



103741

# 心 脑 血 管 急 症

XINNAO XUEGUAN JIZHENG

(第二版)

主 编 贺宪武

副主编 谭梅尊 罗忠强

ISBN 7-80020-691-2



9 787800 206917 >

人 民 军 医 出 版 社

北 京

(京)新登字 128 号

内 容 提 要

本书在第一版的基础上,结合作者的临床经验、研究成果和最新文献资料修订而成。全书共3篇43章。第一篇总论,介绍心脑血管疾病常用及最新诊疗技术;第二篇为心血管急症,介绍重度心律失常、急性心肌梗死、心力衰竭、心源性休克、肺心病、心肌及心内膜疾病、心脏猝死、心脏创伤及心肺脑复苏等;第三篇为脑血管急症,包括脑血管意外、高血压脑病、脑血管疾病常见症状及并发症等。其中新增加的磁共振成像、数字减影影像、射频消融治疗心律失常、植入型自动复律除颤术、经皮冠状动脉腔内成形术等,均为近年来发展的最新诊疗技术。从临床实用出发,各急症简要介绍其病因、病理、发病机制、诊断和处理等。本书内容丰富、新颖,适于内科、急诊科医师及医学院校师生参考。

2091/08  
14

责任编辑 靳纯桥 黄树兵

图书在版编目(CIP)数据

心脑血管急症/贺宪武主编. —2版. —北京:人民军医出版社,1997.2  
ISBN 7-80020-691-2

I. 心… II. 贺… III. ①血管疾病:急性病-诊疗②心脏  
血管疾病:急性病-诊疗③脑血管疾病:急性病-诊疗 IV. R543  
中国版本图书馆CIP数据核字(96)第12932号

人民军医出版社出版  
(北京复兴路22号甲3号)  
(邮政编码:100842 电话:68222916)  
北京国马印刷厂印刷  
新华书店总店北京发行所发行

\*

开本:787×1092 mm 1/16·印张:27.25·字数:671千字  
1997年2月第2版 1997年2月(北京)第1次印刷  
印数:1~5000 定价:53.00元  
ISBN 7-80020-691-2/R·622

〔科技新书目:400—054⑨〕

(购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换)

## 编 著 者 名 单

(以章节先后为序)

|     |                |
|-----|----------------|
| 贺宪武 | 沈阳军区总医院        |
| 刘永祥 | 沈阳军区总医院        |
| 刘振春 | 沈阳军区总医院        |
| 陈 新 | 沈阳军区总医院        |
| 冯 亮 | 南京军区南京总医院      |
| 江正辉 | 第三军医大学西南医院     |
| 陶寿淇 | 中国医学科学院心血管病研究所 |
| 林泽愚 | 沈阳军区总医院北陵医院    |
| 姬子卿 | 沈阳军区总医院        |
| 陈灏珠 | 上海医科大学         |
| 张玉威 | 沈阳军区总医院        |
| 袁世文 | 瑞典隆德大学大学医院     |
| 贺威琼 | 解放军第二〇二医院      |
| 李兰荪 | 第四军医大学西京医院     |
| 韩雅玲 | 沈阳军区总医院        |
| 刘际清 | 沈阳军区总医院        |
| 顾复生 | 北京友谊医院         |
| 钱武扬 | 沈阳军区总医院        |
| 罗忠强 | 沈阳军区总医院        |
| 蒋荫青 | 解放军第二〇二医院      |
| 费诚镗 | 沈阳军区总医院        |
| 汪曾炜 | 沈阳军区总医院        |
| 王耀山 | 沈阳军区总医院        |
| 胡瑞琅 | 沈阳军区总医院        |
| 谭梅尊 | 沈阳军区总医院        |
| 宰春和 | 第二军医大学长征医院     |
| 赵忠新 | 第二军医大学长征医院     |
| 谭铭勋 | 北京协和医院         |
| 陈健群 | 解放军第二〇三医院      |

## 编 审 组

贺宪武 钱武扬 王耀山 谭梅尊 罗忠强

# 再 版 前 言

《心脑血管急症》自 1987 年初版以来，受到了读者的欢迎，但随着医学科技的进展，初版内容已跟不上形势发展和读者的需要。为此，我们在沈阳军区后勤部卫生部领导的关心和支持下，邀请北京、上海、南京、西安、重庆、沈阳等地的专家教授，对本书进行了修订再版。

本版重点介绍了在常见心脑血管急症诊治过程中，经常遇到的具有共性的一些主要问题。重写或新添了心脑血管疾病的最新诊疗技术，如磁共振影像、数字减影影像、射频消融治疗心律失常、植入型自动复律除颤术、经皮冠状动脉腔内成形术等。以介绍临床实用知识为主，结合需要适当介绍有关基础理论知识和专题新进展。

在本书的修订过程中，各位专家教授本着甘为人梯的精神，废寝忘食、呕心沥血，为本书再版修订工作顺利完成付出了辛苦劳动。修订工作还得到了各作者单位的大力支持。在此，一并表示深深的谢意。

限于我们的学识和经验，本书修订再版后可能仍有不少谬误或不足之处，请读者不吝指正。

贺宪武

1995 年 10 月

## 目 录

## 第一篇 总 论

## 第一章 止血、凝血异常与心脑血管急症

- ..... 刘永祥 ( 3 )
- 第一节 止血和凝血机制 ..... ( 3 )
- 第二节 抗凝系统 ..... ( 5 )
- 第三节 纤溶系统 ..... ( 7 )
- 第四节 止血、凝血异常与心脑血管急症  
..... ( 10 )
- 第五节 血栓形成前及临床上对血栓病的  
检测方法 ..... ( 12 )
- 第六节 常用抗凝技术及药物 ..... ( 15 )

## 第二章 脑血管急症的 CT 检查和诊断

..... 刘振春 ( 22 )

## 第三章 数字减影血管造影在心脑血管病中

- 的临床应用... 陈 新 刘振春 ( 27 )
- 第一节 DSA 对常见脑血管病的诊断 ... ( 27 )
- 第二节 DSA 诊断心脏和大血管疾病 ... ( 31 )

## 第四章 心脑血管急症为主的磁共振成像

- ..... 冯 亮 ( 34 )
- 第一节 心脏疾病 ..... ( 34 )
- 第二节 血管系统疾病 ..... ( 39 )
- 第三节 脑血管疾病 ..... ( 43 )

