

产科出血性疾病

符继红 王培玲 蔡丽霞 主编



上海医科大学出版社

主 编 符继红 王培玲 慕丽霞

主 审 曾 斌

副主编 (以姓氏笔画为序)

田桂英 包立华 曲德秀 任爱凤

吕俊荣 刘俊芹 刘维峰 张金慧

聂秀娟 徐桂民 薄纯美 魏丽华

编 委 (以姓氏笔画为序)

王 英 王凤云 王汝美 王美霞

王爱芹 吕兰芝 刘吉香 刘珍英

刘海燕 成淑英 杜福珍 杨建美

李 明 李素云 李振卿 张宗美

张秋玲 胡峰霞 徐 岩 郭玉芬

郭绍鹏 高佐花 韩丽芳 彭庆花

薄万红

前 言

目前产科出血仍是孕产妇死亡的主要原因,防治产科出血性疾病是降低孕产妇死亡率的主要措施之一。

本书以妇产科医师,尤其是基层妇产科医师为主要阅读对象。内容以产科出血性疾病的病因、诊断及治疗为主,并结合作者的实践及体会,对产科出血性疾病的发生、发展及处理过程的医源性因素进行了分析,以企降低医源性因素的发生,达到预防的目的。只有预防上的成功,才能真正获得治疗和处理上的成功。本书在编写过程中,力求做到:①新颖:能够反映产科出血性疾病的新理论、新概念、新技术、新疗法;②实用:在编写过程中力求由浅入深,理论联系实际,以便使广大基层妇产科工作者阅后既能懂,又能用;③独特:对正常生理性止血机制、妊娠期血液学变化及易致产科 DIC 疾病的止血功能改变和血液学变化进行了剖析;④清晰:对每一疾病的病理机制,诊断、治疗方法的选用及药物使用等介绍,均力求主次分明,重点突出。由于我们水平有限,加上时间仓促,本书不足之处在所难免,望同道们批评指正。

编 者

1999 年 5 月

目 录

第一章 生理止血机制	(1)
第一节 血管的止血作用	(1)
第二节 血凝、抗凝与纤维蛋白的溶解	(2)
第三节 血小板的止血功能	(7)
第二章 妊娠期的血液学变化	(12)
第一节 生理性血液稀释	(12)
第二节 铁质负平衡	(19)
第三节 血流动力学变化	(27)
第三章 妊娠早期出血性疾病	(30)
第一节 流产	(30)
第二节 异位妊娠	(34)
第三节 葡萄胎	(48)
第四章 妊娠晚期出血性疾病	(54)
第一节 前置胎盘	(54)
第二节 胎盘早期剥离	(58)
第三节 前置血管	(63)
第四节 子宫破裂	(65)
第五章 产后出血	(70)
第一节 早期产后出血	(70)
第二节 软产道损伤	(80)
第三节 急性子宫内翻	(85)
第四节 晚期产后出血	(86)
第六章 产科弥散性血管内凝血	(89)
第七章 产科易导致 DIC 性疾病	(98)
第一节 羊水栓塞	(98)
第二节 胎盘早剥与弥散性血管内凝血	(104)
第三节 妊娠高血压综合征	(107)
第四节 死胎	(120)
第五节 产科重症感染与 DIC	(122)

第八章 产科出血性休克	(125)
第九章 产科止血障碍的病因学	(132)
第一节 概述.....	(132)
第二节 医源性因素.....	(133)
第三节 血液浓缩问题.....	(135)
第十章 妊娠合并肝病	(138)
第一节 妊娠合并甲型肝炎.....	(138)
第二节 妊娠合并乙型肝炎.....	(139)
第三节 妊娠合并重症肝炎	(142)
第四节 妊娠期转发性脂肪肝.....	(145)
第十一章 妊娠合并血液系统疾病	(147)
第一节 妊娠合并缺铁性贫血.....	(147)
第二节 妊娠合并巨幼红细胞性贫血.....	(149)
第三节 妊娠合并再生障碍性贫血.....	(151)
第四节 妊娠合并血小板减少性紫癜.....	(153)
第五节 血友病合并妊娠.....	(156)
第十二章 妊娠期贫血及产科凝血障碍的实验室检查	(159)
第一节 妊娠期贫血的实验室检查.....	(159)
第二节 弥散性血管内凝血的实验室检查.....	(161)
第十三章 常用抗贫血、止血及抗凝血药物在产科的应用 ...	(166)
第一节 常用抗贫血药物.....	(166)
第二节 常用止血药物.....	(168)
第三节 抗凝血药物.....	(173)
第四节 抗凝剂在产科 DIC 中的应用	(176)
第五节 抗纤溶剂在产科 DIC 治疗中的应用	(177)
第六节 产科 DIC 与补充凝血因子	(179)

第一章 生理止血机制

正常人小血管损伤后血液将从血管流出来,数分钟后出血将自行停止,这种情况称为生理止血。用一根针刺破耳垂或指尖使血液流出来,然后测定出血延续时间,这一段时间称为出血时间。出血时间的长短可以反映生理止血功能的状态。血小板减少,出血时间即相应延长,这说明血小板在生理止血过程中有重要作用;但是血浆中一些蛋白质因子所完成的血液凝固过程也十分重要。凝血有缺陷时常可出血不止。

生理止血过程包括三部分功能活动。首先是小血管于受伤后立即收缩,若破损不大即可使血管封闭,这主要是由损伤刺激引起的局部缩血管反应所致,但持续时间很短。其次,更重要的是血管内膜损伤暴露出来的内膜下组织,可以激活血小板和血浆中的凝血系统。由于血管收缩使血流暂停或减缓,有利于激活的血小板粘附于内膜组织并聚集成团,成为一个松软的止血栓以填塞伤口;接着,血浆中可溶的纤维蛋白原转变成不溶的纤维蛋白分子多聚体,在局部迅速出现血凝块,并形成了由血纤维与血小板一起构成了牢固的止血栓,有效的制止了出血。但与此同时,血浆中也出现了生理的抗凝血活动与纤维蛋白溶解活性,以防止血凝块不断增大和凝血过程蔓延到这一局部以外。显然,生理止血主要是由血小板和某些血浆成分共同完成的。

