

XUE SHUAN BING DE JI CHU YU LIN CHUANG
血栓病的基础与临床

主编

王慕一

洪飞

孙桂芝

辽宁科学技术出版社

血栓病的基础与临床

王慕一 洪 飞 孙桂芝 主编

辽宁科学技术出版社
· 沈 阳 ·

主 编 王慕一 洪 飞 孙桂芝

副主编 邵惠心 韩成洲 相桂清 宋耀卿 杨玉华 胡 静 郑长虹

编 委 (按姓氏笔划为序)

马 进 王 虹 王宝胜 王慕一 孙 艺 孙桂芝 关文利
刘 力 刘云鹏 刘淑杰 任卫东 任 克 任 艳 闫艾慧
伊广旭 陈 彤 陈淑兰 何 秋 邵惠心 宋耀卿 杨玉华
吴振华 郑长虹 相桂清 洪 飞 胡 静 徐映红 黄玉华
程五申 韩成洲 韩建礼 曾繁昌 赫英敏 裴 媛

图书在版编目(CIP)数据

血栓病的基础与临床/王慕一等主编. —沈阳:辽宁科学技术出版社,1996.3

ISBN 7-5381-2306-7

I. 血… II. ①王… III. 血栓栓塞-基本知识 IV. R543

中国版本图书馆 CIP 数据核字(96)第 01365 号

辽 宁 科 学 技 术 出 版 社 出 版、发 行
(沈阳市和平区北一马路 108 号 邮政编码 110001)
中 国 医 科 大 学 印 刷 厂 印 刷

开本:787×1092 1/16 印张:15.125 字数:348 000
1996 年 3 月第 1 版 1996 年 3 月第 1 次印刷

责任编辑:李伟民
封面设计:栾良才

版式设计:李 夏
责任校对:孙桂芝

印数:1—3 000

定价:25.00 元

前 言

血栓性疾病临床上比较常见,尤其是心、脑血管闭塞性疾病起病急、病情重,如果这些病人得到及时的诊断和合理的治疗,则会大大降低病死率和致残率,提高病人生活质量,减轻家庭及社会负担。因此,血栓性疾病的防治越来越受到社会及广大医务工作者的重视。

近年来,血栓性疾病的基础研究、检测手段、合理治疗等方面均有了长足的进展,为满足广大临床工作者的需要,我们参阅了近年来国内外有关文献,并在归纳总结自己临床诊治经验的基础上,编写了这本书。

本书主要介绍了血栓病的基础,脑、心、肺及周身血管闭塞性疾病的诊断及治疗,以期对广大专业工作者在血栓病防治上有所帮助,造福于人民。

参加本书编写的人员较多,尽管在编写工作中主观上我们做了很大努力,但由于水平有限,经验不足,缺点错误难免,诚恳地希望读者及广大同道提出宝贵意见。

编 者

1996年1月

目 录

第 1 章 血管与血管内皮细胞	(1)
1 血管	(1)
2 血管内皮细胞	(3)
第 2 章 与血栓形成相关的血液细胞及成分	(7)
1 红细胞与凝血	(7)
2 白细胞在血栓形成中的作用	(7)
3 血小板与血栓形成	(8)
4 凝血系统	(10)
5 抗凝系统	(12)
6 纤溶系统	(15)
7 正常的止血机制	(18)
8 凝血机理	(19)
9 膜磷脂产物与血栓	(20)
第 3 章 血液流变学	(23)
1 牛顿与非牛顿粘性	(23)
2 Poiseuille 定律	(25)
3 血液的层流、湍流	(26)
4 血液粘度	(27)
5 白细胞流变学	(29)
6 血小板流变学	(30)
7 红细胞流变学	(33)
8 与血液流变学相关的血液成分	(36)
9 血液的高粘综合征与低粘综合征	(37)
10 血液流变学与血栓形成	(38)
第 4 章 脑梗塞的病理	(39)
1 血栓形成概述	(39)
2 动脉粥样硬化性脑梗塞	(42)
3 脑栓塞	(43)