## 第五章 心血管病与水、电解质及酸碱紊乱

- ..... 江正辉 ( 48 )
- 第一节 血钾对心血管的影响 ..... ( 49 )
- 第二节 血钙对心血管的影响 ..... ( 54 )
- 第三节 血镁对心血管的影响 ..... ( 55 )
- 第四节 电解质代谢与充血性心力衰竭  
..... ( 58 )
- 第五节 酸碱失衡与心脏疾病 ..... ( 61 )

## 第六章 心血管病的流行病学及人群防治

- ..... 陶寿淇 ( 65 )
- 第一节 我国心血管发病特点与预防措施  
..... ( 65 )
- 第二节 高血压、脑卒中与冠心病的危险  
因素 ..... ( 68 )

## 第七章 心血管与脑血管病间的相互关系

- ..... 林泽愚 姬子卿 ( 72 )
- 第一节 中枢神经系统与心血管功能的关  
系 ..... ( 72 )
- 第二节 中枢神经系统疾病与心血管病的  
关系 ..... ( 74 )

## 第二篇 心血管急症

## 第八章 心脏听诊..... 陈灏珠 ( 79 )

- 第一节 心音的异常变化 ..... ( 79 )
- 第二节 异常心音 ( 额外音 ) ..... ( 82 )
- 第三节 心血管杂音 ..... ( 85 )
- 第四节 动态听诊 ..... ( 95 )
- 第五节 心律失常 ..... ( 97 )

## 第九章 心脏监护..... 林泽愚 ( 100 )

## 第十章 心电生理与心律失常机制

- ..... 林泽愚 ( 105 )
- 第一节 心电生理 ..... ( 105 )
- 第二节 心律失常机制 ..... ( 111 )

## 第十一章 抗心律失常药物的应用

- ..... 陈灏珠 ( 119 )
- 第一节 心律失常的药物治疗 ..... ( 119 )
- 第二节 治疗异位性心律失常的药物 ... ( 121 )
- 第三节 治疗缓慢心律失常的药物 ..... ( 135 )
- 第四节 常用抗心律失常药物的选用 ... ( 136 )
- 第五节 抗心律失常药物的致心律失常作  
用 ..... ( 138 )

## 第十二章 心脏电复律 ( 除颤 ) 术

..... 林泽愚 张玉威 ( 141 )

## 第十三章 人工心脏起搏技术与临床应用

..... 张玉威 林泽愚 ( 146 )

## 第十四章 体内植入型自动转律除颤器及

|                            |                              |
|----------------------------|------------------------------|
| 其临床应用·····袁世文 (156)        | 第二十章 心力衰竭·····钱武扬 (217)      |
| 第十五章 导管射频消融术治疗心律失常         | 第一节 心力衰竭的病理生理学·····(217)     |
| ·····张玉威 (160)             | 第二节 心力衰竭的诊断与治疗·····(221)     |
| 第一节 概述·····(160)           | 第二十一章 心源性休克·····罗忠强 (229)    |
| 第二节 射频电流消融房室结折返性心动         | 第二十二章 主动脉内气囊反搏及其他循环          |
| 过速·····(162)               | 辅助装置·····钱武扬 (237)           |
| 第三节 射频消融预激综合征旁道·····(164)  | 第二十三章 肺栓塞、肺梗死和急性肺心病          |
| 第四节 射频消融室性心动过速·····(169)   | ·····罗忠强 (245)               |
| 第五节 射频消融快速房性心律失常           | 第二十四章 亚急性肺心病·····贺宪武 (252)   |
| ·····(171)                 | 第二十五章 急性心包炎与心脏压塞             |
| 第六节 射频消融并发症及其预防·····(172)  | ·····蒋荫青 (258)               |
| 第十六章 心绞痛·····贺威琼 李兰荪 (176) | 第二十六章 病毒性心肌炎·····蒋荫青 (264)   |
| 第一节 心绞痛的病理基础及临床表现          | 第二十七章 围产期心肌病·····贺宪武 (269)   |
| ·····(176)                 | 第二十八章 感染性心内膜炎·····贺宪武 (274)  |
| 第二节 心绞痛的诊断·····(179)       | 第一节 病原菌和病理·····(274)         |
| 第三节 心绞痛的治疗及预后·····(180)    | 第二节 临床表现和治疗·····(277)        |
| 第十七章 经皮冠状动脉腔内成形术           | 第二十九章 主动脉夹层的诊断和治疗            |
| ·····韩雅玲 (186)             | ·····顾复生 (282)               |
| 第十八章 急性心肌梗死·····刘际清 (194)  | 第三十章 心性猝死·····贺宪武 (289)      |
| 第一节 急性心肌梗死的发病机理和临床         | 第三十一章 心肺脑复苏·····贺宪武 (297)    |
| 表现·····(194)               | 第三十二章 心脏创伤·····费诚镒 汪曾炜 (305) |
| 第二节 急性心肌梗死的诊断·····(197)    | 第三十三章 心脏钝性挫伤的临床诊断与处          |
| 第三节 急性心肌梗死的治疗·····(200)    | 理·····贺宪武 (310)              |
| 第十九章 血清酶学诊断急性心肌梗死的         | 第三十四章 先天性心脏病急症的诊断与处          |
| 临床意义·····顾复生 (207)         | 理·····钱武扬 (315)              |

### 第三篇 脑血管急症

|                        |                              |
|------------------------|------------------------------|
| 第三十五章 脑血管的解剖生理及病变时     | ·····宰春和 赵忠新 (379)           |
| 的临床表现·····王耀山 (321)    | 第四节 蛛网膜下腔出血·····王耀山 (385)    |
| 第三十六章 神经内科急症的常见脑症状     | 第三十八章 脑梗死·····(390)          |
| 及综合征·····(329)         | 第一节 脑血栓形成·····胡瑞琅 (390)      |
| 第一节 昏迷·····胡瑞琅 (329)   | 第二节 脑栓塞·····谭梅尊 (401)        |
| 第二节 急性头痛·····谭梅尊 (340) | 第三十九章 短暂性脑缺血发作·····姬子卿 (405) |
| 第三节 颅内高压·····谭梅尊 (346) | 第四十章 高血压脑病·····谭梅尊 (412)     |
| 第四节 晕厥·····胡瑞琅 (353)   | 第四十一章 脑中风并发上消化道出血            |
| 第五节 癫痫·····谭梅尊 (361)   | ·····陈健群 (418)               |
| 第三十七章 颅内出血·····(369)   | 第四十二章 脑血管病伴发的精神障碍            |
| 第一节 脑出血·····王耀山 (369)  | ·····谭梅尊 (422)               |
| 第二节 颅内血肿·····姬子卿 (375) | 第四十三章 颅内静脉和静脉窦血栓形成           |
| 第三节 自发性脑出血的预后          | ·····谭铭勋 (427)               |

