

血栓性疾病 的 诊断与治疗

刘泽霖 贺石林 李家增 主编



人民卫生出版社

血栓性疾病的诊断与治疗

刘泽霖 贺石林 李家增 主 编

刘敏涓 周立红 李俊成 副主编

沈 迪 审阅

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

血栓性疾病的诊断与治疗/刘泽霖, 贺石林, 李家增主编.
- 北京: 人民卫生出版社, 2000

ISBN 7-117-03690-7

I . 血… II . ①刘… ②贺… ③李… III . 血栓栓
塞-诊疗 IV . R543

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2000) 第 14110 号

血栓性疾病的诊断与治疗

主 编: 刘泽霖 贺石林 李家增

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 67616688)

地 址: (100078)北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 34.25

字 数: 695 千字

版 次: 2000 年 5 月第 1 版 2000 年 5 月第 1 版第 1 次印刷

印 数: 00 001—4 000

标准书号: ISBN 7-117-03690-7/R·3691

定 价: 61.00 元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

编 者

(按所写章节先后顺序排列)

- | | | | |
|-----|----------------|-----|----------------|
| 李家增 | 中国医学科学院血液学研究所 | 陆雪芬 | 广州医学院第二附属医院 |
| 刘泽霖 | 广州医学院第二附属医院 | 胡俊斌 | 同济医科大学附属协和医院 |
| 刘敏涓 | 广州医学院第二附属医院 | 赵维莅 | 上海第二医科大学附属瑞金医院 |
| 许建平 | 湖南医科大学 | 胡翔群 | 上海第二医科大学附属瑞金医院 |
| 杨延泽 | 湖南医学专科学校 | 胡豫 | 同济医科大学附属协和医院 |
| 李俊成 | 湖南医科大学 | 马丽萍 | 中山医科大学孙逸仙纪念医院 |
| 包承鑫 | 中国医学科学院血液学研究所 | 周立红 | 广州医学院第二附属医院 |
| 贺石林 | 湖南医科大学 | 任国辉 | 广州医学院第二附属医院 |
| 赵建新 | 湖南医科大学 | 朱明霞 | 柳州市铁路中心医院 |
| 马 西 | 西安医科大学 | 李 悅 | 广州医学院第二附属医院 |
| 王鸿利 | 上海第二医科大学附属瑞金医院 | 陈 德 | 广州医学院第二附属医院 |
| 王学锋 | 上海第二医科大学附属瑞金医院 | 胡以则 | 广州医学院第二附属医院 |
| 冯 莹 | 广州医学院第二附属医院 | 高崇荣 | 广州医学院第二附属医院 |
| 冯德勤 | 湖北省中医院附院 | 张家华 | 第一军医大学附属珠江医院 |
| 王汉祥 | 湖北省中医院附院 | 郭秀枝 | 暨南大学医学院 |
| 徐 恩 | 广州医学院第二附属医院 | 魏文宁 | 同济医科大学附属协和医院 |

前　　言

血栓性疾病范围极广，涉及临床各科，其中如心肌梗死、脑梗死与肺梗死，其较高之发病率、致残率、死亡率，已构成威胁人类健康的重要疾病。近年来，由于分子医学与遗传学的进展，各类自然科学相互渗透，以及中西结合医学的创新等，都使血栓性疾病的诊断与治疗获得极大的进展。但在浩瀚的资料面前，医者对诊断中各类仪器、方法与试剂等如何选择？对测试结果如何判定？以及对各种药物与治疗方案如何评估？都是临床医师甚为关心的问题。为此，编写出一本以临床实用为主的血栓病学乃编者的主要宗旨。

本书分上、下两篇共 20 章。上篇总论中以介绍血栓病的基础理论（第二章至第八章）为主，以最新内容，着重其与临床上的联系，精简扼要地阐述。对诊断与治疗（第九章与第十章）则几乎囊括了近年所有与血栓形成有关的诊断措施与治疗方案，并加以必要的评估。而下篇部分（第十一章至第二十章）对临床各科有关的血栓性疾病作了系统的介绍，并特别着重在诊断与治疗上的成就，俾使医师能掌握全面而正确的方法去从事临床工作，从而收到事半功倍的效果。

