

弥散性 血管内凝血

沈迪 宋善俊 主编

上海科学技术出版社

R594

73676

弥散性血管内凝血

沈 迪 宋善俊 主编
李崇渔 刘泽霖 魏文宁 助编
王辨明 审阅

上海科学技术出版社

责任编辑 丁 震

弥散性血管内凝血

沈 迪 宋善俊 主编

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 上海商务印刷厂印刷

开本 787×1092 1/32 印张 14.25 插页 1 字数 316,000

1985年6月第1版 1985年6月第1次印刷

印数 1-11,100

统一书号: 14329.1703 定价: 2.95元

内 容 提 要

弥散性血管内凝血是疾病发展严重的中间过程,内、外、妇、儿各科疾病均可引起,病情凶险,变化迅速,如不及时采取措施则往往危及生命,故认识和掌握本病至关重要。本书分为二部分,共20章,前半部主要阐述弥散性血管内凝血的发病机理、临床表现、诊断标准和治疗原则;后半部着重介绍临床各科的常见弥散性血管内凝血,并附有典型病例以供借鉴。

本书是根据作者多年的临床体会,结合国内外有关文献资料而编写的,故内容比较结合临床实际,切合实用,可供临床各科医师参考。

前 言

弥散性血管内凝血是临床上危重急症，是许多疾病发展过程中一组较复杂的出血征象。由于引起本病的基础疾病范围相当广泛，几乎涉及临床各个领域；特别是急性型，病情变化迅速，临床表现凶猛，如不及时采取相应措施，往往危及生命，故本病深为临床工作者的重视。

近年来，由于凝血机理的不断深入研究，对弥散性血管内凝血的致病因素、发病机理、早期诊断和治疗方面，都增加了不少知识。在实践工作中也挽救了许多患者的生命。

本书主要是从血液凝固的角度，根据我院临床抢救工作的粗浅体会，结合国内外有关技术资料编写而成。本书分两部分：前半部为基础部分，主要阐述出、凝血的基础理论，弥散性血管内凝血的发病机理、临床表现、诊断标准和治疗原则等要点；后半部为临床部分，扼要介绍内、外、妇、儿和肿瘤等领域中所引起的弥散性血管内凝血及其临床材料。故可作为临床各科医师及有关这方面科研工作人员的专业参考书。

本书编写过程中承蒙武汉医学院第一附属医院金振涛院长、刘树茂副院长及血液病研究室全体同志的鼓励和支持。书内的部分章节，蒙武汉医学院高裕教授、管汉屏教授、段生福教授、王心禾教授、徐云英教授、杨爱德教授以及温州医学院罗成寰教授的审阅并提出宝贵意见；并承武汉医学院病理教研室、武汉生物制品研究所和武汉医学院第一附属医院钱世

玲医师、王爱莲、皮玉生和何永源同志等的协助,谨致谢忱。

由于我们业务水平不高,经验有限,书中谬误之处可能不少,诚希读者不吝指正。

编者

目 录

第 一 章	出血、止血、凝血和抗凝血	1
第 二 章	DIC 的病因和发病机理	51
第 三 章	DIC 的临床表现	97
第 四 章	DIC 的实验室检查和评价	110
第 五 章	DIC 的诊断和鉴别诊断	175
第 六 章	DIC 的治疗	189
第 七 章	DIC 的预后及展望	230
第 八 章	肝脏疾病与 DIC	233
第 九 章	肺源性心脏病与 DIC	243
第 十 章	免疫性疾病与 DIC	260
第 十 一 章	血液病与 DIC	277
第 十 二 章	心血管疾病与 DIC	291
第 十 三 章	糖尿病与 DIC	303
第 十 四 章	胰腺炎与 DIC	310
第 十 五 章	婴幼儿与 DIC	318
第 十 六 章	传染病与 DIC	338
第 十 七 章	外科领域的 DIC	370
第 十 八 章	妇产科领域的 DIC	388
第 十 九 章	恶性肿瘤与 DIC	408
第 二 十 章	药物与 DIC	423
附 录	DIC 动物模型的建立	432

第一章 出血、止血、凝血和抗凝血

出血是极为常见的临床表现之一,可由多种疾病所引起。其主要特点是:当人体血管受损伤、血小板数量与质量异常,或凝血功能障碍时,血液可自发或在创伤后自血管向外流出或渗出于体表、体腔或血管周围组织。