# 第一篇 总论

最近半个世纪以来,全球大多数地区居民平均寿命呈逐渐增长趋势,常见传染病、结核病发病率和死亡率明显下降,有关心脑血管病发病率和死亡率有逐年上升趋势。目前,我国大部分城乡人群心脑血管病在人口死亡原因构成中,几乎居首位。其中大多数死于心脑血管急症。这种情况可能一方面归因于当今社会生活工作发病因素和疾病分布改变的自然结果;另方面是医院只重视和提高心脑血管病的诊疗而忽略了基层人群心脑血管病防治和其急症就地抢救工作的开展。心脑血管疾病间有着不可分割的内在联系,两者病理基础和发病因素是密切相关的。据统计,脑中风由心脏病引起者为28%,脑中风常并发一系列心律失常;心血管病或心律失常并发心源性栓塞性脑中风等。故心脑血管病及其急症的人群防治、基础研究和临床诊疗,必需有关专业紧密结合,高度协作。

我国近30年来卫生统计资料指出,心血管病和脑血管病在死亡原因中所占比率分别由6.6%和5.5%升至22.7%和21.1%。两者合计说明,心脑血管病已成为首要死因。在这期间,心脏病死亡率从47/10万升至125/10万,脑血管病从39/10万升至116/10万,均增高约3倍。最近(1993)《中国脑血管病流行病学研究》指出,我国脑血管急症或脑中风发病率是109.74/10万,患病率是245.58/10万,死亡率是77.16/10万。文献报道,世界上脑中风的发病率平均为200/10万左右,患病率为500~600/10万,死亡率

为100/10万左右。我国调查结果比世界平均水平稍低,比低死亡水平(50/10万左右)的国家,如菲律宾、墨西哥、波兰等国要高。据此,我国脑中风的危害程度在国际上属中等水平。我国脑中风的发病率,患病率和死亡率,根据年龄和性别分布调查结果,一般是随年龄的增长而增高,男性高于女性;在地理分布上,脑中风发病率以东北地区较高(172.68/10万),华南、西南地区较低;地区分布调查,死亡率也有类似结果。

本书心血管急症篇重点介绍常见心血管急症,包括心脏监护,心律失常,心绞痛,急性心肌梗死和心性猝死等的诊断与治疗。以期能在急诊室或就地抢救的医疗条件下,及时处理好主要危急病症和预防其反复发作、发展或出现严重并发症。脑血管急症(又名脑中风、脑卒中或脑血管意外)主要介绍:脑出血,蛛网膜下腔出血,脑栓塞,脑梗死,短暂性脑缺血发作等。有关常见临床综合病征,如昏迷、头痛、高颅压、晕厥、癫痫等也分别专题介绍。

心脑血管急症的特点是随时随地都可急性发病。在事先没有充分准备情况下,在处理此急症时,除要有较全面的急症理论知识和实践经验外,更应当机立断,狠抓主要矛盾,迅速有效地争取早期诊断和紧急有效处理;既要集中人力、物力抢救好危及生命的主要病症,又要积极预防其发展至更严重病情;既要及时作好急诊的组织领导工作,又要对复杂危重急症及时搞好有关专科会诊协

作工作。心脑血管急症常继发地累及多个其它脏器，伴有内环境紊乱，如水及电解质不平衡，酸碱失调及血液或内分泌紊乱等，故

其紧急诊疗应兼顾这些致命或影响急救疗效的并发症。

(贺宪武)

# 第一章 止血、凝血异常与 心脑血管急症

正常人体内具备完善的凝血机制和抗凝血机制。它是一对矛盾的对立统一体，在正常情况下保持着动态平衡。如凝血亢进或纤维蛋白溶解（以下简称纤溶）减弱，将出现

高凝状态，易导致血栓形成；如凝血机制障碍或纤溶亢进，则会导致出血。老年人有凝血亢进的倾向，从而易发生血栓形成。

## 第一节 止血和凝血机制

### 一、止血机制

正常人体具有完善的止血功能。在整个止血过程中，血管壁、血小板及凝血机制三者起到密切配合作用。

#### （一）血管因素

血管壁的脆性、通透性与舒缩性和正常的止血功能有密切关系。

#### （二）血小板功能

血小板在出血和凝血过程中的作用很重要，当血管内皮受损时，几秒钟内血小板就附着在暴露的胶原纤维、基底膜上，粘附的血小板在损伤组织与在血小板释放的ADP、TXA<sub>2</sub>作用下，促使大量血小板在损伤部位聚集，形成可逆的血小板血栓，发挥暂时的止血作用。血小板释放出内源性ADP，促使血小板进一步聚集外，并释放血小板第3因子（PF<sub>3</sub>），参与凝血活酶的形成，并加速凝血酶原转变为凝血酶，凝血酶又进一步促使血小板聚集和释放，释放出血管活性物质，增强血管收缩。这时由纤维蛋白原所产生的纤维蛋白丝在血小板凝块周围形成纤维蛋白网，在血栓收缩素的作用下，纤维蛋白进一步收缩形成稳定的血凝块，达到持久性止血。

### 二、凝血机制

近20年来对凝血过程的研究已进入了分子水平，对凝血因子的结构有了更深入的了解。目前认为参加凝血的因子共14种，以罗马字母I至XIII排列，已取消VI因子加上前激肽释放酶（血管舒缓素原、PKK）及高分子量缓激肽原（HMWK）。其凝血因子的系列反应，目前仍公认瀑布学说，它是一系列的酶促反应。凝血反应的途径可分为内源凝血途径（intrinsic coagulation pathway）和外源凝血途径（extrinsic coagulation pathway）。

#### （一）内源性凝血途径

指参与凝血过程的全部凝血因子均存在血液中，不需其它组织的凝血因子参加的凝血过程。按反应特点分3个阶段。

1. 接触活化阶段 此阶段有4种凝血因子参加，即因子XII、XI、前激肽释放酶（PKK）和高分子量缓激肽原（HMWK）。在损伤的血管内膜暴露出的胶原纤维所带的负电荷触发下，致因子XII发生变构，活化成XII<sub>a</sub>，HMWK作为蛋白辅因子，可加速其激活速度，XII<sub>a</sub>继而使因子XI激活成XI<sub>a</sub>。同时，因子XII<sub>a</sub>又可激活PKK转变成激肽释放酶（KK），此反应亦有HMWK参与。KK对XII活化具有正反馈作用，能大大加速XII<sub>a</sub>的生