第一节 血管的止血作用

【血管收缩】

一、生理性结扎

如果小血管收缩及关闭良好,又无严重产伤存在,那么,即使血小板或血液凝固机制中有一种受到损害,止血过程尚能勉强完成;但如有任何两种机制同时受损,则严重的出血必将发生。理解这一点对正确处理产科出血和防止止血衰竭具有重要意义。在产科临床上,当胎盘完全分离后,强烈的子宫收缩可使子宫螺旋动脉扭曲缩短,使之在多处形成天然的生理性结扎,以促进局部血栓形成及止血。如胎盘残留或子宫收缩不良,则子宫肌层对螺旋动脉的扭曲作用将被削弱,血管不能完全关闭,出血遂则发生。相反,如果能从加强产后子宫收缩着手,并能达到所需要的强度、速度和持续时间,那么,即使血小板或凝血功能之一存在问题,止血目的仍然能够达到。

二、确保较大血管完整性的重要意义

血管收缩的止血功能只限于微血管,而生理性结扎的止血功能只限于子宫螺旋动脉。因此,如果严重产伤使较大血管受损,则单靠上述两种机制就难以止血,必须依靠手术结扎和

修补来解决。万一病人并发血小板减少症和(或)凝血障碍,将必然会:①使本来可通过加强宫缩而止血的可能性完全丧失;②使整个缝合处理变得很困难。抢救失血性休克的关键是止血和补血,即对所谓“开源节流”能否运用得法。止血越迅速,抢救成效就越好。因此,防止产伤是预防出血(特别是对DIC高危病人)的极重要环节。这样,即使病人存在止血障碍,也能使抢救过程有更多的回旋余地,并阻止其向止血衰竭发展。

【子宫胎盘螺旋动脉的超微结构】

螺旋动脉的超微结构改变可直接影响胎儿血供,并对产后止血生理有间接作用:①螺旋动脉中层结构的纤维化有助于缩复子宫将其压迫关闭;②其血管内皮被滋养叶细胞取代,可降低局部的纤溶活力,有助于产后子宫创面血栓的牢固形成。

一、正常妊娠期的生理性变化

螺旋动脉蜕膜段的血管内膜可部分的被滋养叶细胞覆盖,其中层弹力纤维和平滑肌细胞被滋养叶细胞和由不同数量的纤维蛋白构成的基质所取代。子宫肌层段螺旋动脉的内皮细胞完整,其中层变化与蜕膜段相似,但在某些血管壁中层的外围还保留少量平滑肌细胞。

二、病理改变

妊娠期子宫螺旋动脉的主要病理改变是:①在血管内皮及内膜平滑肌细胞内出现程度不同的类脂质聚积,少量聚积属病变的早期反应;②出现大量纤维蛋白的沉积;③严重的类脂质聚积可导致动脉粥样硬化,使子宫螺旋动脉发生部分性或完全性闭塞。在患先兆子痫的产妇,大致有两种情况:一是在婴儿出生体重正常组的产妇,其蜕膜段螺旋动脉的构造基本与正常孕产妇相同;二是在并发胎儿宫内发育迟缓(IUGR)组的产妇,其蜕膜段螺旋动脉大多数表现为细胞内类脂质聚积和纤维蛋白的沉积,并伴发不同程度的血管闭塞,电镜显示早期改变为血管内皮细胞内有小量类脂质存在,病变进展则表现为大量纤维蛋白沉积,以及大量类脂质充盈于血管壁内膜及中层细胞之内;④在原发性高血压并发妊娠高血压综合征(妊高征)的病人,除上述病理改变外还可见螺旋动脉内膜平滑肌呈增殖性改变;⑤在血压正常但并发IUGR的产妇,常见到子宫肌层段螺旋动脉缺乏应有的妊娠期生理性改变,其血管壁中层结构与未孕妇女相似。子宫螺旋动脉的上述病理改变除能直接影响胎儿的营养供应外,还将由于缺乏正常妊娠期应有的生理性改变而对产后止血功能产生间接的不利影响,因为螺旋动脉中层细胞的退化不良或增殖性改变势必会在某种程度上抵消产后子宫肌层的缩复力,这就不利于产后止血。如能注意及此,产后采取适当措施加强子宫收缩,则对防止产后出血将有很大裨益。

第二节 血凝、抗凝与纤维蛋白溶解

将从血管抽出的少量血液置于玻璃管内,数分钟后,血液就变成不能流动的胶冻状凝块,这一过程称为血液凝固或血凝。在凝血过程中,血浆中的纤维蛋白原转变为不溶解的血纤维,血纤维交织成网,将很多血细胞网罗在内,形成血凝块。血液凝固后1~2小时,血凝块又发生收缩,并释出淡黄色的液体,称为血清。血清与血浆的区别,在于前者缺乏纤维蛋白原和少量参与凝血的其他血浆蛋白质,但又增添了少量血凝时由血小板释放出来的物质。

