

血栓性疾病

叶辉 吕世亮 吕庆海 主编

中国科学技术出版社

内 容 提 要

本书主要介绍血栓性疾病的基础理论、实验室检测、常见血栓性疾病、抗血栓药物、溶栓疗法等。作者结合多年的临床经验，并参照国内外最新专著和文献资料，重点介绍了近年研究的新理论、新进展。内容新颖、简明实用是本书的最大特点。适用于临床内、外、妇、儿等科专业医师。

主 编:	叶 辉	吕世亮	吕庆海
副主编:	王 晶	李 勇	韩金华
	赵月娥	陈培建	宋红玲
	时培鹏	牛向东	姚建军
	明守军	叶 森	
编 委:	王 晶	于秀芹	王学仁
	牛向东	叶 辉	叶 森
	吕世亮	吕庆海	孙 玲
	朱宗涛	邢佑敏	李 勇
	宋红玲	时培鹏	陈培建
	明守军	张忠玲	韩金华
	廖培元		

责任编辑: 吕 鸣

封面设计: 王铁麟

前 言

近年来，随着科学的进步，对血栓性疾病的发生机理的认识有了很大的发展，治疗手段不断提高和更新。血栓性疾病如急性心肌梗塞、脑血栓等疾病是多发病，在我国还有逐渐增加的趋势。近年血栓性疾病的检测，溶栓疗法等的使用，为该类疾病的预防和治疗提供了新的有效手段，为使临床医务工作者适应医学科学的飞速发展，我们结合自己的临床经验，参照近年来国内外最新专著和文献资料，编写了《血栓性疾病》一书。在编写过程中本着内容新颖、简明、实用的原则，重点介绍近年研究的新理论、新进展。本书共分五部分，主要介绍血栓性疾病的基础理论、实验室检测、常见血栓性疾病、抗血栓药物、溶栓疗法。由于我们的水平有限，书中不足之处，望读者批评指正。

编 者

1995年6月

目 录

第一章 血栓性疾病基础理论

- 第一节 血管内皮细胞····· (1)
- 第二节 血小板及其膜糖蛋白····· (8)
- 第三节 血小板代谢····· (17)
- 第四节 血小板抗原····· (36)
- 第五节 凝血系统····· (44)
- 第六节 纤维蛋白溶解系统····· (74)

第二章 血栓性疾病的实验室检查

- 第一节 血管壁和内皮细胞的检测····· (88)
- 第二节 血小板数量和功能的检测····· (90)
- 第三节 凝血因子检测····· (105)
- 第四节 抗凝物质检测····· (117)
- 第五节 纤溶系统的检测····· (123)

第三章 高凝血症、血栓性疾病

- 第一节 高凝综合症····· (132)
- 第二节 易栓症····· (135)
- 第三节 弥散性血管内凝血····· (144)
- 第四节 静脉血栓栓塞性疾病····· (152)
- 第五节 肺血栓栓塞····· (165)
- 第六节 缺血性脑血管病····· (170)

第七节	动脉粥样硬化和冠状动脉粥样硬化性心脏病.....	(190)
-----	--------------------------	---------

第四章 抗血栓药物

第一节	抗凝药物.....	(246)
第二节	抗血小板药物.....	(250)
第三节	溶栓药物和溶栓治疗.....	(260)

第五章 常见血栓性疾病的溶栓疗法

第一节	急性心肌梗塞的溶栓疗法.....	(272)
第二节	急性脑梗塞的溶栓疗法.....	(307)
第三节	其他血栓性疾病的溶栓疗法.....	(311)

第一章 血栓性疾病基础理论

血栓形成导致的疾病在临床上十分常见，一些危害人类生命的最多见的疾病，如动脉硬化、心肌梗塞、缺血性脑血管疾病等，都与动脉血栓形成有密切关系。影响动脉血栓的主要因素有：①血管壁获得性异常；②血小板功能异常；③凝血及／或纤溶系统的异常。下面主要介绍血栓性疾病基础理论的一些进展。