4 腔隙性脑梗塞·····	(44)
5 特殊类型脑梗塞:出血性脑梗塞·····	(44)
6 老年人的脑梗塞倾向·····	(45)
第5章 祖国医学对血栓性疾病的认识 ·····	(47)
1 病因病理·····	(48)
2 辨证施治·····	(49)
第6章 缺血性脑血管病 ·····	(53)
1 脑血栓形成·····	(58)
2 脑栓塞·····	(68)
3 出血性脑梗塞·····	(73)
4 脑分水岭梗塞·····	(77)
5 腔隙性脑梗塞·····	(80)
6 短暂性脑缺血发作·····	(86)
7 无症状性脑梗塞·····	(90)
第7章 颅内静脉及静脉窦血栓形成 ·····	(95)
1 颅内静脉系统的解剖·····	(95)
2 颅内静脉及静脉窦血栓形成·····	(96)
3 颅内静脉系统血栓形成的治疗·····	(99)
第8章 缺血性心脏病 ·····	(100)
1 发病因素·····	(100)
2 病理·····	(101)
3 发病机制·····	(102)
4 心肌梗塞后的病理生理·····	(105)
5 临床表现·····	(107)
6 辅助检查·····	(110)
7 诊断·····	(116)
8 鉴别诊断·····	(116)
9 治疗·····	(117)
10 心肌梗塞的康复治疗及后期处理·····	(127)
第9章 肺血栓栓塞 ·····	(130)
1 影响发病的因素·····	(130)
2 栓子来源·····	(131)
3 病理生理学改变·····	(131)

4 病理分型	(132)
5 临床表现及分型	(132)
6 实验室检查	(133)
7 鉴别诊断	(133)
8 治疗	(135)
9 预防	(136)
第10章 弥散性血管内凝血	(138)
1 病因	(138)
2 发病机理	(139)
3 临床表现	(140)
4 实验室检查	(141)
5 分型及分期	(141)
6 诊断	(142)
7 治疗	(143)
第11章 周围血管血栓与栓塞性疾病	(145)
1 血栓闭塞性脉管炎	(145)
2 急性肢体动脉栓塞	(148)
3 肢体深静脉血栓形成	(149)
4 肢体浅静脉血栓形成	(151)
第12章 血液病与血栓形成	(153)
1 真性红细胞增多症与血栓形成	(153)
2 原发性血小板增多症与血栓形成	(154)
3 血栓性血小板减少性紫癜	(155)
4 溶血性尿毒综合征(HUS)	(158)
5 白血病与血栓形成	(159)
6 暴发性紫癜与血栓	(160)
7 遗传性血栓性疾病	(161)
第13章 各科疾病与血栓形成	(168)
1 成人呼吸窘迫综合征与血栓形成	(168)
2 慢性肺源性心脏病与血栓形成	(173)
3 肾脏疾病与血栓	(177)
4 糖尿病与心、脑血管病变	(183)
5 系统性红斑狼疮与血栓	(186)
6 肠系膜血管血栓与栓塞	(189)

7 血栓与视网膜血管闭塞	(191)
8 血栓与特发性暴聋	(194)
9 外科手术与血栓形成	(197)
10 移植与血栓	(203)
11 烧烫伤与血栓形成	(205)
第 14 章 血栓病辅助检查	(209)
1 X 线电子计算机体层摄影(CT)	(209)
2 脑梗塞的磁共振成像(MRI)	(213)
3 超声诊断	(216)
4 放射型电子计算机断层显像(ECT)	(222)
第 15 章 血栓病实验室的建立与仪器	(224)
1 血栓病实验室的建立与工作	(224)
2 常用仪器	(225)
3 血栓病实验检测项目及临床意义	(230)
附表 15—1 血栓病实验室检测项目与临床意义	(231)

第1章 血管与血管内皮细胞

1 血管

血管是运送血液和进行物质交换的器官。其口径不等,管壁厚薄不一。根据其功能、构造和血流方向不同而分为动脉、静脉和毛细血管。动脉的血流方向是离心的,管壁厚,弹性较大。静脉的血流方向是向心的,管壁薄,弹性较小。毛细血管主要是物质交换的器官,其管壁菲薄,在光学显微镜下可观察到系由一层内皮细胞构成。