成，也间接加速 XI 的活化。

2. 磷脂胶粒反应阶段 活化的因子 XI<sub>a</sub> 生成后，相继发生因子 IX 和 X 的激活，直到凝血酶生成。这一系列连锁反应都在血小板磷脂胶粒表面上进行。此阶段有 7 种凝血因子参加 (XI<sub>a</sub>、IX、X、VIII、V、II 及 Ca<sup>2+</sup>)。在 Ca<sup>2+</sup> 的参与下，活化的因子 XI<sub>a</sub> 将因子 IX 激活成 IX<sub>a</sub>，IX<sub>a</sub> 可直接激活因子 X 成为 X<sub>a</sub>，但其速度很慢，而在 Ca<sup>2+</sup>、VIII<sub>a</sub> 和血小板脂蛋白存在下，它们共同形成复合物，则使因子 X 激活成 X<sub>a</sub> 的速度大大增加，X<sub>a</sub> 与 Ca<sup>2+</sup>、V<sub>a</sub>、磷脂形成复合物，称为凝血酶原激活物，激活凝血酶原 (II) 转变成凝血酶 (II<sub>a</sub>)。

3. 纤维蛋白凝胶生成阶段 此阶段指凝

胶状态的纤维蛋白原在凝血酶及因子 XIII<sub>a</sub> 的作用下，生成凝胶状态的纤维蛋白过程。这一过程共有 4 种凝血因子 (II<sub>a</sub>、I、Ca<sup>2+</sup> 及 XIII) 参加。凝血酶 (II<sub>a</sub>) 使纤维蛋白原变成纤维蛋白单体，纤维蛋白单体聚合而形成可溶性纤维蛋白多聚体 (非交联纤维蛋白)，因其借氢键相连，易解聚而不稳定，但在 XIII<sub>a</sub> 及 Ca<sup>2+</sup> 作用下，两条 γ 链间的合氨酰胺残基与赖氨酸残基的 ε 氨基相作用，形成分子内的共价键，通过这种交联使可溶性纤维蛋白多聚体变为稳定性纤维蛋白多聚体 (交联纤维蛋白)。

## (二) 外源性凝血途径

也分为三个阶段：即因子 X 的活化阶

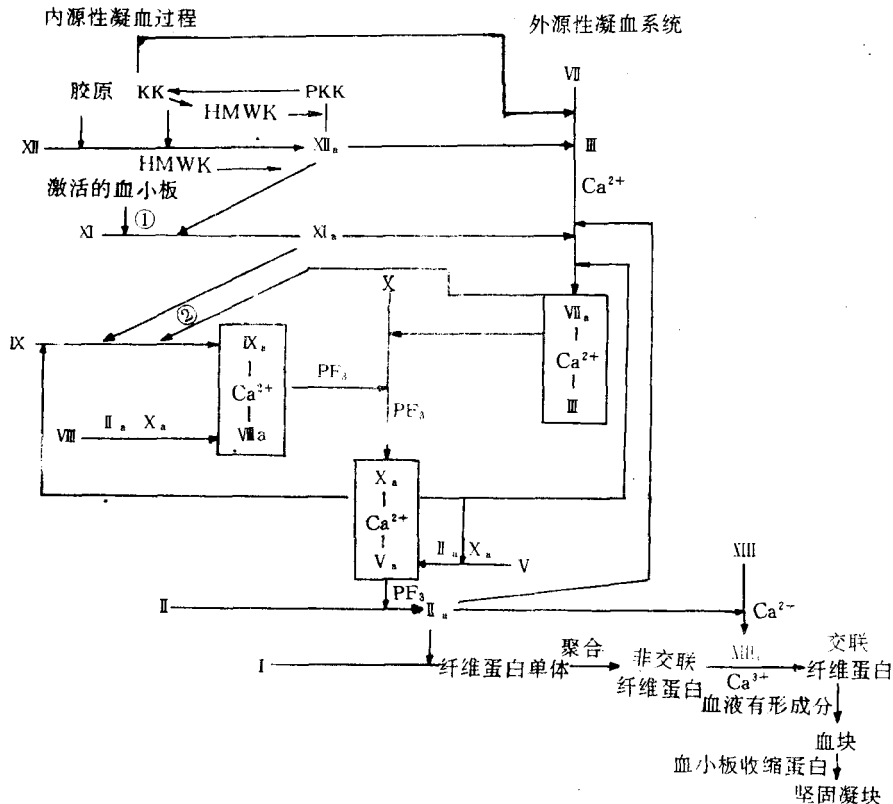


图 1-1 血液凝固过程

① 因子 XI 激活的血小板通路

② 因子 IX 激活旁路

KK——激肽释放酶

PKK——前激肽释放酶

HMWK——高分子量缓激肽原

段,因子 $\text{II}_a$ 的生成阶段和纤维蛋白凝胶形成阶段。因子X的活化阶段只需3种凝血因子( $\text{II}$ 、 $\text{VII}$ 及 $\text{Ca}^{2+}$ )参加。组织损伤时, $\text{II}$ 因子释放到血浆,激活因子 $\text{VII}$ ( $\text{VII}_a$ ),并与 $\text{VII}_a$ 和 $\text{Ca}^{2+}$ 结合形成复合物( $\text{VII}_a\text{-Ca}^{2+}\text{-II}$ ),此复合物可激活因子X变为 $\text{X}_a$ 。其它两个阶段与内凝途径相同。

内、外两条途径之间存在密切关系,两条途径在体内同时发生。“瀑布”学说认为,在激活凝血系统的两条途径中,内源性凝血途径占主要地位。因许多因子,如因子 $\text{XII}$ 、 $\text{PKK}$ 、 $\text{HMWK}$ 、 $\text{XI}$ 、 $\text{IX}$ 及 $\text{VIII}$ 等属此通路所专有。此通路某些因子缺乏,可有严重出血。而外源性凝血途径主要取决于组织因子,它仅在组织损伤时出现。但是,有研究发现,严重的因子 $\text{VII}$ 、 $\text{XI}$ 、 $\text{PKK}$ 、 $\text{HMWK}$ 缺乏并不造成严重的出血倾向,提示外源性凝血途径可能在凝血过程中起更重要的作用。组织因子