血浆具备了发生凝血的各种物质,所以将血液抽出放置于玻璃管内即可凝血。血浆内又有防止血液凝固的物质,称为抗凝物质。血液在血管内能保持流动,除其他原因外,抗凝物质

起了重要作用。血管内又存在一些物质可使血纤维再分解,这些物质构成纤维蛋白溶解系统(简称纤溶系统)。

在生理止血中,血凝、抗凝与纤维蛋白溶解相互配合,既有效的防止了失血,又保持了血管内血流畅通。

【血液凝固】

一、凝血因子

血浆与组织中直接参与凝血的物质,统称为凝血因子,其中已按国际命名法用罗马数字编了号的有 12 种(表 1-1)。此外,还有前激肽释放酶、高分子激肽原,以及来自血小板的磷脂等直接参与凝血过程。除因子Ⅳ与磷脂以外,其余已知的凝血因子都是蛋白质,而且因子Ⅰ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ、Ⅺ、Ⅻ以及前激肽释放酶都是蛋白酶。这些蛋白酶都属于所谓“内切酶”,即每一种酶只能水解某两种氨基酸所形成的肽键,因而只能从一条肽链上切下一片段。这些酶不能将某一条肽链分解成很多氨基酸,而只能是对某一条肽链进行有限的水解,通常在血液中,因子Ⅰ、Ⅸ、Ⅹ、Ⅺ、Ⅻ都是无活性的酶原,必须通过有限水解在其肽链上一定部位切断或切下一个片段,以暴露或形成活性中心。这些因子成为活性的酶,这个过程称为激活。被激活的酶,成为这些因子的“活性型”,习惯上于该因子代号的右下角加一“a”字来表示。如凝血酶原被激活为凝血酶,即由因子Ⅱ变成了因子Ⅱa。因子Ⅶ是以活性型存在于血液中的,但必须有因子Ⅲ(即组织凝血致活素)同时存在才能起作用,而在正常时因子Ⅲ只存在于血管外,所以通常因子Ⅶ在血流中不起作用。

表 1-1 按国际命名法编号的凝血因子

编 号	同 义 名	编 号	同 义 名
因子Ⅰ	纤维蛋白原	因子Ⅶ	抗血友病因子(AHF),抗血友病球蛋白
因子Ⅱ	凝血酶原	因子Ⅸ	血浆凝血致活素成分(PTC)
因子Ⅲ	组织凝血致活素	因子Ⅹ	Stuart-Prower 因子
因子Ⅳ	Ca ²⁺	因子Ⅺ	血浆凝血致活素前质(PTA)
因子Ⅴ	前加速素,加速球蛋白,	因子Ⅻ	接触因子,Hageman 因子
	易变因子	因子ⅩⅢ	纤维蛋白稳定因子
因子Ⅵ	前转变素,血清凝血酶原转变加速素(SPCA)		

二、凝血过程

凝血过程基本上是一系列蛋白质有限水解的过程,大体上可分为三个阶段:因子Ⅹ激活成Ⅹa,因子Ⅱ(凝血酶原)激活成Ⅱa(凝血酶),因子Ⅰ(纤维蛋白原)转变为Ⅰa(纤维蛋白)。

因子Ⅹ的激活可以通过两种途径:①如果只是损伤血管内膜或抽出血液置于玻璃管内而发生凝血的情况,这时完全依靠血浆内的凝血因子逐步使因子Ⅹ激活,称为内源性激活途径;②如果是依靠血管外组织释放的因子Ⅲ来参与因子Ⅹ的激活,称为外源性激活途径,如创伤出血后发生凝血的情况。

1. 内源性途径 一般从因子Ⅻ的激活开始。血管内膜下组织,特别是胶原纤维,与因子Ⅻ接触,可使因子Ⅻ激活成Ⅻa。Ⅻa可激活前激肽释放酶,使之成为激肽释放酶,后者反过来又能激活因子Ⅻ,这是一种正反馈,可使因子Ⅻa大量生成。Ⅻa又可激活因子Ⅺ成为Ⅺa。由因子Ⅻ激活到Ⅺa形成为止的步骤,称为“表面激活”。表面激活过程还需要有高分子激肽

原参与,但其作用机制尚不清楚。表面激活所形成的 Xa 再激活因子 X 生成 Xa ,这一步需要有 Ca^{2+} 参与。 Xa 再与因子 $VIII$ 和血小板3因子(PF_3)及 Ca^{2+} 组成所谓“因子 $VIII$ 复合物”,即可激活因子 X 生成 Xa 。 PF_3 可能就是血小板膜上的磷脂,它的主要作用是提供一个磷脂的吸附表面。因子 Xa 和因子 X 分别通过 Ca^{2+} 而同时连接于这个磷脂表面,这样因子 Xa 即可使因子 X 发生有限水解而激活成为 Xa 。但这一激活过程进行的很缓慢,除非是有因子 $VIII$ 参与。因子 $VIII$ 本身不是蛋白酶,不能激活因子 X ,但能使 Xa 激活因子 X 的作用加快几百倍。所以因子 $VIII$ 是一种辅助因子,十分重要。缺乏因子 $VIII$ 将发生血友病,这时凝血过程非常慢,甚至微小的创伤也出血不止。

2. 外源性途径 由于因子 VII 与因子 III 组成复合物,在 Ca^{2+} 存在的情况下,激活因子 X 生成 Xa 。因子 III ,原名组织凝血致活素,广泛存在于血管外组织中,但在脑、肺和胎盘组织中特别丰富。因子 III 为磷脂蛋白质。 Ca^{2+} 的作用就是将因子 VII 与因子 X 都结合于因子 III 所提供的磷脂上,以便因子 VII 催化因子 X 的有限水解,形成 Xa 。

Xa 又与因子 V 、 PF_3 和 Ca^{2+} 形成“凝血酶原酶复合物”,激活因子 II 生成 Ia 。在凝血酶原酶复合物中的 PF_3 也是提供磷脂表面,因子 Xa 和因子 II 通过 Ca^{2+} 而同时连接于磷脂表面, Xa 催化因子 II 进行有限水解,成为 Ia 。因子 V 也是辅助因子,它本身不是蛋白酶,不能催化因子 II 的有限水解,但可使 Xa 的作用增快几十倍。

因子 X 与 II 的激活,都是在 PF_3 提供的磷脂表面上进行的,可以将这两个步骤总称为磷脂表面阶段。在这个阶段中,因子 II 、因子 VII 、因子 X 和因子 X ,都必须通过 Ca^{2+} 连接于磷脂表面。因此,在这些因子上必须有能与 Ca^{2+} 结合的部位。现在已经知道,因子 II 、 VII 、 X 、 X 都是在肝脏中合成的。这些因子在肝细胞的核微粒处合成肽链后,还需依靠维生素 K 的参与,使肽链上某些谷氨酸残基于 γ 位羧化成为 γ -羧谷氨酸残基,构成这些因子的 Ca^{2+} 结合部位。因此,维生素 K 缺乏,将出现出血倾向。