当出血现象发生时,正常人体具有防御性反应,促使出血停止,此即止血。止血也是人体重要的生理功能之一。出血和止血是一个十分复杂的病理生理过程,在此过程中,有许多因素参与。现就与止血过程有关的问题,简述如下。

第一节 止血机理

止血是人类及其它动物在进化过程中逐步发展起来的一种重要的保护性生理功能。参与这一过程的主要因素有下列三方面,即血管因素、血小板因素和凝血机理等。

一、血管因素

(一) 血管的结构

人体血管由动脉、静脉及毛细血管组成。由于这些血管的生理功能不同,在组织结构上亦有一定的差异。

1. 动脉 依动脉的粗细不一,大体上可将动脉分成大、

中、小三类。其结构基本一致,均由内膜、中膜及外膜构成(见图 1-1)。

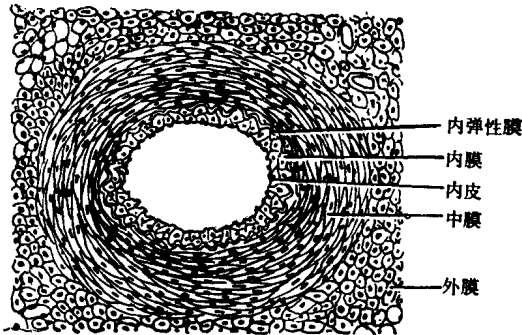


图 1-1 动脉的基本结构

(1) 内膜: 主要由内皮细胞及结缔组织构成。在正常情况下,内皮细胞彼此紧密连接,使血管内壁保持光滑完整、血流畅通无阻、不至外渗。电子显微镜下,内皮细胞下可见三种成分:①无定形物质,它们可能与基底膜的形成有关;②弹力组织,由其构成内弹力层;③结缔组织,现称为细胞外微纤维。以上三个部分形成所谓“内皮下层”。在正常情况下,内皮下层是防止血液外渗的又一道屏障。内皮下层的结缔组织,还有引起血小板聚集的作用,从而增强了血管壁防止出血的功能。

(2) 中层: 此层最厚,主要由平滑肌及弹力纤维所组成。中层自身也有基底膜层,并有少数原纤维细胞。血管中层一般不接触血流,但由于其平滑肌的强大收缩作用及有较多的胶原纤维,故对血管损伤时的出血过程有止血作用。在血管受到较深的损伤时,胶原纤维暴露,从而促发内源性凝血过程,有助于止血的作用。

(3) 外膜：动脉血管外膜由结缔组织构成，主要为原纤维细胞。此层甚薄，内有神经纤维及滋养血管。外膜甚少参与止血及凝血过程。

近年来，据 Donner 等研究发现，动脉外膜也含有较多量的纤溶酶原活化素，在血管受损伤时可释放入血循环，参与纤维蛋白溶解之激活过程。

2. 静脉 静脉的结构与种类与动脉基本一致。其主要特点是管壁较薄，中膜的弹性纤维及平滑肌较少，而静脉内有众多的静脉瓣，可防止静脉血液倒流。

3. 毛细血管 毛细血管在体内分布最广。毛细血管壁由单层内皮细胞组成，在一定的条件下，内皮细胞可以脱落和迁徙。其下有薄层无定形物质形成的基底膜，此二者组成毛细血管的内壁，通透性较大，有利于营养物质、代谢产物及气体的交换。

(二) 血管在止血中的作用

当出血发生时，血管即以如下方式参与止血作用：血管受损伤出血时，局部血管(特别是毛细血管前括约肌及微动脉)，即发生较短暂的反应性收缩，历时约 15~30 秒钟，可使伤口闭合或缩小；由于血管收缩使血流缓慢，出血减少。局部血管的反应性收缩可受神经、体液(如儿茶酚胺等)、局部的肌肉反应，以及血小板因子等所调节。

血管壁与血液接触的是内膜，直接暴露于血管腔者为内皮细胞，当各种损伤作用于血管时，内皮细胞自基底膜脱落，血管内层胶原纤维暴露，引起血小板在损伤部位的粘附及聚集。血小板的粘附性及聚集性，一方面对损伤部分起到机械性填塞止血作用；同时聚集之血小板可因粘性变形，而释放出大量促进血管收缩的物质(如 5-羟色胺、去甲肾上腺素等)，

使血管达到较持久而广泛的收缩,加强止血过程。

血管损伤时所暴露的胶原纤维及弹性硬蛋白(Elastin)可激活血浆因子 XII,而受损的内皮细胞本身又可能是释放组织凝血活酶的来源之一,因而可以与因子 VII 结合,激活因子 X。而因子 XII 及因子 X 的激活则激发凝血连锁反应,从而使永久性止血过程得以发生。