1.1 动脉

动脉的构造特点是管壁较厚,管径相对较小,管壁富有平滑肌及弹性组织。从最大动脉到最小动脉,其管径的大小和管壁的构造是渐变的,其间无截然的分界。一般由三层膜构成。最内层叫做内膜,由内皮细胞、纵行排列的内皮下层及内弹力膜构成。中间的一层叫做中膜,最厚,由环形排列的弹力膜、平滑肌等构成。最外的一层叫做外膜,较薄,由纵行排列的结缔组织构成。根据管壁的主要组成成分和功能可将动脉分为两类:一类是弹性动脉,一类是肌性动脉。弹性动脉的管壁富有弹性膜和弹性纤维,也称大动脉。属于此类血管有主动脉、肺动脉、头臂干动脉、锁骨下动脉和颈总动脉等。由于其中含有大量的弹性组织,故心脏将大量血压入大动脉时其管壁可以扩张而使管腔增大,以容纳由心脏搏出的血液,并缓冲心脏的压力。同时,心脏舒张时,可依赖扩张状态的弹性组织的恢复和平滑肌的收缩使其中的血液连续不间断地流向中等动脉。大动脉的外膜可使中膜内的弹性组织不过度伸张,从而保持血压维持在一定水平。肌性动脉因中膜含有大量的平滑肌,故称之为肌性动脉(指中小动脉),一般凡在解剖学上命名的动脉除上述大动脉外都属于此类。它的功能是舒缩控制血管管腔的大小,以调节血流量,也叫做配布动脉。除了这些具有典型结构的动脉外,体内还有一些特殊动脉,根据其功能、部位的不同各具特点,如冠状动脉,内膜厚并有纵行的平滑肌,中膜除有环行肌外还有纵行肌。脑和脑膜的动脉因有颅骨保护,没有外来的压力和张力,管壁很薄,但有很明显的内弹性膜。动脉的结构不是一成不变的,随着年龄的增长会发生相应的变化。如主动脉的管壁在正常的生长发育中还伴随着许多退行性、甚至病理改变,而且有的发生较早。这是由于主动脉在一生过程中经常处于紧张状态,不但要承受相当高的血压,而且不断地受着血流的冲击,容易发生损伤。此外,由于主动脉管腔内的血压相当高,其自身的营养血管仅在外膜中存在,中膜的营养不容易获得,而发生了一些类似软骨性的变化,这是由于营养缺乏而产生的退化现象。有时在基质内发生钙质沉着,甚至可以发生骨化。动脉管壁易于发生退行性改变的另外一个原因是内膜、中膜内无淋巴毛细血管,使一些胶原物质不能由淋

巴管排除,使动脉的管壁较身体其他部分更容易造成胶原物质的聚集。

1.2 静脉

静脉是回流血液入心脏的血管,常同相应的动脉伴行,数目比动脉多,管腔较粗,容血量多,体循环中约65%~70%的血液存在于静脉中(肝和脾贮存的血除外),肺循环中静脉含血约50%~55%。静脉管壁比动脉管壁薄而柔弱,弹性也小。静脉常根据管腔大小分大、中、小三级,但是,管径的粗细同管壁构造常不一致。静脉管壁构造的变异比动脉大,甚至一条静脉的不同部位可有很大的差别。静脉管壁分内膜、中膜和外膜三层,但三层膜的分界常不清楚,有些静脉不见中膜。静脉管壁平滑肌和弹性组织不及动脉多,但结缔组织多。小静脉管径为0.2~1mm,它的内膜只有内皮,中膜有2~4层平滑肌,少许弹性纤维和胶原纤维,外膜较薄,由结缔组织组成。中静脉的管径为1~10mm,管壁厚约为管径的1/10,除静脉主干外解剖学中有名称的内脏静脉和四肢远侧静脉属此类。大静脉管径都大于10mm,包括颈外静脉、无名静脉、奇静脉、肺静脉、髂外静脉、肾静脉、门静脉、肝静脉等。大静脉的管壁较薄,约为管径的1/20,内膜的构造与中静脉基本相同,内皮下层含胶原纤维、弹性纤维和纵行平滑肌束,内弹性膜有较大的窗孔或呈断裂状。中膜薄,由几层平滑肌组成,或者没有中膜。外膜最厚,比中膜厚几倍,由结缔组织构成。静脉瓣是静脉所具有的特殊结构,它由血管内皮的皱褶所形成,形态与主动脉瓣和肺动脉瓣相似,呈半月形,其凸缘向远侧,附着于血管壁,凹缘呈向心方向游离,瓣膜多成对存在,有时仅为单瓣。静脉瓣的作用是维持血液由浅入深,由下而上向心方向回流。静脉瓣以四肢静脉为多,而一些内脏静脉、上下腔静脉等静脉均无静脉瓣。

1.3 毛细血管

毛细血管介于小动脉和小静脉之间,是最细的血管,其管壁很薄,由内皮、基板和少许结缔组织组成。口径仅为5~10 μ m,相互连结成网,分布很广,除上皮、角膜、晶状体和软骨外,存在于其余的组织和器官中。毛细血管网的疏密程度反映了它们所在组织和细胞的代谢率和耗氧量。细胞与血液间的物质交换主要在此进行。

1.4 微循环

目前认为,直接向组织细胞提供氧、激素、维生素和其它营养物质,并带走细胞代谢所排出的二氧化碳及其它废物的功能不仅由毛细血管完成,还有赖于一组血管,即微循环来完成。微循环是指微小血管(口径在2~25 μ m)内的血液循环,它包括:小动脉、终末小动脉、后小动脉(或称毛细血管前小动脉)、毛细血管、末端小动静脉间通路、动静脉吻合以及小静脉等。我们认为,微循环和毛细血管不是管径上的区别,也不是解剖构造上的区别,而是因为其具有功能上独立的特性。微循环的调节不同于动静脉,其中的小动脉、静脉、终末小动脉、毛细血管前小动脉和较大的动静脉吻合由交感神经纤维支配,而毛细血管主要由血液中的血