本书除适用于临床血液病科、心血管病科、脑血管病科、老年病科、临床检验与血液检验的各级职称的医师与技师外，对其他各科医师与从事血栓病的研究工作者、教学人员等亦具有参考价值。

本书为了从实际出发，书中实验诊断中所采取的正常参考值多为该执笔专家实验室中的数据。故因此强调因人种、气候与生活习惯等的区别，各地区应建立本实验室的正常参考值，并标明方法与试剂，统一质控标准。此外，本书在资料的取舍方面，编者的主观与片面性在所难免，谬误之处，敬请读者斧正。

本书编写过程中承人民卫生出版社指导与鼓励，并经广州医学院第二附属医院医务科、科教科、输血科等协助将文稿输入磁盘，谨此致谢。

编者

1999 年 10 月 30 日

目 录

上篇 总 论

第一章 概述	3
第一节 研究血栓性疾病的重要性	3
第二节 当前对血栓性疾病的研究概况	5
第三节 血栓性疾病的分类	6
第四节 血栓性疾病的发病机制与危险因素	8
第五节 血栓性疾病的预防	11
第二章 病因与发病机制	18
第一节 血管壁损伤	18
第二节 血流变化	20
第三节 血液成分的改变	21
第三章 血流与血栓	26
第一节 血液流变学的基本概念	26
第二节 血液粘度与血栓形成	27
第三节 血液流动对血液成分和血管因素的影响	29
第四章 血管与血栓	33
第一节 血管的基本结构与功能	33
第二节 血管损伤与血栓形成	38
第五章 血小板与血栓	42
第一节 血小板的活化	42
第二节 血小板参与血栓形成的机制	43
第三节 血小板活化后的信息传递与相关细胞反应	46

第四节 检测血小板活化的指标	50
第六章 凝血-抗凝系统与血栓	53
第一节 凝血系统与血栓形成	53
第二节 抗凝系统与血栓形成	66
第七章 纤溶系统与血栓	82
第一节 纤溶系统的概念	82
第二节 纤溶系统的活化	83
第三节 纤溶抑制物	87
第四节 纤溶的调节与血栓形成	90
第八章 血栓形成的病理	94
第一节 血栓形成的基本理论	94
第二节 心血管常见的血栓	103
第九章 血栓性疾病的诊断	114
第一节 血栓形成的实验诊断	114
第二节 血栓形成的器械诊断	133
第十章 血栓性疾病的治疗	149
第一节 抗血小板药物及其应用	149
第二节 抗凝药物与抗凝治疗	158
第三节 溶栓药物与溶栓治疗	186
第四节 降粘药物及其应用	199
第五节 治疗血栓病的其他常用药物	205

下篇 各 论

第十一章 高脂血症与血栓	229
第一节 发病机制	229
第二节 病因与分类	232
第三节 诊断	235
第四节 治疗	236

第十二章 高凝状态	248
第一节 与高凝状态相关的概念	248
第二节 发病机制与发生因素	249
第三节 临床表现与实验室检查	251
第四节 高凝状态的防治	260
第十三章 心血管病与血栓	262
第一节 冠状动脉粥样硬化血栓形成的机制	262
第二节 冠心病心绞痛与血栓	264
第三节 急性心肌梗死与血栓	270
第四节 器质性心脏病与心内血栓形成	281
第十四章 脑血管病与血栓	289
第一节 脑血管病与血栓形成的关系	290
第二节 短暂性脑缺血发作	291
第三节 脑梗死	296
第十五章 外周动脉血栓栓塞性疾病	313
第一节 血栓闭塞性脉管炎	313
第二节 动脉硬化性闭塞症	319
第三节 急性动脉栓塞	322
第十六章 静脉血栓形成及肺梗死	328
第一节 静脉血栓形成	328
第二节 肺栓塞和肺梗死	340
第十七章 弥散性血管内凝血 (DIC)	354
第一节 DIC 的病因及诱因	354
第二节 DIC 的发病机制	358
第三节 DIC 的临床表现	359
第四节 DIC 的实验室检查	361
第五节 DIC 的诊断	362
第六节 DIC 的治疗	369