不仅存在于血管外各组织中,而且存在于血管壁的内皮细胞、成纤维细胞、血管平滑肌细胞、粒细胞、血小板及单核细胞中,故外源性凝血途径的激活不仅出现于组织损伤时,而且可出现于血管壁及血液有形成分的损伤时。另外,因子 $\text{IX}$ 可被 $\text{VII}_a\text{-Ca}^{2+}\text{-II}$ 复合物直接激活,从而部分代替了 $\text{XII}_a$ 。此通路称为因子 $\text{IX}$ 激活旁路。

两个途径的相互关系,不仅体现在外源性途径可激活内源性途径,反之,如因子 $\text{XII}_a$ 、 $\text{KK}$ 、 $\text{IX}_a$ 可使 $\text{VII}$ 激活成 $\text{VII}_a$ 。而且无论哪条途径激活的 $\text{X}_a$ ,都会正反馈激活 $\text{IX}$ 与 $\text{VII}$ 。在凝血过程中,一旦少量凝血酶形成,便很快产生凝血现象。这是因为凝血酶可正反馈激活 $\text{VIII}$ 、 $\text{V}$ 、 $\text{VII}$ 及引起血小板聚集、释放促凝物质。但大量凝血酶形成后,其又可通过多个环节限制凝血过程,如灭活 $\text{VII}_a$ 、 $\text{V}_a$ 等。血液凝固过程(见图1-1)。

## 第二节 抗凝系统

正常人生理性止血和凝血仅限于受损局部,这意味着体内存在着与凝血系统相对立的抗凝系统。假如抗凝系统减弱或缺乏,势必导致血栓倾向的发生。体内抗凝机制大致可分为两个方面:细胞抗凝机制和体液抗凝机制。

### 一、细胞抗凝机制

是指单核巨噬系统对激活的凝血因子、组织因子、凝血酶原复合物及可溶性纤维蛋白单体的吞噬、清除作用。

### 二、体液抗凝机制

体液抗凝机制与细胞抗凝机制相比,具有快速高效的特点。体液抗凝机制主要包括丝氨酸蛋白酶抑制物、激活的辅因子抑制物与外源性途径抑制物三大类。

#### (一) 丝氨酸蛋白酶抑制物

它们对激活的凝血因子具有灭活作用。比较重要的有以下几种:

1. 抗凝血酶 $\text{III}$ (antithrombin $\text{III}$ ,  $\text{AT-III}$ ) 系一单链糖蛋白,分子量约5857541.8u(58kD)由肝细胞与血管内皮细胞分泌。主要灭活 $\text{X}_a$ 与凝血酶,约占血浆中凝血酶抑制活性的50%~67%左右。此外, $\text{AT-III}$ 尚可使 $\text{XI}_a$ 、 $\text{IX}_a$ 、 $\text{KK}$ 、 $\text{XII}_a$ 灭活。作用相对较小。其作用机制是靠近 $\text{AT-III}$ 羧基端的一个精氨酸残基与丝氨酸蛋白酶活性部位丝氨酸相结合,从而形成一个1:1等分子复合物。在肝素存在的条件下, $\text{AT-III}$ 灭活丝氨酸蛋白酶的速度大约增加2000倍。 $\text{AT-III}$ 对凝血酶引起的血小板聚集也具有抑制作用。 $\text{AT-III}$ 减少是静脉血栓与肺梗死发生的常见原因之一,但与动脉血栓形成关系不大。

2.  $\alpha_1$ -抗胰蛋白酶( $\alpha_1$ -antitrypsin,  $\alpha_1\text{AT}$ ) 是一个单链糖蛋白,分子量

54565.5u (55kD) 体外实验证明它对凝血酶有缓慢灭活作用,但在体内对凝血酶的灭活并无重要意义。然而 $\alpha_1$ AT 对接触激活物因子 $XII_a$ 具有强大灭活作用,约负责灭活70%,而AT-III、 $C_i$ 抑制物与 $\alpha_2$ -抗纤溶酶共同负责30%左右。 $\alpha_1$ -AT对纤溶酶也具有抑制作用。

3.  $\alpha_2$ -抗纤溶酶 ( $\alpha_2$ -antiplasmin,  $\alpha_2$ AP) 是肝脏分泌的一个单链糖蛋白,分子量69447u (70kD)  $\alpha_2$ AP与纤溶酶结合形成等分子复合物,从而灭活纤溶酶。所以,它是纤溶酶的主要抑制物。 $\alpha_2$ AP减少主要引起纤溶亢进,因而基本表现为出血倾向。

4.  $\alpha_2$ -巨球蛋白 ( $\alpha_2$ -macroglobin,  $\alpha_2$ -MG) 是一个大分子糖蛋白,分子量为719272.5u (725kD) 它是一个二聚体。主要由肝脏产生,淋巴细胞也可能产生。 $\alpha_2$ -MG是一种广谱的蛋白酶抑制剂,其作用机制也是与丝氨酸蛋白酶结合成复合物,但这种结合与AT-III不同,它并未封闭蛋白酶活性基因。因此,在某些条件下, $\alpha_2$ -MG蛋白酶复合物中的酶活性又可能复活。在凝血系统中, $\alpha_2$ -MG对凝血酶与激肽释放酶也有明显抑制作用。新近证明在血浆全部抗KK活性中, $\alpha_2$ -MG的作用约占35%~50%,因此,可认为 $\alpha_2$ -MG是血浆中重要的生理性激肽释放酶抑制物。实验证明 $\alpha_2$ -MG在血浆全抗凝血酶活性中约占25%。

5.  $C_i$ 抑制物 ( $C_i$ -inhibitor,  $C_i$ -Inh) 是一个单链血浆糖蛋白,分子量104170.5u (105kD)。 $C_i$ -Inh不仅能抑制 $C_i$ 及其碎片 $C_{ib}$ 和 $C_{ir}$ ,而且能抑制激肽释放酶, $\alpha$ - $XII_a$ 、 $\beta$ - $XII_a$ 、因子 $XI_a$ 与纤溶酶。据报道, $C_i$ -Inh负责50%激肽释放酶与70%以上 $\beta$ - $XII_a$ 的灭活。其作用机理也是与丝氨酸蛋白酶活性中心丝氨酸残基结合,通过形成1:1等分子复合物而使蛋白酶灭活。