管活性物质来调节。血管活性物质中,产生收缩血管作用的有:去甲肾上腺素、肾上腺素、5-羟色胺、血管紧张素、垂体后叶素及肾素等,其中5-羟色胺对肝、肺和脾及肠系膜血管为收缩剂,对冠状血管、肾和肌肉血管具有舒张作用。产生舒张血管作用的有组织胺、血管运动徐缓素(brady kinin 缓激肽)、白细胞诱素(Leukotaxin)、胰舒血管素(kallikrein)及核苷酸和乳酸等。在机体遇到感染、大失血时交感神经兴奋,胺类物质释放引起小动脉痉挛,微循环灌流量减少,组织缺血缺氧。继之微血管内皮细胞和肥大细胞释放组织胺促使更多的毛细血管开放和小静脉扩张,血液淤滞。如果这些得不到纠正,毛细血管通透性增加,血浆渗出,组织水肿,而毛细血管内血液浓缩,红细胞聚集,严重可发生血管内凝血。由于缺氧代谢,发生乳酸堆积造成酸中毒,进而出现休克。

2 血管内皮细胞

2.1 血管内皮细胞的形态结构

血管内皮细胞是位于循环血液与血管壁内皮下组织之间的单层细胞,由沿血流方向纵向排列的单层多角形细胞所组成。全身血管内皮细胞总面积约数千平方米,其排列整齐,但在血液动力学改变部位,如在动脉分支开口处可有些排列紊乱,细胞略为增厚。这可能是由于在这些部位血流紊乱所致。

血管内皮细胞腔面为带负电荷的血浆膜,由葡萄糖胺多糖、寡糖、糖蛋白、糖脂和唾液酸结合物所组成。吸附在表面的蛋白质包括: α_2 巨球蛋白、脂蛋白—脂酶、纤维蛋白原、白蛋白、抗凝血酶Ⅲ、肝素附因子Ⅰ、蛋白质C和蛋白质S。内皮细胞背面主要是些支持性结构、它是连接内皮细胞与基底层的纤维,其纤维突起穿透内弹性层与邻近平滑肌细胞连接。内皮细胞还存在着一种特异的细胞器,它是一种杆状的小体,外面包有一层质膜,里面充满致密的基质。称之为Weibel—Palade小体。Weibel—Palade小体来源于高尔基体,此小体仅见于内皮细胞,被认为是内皮细胞的特异形态学标志。目前认为该小体的功能是血浆 von Willebrand factor (vWF)贮存和加工的场所。近来,粘附蛋白、GMP—140 也被发现贮存于该小体中。当内皮细胞受到刺激时,Weibel—Palade小体中贮存的这些因子会释放出来。因此普遍认为 Weibel—Palade 小体是内皮细胞的贮存和分泌器官。

2.2 血管内皮细胞的功能

1. 抗血栓形成功能

血管内皮细胞的抗血栓形成功能是由血管内皮细胞合成的抗血栓物质来完成。血管内皮细胞合成的抗血栓物质主要有:前列环素 PGI_2 、硫酸乙酰肝素—抗凝血酶Ⅲ系统、凝血酶—TM—蛋白C系统、纤溶酶原激活剂 tPA、uPA 及抑制剂 PAI。

前列环素 Prostacyclin(PGI_2)是一种前列腺素代谢产物,血管内皮细胞是 PGI_2 的重要合成场所,内皮细胞能利用花生四稀酸在前列环素合成酶的催化下合成 PGI_2 ,一些血管活

性物质如缓激肽、血管紧张素Ⅰ、能刺激内皮细胞合成 PGI_2 。 PGI_2 是迄今所知最强烈的血小板聚集抑制剂,其抑制血小板聚集是通过结合到血小板膜表面的特异性受体刺激腺苷酸环化酶活性,引起血小板内cAMP水平增高,抑制血小板的功能,使血小板解聚,起到抗血栓形成的作用。 PGI_2 还具有拮抗血栓烷(TXA_2)作用。(TXA₂血栓素或血栓烷,由血小板及肺细胞产生,其作用同 PGI_2 截然相反,正常生理条件下,血浆中 PGI_2 和TXA₂处于相对平衡状态,以调节血小板聚集和血管张力。)在实验性心肌梗塞或脑缺血观察中, PGI_2 灌流能缩小组织损伤的面积。

