53 章 嗜酸粒细胞增多症与嗜酸粒细胞减少症	770
700 第一节 嗜酸粒细胞增多症	771
050 第二节 嗜酸粒细胞减少症	779

第 54 章 嗜碱粒细胞与肥大细胞的结构、生化与功能	781
第一节 嗜碱粒细胞和肥大细胞的形态学特征	781
第二节 嗜碱性粒细胞在过敏性慢反应中的作用	782
第三节 肥大细胞的生物学功能	786
第四节 嗜碱粒细胞与肥大细胞间的相互关系	789
第 55 章 嗜碱粒细胞及肥大细胞增多症	793
第一节 嗜碱粒细胞增多症	793
第二节 肥大细胞增多症	795
第 56 章 粒细胞功能异常性疾病	800
第一节 儿童慢性肉芽肿病	801
第二节 契-东综合征	803
第三节 葡萄糖 6-磷酸脱氢酶缺乏症	804
第四节 髓过氧化物酶缺乏症	805
第五节 焦勃综合征	805
第六节 懒惰白细胞综合征	806
第七节 C_5 功能不全综合征	807
第八节 吞噬细胞粘附和趋化紊乱	808
第 57 章 白血病总论	811
第一节 发展史	811
第二节 我国白血病的临床实践与研究	817
第三节 展望	819
第 58 章 白血病的流行病学	822
第 59 章 白血病的病因学	827
第 60 章 白血病的发病机制	846
第 61 章 急性白血病的诊断与分型	859
第 62 章 急性白血病的临床表现	884
第 63 章 抗白血病药物	892
第 64 章 细胞因子和生物学反应调节剂的临床应用	903
第 65 章 血液肿瘤耐药基因表达的意义及其逆转新策略	936
第一节 肿瘤细胞耐药基因表达的意义	936
第二节 克服肿瘤耐药的新策略	955
第 66 章 微量残留白血病	971
第一节 引言	971
第二节 临床研究	972
第三节 实验研究	981
第 67 章 急性髓系白血病的治疗	994
第 68 章 急性淋巴细胞白血病的治疗	1007
第 69 章 儿童白血病	1020

第一节 概述	1021
第二节 急性淋巴细胞白血病	1022
第三节 急性髓细胞性白血病	1034
第四节 慢性髓细胞性白血病	1040
第五节 其他特殊类型白血病	1044
第六节 白血病的辅助治疗	1046
附：先天性白血病	1051
第 70 章 老年急性白血病	1054
第一节 老年急性白血病发病率	1054
第二节 老年急性白血病的特点	1055
第三节 老年急性白血病的治疗	1056
第 71 章 白血病的支持治疗	1063
第 72 章 骨髓增生异常综合征	1076
第 73 章 慢性髓细胞白血病的诊断与分型	1097
第 74 章 慢性髓细胞白血病的临床表现	1109
第 75 章 慢性髓细胞白血病的治疗	1116
第 76 章 淋巴器官和免疫细胞形态学	1130
第 77 章 淋巴细胞的发育与分化	1151
第一节 B 淋巴细胞	1151
第二节 T 淋巴细胞	1168
第三节 NK 淋巴细胞	1189
第四节 免疫细胞间相互作用	1194
第 78 章 淋巴细胞疾病的分类与临床表现	1203
第 79 章 传染性单核细胞增多症	1210
第 80 章 原发性免疫缺陷病	1216
第一节 概述	1217
第二节 B 细胞系统缺陷病	1218
第三节 T 细胞系统缺陷病	1222
第四节 吞噬系统缺陷病	1226
第五节 补体系统缺陷病	1227
第 81 章 获得性免疫缺陷综合征	1229
第 82 章 脾功能亢进	1244
第 83 章 慢性淋巴细胞增殖性疾病	1249
第一节 慢性淋巴细胞白血病	1249
第二节 毛细胞白血病	1256
第三节 幼淋巴细胞白血病	1260
第四节 伴有毛细胞的脾淋巴瘤	1263
第五节 大颗粒淋巴细胞增殖性疾病	1264