凝血酶有多方面的作用,它可以加速因子 VII 复合物与凝血酶原复合物形成并增强其作用,这也是正反馈;它又能激活因子 $XIII$ 生成 $XIIIa$;但它的主要作用是催化纤维蛋白原的分解,使每一分子纤维蛋白原从 N -端脱下四段小肽,转变成纤维蛋白单体,然后互相连结,特别是在因子 $XIIIa$ 作用下形成牢固的纤维蛋白多聚体,即不溶于水的血纤维。上述凝血过程可以用图1-1表示。

一般说来,通过外源途径凝血较快,内源途径凝血较慢;但在实际情况中,单纯由一种途径引起凝血的情况不多。

【抗凝系统的作用】

正常人每1ml血浆含凝血酶原约300u,当凝血反应在试管中发生时通常可全部激活。10ml血浆在凝血时生成的凝血酶就足以使全身血液凝固。但在生理止血时,凝血只限于某一小段血管,而且每1ml血浆中出现的凝血酶活性很少超出8~10u,说明正常人血浆中有很强的抗凝血酶活性。

现在已经查明,血浆中最重要的抗凝物质是抗凝血酶和肝素,它们的作用约占血浆全部抗凝血酶活性的75%。抗凝血酶 III 是血浆中一种抗丝氨酸蛋白酶。因子 Ia 、 VII 、 Xa 、 Xa 的活性中心均含有丝氨酸残基,都属于丝氨酸蛋白酶。抗凝血酶 III 分子上的精氨酸残基,可以与这些酶活性中心的丝氨酸残基结合,这样就“封闭”了这些酶的活性中心而使之失活。在血液中,每一分子抗凝血酶 III ,可以与一分子凝血酶结合形成复合物,从而使凝血酶失活。若肝

素与抗凝血酶Ⅲ的某一个ε-氨基赖氨酸残基结合,则抗凝血酶Ⅲ与凝血酶的亲和力可增强约100倍,使两者结合的更快、更稳定,并使凝血酶立即失活。

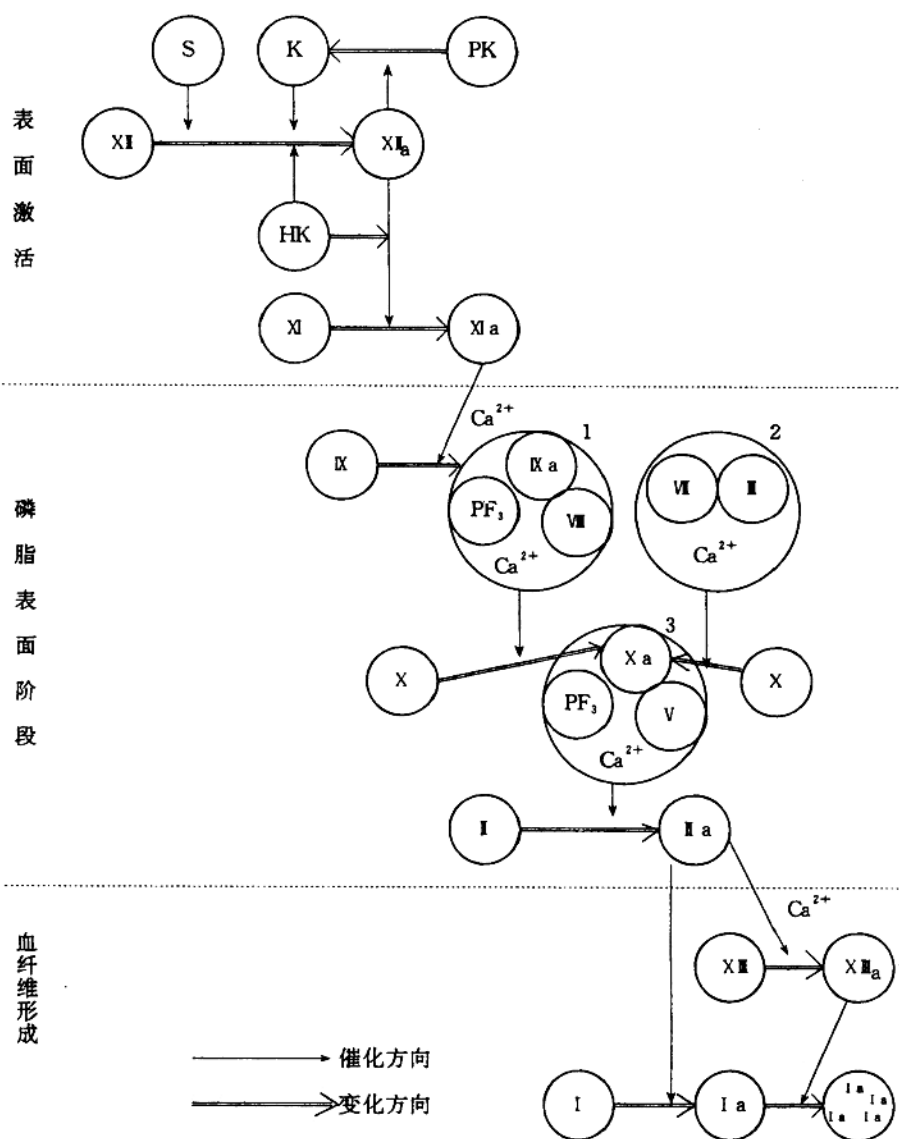


图 1-1 血液凝固过程示意图

S 血管内皮下组织 PF₃ 血小板3因子 PK 前激肽释放酶
 I 因子Ⅱ复合物 K 激肽释放酶 2 因子Ⅱ复合物
 HK 高分子激肽原 3 凝血酶原复合物

肝素由肥大细胞产生,存在于大多数组织中,它本身能抑制凝血酶原的激活,促使纤维蛋白吸附凝血酶。但这些作用似乎并不重要,因为去掉血浆中的抗凝血酶Ⅲ以后,肝素几乎不能影响凝血过程。此外,肝素能激活血浆中的脂酶,加速血浆中乳糜微粒的清除,可能有助于防止与血脂有关的血栓形成。