硫酸乙酰肝素—抗凝血酶Ⅲ系统:内皮细胞能合成硫酸乙酰肝素,硫酸乙酰肝素分子有类似肝素的功能,它同血浆中的抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)相结合促进抗凝血酶Ⅲ的抗凝作用。一旦血管内有小量的凝血因子被活化,这个硫酸乙酰肝素—抗凝血酶Ⅲ系统立即使之灭活,防止血管内的血栓形成。内皮细胞合成硫酸乙酰肝素障碍,或者抗凝血酶Ⅲ的分子缺陷,均可导致动脉或静脉的栓塞性疾病。

凝血酶—TM—蛋白C系统:内皮细胞表面的凝血酶—血栓调理蛋白(TM)—蛋白C系统也有重要的抗凝作用。血栓调理蛋白(TM)是内皮细胞膜表面的糖蛋白,它是一种辅助因子。凝血酶是一种蛋白酶,它能活化血小板使之集聚而凝血,而蛋白C可灭活Ⅷ_a因子、Ⅴ_a因子、抑制血小板受体,防止血小板聚集。但是,当凝血酶与血栓调理蛋白结合后,便使蛋白C的活力增强2万倍,加快了抑制血小板聚集的速度,起到防止血液凝固的作用。一旦内皮细胞受损,血栓调理蛋白丧失,便大大影响了蛋白C的活力。

纤溶酶原激活剂及抑制剂:内皮细胞能够合成两种不同的纤溶酶原活化物—尿激酶型uPA和组织型tPA,二者分子结构有许多相似之处,它们都能激活纤溶酶原。uPA激活纤溶酶原的特异性较差,tPA对纤维蛋白有较高的亲和性。当血液凝固,纤维蛋白形成以后,tPA和纤溶酶原都结合到纤维蛋白上。这时,tPA就在纤维蛋白表面使纤溶酶原活化,从而在局部发挥纤溶作用,所以特异性高。内皮细胞还合成tPA、uPA的抑制剂PAI₁,所以内皮细胞一方面具有纤溶酶原活化作用,同时又具备抑制纤溶酶原活化的特性。在内皮细胞通过活化纤溶酶原溶解血栓的同时,又借助纤溶抑制剂控制纤溶的程度以防止纤维蛋白过度溶解。利用这两种截然不同的活性,内皮细胞维持止血与抗血栓两者之间的平衡。

2. 调节血管收缩与舒张

内皮细胞的另一重要作用是调节血管的收缩与舒张,参与血管舒张的有前列环素 PGI_2 、内皮细胞舒张因子EDRF,参与血管收缩的物质有内皮素ET和血管紧张素。

由内皮细胞产生的前列环素 PGI_2 除了前面所述是最强的血小板聚集剂的作用外,同时又是迄今所知最强的血管扩张剂。

由内皮细胞产生的另一种血管扩张剂是内皮细胞舒张因子EDRF(Endothelium-derived relaxing factor),近几年国内外学者的研究已经证实内皮细胞舒张因子EDRF的本质是一氧化氮NO。EDRF能使血管平滑肌舒张,血管管径扩大,从而调节血流和血压的生理平衡。此外,EDRF还能抑制血小板的聚集和粘附。EDRF的作用机理与 PGI_2 不同,它是通过增高细胞内的cGMP含量而发挥抗血小板聚集或舒血管反应。在一些疾病,如高血压、高脂血症、糖尿病、冠心病、动脉粥样硬化等,内皮细胞合成EDRF减少,结果可以促进血小板

在血管壁上的粘附和血栓形成,同时还可引起血管手术后的血管痉挛等并发症。

内皮素 ET (Endothelin) 主要是由血管内皮细胞产生的,是最强的缩血管物质,其强度为血管紧张素的 10 倍。内皮素 ET 有三种同功多肽:ET—1、ET—2、ET—3,其收缩血管平滑肌作用依次为 ET—1 $\approx$ ET—2>ET—3。ET 收缩血管的作用持久,但反应慢。ET 不但具有收缩血管作用,还能刺激内皮细胞释放 PGI₂ 和 EDRF 等舒张血管因子,负反馈调节其收缩血管效应。研究表明其收缩血管作用可被钙拮抗剂心痛定、异搏定等阻断。

血管紧张素 I 的强烈缩血管作用早在 20 年前就已经被人们发现,但是近年来的研究才发现它的主要合成部位是在血管内皮细胞。

3. 调节细胞的增殖和游走

内皮细胞合成的许多因子还参与细胞的增殖和游走。有内皮素、成纤维细胞增殖因子 Fibroblast growth factor、血小板源性增殖因子 Platelet derived growth factor、肝素结合性上皮增殖因子 Heparin binding-epithelial growth factor,这些因子促进平滑肌细胞的增殖,与平滑肌细胞的游走有关。