第十八章 内科疾病与血栓	379
第一节 易栓症	379
第二节 白血病与血栓	388
第三节 骨髓增生综合征与血栓	392
第四节 微血栓形成性疾病	394
第五节 贫血类疾病与血栓	403
第六节 结缔组织疾病与抗磷脂血栓形成综合征	406
第七节 肝脏疾病与血栓	412
第八节 肾脏疾病与血栓	419
第九节 糖尿病与血栓	431
第十九章 外科疾病与血栓	439
第一节 外科手术与血栓	439
第二节 器官移植与血栓	445
第三节 烧伤与血栓	451
第四节 麻醉与血栓	457
第二十章 临床其他各科的血栓性疾病	461
第一节 妊娠期血栓性疾病	461
第二节 新生儿疾病与血栓	472
第三节 恶性肿瘤与血栓	478
第四节 视网膜血管阻塞与血栓	485
第五节 突发性聋与血栓	489
第六节 输血与血栓	492
附录一 常用的血栓与止血分子标志物检测方法	498
附录二 血栓性疾病实验室检测的质量控制	532

上篇
总
论

第一章 概述

血栓类疾病是一组因各种原因致使血液在血管内或心脏中，流动的液体变为凝固的固体，致使血流发生不同程度的受阻后所形成的综合病征。血液形成凝块的过程称为血栓形成（thrombosis）。凝块称为血栓（thrombus），所谓血栓，应指非正常情况下发生的止血栓子。尽管生理的止血栓与病理的血栓在形成机制上并无本质区别，但原因与后果却大相径庭。生理止血功能异常包括两方面：止血功能低下常导致出血倾向，止血功能亢进则导致血栓形成。且前者与后者在临幊上出现的频率约为1:2，表明血栓形成是一个较出血倾向更为常见而需要重点研究的课题。

祖国医学虽在两干年以前已提出了血栓的原始概念，而近代医学中系 Laehnec (1818年)首次具体描述了肺梗死，但发病机制不明。直至1846年方由 Virchow 提出，此系深部静脉血栓脱落，从而栓塞了肺动脉所致。此后，经过了一个半世纪，随着医学的发展，医者方从生理、生化、病理与临幊上多方面认识了血栓形成的重要性，并发现血栓栓塞与疾病的發生与发展有着密切的联系。特別在20世纪70~90年代，大量研究資料表明，血栓栓塞性疾病已成为危害人群健康的主要因素。由血栓栓塞所致的心肌梗死、脑梗死、肺梗死等其死亡总数为各种病因之首。据美国统计，由于血栓栓塞引起死亡的人数比癌症约高5倍。因此，有关血栓性疾病的防治工作，已为基础研究与临床实践中急需解决的重大课题。

第一节 研究血栓性疾病的重要性

从大量临幊资料看，几乎临幊各科都有许多疾病与血栓栓塞有关，不仅内、外、妇产科与小儿科，就是五官科如视网膜血管阻塞与突发性聋等，也都证实其与血栓栓塞有关。从脏器来讲，血栓性栓塞可遍及脑、心、肝、脾、肺、肾、四肢与皮肤等；从血管来说，血栓性栓塞可遍及大小动、静脉，甚或毛细血管。其总体发病率之高，是勿庸置疑的。

血栓栓塞性疾病不仅发病率高，而且死亡率与致残率亦高，其中最重要的、且发病率居首位的应为心、脑血管性血栓性栓塞，深静脉血栓形成以及其肺栓塞的并发症，外周动脉闭塞等四大类。此外，弥散性血管内凝血（DIC）可发生于许多疾病中，如恶性肿瘤、重度感染、烧伤、前置胎盘与宫内死胎等，如不诊治及时，常危及生命。