【纤维蛋白溶解】

在生理止血过程中,小血管内的血凝块常可形成血栓,堵塞了这一段血管。出血停止、血管创伤愈合后,构成血栓的血纤维又逐渐溶解,先形成一些穿过血栓的通道,最后可以达到基本畅通。血纤维溶解的过程,称为纤维蛋白溶解(简称纤溶)。纤维蛋白溶解系统包括四种成分,即纤维蛋白溶解酶原(纤溶酶原,血浆素原)、纤维蛋白溶解酶(纤溶酶,血浆素)、激活物与抑制物。纤溶的基本过程可分为两个阶段,即纤溶酶原的激活与纤维蛋白(或纤维蛋白原)的降解,见图 1-2。

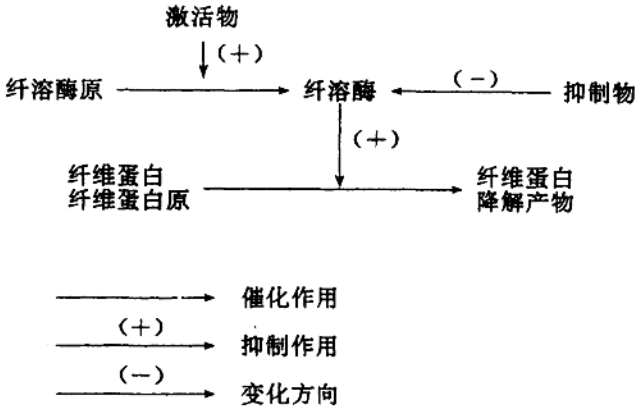


图 1-2 纤维蛋白溶解系统示意图

一、纤溶酶原激活

纤溶酶原很可能是在肝、骨髓、嗜酸性粒细胞与肾组织中合成的;在正常人每 100ml 血浆中约含 10~20mg,婴儿较少,妇女晚期妊娠时增多。纤溶酶原激活物分布广而种类多,主要有三类:

- 1. 血管激活物 在小血管的内皮细胞中合成后释放于血中,以维持血浆激活物于基本水平。血管内出现血纤维凝块,可使血管内皮细胞释放大量激活物。所释放的激活物大都吸附于血纤维凝块上,进入血流中的很少。肌肉运动、静脉阻断、儿茶酚胺与组胺等也可使血管内皮细胞合成与释放的激活物增多。
- 2. 组织激活物 存在于很多组织中,主要是在组织修复、伤口愈合等情况下,在血管外促进纤溶。肾脏合成与分解的尿激酶就属于这一类激活物,活性很强,有助于防止肾小管中纤维蛋白沉着。
- 3. 依赖于因子Ⅺ的激活物 例如前激肽释放酶被Ⅺa激活后,所生成的激肽释放酶即可激活纤溶酶原。这一类激活物,可能使血凝与纤溶互相配合并保持平衡。

血浆中激活物的半衰期约为 13 分钟,通常迅速被肝脏清除。

纤溶酶原的激活也是有限水解的过程,在激活物的作用下,脱下一段肽链成为纤溶酶。

二、纤维蛋白(与纤维蛋白原)的降解

纤溶酶和凝血酶一样,也是蛋白酶,但是它对蛋白原的作用与凝血酶不同,凝血酶只是使纤维蛋白原从其中两对肽链的 N 端各脱下一个小肽,使纤维蛋白原转变成纤维蛋白,纤溶酶却是水解肽链上各部位的赖氨酸-精氨酸键,从而逐步将整个纤维蛋白或纤维蛋白原分子,分割成很多可溶的小肽,总称为纤维蛋白降解产物。纤维蛋白降解产物一般不能再凝固,而且其中一部分有抗凝血的作用。

纤溶酶是血浆中活性最强的蛋白酶,但特异性较小,可以水解凝血酶、因子 V、因子 VIII,激活因子 XIa;可促使血小板聚集和释放 5-羟色胺(5-HT)、ADP 等;还能激活血浆中的补体系统;但它的主要作用是水解纤维蛋白原和纤维蛋白。血管内出现血栓时,纤溶主要局限于血栓,这可能是由于血浆中有大量抗纤溶物质(即抑制物)之故,而血栓中的纤维蛋白却可吸附或结合较多的激活物所致。正常情况下,血管内膜表面经常有低水平的纤溶活动,很可能血管内也经常有低水平的凝血过程,两者处于平衡状态。

三、抑制物及其作用

血液中对纤溶的抑制物,主要是抗纤溶酶,但特异性不大。例如有一种 α_2 -巨球蛋白能普遍抑制各种肽内切酶,包括纤溶酶、胰蛋白酶、凝血酶、激肽释放酶等。每一分子 α_2 -巨球蛋白可结合一分子纤溶酶,然后迅速被吞噬细胞清除。血浆中 α_1 -抗胰蛋白酶也对纤溶有抑制作用,但作用较慢,然而它分子量小,可渗出血管,抑制血管外纤溶活动。

看来这些抑制物的作用,是广泛抑制在血凝与纤溶两个过程中起作用的一些酶类。这对于将血凝与纤溶局限于创伤部位,有重要意义。

第三节 血小板的止血功能

血小板源于骨髓巨核母细胞,当细胞核内 DNA 合成增加直至成熟,才分离出血小板,进入血循环。血小板自骨髓中释放出来后并不全部在血液中流动,约有 30% 的血小板贮存于脾脏中,与血流中的血小板保持平衡,当机体处于紧张状态或肾上腺分泌时,贮存的血小板进入血液循环。血小板进入血液后只有在开始 2 天具有生理功能,约占血液血小板总数的 20%~25%。血小板的寿命约 7~14 天,平均 10 天左右,除衰老破坏外,还可能在发挥其生理功能时被消耗,它主要在脾脏和肝脏的单核吞噬细胞系统中被破坏。健康成人血液中的血小板数变动于 $(100\sim300)\times10^9/L$ (10 万~30 万/ mm^3) 间。