4. 调节血管的通透性

内皮细胞之间除紧密连接外(见于动脉)还存在着缝隙连接,它起着选择性通透屏障作用,多见于静脉、参与细胞间的物质交换过程。内皮细胞内还存在着丰富的吞饮小泡,有的吞饮小泡与细胞膜表面相通,游离于细胞浆内的吞饮小泡可融合成内皮小管。这些吞饮小泡在物质转运中起重要作用,调节血管通透性的功能主要是通过吞饮小泡来完成的。

5. 其它某些生物活性物质

内皮细胞还合成各种内皮下大分子粘附蛋白,几种重要的内皮下粘附蛋白有:① von Willebrand factor (vWF),vWF 由血管内皮细胞和骨髓巨核细胞合成,然后分泌到细胞外或者在 Weibel-Palade 小体内贮存,当内皮细胞受到刺激时,vWF 能够从 Weibel-Palade 小体分泌到血浆或血管内皮下。许多实验证明,内皮下组织中的 vWF 因子在调节血小板粘附到血管壁过程中起重要作用。② 纤维结合蛋白:纤维结合蛋白与层素、胶原、蛋白多糖相互结合构成基质网,以促进细胞粘附生长,另外,纤维结合蛋白在维持细胞骨架与形态,组织的损伤与修复,以及胚胎形成与分化过程中都起作用。③ 层素:层素是胚胎发育过程中第一个表达的细胞外基质蛋白,随着胚胎的发育和成熟,层素成为基底膜中主要的非胶原成分,具有调节细胞粘附、促进细胞生长、维持细胞分化的功能。

内皮细胞还能合成内皮细胞膜粘附蛋白,这些细胞膜粘附蛋白大致分为三大家族,即:结合素家族、免疫球蛋白家族和选择素家族。他们与白细胞的相互作用在许多病理和生理过程中起重要作用,在炎症反应中白细胞的一系列作用都是白细胞以及血管内皮细胞膜上粘附蛋白之间相互识别、介导的结果。

2.3 血管内皮细胞损伤

内皮细胞受损时,可促进血栓形成。研究表明在急性冠状动脉缺血后一分钟,PGI₂ 较正常释放多 4 倍,5~6 分钟内 PGI₂ 在动脉内耗尽,导致血管内血小板聚集及血栓形成引起心绞痛、心肌梗塞。上述研究表明缺血早期内皮细胞完整,PGI₂ 大量释放产生保护作用,长时间缺血,致内皮细胞受损,产生 PGI₂ 的能力下降或丧失,出现血栓形成及血管痉挛倾向。除了 PGI₂ 以外,学者们还观察到纤溶酶原活化剂 t-PA 合成和释放的减少与血栓性疾病(包括急性心肌梗塞)发病率的增加有明显的关系。临床观察发现,在不稳定心绞痛患者及急性心肌梗塞患者,其纤溶酶原激活水平较正常人低,在心肌梗塞后第七天逐渐升高。间接说明冠状动脉内皮细胞损伤后,合成 t-PA 能力下降导致血栓形成。

实验观察及临床观察表明,内皮细胞受损引起血管舒缩功能的异常。动物实验中给狗冠状动脉注射内皮素 ET—1 1~30Pmol/kg,30 秒内出现冠状动脉血流减少 90%,注射 10Pmol/kg 以上,冠状动脉收缩 10 分钟以上,可见心电图 S—T 段上升、传导系统损害,血压、左室收缩压和左室 dp/dt 下降。另一研究观察到注射 ET 的单克隆抗体 AWETN40 可明显降低大白鼠急性心肌梗塞的范围,同时当心肌梗塞范围扩大时,血浆和心肌组织中的 ET 浓度也不断提高。间接表明冠状动脉阻塞后内皮细胞受损,引起 ET 释放增加出现强烈的缩血管反应。与血管舒张有关的内皮细胞舒张因子 EDRF 的正常存在对维持血管正常的舒张状态有较大作用,生理情况下内皮素 ET 产生的同时,内皮细胞产生 EDRF 使血管平滑肌舒张制约其缩血管效应。但是,在血管处于病理状态时 EDRF 的产生发生较大变化。研究表明高血压、动脉硬化、糖尿病时 EDRF 生成减少,冠状动脉硬化时血管内膜损伤 EDRF 生成也减少,结果是其内皮细胞损伤后对 5-羟色胺、ADP 或乙酰胆碱等刺激不再引起 EDRF 的舒血管反应,而是通过 ET 直接作用引起冠状动脉的收缩。