冠状动脉粥样硬化性心脏病（冠心病）是心血管疾病中的主要类型，其发病机制与动脉血栓形成及血栓性栓塞有关，尤其是心肌梗死与心绞痛，是冠心病的主要表现形式。冠心病在欧美极为常见，1994年流行病学资料表明，欧美地区冠心病的死亡率在462.5/10万人口~996.9/10万人口之间，占总死亡人数的比率为25.6%~42.1%。以美国为例，死亡率为715.1/10万，占总死亡人数的37.9%。如美国人口为2.5亿，则年死亡人数竟达178万之众。我国1992年统计了全国35个城市的心脏病死亡率为85.07/10万，而86个县的心脏病死亡率为64.65/10万人口。表明了城市人口的心脏病死亡率较农村为高。如按一般的统计资料冠心病的死亡数占心脏病的总数50%~75%，我国冠心病的死亡率在32.33/10万人口~63.80/10万人口之间，按我国人口为12亿计算，其年死亡人数可能在38万~76万之间。虽然比欧美国家明显为低，但决不容忽视。按一般统计表明心血管疾病的发病率为死亡率的2倍计算，我国每年约有80万~150万人加入冠心病的行列。医学专家们认为，健康人的心脏可使用120年，由于冠心病的损害，缩短了25年，冠心病夺走了我们1/5的寿命。

在脑血管疾病中，主要是缺血性脑卒中与出血性脑卒中。根据联合国MONICA方案调查的11个国家中，年龄为35~64岁的450万人群结果表明，急性脑卒中的发病率男性为101/10万人口~285/10万人口，女性为80/10万人口~200/10万人口。不同国家或地区的发病率相差达3倍以上。而我国是脑卒中发病率较高的国家，最近统计资料表明，我国现有脑血管疾病患者500多万，每年新发病人约150万。脑梗死明显多于脑出血，地区差异是北方高于南方，城市高于农村。根据1992年我国35个城市与86县的统计资料表明，脑血管病的死亡率在城市中为122.69/10万人口，县区中为103.79/10万人口，表明我国的脑血管病的死亡率较心血管病为高，心血管疾病的死亡率为人口死亡的第四位或第五位原因。而脑血管疾病的死亡率为人口死亡的第二位原因。

深部静脉血栓是静脉血栓中最常见与最重要的一种，在美国每年至少有500万深部静脉血栓的患者，远较心血管疾病的发病率高，且其中约有10%并发肺梗死，严重者危及生命。然而，深部静脉血栓的真实发病率远比临床统计为高，因为静脉血栓的发展常为慢性过程，在有效的侧支循环代偿下，患者可因症状隐匿或轻微而被漏诊。尸检资料表明，在40%~60%的标本中可发现静脉血栓，其检出率竟比动脉血栓高出2~4倍；而且这40%~60%的静脉血栓中，只有1/4的病例在生前获得诊断。我国虽无具体的统计资料，但近年各城市中的大医院中收治深部静脉血栓形成的病例逐年增多。可能与医者对静脉血栓的认识提高以及诊断的技术改进有关。

外周动脉的闭塞我国尚无系统的流行病学资料，据欧美统计其发病率为每年0.2/10万人口~10/10万人口，但由于有很多外周动脉闭塞症病人的早期症状不明显，漏诊甚多，故实际发病率可能要高得多。

就整体而言，止血机制的亢进导致血栓形成，血栓形成导致血栓栓塞，这当中是一个较为长期的慢性过程，机体的代偿作用可以使其过程消长，不同的脏器对缺血的敏感度又不尽相同，故待临床出现症状，相应区域的供血量最少减低了 50%。显然，如当血管栓塞了 50% 左右才能得出诊断无疑是医学上的悲剧。因此，提高诊断技术，达到早期诊断、早期治疗，采取各种措施，摒除血栓形成的危险因素，阻断血栓形成的进程，将是 21 世纪医学界迫在眉睫的大事。

(刘泽霖)

第二节 当前对血栓性疾病的研究概况

一、已取得的某些研究成果

近年来，由于分子生物学与分子遗传学的研究进展，致使对血栓形成的机制有了更深入的了解。譬如对参加血栓形成的血管内皮、血小板、凝血与纤溶的分子标志物的发现可有助于血栓性疾病的早期诊断；有关因子如血小板膜 GP II b/III a、GP I b-V-IX 复合物、凝血因子 VII、纤维蛋白原等基因多态性与血栓性疾病的关系也将有助于血栓性疾病的防治；易栓症 (thrombophilia) 的发现使我们对一些易于发生或反复发生静脉血栓的患者病因有了更深入的认识，但也提出新的问题，如近年发现的抗活化的蛋白 C (activated protein C resistance, APC-R) 有一部分患者已找出病因，但在造成 APC-R 的原因上显示出人种的差异，在欧洲白种人大部分 APC-R 系由于凝血因子 V 基因点突变 506 位谷氨酸置换 (F V leiden)，但在亚洲黄种人中 F V leiden 罕见（我国只报道 2 例），这为我们提出新的课题：黄种人 APC-R 阳性原因何在？