6. 肝素辅因子II (heparin cofactor II, HC II) 也是一单链糖蛋白,分子量

650817.6u (656kD),可能主要由肝脏产生。它与AT-III在结构上具有一定程度相似性。其羧基端也是凝血酶结合的部位,与凝血酶结合形成等分子1:1复合物,从而灭活凝血酶。同位素实验表明,约1/3凝血酶是由HC II负责灭活。在无肝素时,HC II与AT-III缓慢灭活凝血酶的速度是相近的。在较大量肝素条件下(>5U/ml),HC II抗凝血酶速度可加速1000倍,与AT-III不同,HC II对其它激活的凝血因子几乎无灭活作用。

7. 肝素 是一种酸性粘多糖,在体内由肥大细胞产生。其抗凝机理包括直接与间接作用两方面。

(1) 直接抗凝作用:在缺乏AT-III条件下,肝素本身对因子 $X_a$ 具有较弱的直接抑制作用。即使是AT-III存在时,肝素这种直接作用几乎很小。

(2) 间接抗凝作用:肝素与AT-III,导致AT-III空间结构型发生变化,使AT-III反应中心暴露,此反应中心与丝氨酸蛋白酶的活性部位结合,形成等分子1:1复合物,从而使丝氨酸蛋白酶失活。肝素激活HC II,被激活的HC II能特异性地与凝血酶结合形成1:1等分子复合物,从而使凝血酶失活。肝素还能增强激活的蛋白质C抑制物的活性。激活的蛋白质C抑制物不仅能灭活激活的蛋白质C,而且能抑制凝血酶与 $X_a$ 的活性。此外,新近发现肝素可以刺激血管内皮细胞分泌外源性凝血途径抑制物。

## (二) 凝血辅因子抑制物

凝血过程本身是一系列酶促连锁反应,丝氨酸蛋白酶是酶促连锁的主链,限速因素是凝血辅因子。抗凝系统除丝氨酸蛋白酶抑制物外,辅因子抑制物也十分重要。凝血辅因子有三个:高分子激肽原、因子VIII与V。关于高分子激肽原的抑制物,目前尚不清楚。针对因子V与VIII的抑制物主要是蛋白质C系统,其系统包括蛋白质。

## (三) 凝血酶调制蛋白、蛋白质S与激活

### 的蛋白质 C 抑制物

1. 蛋白质 C (protein C, PC) 是由肝脏合成的维生素 K 依赖因子。PC 本身是酶原。它的激活剂是凝血酶。在体内凝血酶首先与血管内皮上的凝血酶调制蛋白结合形成 1:1 等分子复合物, 在  $\text{Ca}^{2+}$  存在时, 这种复合物迅速使 PC 激活成为 APC。APC 具有显著的抗血栓功能: ①灭活凝血辅因子 V 与 VIII; ②阻碍因子 X<sub>a</sub> 与血小板结合, 而使 X<sub>a</sub> 对凝血酶原激活作用大大减弱; ③促进纤维蛋白溶解, 主要与它能刺激纤溶酶原活化素释放有关。

2. 蛋白质 S (protein S, PS) 也是肝脏合成的维生素 K 依赖因子。实验证明, 在 PS 缺乏的血浆中, APC 抗凝活性大为降低, 向此种血浆中加入 PS、APC, 抗凝活性又行恢复。PS 本身对因子 V<sub>a</sub> 与 VIII<sub>a</sub> 并无灭活作用, 可将 PS 视为 APC 的辅因子。PS 通过与 APC 形成 1:1 等分子复合物后, 可使 APC 与磷脂颗粒表面结合的亲和力增大 10 倍, 因而使 APC 与因子 V<sub>a</sub> 和 VIII<sub>a</sub> 的灭活速率大增。此外, PS 还具有抗补体作用。其能与 C<sub>4</sub>b 结合从而阻断对 C<sub>3</sub> 的激活作用。PS-C<sub>4</sub>b 结合蛋白复合物形成, 对于 PS 抗凝作用本身具有调节作用。当 C<sub>4</sub>b 结合蛋白增多时, PC 系统抗凝活性减弱, 此时易发生血栓形成。

3. 激活的蛋白质 C 抑制物 (activated protein C inhibitor, APCI) 系一单链蛋白

质。APCI 对 APC 灭活因子 V<sub>a</sub> 与 VIII<sub>a</sub> 的活性具有显著抑制作用。实验证明, APCI 灭活的过程, 首先是 APC 使 APCI 裂解一个小肽, 其后 APCI 通过共价链与 APC 通过 1:1 结合形成等分子复合物, 从而灭活 APC。

以上可知, 蛋白质 C 系统可以大致概括如下, 见图 1-2。

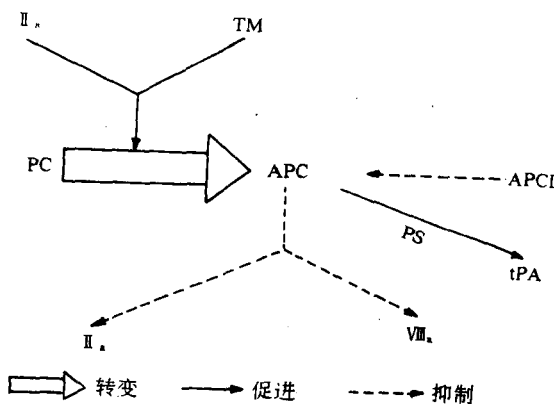


图 1-2 蛋白 C 系统

#### (四) 外源性凝血途径抑制物 (extrinsic pathway inhibitor, EPI)

是最近才发现的, 它存在于血浆脂蛋白中, 是一种能明显抑制 VII<sub>a</sub>-III 复合物的生理性抗凝物。其抑制机理可能是: 首先 EPI 与因子 X<sub>a</sub> 活性部位结合, 而后在  $\text{Ca}^{2+}$  存在条件下, EPI-X<sub>a</sub> 与 VII<sub>a</sub>-III 形成复合物, 从而抑制 VII<sub>a</sub>-III 活性。肝细胞、血管内皮细胞、单核细胞等均可分泌 EPI。

## 第三节 纤溶系统

纤溶系统指血浆素原转变成有纤溶活性的纤溶酶和作用于纤维蛋白(原)过程中有关的作用物、底物、激活物和抑制物。纤溶过程是一系列蛋白酶催化的连锁反应, 可分为三期: 第一期, 前活化素在激酶作用下转变为活化素; 第二期, 纤溶酶原在活化素激活下转变为纤溶酶; 第三期, 纤溶酶水解纤维蛋白(原)及其他蛋白质(如因子 V、VIII、