第一节 血管内皮细胞

血管内皮细胞覆盖在整个循环系统血管腔表面，在血管腔表面，内皮细胞长轴的排列与血流方向一致，但在动脉分叉部位，内皮细胞排列不太规则，细胞略为增厚，这可能是由于在这些部位血流紊乱所致。

内皮细胞的管腔面上存在有突起的微绒毛，上面覆盖着一层主要由多糖构成的细胞外衣，内皮细胞的腔面具有特异的抗血栓形成活性。

如同上皮细胞一样，内皮细胞具有极性，即细胞管腔面与基底膜的结构与生化组成不完全相同。管腔面带有负电荷，血液中的某些细胞成分表面也带有负电荷，这对于血流变学及防止血栓形成具有一定的意义。另外，一些蛋白的分泌也有明显的方向性，例如，胶原的分泌仅限于内皮细胞的基底面。

内皮细胞还存在着一种特异的细胞器，它是一种杵状的

小体，该小体由Weibel和Palade两人于1964年首次发现，故称为Weibel-Palade小体。该小体来源于高尔基体，并可与高尔基体相连。尽管该小体被发现已有多年，但小体的功能直到80年代以后才逐步被阐明。Weibel-Palade小体是血浆Von Willebrand因子(vWF)贮存和加工的场所。粘附蛋白GMP-140也被发现贮存在该小体内，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。

血栓是一个十分复杂的病理生理过程，涉及了包括血细胞、血浆因子、血管壁在内的许多因素。血管内皮细胞所处的特殊解剖部位，使得内皮细胞能够对这些因素起到重要的调节作用。事实上，在血细胞与血管壁的相互作用中，血管的收缩与舒张、凝血与抗凝、纤溶激活与抑制等许多过程都有内皮细胞的参与。

一、内皮细胞合成的内皮下粘附蛋白

当血管受到损伤时，内皮细胞合成的各种内皮下大分子粘附蛋白能与血小板表面受体结合，诱导血小板粘附、聚集，形成止血栓。另外，内皮下粘附蛋白能诱导血栓后的内皮细胞增殖、移行，修复血管损伤表面。除此之外，内皮下基质成分还能够诱导基因的表达，促进细胞与细胞相互作用，控制细胞的形态和分化状态等。这里介绍几个重要的内皮细胞粘附蛋白。

1. Von Willebrand因子(vWF)是一个大分子糖蛋白，同时存在于血浆及内皮下组织，其主要的功能是：第一，促进血小板在内皮下的粘附。vWF能同时与血小板蛋白Ib(GPIb)以及内皮下胶原结合，通过架桥作用，促进

血小板粘附；第二，保护血浆第Ⅺ因子的活性。vWF能与血浆第Ⅺ因子形成复合物，防止第Ⅺ因子在血浆中降解。另外，vWF还能促进第Ⅺ因子的合成和分泌。

2. 纤维结合蛋白(fibronectin)又名纤维结合素(类)，是一个大分子糖蛋白，存在于所有血管的基底膜。纤维结合蛋白上含有许多细胞或粘附蛋白的结合位点，其中包括N端的层素、胶原、凝血酶敏感蛋白、Ⅺ因子结合位点以及C末端的细胞、肝素和纤维蛋白结合位点。这些众多的结合位点使纤维结合蛋白能够与许多粘附蛋白相互作用。在内皮下基质，纤维蛋白与层素、胶原、蛋白多糖相互结合在一起，构成错综复杂的基质网，以促进细胞的生长。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。纤维结合蛋白在血小板膜上有多个受体，纤维结合蛋白与这些受体的相互作用能促进血小板在内皮下粘附及血小板与纤维蛋白的结合。