同时随着对血栓形成机制的了解开发出一些新的抗血小板、抗凝血和溶栓药物，如噻氯匹啶 (ticlopidine)、西洛他唑 (cilostazol)、重组水蛭素 (r-hirudin)、低分子量肝素 (low molecular weight heparin, LMWH)、尿激酶 (urokinase, UK)、链激酶 (strepotokinase, SK)、组织型纤溶酶原激活剂 (tissue type plasminogen activator, tPA)，这对血栓疾病的防治都有很大的改进。

对血栓性疾病的预防从抗凝药如华法林与肝素的应用，以至发现阿司匹林的抗血小板作用，都对减低血栓形成的发生率取得较好的结果。通过大量临床验证阿司匹林等减低血栓形成发生率的效果已被确认，但是血栓形成原因是复杂的，是多因素的，目前的预防措施仍未臻理想，而且预防药物主要的副作用——出血，仍是有待克服的问题。

二、研究环节中的某些误区

我国 80 年代血液流变学检查非常盛行，甚至提出用其进行“中风预报”，不可否认

血液流变的改变是血栓形成的因素之一，但是仅靠它就对血栓形成作出“预报”显然是片面的，事实也证明，它不能“预报”。此乃由于当年我国在血栓与止血方面的知识尚不普及、相当的设备和试剂匮乏以及血液流变的试验操作简单易行有关。近年来由于有关血栓与止血的仪器和试剂逐渐普及也日益受到临床医生的重视和采用，有关血栓与止血的筛选试验在西方发达国家已占常规试验的三分之一，我国的现状与此尚有很大的差距。

我国在判断抗血栓药物的作用与疗效标准上也存在误区，譬如当年将蛇毒抗栓酶定为一种具有溶栓、抗凝、抗血小板等多种功能的药物，但实际上它是一种类凝血酶，主要是减低纤维蛋白原（目前我国医药管理部门已将抗栓酶改名为降纤酶），降纤酶是解离纤维蛋白原 A 肽，从而使其聚合而被清除达到降低纤维蛋白原的目的，纤维蛋白原水平降低可使血液粘度下降，有利于改善微循环从而改善缺血状态，使缺血症状缓解，但这不等于血栓被溶解和血管再通，判断血管是否再通的“金指标”是血管造影，而不是依据缺血症状的改善。

在预防血栓药物方面大多未作必要的监测，譬如在我国业已广泛使用阿司匹林预防血栓形成，阿司匹林对血小板花生四烯酸代谢的抑制是不可逆的，不作监测有可能发生出血的并发症，尤其是在服用阿司匹林的患者身上施行手术时，不采取相应措施会发生出血。

三、血栓病的研究展望

今后，血栓性疾病的预防应是重要的研究方向。从遗传学方面进一步去探索与发现新的基因缺陷；加强分子标志物的使用和发展；预防药物的发展已开始有新的动向，尤其对血管生长调节因素的了解，促血管生长因子的应用，估计已为时不远。但需强调的是：血栓形成是多因素的，环境因素包括执行科学的饮食也是预防中的重要一环。发达国家在饮食结构某方面的改进，已使血栓性疾病尤其心、脑血管血栓性疾病的发病率有所下降。

基因重组技术已日益崛起，新的药物与基因治疗已指日可待。

（李家增）

第三节 血栓性疾病的分类

一、血栓的类别

血栓这一凝块，为非均质性结构，其主要构成物质为血小板、白细胞、红细胞和纤维蛋白，各种成分的比率因血管部位、血流条件与原发病的类别不同而略有差异。

按血栓的性质与组成可将其分成六类：血小板血栓、白色血栓、红色血栓、混合血栓、微血栓和感染性血栓。仅以血小板聚集组成的血小板血栓可见于某些微血管血栓，而多数血小板栓子伴有纤维蛋白形成而构成白色血栓。白色血栓常见于动脉硬化斑块、动脉炎性病灶与心瓣膜病变处。红细胞血栓主要由纤维蛋白与红细胞组成，局部血流停滞是其发生的主要条件。故红色血栓多发生在静脉。