血液中静止的血小板成椭圆形或圆盘形,直径约 $2\sim4\mu m$,中央厚 $1\mu m$,电镜下血小板可分为三个区域:

外周区:包括细胞膜(外衣和浆膜)及膜下间隙,外表有许多微孔,为血小板内微管系统之开口。表面有许多微绒毛突起,吸附许多与凝血有关的因子(如纤维蛋白原及因子 V、VIII、XI、XII 和纤溶酶等),外周区含有丰富的磷脂即 PF_3 和许多纤维丝,与血小板形态改变和生成伪足有关。

溶胶-凝胶区:由胞质、微丝和微管构成。微丝的主要成分为具有收缩功能的蛋白,在维持血小板的形态和血块退缩中起重要作用。

细胞器区:含有 α -颗粒、致密体、线粒体、高尔基体、糖原、颗粒等。 α -颗粒内含磷脂和多种水解酶、纤维蛋白原、血小板收缩素、 PF_3 、ATP 酶、ADP、ATP、肾上腺素和 5-HT 等,致密

体由 α -颗粒转变而来,是一种分泌机构,贮存 5-HT、儿茶酚胺、ATP、ADP、钙等。

【血小板的生理特性】

血小板的生理特性主要有粘着、聚集、释放、收缩、吸附等。

一、粘着

当血管损伤暴露出内膜下的胶原组织时,血小板就粘附在胶原组织上。这主要是由于血小板表面有一特异的葡萄糖基转移酶与胶原上不完全性杂多糖赖氨酸基团相结合而形成一种酶-受体的复合物。如血小板外衣上的葡萄糖基转移酶被抑制或胶原纤维上的自由氨基被封闭,则血小板几乎完全丧失粘着的特性。

二、聚集

血小板在促凝物质(ADP、凝血酶、胶原、肾上腺素、5-HT 等)作用下,彼此粘附在一起聚合成团的反应。这时血小板的形态,由原来的扁圆形变为球形,并向四周伸出细长的树状突起的伪足,借此血小板相互接触、连接、聚集成团,血小板的聚集反应与 cAMP 有关,当 cAMP 减少时血小板发生聚集。

三、释放反应

血小板变形、聚集后将贮存颗粒(主要是致密体和 α -颗粒)中的物质向外排出称为释放反应,又称分泌功能。凡能使血小板聚集的物质在一定浓度下都可以引起血小板的释放。所释放的物质如 ADP 可使血小板进一步聚集,5-HT 和儿茶酚胺可使小动脉收缩,有利于止血。

四、收缩

血小板的收缩特性有赖于血小板的收缩蛋白,它由收缩蛋白 A 和收缩蛋白 M 所组成,前者与肌纤维蛋白相似,后者与肌凝蛋白相似,血小板的收缩作用可使凝血块回缩,血栓硬化,并使血小板发生释放反应,有助于止血。

五、吸附

血小板可吸附血浆内凝血因子,使局部凝血因子浓度升高,促进血凝。

【血小板的基本功能】

血小板具有保持血管内皮完整性、促进止血和加速凝血等功能。

一、维护血管壁完整性的功能

血小板对毛细血管内皮细胞有营养和支持功能,能维持毛细血管内皮细胞的正常通透性。当血小板减少到 $50 \times 10^9/L$ 以下时,微小创伤或仅血压增高也可使皮肤和粘膜下出现血斑点,甚至出现大块紫癜。可能由于血小板能随时沉着于血管壁以填补内皮细胞脱落留下的空隙,防止出血。用放射性核素标记血小板示踪和电子显微镜观察,发现血小板可以融合入血管内皮细胞,因而可能保持内皮细胞完整或对内皮细胞修复有重要作用。当血小板太少时,这些功能就难于完成而产生出血倾向。

二、血小板在止血过程中的作用

因血管创伤而失血时,血小板在生理止血中的功能活动大致可分为两个阶段。第一阶段:主要是创伤发生后,血小板迅速粘附于创伤处,并聚集成团,形成较松散的止血栓子;第二阶段:主要是促进血凝并形成坚实的止血栓子。止血过程中较松软的血小板止血栓子的形成,要经过血小板粘附与聚集两个过程。血管损伤后,流经此血管的血小板被血管内皮下组织表面激活,立即粘附于损伤处暴露出来的胶原纤维上。虽然粘附的机制尚未完全阐明,但

知在已老化或已变形的胶原纤维上则难于粘附。一般认为,血小板膜上的糖苷移换酶和胶原蛋白分子的构型及其赖氨酸残基的 ϵ -氨基与粘附有密切关系。粘附主要是一种表面现象,粘附一旦发生了,血小板的聚集过程也随即发生。聚集是指一些血小板相互粘连在一起的过程。聚集开始时,血小板由圆盘形变成球形,并伸出一些貌似小刺的伪足;同时血小板“脱粒”,原来贮存与致密颗粒内的ADP、5-HT等活性物质被释放出来。ADP释放和某些前列腺素的生成,对聚集的引起十分重要。

1. ADP的作用 在体外试验中看到,ADP是使血小板聚集最重要的物质,特别是从血小板释放出来的这种内源性ADP尤为重要。在血小板悬液中加入小量ADP(浓度在 $0.9\mu\text{mol/L}$ 以下),能迅速引起血小板聚集,但很快又解聚;若加入中等量ADP(浓度在 $1.0\mu\text{mol/L}$ 左右),则在第一聚集时相结束和解聚后不久,又出现第二个不可逆的聚集时相,这是由于血小板释放的内源性ADP所引起的;若是加入大量ADP,则迅速引起不可逆的聚集,即直接进入聚集的第二时相。以不同剂量的凝血酶加入血小板悬液,也可使血小板发生聚集;而且与ADP相似,随着加入剂量的逐渐增加,可看到从只有第一时相可逆性聚集,到出现两个时相的聚集。因为,用腺苷阻断内源性ADP的释放或用腺苷三磷酸双磷酸酶以破坏ADP,均可抑制凝血酶引起的聚集,说明凝血酶的作用可能是由于凝血酶与血小板细胞膜上的凝血酶受体结合后,引起内源性ADP释放所引起的。加入胶原也可引起悬液中的血小板聚集,然而也有第二时相的不可逆聚集,一般认为这也是由于胶原引起内源性ADP释放所致。