IX、XIII 等)。在体内, 纤溶与凝血、激肽及补体系统之间构成极其复杂而密切的内在联系。纤溶系统的主要成分及其功能如下。

#### 一、纤溶酶原 (plasminogen, PG)

是一种分子量为 91 273.2u (92kD) 糖蛋白。目前认为主要由肝脏合成。可被内源性的纤溶酶原激活物 (PA) 及外源性组织纤溶

酶原激活物 (t-PA)、尿激酶及链激酶所激活。纤溶酶原结合在纤维蛋白 (原) 上, 形成纤溶酶原——纤维蛋白 (原) 复合物, 在纤溶酶原激活物 (活化素) 作用下, 激活为纤溶酶。

## 二、纤溶酶原激活物 (plasminogen activator, PA)

纤溶酶原激活途径有两条: 内源性和外源性激活途径 (见图 1-3)。①内源性激活途

径是与内源性凝血因子激活有关。在血液凝固的始动阶段, 活化的因子 XII (XII<sub>a</sub>) 及其断片促使纤溶酶原前激活物转变为 PA, 而 PKK 转为 KK 也依赖因子 XII<sub>a</sub> 的激活, 活化的激肽释放酶激活前尿激酶 (scu-PA) 形成高分子尿激酶 (tcu-PA), 从而使纤溶酶原转变为纤溶酶。高分子激肽原在接触激活反应中起着非酶性的辅因子作用。②外源性激活途径是指血液、血管内皮细胞及组织中的纤溶酶原激活物使 PG 转变为 PL。

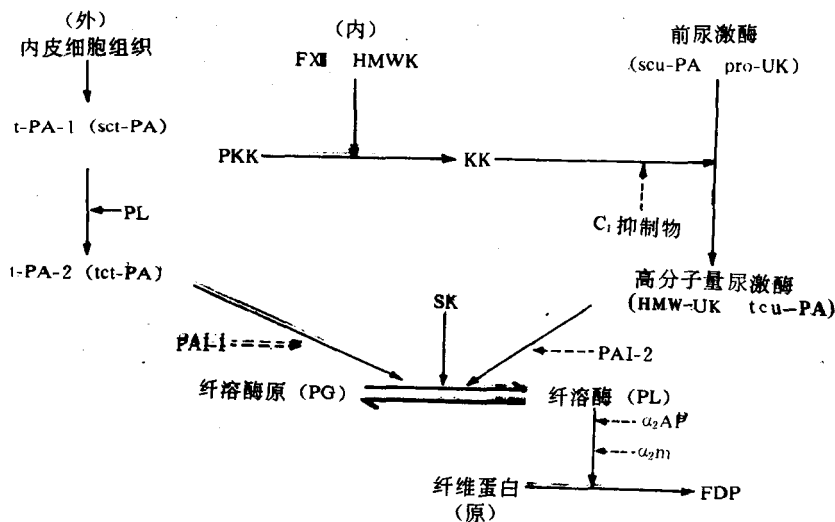


图 1-3 纤溶酶原激活途径

### (一) 组织型纤溶酶原激活物 (t-PA)

t-PA 是一种丝氨酸蛋白酶, 分子量 69447u (70kD) 左右。在纤溶酶的作用下裂解成双链 t-PA。单链和双链 t-PA 都具有将纤溶酶原水解为纤溶酶的活性。但游离状态的 t-PA 与纤溶酶原亲和力很低, 只有在 t-PA、纤溶酶原和纤维蛋白三者形成复合体后, t-PA 才能有效的将纤溶酶原水解为纤溶酶。

### (二) 尿激酶 (UK)

前尿激酶, 又名单链尿激酶 (scu-PA), 分子量 53573.4u (54kD)。在纤溶酶的作用下, 裂解成双链高分子量 UK, 或称 tcu-PA。未激活的 scu-PA 的酶的活力虽较低, 但与

纤维蛋白却有较高的亲和力, 本身无纤溶活性, 但在血块上受纤溶酶水解后生成 tcu-PA 而激活纤溶酶原发挥纤溶作用。

### (三) 蛋白质 C

除有抗凝作用外, 可与 PAI-1 形成复合物, 使 PAI-1 活性下降。据报道, 活化的 PC 可加速狗体内的血栓溶解, 使血浆纤溶酶原激活物水平升高。还有实验证明, PC 在体外可刺激血管内皮细胞和单个核细胞释放纤溶酶原激活物抑制其抑制物的释放。

此外, 在非生理条件下, 某些药物也可激活纤溶系统。链激酶 (SK) 是临床上广泛应用的外源性纤溶酶原激活物, 为一种分子量 46 628.7u (47kD) 非酶蛋白。SK 先与 PG

形成 1:1 结合,这种结合导致在纤溶酶原上形成一活性部位,从而催化纤溶酶原转变为纤溶酶。

### 三、纤溶酶 (plasmin PL)

纤溶酶是由重链和轻链组成的双链结构。在重链上存在着与 EACA、纤维蛋白、 $\alpha_2$ -抗纤溶酶等进行结合的赖氨酸结合部位,在轻链上有重要的活性基和与  $\alpha_2$ -抗纤溶酶结合的部位。纤溶酶对纤维蛋白原和纤维蛋白(尤其是后者)具有较强的亲和作用和水解活性。纤维蛋白原和纤维蛋白的裂解是一连续的分子降解过程。纤维蛋白原降解过程可分为三个阶段:第一阶段是纤维蛋白原的  $\alpha$  链被水解,而产生 X 片断,X 片断因带有纤维蛋白 A 肽和纤维蛋白 B 肽,而仍具有 85% 的凝血酶凝固活性。第二阶段是 X 片断裂解成 Y 和 D 片断。第三阶段是 Y 片断进一步裂解成终产物 D 片断。两者总称 FDP。前者除 D 片断外均残留纤维蛋白 A 肽和 B 肽。

### 四、纤溶酶抑制物

#### (一) 抗纤溶酶 (antiplasmin, AP)

血浆中抗纤溶酶主要有  $\alpha_2$ -AP,  $\alpha_2$ -MG,  $\alpha_1$ -AT。纤溶酶形成后,立即与  $\alpha_2$ -AP 结合,当大部分纤溶酶原被激活,使  $\alpha_2$ -AP 饱和之后,过多的纤溶酶才被  $\alpha_2$ -MG 灭活,而  $\alpha_1$ -AT,除非加入外源性纤溶酶,一般不与血浆中的纤溶酶发生作用。此外,血浆中尚有内- $\alpha_2$ -AT 及 C<sub>1</sub> 酯酶抑制物等。