混合血栓最为常见，它可出现在动脉、静脉或心脏各个部位，形状大小不一。它虽包括了构成血栓的所有四种成分，但各种成分组成的形式却不同，临幊上大多数是以内皮损害为基础，首先形成白色血栓，当血栓突入血管腔内使血流改变并激活了凝血因子后，则使纤维蛋白网形成，并网罗红细胞、白细胞与血小板，从而构成混合血栓，当混合血栓增长致使血管完全受阻时，则下游出现红色血栓。所以临幊常见的血栓是以白色血栓为头部，贴附在血管壁上，体部为混合血栓，尾部为红色血栓。

微血栓出现于全身凝血功能亢进的情况下，微血栓主由紧密的纤维蛋白束组成，其中仅夹有少量血小板。微血栓多分布于微血管中，特别是毛细血管，弥散性血管内凝血(DIC)的微血栓形成即属于此类。

感染性血栓亦以内皮损伤为基础，早期除有白色血栓形成外，血栓中可有白细胞或细菌的猾集。

从临幊而言，按血栓在循环系统内形成的部位进行分类较为适用，如动脉血栓、静脉血栓与微血管血栓。在某些病理情况下，心脏内亦可发生血栓，如心瓣膜受损时所致的白色血栓、二尖瓣狭窄伴心房纤颤时形成的红色血栓等。这种分类适用的原因在于：①临幊上除病因诊断外多用定位诊断；②血栓形成的部位与血栓的构成有一定的规律可循，如动脉与血小板的粘附、聚集，静脉与血液凝固的纤维蛋白形成，前者用药物防治的重点在于抗血小板功能，而后的重点是使用抗凝剂来阻断纤维蛋白的形成。

二、血栓性疾病的范围

临幊上常见的血栓类疾患列于下表(表1-1)。

表1-1 血栓类疾患

累及的血管	疾 病	
动脉为主	动脉粥样硬化	脑血栓形成、冠心病、心肌梗死
	糖尿病	
	血栓性闭塞性脉管炎	
	骨髓增生异常综合征	真性红细胞增多症、骨髓纤维化
静脉为主	肺血栓栓塞	
	深部静脉血栓形成	相关病因：手术、感染

续表

累及的血管	疾 病
	肝、门静脉系统 肾静脉 髂股静脉 浅表静脉血栓形成 贵要静脉分支 头静脉分支
	烧伤、器官移植、围 生期、心力衰竭 年老、肥胖、制动 血栓性静脉炎
动、静脉均受累	结缔组织疾病 抗磷脂综合征 恶性肿瘤（包括白血病） 医源性
	动脉炎、静脉血栓形成 手术、导管、低温麻醉、血管缝合 药物：口服避孕剂、抗纤溶药等
小动脉、微血管	DIC 成人型呼吸窘迫综合征 肾炎 新生儿血栓症 血栓性血小板减少性紫癜 溶血性尿毒综合征 视网膜中央动脉阻塞 突发性聋

第四节 血栓性疾病的发病机制与危险因素

血栓形成的机制异常复杂，但早在 1856 年 Virchow 已指出，血栓形成的主要因素有三：即血管壁损伤、血流变化及血液成分改变。迄今，此种改变仍为基本因素。各类因素均有专章讨论，此处仅作概述。

一、发病机制

(一) 血管壁损伤

血管壁的内皮具有抗血栓形成的功能，如各种原因（动脉粥样硬化、免疫性血管炎、吸烟等）使其受损，内皮下胶原纤维的暴露，致使血小板与凝血因子活化，从而促进血栓形成。同型半胱氨酸血症是一种遗传性疾病，由于循环中同型半胱氨酸含量过高，引起内皮损害，并且同型半胱氨酸本身亦可激活因子Ⅻ，因此，这种疾病常并发血栓。

(二) 血流变化