3. 层素(laminin)是一个重要的内皮下基质粘附蛋白，具有调节细胞粘附，促进细胞生长，维持细胞分化的功能。

内皮细胞除了合成上述vWF，纤维结合蛋白以及层素外，还合成另外一些内皮下粘附蛋白，包括凝血酶敏感蛋白、弹性蛋白、各型胶原等。这些内皮下粘附蛋白之间相互作用，同时也影响到细胞与细胞间相互作用，除了促进细胞粘附以外，许多新的功能还有待我们去探索。

二、前列环素，内皮细胞松弛因子和内皮素

1. 前列环素(prostacyclin PGI_2)是一个前列腺素代谢产物，是目前发现的最强的血管扩张剂和血小板聚集

抑制剂。血管内皮细胞是 PGI_2 的主要合成场所。内皮细胞能利用花生四烯酸或前列腺素内过氧化物，在前列环素合成酶的催化下合成 PGI_2 。从细胞磷脂释放的内源性花生四烯酸是 PGI_2 合成的主要来源。一些能活化磷脂酶的血管活性物质，如缓激肽、血管紧张素 I ，能刺激内皮细胞合成 PGI_2 ， PGI_2 在体内不稳定，其半衰期在30分钟以内，很快转成没有活性的6-酮- $\text{PGF}_{1\alpha}$ 。在研究中，通常是制备抗6-酮- $\text{PGF}_{1\alpha}$ 抗体，运用放射免疫标记或酶标记的方法，测定 PGI_2 的含量。

PGI_2 在微摩尔浓度下就能抑制血小板的聚集。 PGI_2 能结合到血小板膜表面的特异性受体，刺激腺苷酸环化酶活化，引起血小板内cAMP水平增高，从而抑制血小板功能，包括血小板变形，血小板第3因子活性，以及血小板聚集和释放反应，引起抗血栓形成的作用。除此以外， PGI_2 还具有一系列的心血管效应，例如，具有抗心律失常效用，这主要是由于 PGI_2 拮抗血栓烷(TXA_2)作用和扩张血管作用。在实验性心肌梗塞或缺血性脑血管疾病中， PGI_2 灌注能缩小组织损伤的面积。

2. 内皮松弛因子(endothelium-derived relaxing factor, EDRF)是另一个内皮细胞释放的血管舒张物质。EDRF能使血管平滑肌松弛、血管管径增大，从而调节血流和血压的生理平衡，在一些病理情况下，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，结果可所导致血小板在血管壁上的粘附增加和血栓形成，同时还可引起血管手术后的血管痉挛等并发症。

3. 内皮素(endothelin, ET)是一个与 PGI_2 和

EDRF功能截然相反的内皮细胞因子，它是目前发现的最强的缩血管物质，其缩血管作用至少是血管紧张素的10倍。ET还能刺激内皮细胞释放PGI₂和EDRF等舒血管物质，负反馈调节其血管效应。

血管内皮细胞合成PGI₂、EDRF和ET的功能表明，内皮细胞协调控制血管管径，决定局部或全身的血压。所以内皮细胞是调节心血管系统平衡的一个重要因素。许多病理情况，如水肿、高血压、血管痉挛等，都可能与内皮细胞功能有关。

三、凝血酶及血栓调节蛋白

1. 凝血酶(thrombin)是一个多功能的血浆丝氨酸蛋白酶。凝血酶降解纤维蛋白原的A α 链和B β 链，使之释放纤维蛋白A肽和B肽，纤维蛋白原转变成纤维蛋白，从而导致血液凝固，凝血酶能活化凝血因子V、VI、VII和XII，加速血液凝固过程。凝血酶能活化血小板，使血小板发生聚集，凝血酶还能活化内皮细胞，使内皮细胞合成和释放PGI₂、vWF、tPA以及其他因子。另外，凝血酶还参与了蛋白C的活化，反馈抑制血液凝固。因此，凝血酶具有促凝和抗凝双重功能，在调节血栓与止血过程中起重要作用。