血管损伤后的内皮细胞可产生激肽类物质,此类物质可通过更多因子 XII_a 的形成,激活纤溶酶原活化素,进一步激活血浆中的纤维蛋白溶解物质。纤维蛋白溶解物质的激活,一方面可以移除无需长期存在的血凝块;另一方面,可处理病理性纤维蛋白凝块,改善微循环。

二、血小板因素

(一) 血小板形态及结构

血小板大小的个体差异很大,直径为 $2\sim 3\mu\text{m}$,一般不超过 $5\mu\text{m}$ 。在血涂片中的血小板可呈椭圆形或盘状,大小约为 $1.5\sim 4.0\times 0.5\sim 2.0\mu\text{m}^2$ 。电镜下血小板可分为三个区域:①外周区,包括浆膜、血小板膜及微管。微管呈环状,称为环状微管;②溶胶区,亦称透明质区,含有多量微丝;③细胞器区,有致密体、小颗粒、线粒体、高尔基体,以及其它颗粒、糖元和酶等。血小板线粒体较其它组织的细胞中线粒体为少,结构较简单。血小板中的其它颗粒在凝血酶形成之后均消失,但散在的线粒体仍可见。近年来,用免疫学方法,在血小板颗粒中发现了纤维蛋白原。在血小板外周区及溶胶区可见开放小管,其直径约 $180\sim 300\text{\AA}$,每条小管含有 6 条微丝。通过这些小管,血小板在释放反应中将细胞器中的内容物释放入血液

中。血小板结构见图 1-2。

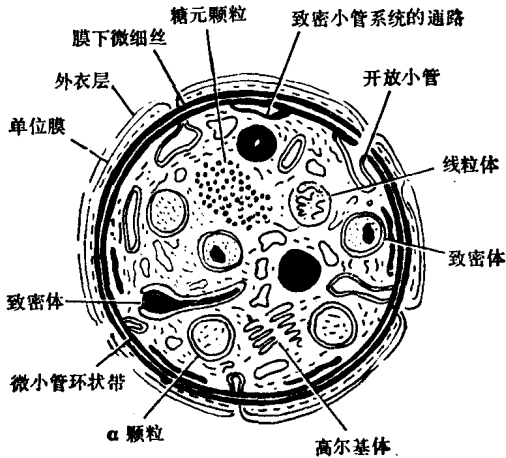


图 1-2 血小板的超微结构

血小板含有多达 30 种以上的各种因子,其中许多与凝血过程有关。目前已知的约有 10 余种,它们的名称及主要作用见表 1-1。

(二) 血小板的止血作用

1. 机械性填塞作用 当血管由于各种原因受损伤时,其内膜的基底膜、内皮下层结缔组织、弹性硬蛋白、中层及外膜中的胶原纤维暴露,血管损伤后数秒钟内,血小板即开始粘附于血管壁的损伤后胶原暴露部位,机械性地填塞伤口,达到止血的目的。此时血小板发生粘附的原因是血小板膜上的葡萄糖基转移酶与胶原上的相应受体(不完全性杂多糖赖氨酸基团),形成受体-酶复合物所致。近来认为血小板的粘附功能是与血小板膜糖蛋白 I_b 有关,膜糖蛋白 I_b 含有 α 链和 β 链,由

表 1-1 主要血小板因子及其作用

血小板因子编号	名 称	主要生理功能
PF-1	加速球蛋白因子	促进凝血酶原转变为凝血酶
PF-2	纤维蛋白加速因子	系血小板透明质脂蛋白促进纤维蛋白原转为纤维蛋白
PF-3	凝血活酶因子	系血小板膜的磷脂蛋白参与内源性凝血活酶的生成
PF-4	抗肝素因子	可能为透明质中糖蛋白,中和肝素使其灭能
PF-5	可凝因子	血小板纤维蛋白原
PF-6	抗纤溶酶	抑制纤溶酶原活化
PF-7	凝血活酶辅助因子	有类似血浆 XII、X 因子的作用
血栓收缩蛋白	血栓收缩素	似肌纤维蛋白的收缩蛋白,有收缩血栓的作用
PF-8	纤维蛋白稳定因子(因子 XIII)	阻止尿素对纤维蛋白的溶解,全血中因子 XIII 的 30~50% 存在于血小板中
5-羟色胺	血清素	收缩血管
ADP	二磷酸腺苷	促进血小板聚集