1501 第六节 成人 T 细胞白血病/淋巴瘤	1267
1501 第七节 S-100 β ⁺ T 细胞白血病/淋巴瘤	1269
1401 第八节 持续性多克隆 B 淋巴细胞增多症	1270
第 84 章 恶性淋巴瘤总论	1275
1401 第一节 引言	1275
0401 第二节 流行情况	1276
1201 第三节 病因学	1278
4201 第四节 病理学	1280
4201 第五节 临床表现	1283
2201 第六节 诊断和鉴别诊断	1285
0201 第七节 病理分型	1288
1201 第八节 临床分期	1290
0501 第九节 治疗	1292
5001 第十节 预防	1294
第 85 章 霍奇金病	1296
0111 第一节 病理学	1296
0111 第二节 临床表现	1298
1211 第三节 治疗	1300
1211 第四节 预防	1303
0211 第五节 预后	1303
第 86 章 非霍奇金淋巴瘤	1306
4011 第一节 引言	1306
0101 第二节 病理学	1306
0101 第三节 临床表现	1307
0101 第四节 诊断	1311
5101 第五节 治疗	1311
8101 第六节 展望	1326
第 87 章 浆细胞结构与功能	1329
0551 第一节 浆细胞来源	1329
5551 第二节 浆细胞结构	1330
0551 第三节 浆细胞动力学	1330
4451 第四节 浆细胞功能	1331
第 88 章 浆细胞病总论	1334
第 89 章 浆细胞瘤	1338
0251 第一节 孤立性浆细胞瘤	1338
0251 第二节 髓外浆细胞瘤	1339
第 90 章 多发性骨髓瘤	1341
第 91 章 巨球蛋白血症	1360

第 92 章 重链病	1365
第 93 章 原发性与继发性单克隆免疫球蛋白血症	1369
第 94 章 淀粉样变性	1373
第 95 章 单核细胞/巨噬细胞的发育和功能	1381
第一节 单核细胞和巨噬细胞的发育	1382
第二节 单核细胞/巨噬细胞的生物学	1399
第三节 单核细胞和巨噬细胞的功能	1407
第 96 章 朗格汉斯细胞组织细胞增生症	1417
第 97 章 溶酶体贮积症	1431
第一节 概述	1431
第二节 神经鞘脂贮积症	1433
第 98 章 恶性组织细胞病	1442
第 99 章 骨髓纤维化	1459
第 100 章 类白血病反应	1470

下 册

第四部分 止血与血栓

第 101 章 止血调节机制	1475
第一节 血浆蛋白酶抑制物	1476
第二节 抗凝血酶Ⅲ-肝素的作用机制	1477
第三节 蛋白 C 抗凝系	1483
第四节 因子Ⅶa-组织因子复合物的抑制作用	1486
第 102 章 血管内皮细胞的结构和功能	1490
第一节 血管内皮细胞的结构	1491
第二节 血管内皮细胞的异质性	1491
第三节 血管内皮细胞的功能	1492
第 103 章 巨核细胞的结构、功能与分子调控	1501
第一节 巨核细胞的发育	1501
第二节 巨核细胞的结构和功能	1505
第三节 巨核细胞造血的细胞因子调节	1510
第四节 巨核细胞造血的分子调控	1519
第 104 章 血小板的生物化学性能与分子生物学	1527
第一节 血小板的生物化学性能	1527
第二节 血小板的分子生物学	1530
第 105 章 血小板功能	1535

第 106 章 血小板生成、分布、寿命与转归	1542
第一节 血小板生成	1542
第二节 血小板异质性	1543
第三节 血小板分布	1545
第四节 血小板寿命	1545
第五节 血小板归宿	1546
第 107 章 血小板流变学	1548
第 108 章 凝血因子生化与功能	1554
第一节 凝血系蛋白的功能区	1557
第二节 凝血系的酶原蛋白	1560
第三节 促凝辅因子	1567
第四节 纤维蛋白凝块形成中的凝血因子	1571
第五节 凝血蛋白的生物合成	1575
第 109 章 凝血机制与调节	1580
第一节 凝血的启动-过去的模式	1581
第二节 凝血机制现今的进展	1582
第三节 外源凝血系活化的机制	1585
第四节 接触活化系的活化机制	1591
第五节 凝血的局限与调节	1592
第 110 章 纤维蛋白溶解机制	1598
第一节 纤溶系统的组成	1598
第二节 纤溶酶原和纤溶酶	1599
第三节 纤溶酶原活化物	1600
第四节 纤维蛋白溶解抑制物	1604
第五节 纤维蛋白溶解的生理性调控	1607
第 111 章 出血性疾病的分类、临床表现和实验室诊断	1610
第一节 出血性疾病的分类	1610
第二节 出血性疾病的临床表现	1614
第三节 出血性疾病的实验室诊断	1617
第 112 章 遗传性出血性毛细血管扩张症	1622
第 113 章 过敏性紫癜	1626
第 114 章 非过敏性紫癜及其他紫癜	1631
第一节 非过敏性紫癜	1631
第二节 对自身红细胞敏感所致的紫癜	1633
第三节 对自身 DNA 敏感所致的紫癜	1634
第 115 章 特发性血小板减少性紫癜	1636
第一节 成人 ITP	1636
第二节 儿童 ITP	1642