一般能引起血小板聚集的物质均可使血小板内cAMP减少,而抑制血小板聚集的则使cAMP增多。因而目前认为,可能是cAMP减少引起血小板内 Ca^{2+} 增加,促使内源性ADP释放。

ADP引起血小板聚集,还必须有 Ca^{2+} 和纤维蛋白原存在,而且要消耗能量。将血小板悬浮于缺乏葡萄糖的溶液中数小时,用药物阻断或减弱血小板产生ATP的代谢过程,均将抑制血小板的聚集。ADP也不能使洗净了的血小板聚集,必须加入纤维蛋白原;但凝血酶和胶原可使洗净了的血小板聚集,因为在这种情况下,可使血小板 α -颗粒内的纤维蛋白原释放出来。ADP是通过血小板膜上的ADP受体引起聚集的。目前认为,血小板膜上有表面ATP酶,这是防止血小板相互粘聚所必需的,而ADP可抑制表面ADP酶的活性;ADP还可以使血小板暴露磷脂表面,因而可以通过 Ca^{2+} “搭桥”而互相粘聚。

2. 血小板前列腺素类物质的作用 血小板质膜的磷脂中含有花生四烯酸,血小板细胞内有磷脂酶 A_2 。在血小板表面被激活时,磷脂酶 A_2 也被激活。在磷脂酶 A_2 的催化作用下,花生四烯酸从质膜的磷脂中分离出来。花生四烯酸在血小板的环氧化酶作用下,产生前列腺素 $\text{G}_2(\text{PGG}_2)$ 和前列腺素 $\text{H}_2(\text{PGH}_2)$ 。 PGG_2 和 PGH_2 都有很强的引起血小板聚集的作用。但是 PGG_2 和 PGH_2 都很不稳定,可以直接生成小量 PGE_2 或 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 。 PGE_2 和 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 都缺乏使血小板聚集的活性。但可以在血栓素合成酶的催化作用下,形成大量血栓素 $\text{A}_2(\text{TXA}_2)$ 。 TXA_2 使血小板内cAMP减少,因而有极强的聚集血小板的作用,也有很强的收缩血管的作用。 TXA_2 也不稳定,迅速转变成无活性的血栓素 $\text{B}_2(\text{TXB}_2)$ 。阿司匹林与吲哚美辛(消炎痛)都能抑制环氧化酶,所以能有防止血小板聚集的作用。咪唑可抑制血栓素合成酶,所以也有防止血小板聚集的作用。此外,正常血管壁内皮细胞中有前列腺环素合成酶,可以催化血小板生成的 PGH_2 生成前列腺环素(PGI_2)。 PGI_2 可使血小板内cAMP增多,因而有很强的

抑制血小板凝聚的作用,也有很强的抑制血管收缩的作用。 PGI_2 也很不稳定,迅速变成无活性的 6-酮-PGF $_{1\alpha}$ 。

在发现 TXA_2 和 PGI_2 之后,曾设想在正常情况下可能是血管壁的 PGI_2 与血小板的 TXA_2 之间保持了平衡,因而使血小板不至聚集。可以设想,血管损伤暴露内皮下的组织时,一方面激活血小板和激活内源性凝血途径,损坏的血管组织释放凝血因子Ⅲ,后者又激活外源性凝血途径,于是在此局部迅速形成凝血酶;另一方面血管损伤局部血管壁 PGI_2 减少。这样,由此血管通过的血小板即粘附于损伤处的胶原纤维上,随即血小板也发生变形、聚集并激活磷酸酶 A_2 ,导致合成 TXA_2 。 TXA_2 可使血小板内 cAMP 减少而游离 Ca^{2+} 增多,以至血小板脱粒释放内源性 ADP,又使更多的血小板聚集,迅速形成松软的止血栓子。

三、血小板在血液凝固中的作用

血小板对于血液凝固有重要的促进作用,如将血液置于管壁已涂了一层硅胶的玻璃管中,使血小板不易解体,虽然未加入任何抗凝剂,血液可保持液态达 72 小时以上;若加入血小板匀浆则立即发生凝血。这说明血小板破裂后的产物对于凝血过程有很强的促进作用。

血小板表面的质膜结合有多种凝血因子,如纤维蛋白原、因子 V、因子Ⅺ、因子ⅩⅢ等。 α -颗粒中也含有纤维蛋白原、因子ⅩⅢ和一些血小板因子(PF),其中 PF_2 和 PF_3 都是促进血凝的。 PF_4 可中和肝素, PF_6 可抑制纤溶。当血小板经表面激活后,它能加速凝血因子Ⅺ和Ⅹ的表面激活进程。血小板所提供的磷脂表面(PF_3),据估计可使凝血酶原的激活加快 2 万倍。因子Ⅹ α 和因子 V 连接于此磷脂表面后,还可以避免抗凝血酶Ⅲ和肝素对它们的抑制作用。

当血小板聚集成血栓时,凝血过程已在此局部进行,血小板已暴露大量磷脂表面,为因子Ⅹ和凝血酶原的激活提供了极为有利的条件。血小板聚集后,其 α -颗粒中的各种血小板因子释放出来,促进血纤维的形成和增加,并网罗其他血细胞形成凝块,因而血小板虽逐渐解体,止血栓子仍可增大。血凝块中留下的血小板有伪足伸入血纤维网中,这些血小板中的收缩蛋白收缩,使血凝块回缩,挤出其中的血清而成为坚实的止血栓,牢牢地封住血管缺口。在表面激活血小板和凝血系统时,同时也激活了纤维系统。血小板内所含的纤溶酶及其激活物也释放出来。血纤维和血小板释放的 5-HT 等,也能使内皮细胞释放激活物。但是由于血小板解体,同时释放出 PF_6 和另外一些抑制蛋白酶的物质,所以在形成血栓时,不致受到纤溶活动的干扰。