双硫键相联结;在两条链的联结部位附近含有 VW 因子(VIII_R:WF)的受体。VW 因子是因子 VIII 的一部分,也是参与血小板粘附功能的重要因素之一。

血管损伤时,胶原纤维等在使血小板粘附于损伤部位的同时,血小板相互之间也发生聚集,即血小板聚集反应。这种反应有助于早期血小板血栓(白色血栓)的形成,故有促进止血的作用。

血小板发生聚集反应的机理较为复杂。据近年来的研究,

认为血小板聚集与前列腺素-血栓烷系统 (Prostaglandin-Thromboxan System) 及血小板膜糖蛋白都有密切的关系。血小板内的花生四烯酸经过环氧化物酶的作用, 合成前列腺素内过氧化物, 即 PGH_2 , 再由血栓烷合成酶而生成血栓烷 A_2 ; 血栓烷 A_2 可使血小板的 cAMP 含量减低, 促使血小板聚集及使血管收缩, 因而有使血管内凝血的倾向。但血管壁内皮细胞内的花生四烯酸, 经环氧化物酶使其合成 PGH_2 后, 再由前列腺素 I_2 合成酶而生成 PGI_2 。 PGI_2 可使血小板的环化腺苷酶活性亢进, 产生更多的 cAMP, 因而抑制血小板的聚集; PGI_2 还有舒张血管的作用。 PGI_2 有抑制血小板的聚集, 而血栓烷 A_2 可以促进血小板的聚集, 故两者有拮抗作用。然而血小板合成的 PGH_2 , 可以供给血管内皮合成 PGI_2 ; 在正常情况下, 血小板释放 PGH_2 之后, 可以减低血小板血栓烷 A_2 的合成, 影响血小板的聚集反应。但当血管壁受伤时, 损伤部位的内皮减少 PGI_2 的合成, 因而血小板在局部容易发生聚集反应, 易致血管内凝血。此外, 血小板膜糖蛋白 II_b 和 III , 在钙离子存在时, 可以与纤维蛋白原结合, 同时通过纤维蛋白可以与其他血小板聚集在一起。其过程见图 1-3。

当血小板聚集反应一旦发生(第一次聚集、可逆性聚集), 从血小板中即可释放二磷酸腺苷(ADP)等一类物质, 它们具有导致血小板聚集的强有力作用, 故引起进一步的血小板聚集反应(第二次聚集, 不可逆性聚集), 并加速血小板促凝因子的释放。

2. 促进血管收缩 血小板聚集反应发生时, 血小板本身发生肿胀、变形, 并释放一系列具有多种生物活性的物质, 如儿茶酚胺、大量 5-羟色胺及少量肾上腺素等, 这些物质具有促进血管收缩的作用, 并使血管维持较持久的收缩, 亦可促进

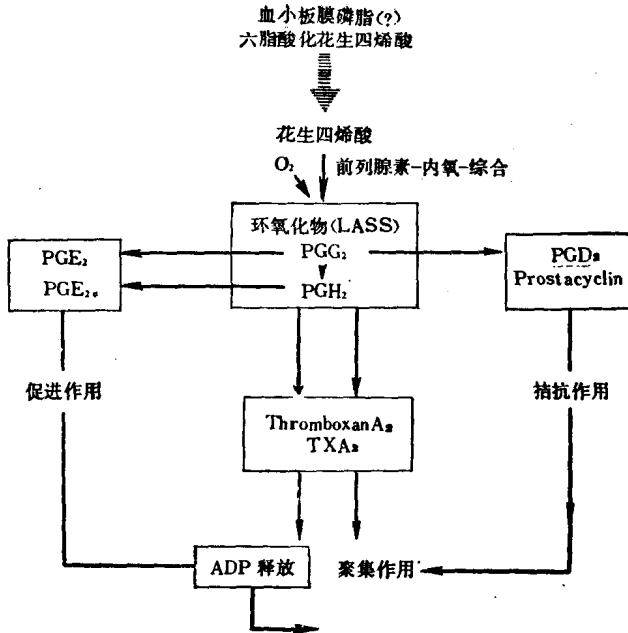


图 1-3 诱发血小板聚集的可能机理

止血。血管受伤时的止血过程归纳如表 1-2。

3. 促进血液凝固 通过血小板粘附、血管收缩及血小板聚集反应而引起的止血作用，为一过性反应。血管收缩后随即又趋于扩张，血小板粘附及聚集，在初期亦是较松散而可逆性的。只有通过血液凝固，在出血部位形成稳定的血液凝块，堵塞破损的血管，才能达到持久的止血作用。血小板作为血液凝固的启动因素之一，在促进血液凝固的过程中，具有极其重要的作用。目前已知，在血小板聚集过程中，可释放出 10 余种以上的促凝因子。释放反应是在钙离子存在的条件下，血栓收缩蛋白的结果。在此物质作用下，首先血小板致密体