第 116 章 药物性血小板减少性紫癜及其他类型血小板减少性紫癜	1646
第一节 药物性血小板减少性紫癜	1646
第二节 肝素相关的血小板减少性紫癜	1648
第三节 新生儿同种免疫性血小板减少性紫癜	1650
第四节 输血后紫癜	1651
第五节 人类免疫缺陷病毒引起的血小板减少性紫癜	1652
第六节 周期性血小板减少症	1653
第七节 先天性及遗传性血小板减少性症	1654
第八节 获得性纯巨核细胞再生障碍性血小板减少性紫癜	1656
第九节 妊娠期血小板减少性紫癜	1657
第十节 其他因素所致血小板减少	1658
第 117 章 血栓性血小板减少性紫癜	1663
第 118 章 血小板增多症	1670
第一节 原发性血小板增多症	1670
第二节 继发性血小板增多症	1674
第三节 家族性血小板增多症	1675
第 119 章 遗传性血小板功能异常性疾病	1677
第一节 血小板无力症	1677
第二节 巨大血小板综合征	1680
第三节 血小板型假性血管性血友病	1681
第四节 贮存池病	1683
第五节 血小板促凝活性异常	1684
第六节 信息传导和分泌异常	1685
第 120 章 继发性血小板功能异常	1688
第一节 骨髓增殖性疾病	1688
第二节 其他伴有血小板功能异常的疾病	1689
第三节 药物性血小板功能障碍	1691
第 121 章 血友病和其他遗传性凝血因子异常	1695
第一节 血友病甲	1695
第二节 血友病乙	1708
第三节 遗传性凝血酶原缺乏症	1720
第四节 遗传性因子 V 缺乏症	1722
第五节 遗传性因子 VII 缺乏症	1724
第六节 遗传性因子 X 缺乏症	1725
第七节 遗传性因子 XI 缺乏症	1727
第八节 遗传性因子 XII 缺乏症、激肽释放酶原缺乏症和	1729
高分子量激肽原缺乏症	1729
第九节 遗传性联合凝血因子缺乏症	1730

第 122 章 维生素 K 依赖性凝血因子疾病	1733
第一节 维生素 K 的来源和在凝血因子合成中的作用	1733
第二节 维生素 K 依赖性凝血因子疾病	1734
第 123 章 先天性第Ⅻ因子缺乏	1741
第一节 先天性第Ⅻ因子缺乏症	1741
第二节 第Ⅻ因子抑制物和获得性第Ⅻ因子缺乏症	1743
第 124 章 遗传性纤维蛋白原异常	1746
第一节 遗传性无纤维蛋白原血症和低纤维蛋白原血症	1746
第二节 遗传性异常纤维蛋白原血症	1748
第 125 章 血管性血友病	1754
第 126 章 获得性凝血抑制物	1769
第一节 获得性因子Ⅷ抑制物	1770
第二节 获得性 vWF 抑制物	1776
第三节 其他凝血因子免疫源性抑制物	1778
第四节 肝素样抗凝物	1780
第五节 抗磷脂抗体和抗磷脂抗体综合征	1780
第 127 章 纤维蛋白溶解亢进	1789
第 128 章 弥散性血管内凝血	1796
第一节 弥散性血管内凝血的基础实验	1796
第二节 弥散性血管内凝血的发病机制及病理生理过程	1798
第三节 防护和代偿机能	1802
第四节 临床表现及实验室检查	1803
第五节 诊断和治疗	1807
第六节 弥散性血管内凝血的临床疾病分析	1810
第七节 局部的 DIC 症群	1820
第 129 章 血栓性疾病与抗血栓疗法	1826
第一节 血栓形成的机制	1826
第二节 高凝状态	1831
第三节 抗血栓疗法	1854
第五部分 其他科疾病与血液学异常	
第 130 章 感染性疾病与血液学异常	1873
第一节 感染性贫血	1873
第二节 白细胞改变	1880
第三节 血小板改变和血栓性疾病	1882
第 131 章 肝病与血液学异常	1884
第 132 章 肾病与血液学异常	1888