2. 血栓调节蛋白(thrombomodulin, TM)是一个内皮细胞膜表面糖蛋白，是凝血酶活化蛋白C所必需的辅因子。当凝血酶与血栓调节蛋白结合后，凝血酶的促活性(包括血小板聚集，纤维蛋白凝固，以及活化第V、VII因子)大大下降，而与TM形成复合物凝血酶有很高的激活蛋白C的活性，活化的蛋白C能进一步灭活凝血因子Va和VIIa，从而抑制凝血反应。因此，实际上TM是将具有促凝活性的凝血

酶转变成为一个具有抗凝作用的凝血酶。

四、内皮细胞与纤维蛋白溶解系统

正常的止血过程不但要求在血管损伤部位及时形成血栓，防止血液流失，而且还需要血栓被及时清除，以恢复血管的流通性。为此，机体内有一整套复杂的纤溶系统，包括纤溶酶原，纤溶酶抑制剂、纤溶酶原活化物以及纤溶酶原活化物抑制剂，内皮细胞对这一系统起调节作用有：①内皮细胞合成多种纤溶成分；②内皮细胞提供了纤溶成分相互作用的场所。

纤溶酶 (plasmin) 是一个由肝脏合成的丝氨酸蛋白酶，它能降解纤维蛋白，因而起到溶解血栓的作用。在血浆中，纤溶酶以单链无活性的酶原形式存在，纤溶酶原活化物能使之活化，成为由二硫键连接的双链分子。内皮细胞能够合成两种不同的纤溶酶原活化物，即尿激酶型 (urokinase-type plasminogen activator uPA) 和组织型 (tissue-type plasminogen activator, tPA)。尽管这两种活化物来源不同的基因，但它们的分子结构有许多相似之处，并且它们都能激活纤溶酶原。

uPA的分子量为5.4万左右，由一个表皮细胞生长因子区、一个环状区和一个丝氨酸蛋白酶区组成。uPA激活纤溶酶原的特异性较差，这是因为uPA与纤维蛋白的亲合力很弱。因此uPA激活的纤溶过程并不只局限于血栓的局部。tPA的分子量为7.2万左右，不同程度的糖基化，可使其分子量有些变化。tPA分子由一个指状区，一个表皮细胞生长因子区、两个环状区和一个丝氨酸蛋白酶区组成，其中指状区和第二个环状区与纤维蛋白结合有关，tPA和uPA不同，它

对纤维蛋白有较高的亲和性。当血液凝固，纤溶蛋白形成以后，tPA和纤溶酶原都结合到纤维蛋白上，这时tPA就能在纤维蛋白表面将纤维酶原活化，使之局部发挥纤溶作用，所以，特异性高是tPA作为纤溶活化物的一大优点。目前在欧美，tPA已能通过基因工程的手段在体外人工生产，纯化的重组tPA已正式成为临床上常用的抗血栓药物。

五、选择素 (selectin)

选择素家族包括P-selectin, E-selectin, 和L-Selectin分别表达在血管内皮细胞和白细胞表面，它们调节白细胞与血管内皮细胞的相互作用。这些粘附蛋白分子结构非常相似，且都是通过其外源凝集素区域与靶细胞上的寡糖决定簇作用，选择性的促进细胞与细胞互相作用，因此称为选择素，其中相应的前缀P、E、L代表了这些粘附蛋白最初分别从血小板 (platelet)、内皮细胞 (endothelial cell) 和淋巴细胞 (lymphocyte) 中发现的。

1. P-selectin

也称GMP-140、PADGEM, CD62, 发现于1984年。该蛋白存在于血小板 α 颗粒表面，人们继而发现，血管内皮细胞也合成P-selectin, 并存在Weibel-Palade小体，当血小板或血管内皮细胞受到凝血酶、组织胺等刺激后，胞浆内的 α 颗粒或Weibel-Palade小体与细胞膜融合，P-selectin成为细胞表面膜糖蛋白。