由于血管内皮细胞的正常化是机体抗血栓形成的基本条件,因此如何避免内皮细胞受损与怎样促进抗血栓功能的充分发挥,这些都是目前亟待解决的问题

(郑长虹 赫英敏)

第2章 与血栓形成相关的血液细胞及成分

血栓是人和动物在生命过程中出现在心血管系统的血液凝块。无论是正常的止血血栓，还是异常的血栓病，其血栓的组成成分中均包括纤维蛋白和所有血细胞成分。但各种细胞在血栓中的比例并不一定与血液中各种细胞比例完全一致，以一种细胞为主的叫做单纯性血栓。单纯性血栓主要有血小板血栓和纤维蛋白血栓，少见的有单纯性白细胞血栓。有两种以上血细胞成分或各种细胞成分之间的数量无显著差异的血栓叫做复合血栓，绝大部分血栓属于复合血栓。血栓的构成受血栓的起源、形成部位和血流的影响，特别是血液对血栓的构成影响最大。

1 红细胞与凝血

参与凝血过程的血液成分主要是血液中的凝血和纤溶因子及某些细胞分泌的因子。红细胞通常不直接参与凝血过程，但红细胞是影响血液粘度和血流状态的重要因素。当红细胞数量增多导致血液粘度升高、血液淤滞、血流缓慢时，对血栓形成起促进作用。红细胞的结构和功能出现异常，如红细胞变形能力和红细胞在血液中的悬浮稳定性减低时，红细胞沉降速度加快，并互相叠连成钱串状，尤其是当已有血栓形成时，红细胞不易通过纤维蛋白形成的网络和因纤维蛋白形成而变窄的血管，造成血流缓慢，并大量淤滞在纤维蛋白网眼和其周围，促进血栓进一步形成和扩大。另外，红细胞携氧功能的减低容易造成组织细胞和血管内皮细胞乏氧、损伤，释放促凝血物质，导致凝固亢进。

2 白细胞在血栓形成中的作用

白细胞通常不直接作为血栓的成分，有关白细胞血栓的报告很少。但是，白细胞内含物及白细胞分泌的许多物质在血栓形成中具有重要的调节作用。

2.1 粒细胞

中性粒细胞具有吞噬、消化和分泌功能，在正常状态下，中性粒细胞的主要功能是阻止感染源或其他外界物质侵入机体。但是，在病理状态下，中性粒细胞的功能异常对血栓形成具有促进作用。

近年来的研究发现，缺血性中风病人中性粒细胞的聚集性和粘附性显著增强，变形能力下降，使其易于粘附于微血管内皮细胞表面，造成微循环机械性阻断，导致或加重组织缺血和缺氧。脑组织缺血缺氧时，病变的神经组织可合成并释放大量炎性介质，如：补体激活产

物、白细胞介素-1、白细胞介素-8、干扰素(INF)和大量过氧化物等。这些物质能有效地激活中性粒细胞,增强中性粒细胞及内皮细胞表面粘附分子的表达。中性粒细胞被激活后,由磷脂酶A₂介导白细胞膜磷脂释放花生四烯酸(AA)。AA在不同的酶作用下转变为各种产物。①在异构酶的作用下产生PGE₂、PGD₂和PGF₂。PGE₂是水肿和红斑等炎症过程中的主要介导体;②在血栓烷(TX)合成酶作用下形成很不稳定的TXA₂,后者再自发地变为稳定的TXB₂。TXA₂是血管收缩剂,TXB₂是趋化剂。

中性粒细胞可以自发性或由超氧化物歧化酶的催化产生 $\cdot\text{O}_2^-$ 、 H_2O_2 、 $\cdot\text{OH}$ 和HOCl等活性氧代谢物,该类物质除具有杀伤微生物作用外,还可造成血管内皮细胞和神经组织的损伤。中性粒细胞的补体C_{3b}受体可与沉积在血管内皮的IgG免疫复合物相结合产生炎症反应,造成血管壁损伤。中性粒细胞的上述变化均可促进血栓的形成。

2.2 单核巨噬细胞

单核巨噬细胞与粒细胞一样,具有合成前列腺素的作用,并且释放更多的溶酶体酶、过氧化物和羟基物质,在引起组织炎症反应的同时,通过损伤血管内皮促进血栓形成。单核巨噬细胞具有抗体的Fc受体,能够高效率地结合沉积在血管壁上的免疫复合物和与IgG抗体结合的细菌,引起血管周围炎症。另外,单核巨噬细胞还和淋巴细胞组成网络系统,在淋巴细胞活化及细胞因子分泌方面起调节作用,如肿瘤坏死因子(TNF)和白细胞介素2(IL-2)等均可促进血栓形成。