第 133 章 内分泌疾病与血液学异常	1893
第 134 章 肿瘤与血液学异常	1899
第 135 章 外科疾病患者的血液学问题	1903
第一节 贫血	1903
第二节 白细胞异常	1905
第三节 出血	1906
第四节 高凝状态	1908
第五节 血液病的外科手术问题	1909
第 136 章 妇产科与血液学的关系	1914
第一节 妊娠期常见的血液病	1914
第二节 血液病合并妊娠	1925
第三节 血液病与妇科	1928
第 137 章 职业中毒与血液学异常	1928
第一节 铅及其化合物中毒	1928
第二节 砷及其化合物中毒	1932
第三节 苯中毒	1934
第四节 苯的氨基及硝基化合物中毒(不包括三硝基甲苯)	1937
第五节 有机磷农药及其他农药中毒	1939
第六部分 输血与造血干细胞移植	
第 138 章 成分输血	1943
第一节 成分输血概论	1944
第二节 全血输注	1946
第三节 红细胞输注	1947
第四节 粒细胞输注	1949
第五节 血小板输注	1951
第六节 血浆蛋白制品输注	1953
第 139 章 输血反应	1961
第 140 章 输血传播性疾病	1970
第一节 病毒性肝炎	1970
第二节 艾滋病	1975
第三节 人类嗜 T 淋巴细胞病毒 I	1977
第四节 巨细胞病毒感染	1979
第五节 克雅病	1980
第六节 梅毒	1980
第七节 疟疾	1981
第八节 弓形虫病	1982

第141章 血液病患者的输血	1984
第一节 红细胞疾病患者的输血	1984
第二节 白细胞疾病患者的输血	1991
第三节 出血性疾病患者的输血	1994
第142章 置换输血	2002
第一节 总论	2002
第二节 治疗机制	2003
第三节 临床应用	2004
第143章 骨髓移植	2009
第一节 骨髓移植技术	2010
第二节 骨髓移植的适应证及疗效	2017
第三节 移植的并发症及其防治	2026
第四节 骨髓移植后复发的防治	2040
第144章 外周血造血干细胞移植	2047
第一节 外周血干细胞的生物学特性	2047
第二节 外周血干细胞的动员和采集	2050
第三节 自体外周血干细胞移植的临床应用	2055
第四节 异基因外周血干细胞移植	2058
第五节 外周血干细胞移植的优点或潜在优势	2062
第145章 脐带血移植	2068
第一节 概述	2068
第二节 脐血造血干/祖细胞的生物学特性	2069
第三节 脐血的免疫学特性	2073
第四节 脐血采集保存和脐血库	2078
第五节 脐血造血干细胞的体外扩增	2080
第六节 脐血移植的临床应用	2081
附 录	
附录 I 血细胞分化抗原	2093
附录 II 我国健康成人血象和骨髓象	2116
附录 III 血液学常用实验室检查	2119
索引	2127

止血与血栓

第 101 章

止血调节机制

生理情况下,凝血与抗凝血反应保持一定的平衡,使凝血系统处于低度活化但又无效的惰性状态。因此,血液能在血管中进行正常循环。一旦血管破裂或内皮细胞受刺激,则内皮表达新的表面特性,相继发生Ⅰ期止血和一系列凝血反应。凝血块之所以发生在损伤局部而不扩展,其主要原因是由于机体的多种抗凝蛋白在凝血不同阶段对凝血反应发挥的合奏性调节作用。

抗凝血的多种体液机制互补、体液和细胞的抗凝机能协同调节,能使机体在相当多的继发促凝刺激下,防止大的血栓形成。病理情况下所产生的促凝刺激,能启动或活化凝血正反馈机制,并因此暴发凝血反应。但是,启动凝血正反馈的促凝刺激的冲击强度,存在一定的临界阈值。各种促凝刺激强度的合奏也将参与决定上调或下调凝血酶的生成反应。

本章着重讨论凝血制动的血浆机制。血浆蛋白酶的抑制物,主要包括:抗凝血酶-Ⅲ,一种在氨基聚糖的存在下拮抗内源凝血通路中多种促凝蛋白(如凝血酶、FXa、IXa、XIIa)的天然抗凝物;蛋白C抗凝系,拮抗促凝辅因子;组织因子途径抑制物,中和外源凝血通路中的FVIIa和FXa的活性。至于其他血浆蛋白酶抑制物,虽然也能中和凝血过程中的多种蛋白酶,但是它们的拮抗作用与抗凝血酶的拮抗凝血酶活性相比较,临床意义较为不重要。