【血小板生成的调节】

生成血小板的巨核细胞也是从骨髓中的造血干细胞分化发展来的。造血干细胞首先分化成巨核系祖细胞,也称巨核和集落形成单位。祖细胞阶段的细胞核内的 DNA 一般是 2~8 倍体,当祖细胞是 2 倍体或 4 倍体细胞时具有增殖能力,这也是巨核细胞可以增加细胞数量的惟一阶段。测定细胞周期状态表明正常情况下仅有 10%~20% 的巨核细胞处在 S 期,其余的 80%~90% 则处在静止期(G_0),可见还有很大增殖能力。巨核细胞虽然有 4~8 倍体的染色体,但由于倍增的染色体仍然包裹在没有增大的核膜中,加之此时胞质也不分化,细胞体积并不增大。因此,这时仍无法从形态上加以辨认,当巨核系祖细胞向前分化成为具有 8~32 倍体的巨核细胞时,胞质开始分化,线粒体和内膜系统也逐步完备,最后有一种膜质把巨核细胞的胞质分隔成为许多小区,当每个小区被完全隔开时,即成为血小板。成熟的巨核细胞向骨髓静脉窦的窦壁靠拢,一个个血小板通过窦壁内皮间的空隙从巨核细胞上脱落,进

入静脉窦内的血流。

巨核细胞受调节的情况,类似于红细胞系生成的调节,也是受到至少两种调节因子分别在两个分化阶段进行调节。这两种调节是巨核系集落刺激因子(Meg-CSF)和血小板生成素(TPO)。

巨核系集落刺激因子是作用于巨核系祖细胞水平的调节因子,从患有血小板减少同时骨髓内巨核细胞也减少的病人血清中首先提取到了 Meg-CSF,它的作用是刺激骨髓生成巨核系集落,并使每个集落中的细胞数增加。Meg-CSF 在血浆中的浓度与骨髓中巨核细胞,特别是成熟的巨核细胞数量成正变关系。Meg-CSF 也是一种低分子糖蛋白,分子量约 46 000,它与血小板生成素具有完全不同的免疫学性质。

血小板生成素也是存在于血浆中的一种糖蛋白,它的主要作用是保持血流中血小板数目的恒定,在实验引起的血小板减少时,血小板生成素增加,它刺激巨核细胞的 DNA 合成,因而增加血小板生成,曾经认为血小板生成素和红细胞生成素可能是同一物质,但经过比较,这两种因子不仅在生理功能上各异,而且在生化特性上也有区别;例如神经氨酸苷酶可以使红细胞生成素失活,但对血小板生成素却没有这种作用。根据去肾脏后的大鼠在造成血小板减少时,血小板生成素浓度不增加的事实,推测肾脏是产生血小板生成素的部位。但也有报道认为除肾脏外也可由肝脏产生血小板生成素。

第二章 妊娠期的血液学变化

妊娠期的多种生理变化对保证妊娠的顺利进行具有重要意义。其中,母体血液系统的变化是重要的组成部分,主要包括:血容量及其有形成分的变化、血流动力学变化、止血和纤溶功能变化等。这些变化可影响孕妇的所有器官和系统,特别是肾脏、肝脏、心血管和网状内皮系统,同时也影响到血液系统本身。引起这些变化的有关机制目前知道的还不多,但无疑是受激素的相应控制。

妊娠期的血液学变化在某种程度上对妊娠起保护作用。例如,血容量增加,能改善孕妇对低血压的适应能力、提高对产后失血的耐量;血粘度降低可减少外周循环阻力并减轻心脏负荷;血红蛋白和血浆蛋白含量增加可增加血液的携氧功能和缓冲能力。然而,如果孕妇的主要脏器原已患病(如风湿性心脏病等),或其代偿功能已存在问题,那么,这些血液学变化也可能产生有害影响,临床上需加注意。

熟悉妊娠期血液学正常生理变化的目的还在于了解其反面(病理性变化)。例如,血液稀释的反面是血液浓缩;血红蛋白总量增加的反面是铁贮备耗竭;凝血和纤溶系统变化的反面是易于导致病理性血高凝状态和弥散性血管内凝血。这些病理性变化与产科止血障碍的发生、发展和预后有密切的联系。预防这些病理变化的发生或发展,是防止止血障碍发生或在发生后改善其预后的重要关键。如果我们能解决好妊娠期的缺铁性贫血、临产时的血浓缩和血高凝状态问题,并兼顾到对心血管循环系统及其他主要脏器功能的保护,那么,就有可能使妊娠和分娩更为安全,也才能使医务人员更深刻的认识到:“从现代产科学观点来看,忽略上述问题将容易造成产科出血性疾病和难以预料的危险!”

第一节 生理性血液稀释

妊娠期母体的血浆容量和血细胞总量都增加,但血浆容量的增加大于血细胞(主要是红细胞)总量的增加,故血液的总容量增加并产生一定程度的血液稀释。

【正常妊娠期的血容量和血细胞的变化】

一、血浆容量

在妊娠第6周后,血浆容量即开始上升,至第20周时比非孕时高20%,以后迅速上升,至第34周时已达到高峰,比非孕者高40%左右,此后上升的速度减慢。有些观察家过去观察到在妊娠足月前,血浆容量稍降低;曾经有人对此提出疑问。Chesley(1971)研究提出,血浆蛋白容量在足月前显著下降是人为的误差,造成的原因是由于孕妇在仰卧时子宫压迫血管使下肢的血液被阻断,如孕妇侧卧时,以上的误差可避免。在胎盘娩出时血浆容量暂时增