$\alpha_2$ -AP 由肝脏合成,能抑制以丝氨酸为

活性中心的蛋白酶,如胰蛋白酶、胰凝乳蛋白酶、活化的凝血因子 X、XI、XII,以及纤溶和激肽系统的蛋白酶。其抑制机理,一方面能减少纤溶酶原在纤维蛋白上的结合,而抑制血凝块的溶解。另一方面,降低纤维蛋白对纤溶酶的敏感性。

#### (二) 纤溶酶原激活抑制剂 (plasminogen activator inhibitor, PAI)

可特异的抑制纤溶酶原激活物,激活纤溶酶原成为纤溶酶,在纤溶系统中起着重要的调节作用。目前发现,PAI 类型很多,但临床上意义较大的有两种:

1. PAI-1 其来源尚未定论,内皮细胞、肝细胞和血小板均能合成此抑制物。PAI-1 为单链糖蛋白,属丝氨酸蛋白酶抑制剂。活性状态的 PAI-1 可与 scf-PA、tct-PA 和 tcu-PA 以 1:1 结合使之失活,但不与 scu-PA 作用。

2. PAI-2 来源于胎盘和单核巨噬细胞等,亦为糖蛋白,抗原性和活性不同于 PAI-1,它对 PA 的抑制作用较 PAI-1 弱。正常血浆中无 PAI-2。但妊娠早期开始出现 PAI-2,随着孕期而增高,产后迅速减少或消失,这可能与妊娠高凝状态有关。

### 五、纤维蛋白(原)降解产物

(fibrin/fibrinogen degradation products, FDP)

#### (一) 纤维蛋白原降解产物

前已叙述其降解过程,不再详述。其纤维蛋白原降解产物主要特性见表 1-1。

表 1-1 纤维蛋白原降解产物主要特征

| 片断 | 片断出现时期 | 分子量(万) | 主要生物活性                      | 凝血酶凝固  |
|----|--------|--------|-----------------------------|--------|
| X  | 早期     | 24~28  | 抑制纤维蛋白单体聚合抗凝血酶<br>抑制血小板粘附聚集 | 部分缓慢凝固 |
| Y  | 中期     | 13~16  | 同上                          | 不凝     |
| D  | 晚期     | 8~10   | 抑制纤维蛋白单体聚合<br>抑制血小板粘附聚集     | 不凝     |
| E  | 晚期     | 3~3.5  | 同 X 片断                      | 不凝     |

### (二) 非交联纤维蛋白降解产物

在纤溶酶作用下,产生的降解产物为X、Y、D及E片断,这些产物除不含纤维蛋白A肽和B肽外,其生物特性与纤维蛋白原的降解产物基本相同。

### (三) 交联纤维蛋白降解产物

循环中交联纤维蛋白降解产物发生两种情况:一是由完全交联的血栓溶解所致;一是由凝血酶、因子XIII和纤溶酶同时作用引起。

纤溶酶降解交联纤维蛋白对于不同阶段

放出的降解产物也不同,其产物包括六种成分(见表1-2)。这些成分均可用SDS-PAGE电泳测出,目前对表中前四种成分比较肯定,并且证明,2~4种成分的继续降解可产生成分1-DD-E复合物。DD-E复合物被认为是交联纤维蛋白降解的晚期产物,也是交联纤维蛋白降解的主要和独特的标志。DD-E复合物具有抗纤溶的能力。这种作用是由于交联可使高度不稳定的纤维蛋白 $\alpha$ -链羧基端变得不易被降解。

表 1-2 纤溶酶对不同底物作用特征

| 底物         | 产生的片断类型     | 多肽链对纤溶酶敏感性的次序                             |
|------------|-------------|-------------------------------------------|
| 纤维蛋白原      | X、Y、D、E     | $A_{\alpha}-B_{\beta} \rightarrow \gamma$ |
| 非交联纤维蛋白    | X、Y、D、E     | $\alpha-\beta \rightarrow \gamma$         |
| 部分交联纤维蛋白*  | DD-E, DD, E | $\beta$ 或 $\gamma \rightarrow \alpha$     |
| 完全交联纤维蛋白** | DD-E, DD, E |                                           |

\* 仅 $\gamma$ 链交联, \*\* $\gamma$ 、 $\alpha$ 链均交联

## 第四节 止血、血凝异常与心脑血管急症

### 一、血小板花生四烯酸和动脉粥样硬化与冠心病的关系

花生四烯酸(AA)是血小板中的脂肪。胶原和凝血酶等凝血物质作用于血小板时便激活磷酸酶,使花生四烯酸从血小板膜的磷脂游离出来。花生四烯酸由于环氧化酶的作用变成前列腺素 $G_2$ ( $PG_2$ )和 $H_2$ ( $PH_2$ ),随后血小板由于血栓素合成酶的作用,变成血栓素 $A_2$ ( $TXA_2$ )。TXA<sub>2</sub>具有很强的血小板凝集作用,同时又具有血管收缩作用,从而可使内皮细胞中的收缩蛋白发生收缩,使细胞间隙扩大,加剧血管内皮细胞的损伤。动脉粥样硬化病变最基本的病理变化是血管内皮下平滑肌细胞的移行和增殖,并分泌强力

纤维、胶原纤维和基质。在动脉硬化早期,血小板可刺激平滑肌细胞从中层向内膜移行并在内膜下增殖,这种促平滑肌细胞增殖的因子,是由血小板 $\alpha$ 颗粒释放的,称促平滑肌细胞有丝分裂因子。由血小板 $\alpha$ 颗粒释放的花生四烯酸可以产生17碳羟酸和丙二醛,丙二醛可改变低密度脂蛋白的结构和性质,后者不能被巨噬细胞表面上的低密度脂蛋白受体识别,而只能被表面膜上“清道夫”受体识别,并摄入细胞内,这样,细胞内胆固醇脂越来越多,最终变成细胞,加重动脉的粥样变;由于血小板在损伤的血管部位上粘附,使血小板聚集,释放并形成半衰期很短的TXA<sub>2</sub>,这里一种很强的促血栓形成的物质,还可促进冠状动脉痉挛的发生。