凝血是机体的一种防护机能,使大量可溶性血浆纤维蛋白原迅速转变成不溶性纤维蛋白多聚体,使动脉或静脉伤口的可溶性血浆转变成凝胶,从而阻止血液进入软组织(出血),并使高压、封闭的循环系统维持完整性。

凝血机制是一系列相互涵接的蛋白溶解反应,使酶原蛋白转变成胰蛋白酶样酶,最终生成凝血酶。凝血酶能使纤维蛋白原和血小板形成止血栓。凝血的酶促反应可按任何速率进行,但取决于酶原、辅因子以及转变中的酶必须在细胞表面形成多分子复合物。如果转变中的酶被抑制、蛋白辅因子遭破坏或负责组装高分子复合物的表面受体被封闭,则酶促的凝血反应被抑制。有三种天然抗凝机制能在每一步凝血阶梯反应中,通过上述机理,衰减凝血效应。抗凝血酶Ⅲ(antithrombin Ⅲ,ATⅢ)和蛋白C(protein C,PC)是机体的两种主要抗凝物,分别调控丝氨酸蛋白酶及活化的辅因子。第三种天然抗凝物,组织因子途径抑制物(tissue factor pathway inhibitor,TFPI)能抑制活化因子Ⅶ-组织因子(FⅦa-TF)复合物。这些天然抗凝机制互相补充、协同其他血浆蛋白酶抑制物,产生一种体内强有力的抗凝应答反应;使介质应答的凝血反应既能立即发生,又能局限于局部并下调凝血反应。

第一节 血浆蛋白酶抑制物

许多血浆蛋白参与抑制凝血、纤维蛋白溶解(简称纤溶)和激肽生成过程中所产生的丝氨酸蛋白酶(图 101-1)。这些抑制物结构相似,作用机制(陷阱式)相似(见肝素-ATⅢ节),同属于丝氨酸蛋白酶抑制物超家族(总称 Serpins),包括 ATⅢ、肝素辅因子Ⅱ(HCⅡ)、 α_2 巨球蛋白、 α_1 抗胰蛋白酶、TFPI、PC 抑制物、 α_2 抗纤溶酶、纤溶酶原激活抑制物(PAI-1)和 C₁ 抑制物等。

生化及先天缺乏者的临床资料分析结果显示:AT-Ⅲ、PC、TFPI、 α_2 抗纤溶酶及 PAI-1 为止血机能的主要调控者; α_1 抗胰蛋白酶和 C₁ 抑制物则主要拮抗白细胞衍生介质、补体或激肽生成中的丝氨酸蛋白酶,而对凝血相关的丝氨酸蛋白酶的调控较为不重要。

肝素辅因子 HCⅡ Mr 65000,正常血浆浓度 90 μ g/ml,反应部位含蛋氨酸-X 键,故其初级氨基酸结构与 ATⅢ 明显不同。拮抗丝氨酸蛋白酶的特异性在于只能中和凝血酶。HCⅡ 结合肝素的亲和力较 ATⅢ 的为弱,但在肝素达饱和浓度下 HCⅡ 中和凝血酶速率与 ATⅢ 的中和速率相接近。硫酸内皮素是血管壁存在的另一粘多糖,可替代肝素使 HCⅡ 对凝血酶的中和速率加速 1000 倍。肝素临床用作抗凝剂时,HCⅡ 仅起微弱的作用。

PAI-1 正常血浆水平极低,生理作用主要是抑制组织型纤溶酶原激活物(tissue plasminogen activator,tPA)和尿激酶(urokinase,UK),因此能阻止纤溶机制活化。其主要生理作用与大多血浆丝氨酸蛋白酶抑制物作用相反,通过抑制纤溶而助长凝血。PAI-1 也能抑制其他凝血系的蛋白酶如纤溶酶、活化蛋白 C(activated protein C,APC)和凝血酶。PAI-1 的初级结构,尤其在肝素结合区和活化部位,与 ATⅢ 极相似。体外连接蛋白(vitronectin,Vn)和肝素能作为 PAI-1 辅因子抑制凝血酶。

α_2 巨球蛋白为血浆二聚体蛋白,由两个 Mr360000 相同半分子组成以非共价键结合。每半分子由两个相同亚单位 Mr180000,以二硫键结合。 α_2 巨球蛋白与底物组成 1:1 或 1:2 化学当量计酶-抑制物复合物,使陷入的酶失去大部分活性。但该复合物却能保护酶