表 1-2 血管损伤时的止血过程

分 期	形态学动态变化	生物化学变化
损伤初期	血小板数秒钟内在损伤处粘附,血管收缩,血流变慢	ADP 由损伤组织及红细胞释放,激活内源或(可能)外源性凝血活酶生成
血小板-胶原反应及血小板血栓形成	结缔组织胶原暴露,血小板单层聚集,血小板直接接触胶原,肿胀变形,其某些内部结构消失	ADP 自血小板中释放,可刺激凝血系统件 XII 因子激活
粘性变态变性	聚集的血小板颗粒移向中心,邻近循环中血小板聚集粘附于胶原	血小板释放磷脂激发内源性凝血系统反应
实变	血小板聚集强度明显增强,血小板血栓实变,血细胞能通过,血小板膜与周围粘连,但仍能保持完整	血小板一系列活性物质释放如儿茶酚胺,磷脂蛋白,氨基酸等,凝血酶开始形成
血液凝固期(末期)	纤维蛋白原在凝血酶作用下形成纤维蛋白,血小板与纤维蛋白原之间的反应开始,白细胞逐渐侵入	血小板血栓收缩蛋白引起血块收缩

中的物质释放(初级释放);随后,贮存于血小板颗粒中的物质释放(次级释放)。血小板所释放的物质有二种来源,一部分为血小板自身所固有的物质,另一部分系由血浆成分吸附于血小板上的物质。目前已知与促凝血有关的血小板因子有:

(1) 血小板第 1 因子 (PF-1): 有人认为此因子并非血小板所固有,而是由血浆中吸附而来;但也有人认为,血小板第 1 因子可能为血小板的内源性因子,因为经过洗涤后的血小板反复溶冻破坏后,其血小板第 1 因子含量似有所提高。我们重复了上述的实验,也证实了这一现象。血小板第 1 因子在凝血中有促进凝血酶原转变为凝血酶的作用,与凝血过程中血浆因子 V 的作用相似。

(2) 血小板第 2 因子(PF-2)：为一种不耐热、不能透析的低分子蛋白质，含于血小板颗粒中，又称纤维蛋白转变加速因子。其作用是加速纤维蛋白原在凝血酶作用下转变为纤维蛋白。血小板第 2 因子作用机理欠明，有人认为可能为一种特异的蛋白分解酶，可以提高纤维蛋白原对凝血酶的敏感度，加速纤维蛋白原转变为纤维蛋白单体。此外，血小板第 2 因子还有对抗血浆抗凝血酶 III 的作用，可促进凝血反应的发生。

(3) 血小板第 3 因子 (PF-3)：是最重要的血小板促凝血因子。本身系一种磷脂蛋白，主要存在于血小板膜及颗粒中。血小板第 3 因子主要脂质部分是磷脂酰丝氨酸、乙醇胺及肌醇，尚含其他一些还未提纯的脂质。血小板第 3 因子在凝血过程中有如下作用：①参与内源性凝血系统。可与激活的因子 IX、因子 VIII、钙离子等组成复合物，共同作用于因子 X，使其激活；②参与凝血活酶形成。血小板第 3 因子可与激活的因子 X、因子 V、钙离子形成复合物，即凝血活酶，它具有使凝血酶原转变为凝血酶的作用。有人认为血小板第 3 因子还具有直接加速凝血酶原转变成凝血酶的作用。

(4) 血小板第 4 因子(PF-4)：系一种糖蛋白，分子量变化极大，表明其在一定条件下可以聚合。但一般为低分子量，因具有强大的抗肝素的作用，故亦称为血小板抗肝素因子。此外，有人认为血小板第 4 因子可促使纤维蛋白原沉淀，加速纤维蛋白单体的聚合，故其加速血液凝固的作用十分明显。近来有人发现，血小板第 4 因子本身即是一种强大的促进血小板聚集的物质，在弥散性血管内凝血(DIC)时含量升高，现已被某些学者列为 DIC 诊断的指标之一。

(5) 血小板血栓收缩蛋白(Thrombasthenin)：为一种血