P-selectin 是中粒细胞及单核细胞的受体，最新发现，在血流存在的情况下，P-selectin促进了中性粒细胞在内皮细胞表面粘附，并使中性粒细胞顺着血流方向，在内皮细胞表面向前滚动。这一过程是中粒细胞穿越血管内皮

细胞，向血管外浸润的前奏。

2. E-selectin

是中性粒细胞和单核细胞的受体，能促进 T 淋巴细胞向炎症组织游走。

3. L-selectin

是一个存在于抑制 T 淋巴细胞，中性粒细胞及单核细胞表面的膜糖蛋白。有促进淋巴细胞回归到外周淋巴结中去及参与中性粒细胞和单核细胞粘附于内皮细胞的过程，在炎症反应中起重要作用。

第二节 血小板及其膜糖蛋白

一、血小板结构

血小板是在 19 世纪初发现的，到 1881 年 Bizzozzero 首次报道血小板参与血栓形成。血小板具有一般细胞所有的细胞器，如内质网、高尔基体及线粒体等。此外，血小板还有多数细胞器所没有的特异性器管，如 α -颗粒和致密体。 α -颗粒中含有纤维蛋白原、von Willebrand 因子、血小板第四因子、血小板衍生生长因子、 β -血小板球蛋白等，致密体内含有大量钙离子以及 ADP、ATP、5-羟色胺等生物活性物质。致密体及 α -颗粒内含物在血小板活化时，释放到细胞外，参与止血、凝血、炎症及组织修复过程。与一般细胞膜一样，血小板膜亦由磷脂双层及镶嵌的膜蛋白组成。与其他细胞相比，血小板膜外围包被着一层特别厚的碳水化合物外衣称糖萼区。这主要由血小板膜糖蛋白的糖链构成。这些糖蛋白多数是穿膜的结构蛋白，但亦有附于膜外表的外周蛋白。

二、血小板功能

在正常循环血液中，血小板处于静息状态。血管破坏损伤暴露出血管内皮下胶原等结构，血小板可直接或通过血浆蛋白如von Willebrand因子（血管性假血友病因子，vW）因子等的介导粘附于血管破损处内皮下组织。这就是血小板的基本功能之一，称血小板的粘附。粘附于内皮下组织的小血小板或当血小板受到在凝血过程或组织损伤过程中产生的凝血酶、ADP等血小板活化剂作用时，可发生急剧的变化；细胞膜内外翻出，伸出伪足，细胞呈不规则形状，细胞骨架发生重组，大量可溶性肌动蛋白加入微纤维，肌动蛋白纤维与肌球蛋白作用，导致细胞骨架向中央收缩，将细胞颗粒通向中央，其内容物经开放管道向胞外释放。同时，血小板膜改变导致血小板之间相互粘附、聚集成团，在血管破损外形成早期止血栓以阻止血液流出。血小板聚集和血小板释放都是血小板的基本生理功能。血小板由静息状态转变为功能状态的过程称血小板活化。活化的血小板为凝血反应提供了必需的磷脂表面，当止血过程完成后，血小板释放出各种因子参与溶栓和组织修复过程。

三、血小板膜糖蛋白

有碳水化合物支链连结于其肽链的蛋白质都可称为糖蛋白。细胞膜蛋白都有碳水化合物相连接。但是，血小板膜糖蛋白的含糖量特别丰富。本节介绍的是血小板膜上含糖量较为丰富的糖蛋白。血小板上有多种膜蛋白如前列腺素受体、肾上腺素受体等都含有糖链，但其蛋白量或含糖量甚少，故不讨论。主要的小血小板膜糖蛋白及其结构功能特征如下。