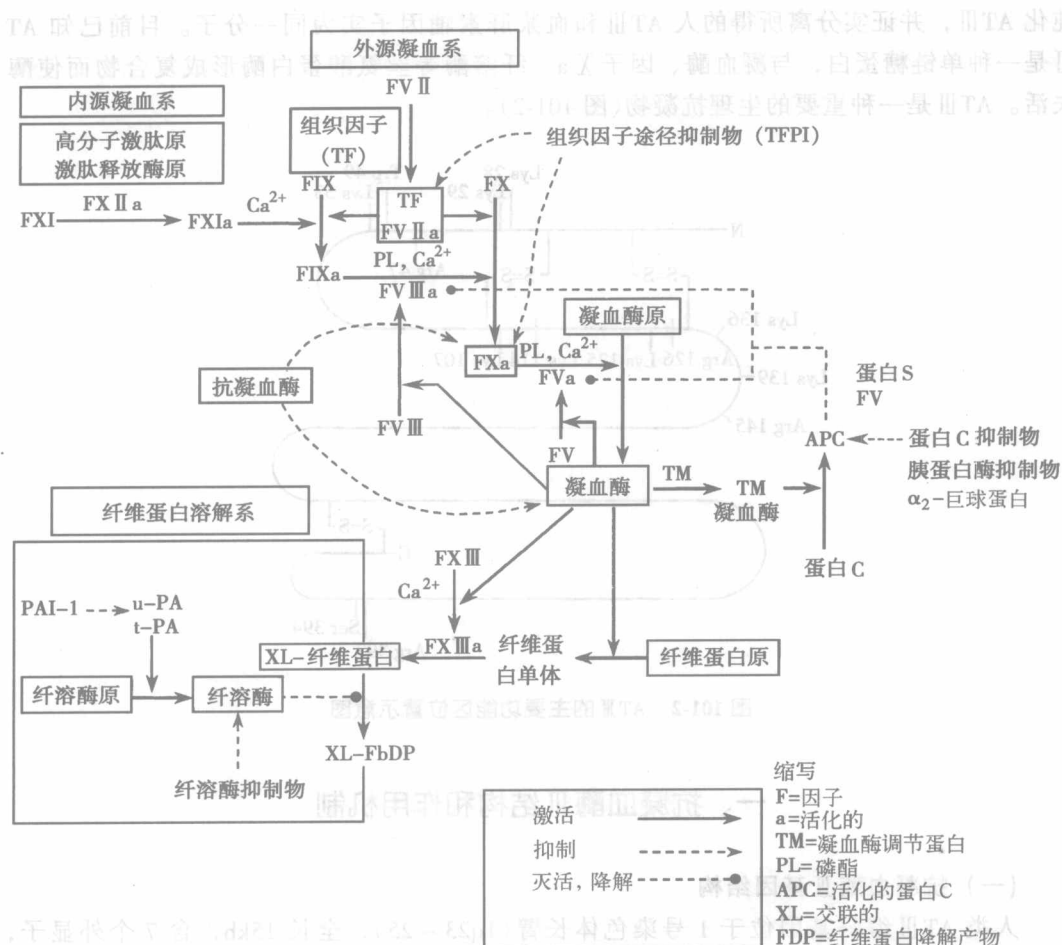


图 101-1 凝血瀑布反应的启动及调节

不受其他能完全灭活酶功能的循环抑制物的作用。酶- α_2 巨球蛋白复合物在 15 ~ 30min 内被网状内皮系清除。故 α_2 巨球蛋白虽能抑制许多丝氨酸蛋白酶, 包括凝血酶、FXa、纤溶酶、激肽释放酶、硬性蛋白酶、胶原酶和组织蛋白酶 G, 但其抑制速率中度, 较其他抑制物为慢。

第二节 抗凝血酶Ⅲ-肝素的作用机制

19 世纪早期, 实验资料显示去纤维蛋白原血症患者血清中加入的凝血酶会逐渐失去活性, 推测血液中存在抗凝血酶。Mclean (1916) 从肝脏中提取得肝素之后, 发现肝素必须与血浆组分同时存在才有抗凝效果, 故认为血浆中存在着肝素辅因子。20 世纪 50 年代的动力学实验表明血浆抗凝血酶Ⅲ (antithrombinⅢ, ATⅢ) 活性与血浆肝素辅因子活性直接相关。继 Abildgaard (1968) 分离得 α_2 巨球蛋白之后, Rosenber 和 Damus 获得大量