2.3 淋巴细胞

淋巴细胞是细胞免疫的重要细胞。淋巴细胞经抗原激活后可释放趋化因子,吸引粒细胞和单核巨噬细胞向炎症部位浸润,还可分泌淋巴素、皮肤反应因子,造成炎症部位血流缓慢,血管内皮细胞肿胀、变性、通透性增高、胶原纤维暴露,加速血栓的形成。淋巴细胞还调节多种细胞因子如白细胞介素、肿瘤坏死因子、血小板因子和血管增长因子等,影响血管内皮细胞的功能,促进血栓形成。

3 血小板与血栓形成

3.1 血小板的超微结构

血小板的形态、结构与血小板的功能状态密切相关,通过透射电镜可以观察到处于静止状态或不同活化状态的各种血小板的超微结构。现将血小板结构的不同分类方式归纳如图2-1。

血小板形态和结构的改变在激活状态下非常明显,如:血小板在受损伤的血管壁上粘附;血小板相互之间发生聚集;血小板颗粒集中和伪足形成;颗粒内容物外逸及颗粒与小管结合等。血小板形态改变和颗粒集中是肌动蛋白聚合作用所致,一般在血小板的三个部位可

以见到明显的微丝出现:①伪足部位;②脱颗粒血小板中心的收缩凝胶区;③集中的颗粒周围。当血小板彼此聚集时,有更多的颗粒向粘着部位集中,促使颗粒内容物释放。

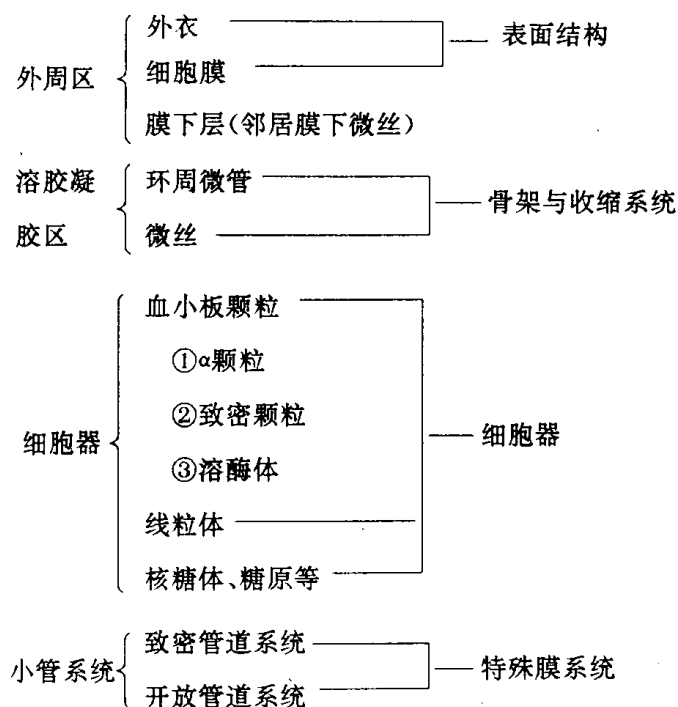


图 2—1 血小板超微结构的分类

3.2 血小板膜糖蛋白

血小板外膜是与外环境相互接触接受各种刺激和细胞内外各种化学物质进出的重要界面,与血小板的特殊功能有很大关系。正常人血小板膜的化学成分主要有脂质(35%)、糖类(8%)、蛋白质(57%)。在血小板膜的镶嵌蛋白中,糖蛋白(GP)含量丰富,正常人血小板膜糖蛋白至少有10余种。这些糖蛋白具有酶、载体和抗原等作用,在血小板的粘附、聚集或释放等反应中具有主要作用(表2—1)。在血小板膜糖蛋白中,关于GPⅠ_b/Ⅲ_a的研究最为深入。GPⅠ_b/Ⅲ_a缺乏者为血小板无力症。在血小板活化过程中,GPⅠ_b/Ⅲ_a形成了纤维蛋白原(Fg)、纤维结合蛋白(Fn)、凝血酶敏感蛋白(TSP)、von Willebrand 因子(vWF)、体外粘附蛋白(Vn)等粘附蛋白的受体。

表 2—1 主要血小板膜糖蛋白功能与病理

名称	通用名	功 能	病 理
GP _I	I _b	粘附(vWF 受体)	巨血小板病时缺少(Bernard Soulier 综合征)
GP _I	I _b	聚集(受体)	血小板无力症时缺少(Thrombathenia)
GP _{II}	II _a	聚集(受体)	血小板无力症时缺少
GP _{IIb}	II _b	TSP(受体)	
GP _V	V	凝血酶(受体)	巨血小板病时缺少