1. 血小板膜糖蛋白Ib-Ⅸ复合物

血小板膜糖蛋白Ib-Ⅸ复合物(GPIb-Ⅸ)是血小板膜上最主要的糖蛋白之一,每个血小板约有25000个GPIb-Ⅸ分子。GPIb-Ⅸ由两个不同的糖蛋白构成,糖蛋白Ib(GPIb)和糖蛋白Ⅸ(GPIⅨ),其功能如下:

(1) vonWillebrand 因子受体功能 GPIb即为vW因子受体, GPIb-Ⅸ作为vW因子受体在分子水平上被进一步证明,纯化的GPIb-Ⅸ在体外即可以和vW因子直接结合(需有瑞斯托霉素等诱导)。vW因子是结合于GPIb α 氨基末端分子量约为4.5万的片段上。正常人GPIb-Ⅸ复合物结合,只有当vW因子首先与因血管破损等原因而暴露的血管内皮下成分如胶原结合时,vW因子才发生构形改变获得结合功能。

(2) 凝血酶受体功能 凝血酶是人体内最重要的生理性血小板活化剂之一。在血小板表面有凝血酶受体可与凝血酶结合并传递活化信息,GPIb-Ⅸ复合物是其中之一。凝血酶也和vW因子一样结合于GPIb- α 氨基末端分子量4.5万片段内。

(3) 维持血小板膜结构完整性的功能 GPIb-Ⅸ对维持血小板结构的完整及细胞形态有着很重要的作用。

2. 血小板糖蛋白IIb-IIIa复合物(GP IIb-IIIa)

糖蛋白IIb-IIIa复合物(GP IIb-IIIa)的结构及生物合成GP IIb-IIIa是血小板上含量最多的膜糖蛋白。在每个静息的血小板表面约有5万个GP IIb-IIIa分子。

(1) GP IIb-IIIa的功能 与GPIb-Ⅸ相似,对GP IIb-IIIa功能的了解最初也来自于对一遗传性血小板功能性障碍性疾病——血小板无力症的研究,血小板无力症的血小板蛋

白电泳图谱上缺乏两条主要的糖蛋白带,即GP I b和GP II a,提示了此二糖蛋白的缺乏可能与血小板的聚集功能缺乏有关。许多证据表明,血小板无力症表现为血小板与纤维蛋白原的结合功能缺乏,因可能缺乏纤维蛋白原受体。纤原早已被证明是血小板聚集的主要介质,现已证明:GP I b-II a就是血小板上纤原受体。GP I b-II a不但是纤原受体,而且还能与血浆或组织中的一些其他粘附蛋白结合,这些蛋白包括纤维结合蛋白、vW因子等。

(2) GP I b-II a的活化 在正常血液循环中的血小板不能与血浆纤原结合因而不发生聚集。只有当血小板被活化时,血浆中的纤原才能与血小板结合,介导血小板聚集,这一控制功能对于机体保持正常血流,只在必要时发挥止血功能显然有重要的意义。同时,这一控制功能是通过控制 GP I b-II a的功能状态得到实现的。在静息血小板表面的 GP I b-II a不与血浆纤原结合,但血小板的活化通过一系列细胞内信息传递过程导致GP I b活化。血小板前列腺素代谢中间环节的抑制剂如阿司匹林,或提高cAMP水平的物质,如前列腺素E₁和前列环素等都能够抑制ADP、胶原等不同活化剂引起的GP I b-II a的活化。

GP I b-II a与纤原结合时可以在两方面有正反馈作用。其一,GP I b-II a与纤原结合导致纤原构型发生改变,这一改变类似于纤原吸附于塑料表面时所发生的构型改变,发生此构型改变的纤原能够直接与静息血小板上的GP I b-II a相互作用(通过其 α 链C端的精氨酸-甘氨酸-门冬氨酸部位),引起其发生构型改变和活化,并与其结合。结果表明,精氨酸-甘氨酸-门冬氨酸识别信号在一定条件下可以直接导致静息GP-I b-II a活化,引起高亲和力的纤原结合,此时血小