

血管壁和血液凝血 纤溶系统的变化与血栓形成

(综述)

附属第二医院内科 卢兴国 陈朝仕

止血作用和血栓形成的研究是血液学领域的一个非常活跃的分支,近20余年来的进展已涉及病理、生理、生化、免疫、药理和临床等有关内容。本文着重对血管壁和血液凝血纤溶系统的变化与血栓形成机制以及临床有关方面的近年进展作一简述。

血管壁的变化与血栓形成

一、血管壁凝血及其抑制剂活性的变化

组织化学方法或提纯方法证明:血管壁具有凝血、纤溶及其抑制剂活性,它们在血管受损时的止血功能中起平衡作用。其凝血物质有:组织凝血活酶、血管激酶(Vasculokinase),纤维蛋白稳定因子和因子Ⅲ^(1,2);抗凝物质有:前列腺环素(PGI₂)^(3~5),酸性粘多糖⁽⁶⁾,抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)⁽³⁾等。

动脉硬化是临床上重要的一种血管病变。近来的研究认为,其粥样硬化灶的血栓形成与血管壁的一些凝血活性的改变有密切关系。其根据有:

1. 正常动脉壁的凝血活性以内膜为最高,而且在血管壁上形成的多聚纤维蛋白(Polymerizing fibrin)有粘附血小板作用⁽²⁾。

2. 血管激酶在动脉内膜中有很高活性,且随年龄的增长而增加,与动脉硬化也有一定关系。血管激酶是一种类同凝血酶功能的纤维蛋白原(Fbg)转换剂,在钙离子存在下能将浸入血管壁的Fbg转换成纤维蛋白^(1,2)。

3. 动脉硬化时:①血管的组织凝血活酶活性增高。组织凝血活酶局限于内皮细胞

膜上,血管损伤以及肾上腺素、烟硷、胆硷等血管活性药物可促使它游离^(1,2)。②合成PGI₂减少,促进血小板于受损管壁聚集。PGI₂是血小板的强力抑制剂,其抑制活性约是PGE₁的30~40倍,目前已把PGI₂和血小板血栓烷A₂(TXA₂)的产生与释放平衡,看作为调节血管壁与血小板相互作用的重要机构^(4,5)。③酸性粘多糖减少。酸性粘多糖具有抑制组蛋白、血小板第4因子(PF₄)、中性分叶核粒细胞溶酶体蛋白部分等硷性蛋白质在血管壁上发生的副凝作用。因此,可以把血管壁的酸性粘多糖消长看作为一种抗衡副凝的机制,而副凝作用则是一个复杂而新的类似血液凝固的现象⁽⁶⁾。④纤维蛋白稳定因子增加。此因子在钙离子存在下使可溶性纤维蛋白转变成稳定的纤维蛋白,还对纤溶产生一定程度的抵抗作用^(1,7)。

二、血管壁纤溶及其抑制剂活性的变化

已证明血管壁含有丰富的纤溶酶原激活剂(Plasminogen activator, PG-A)及其一定水平的抑制剂活性。血管壁的PG-A水平,内膜高于中膜,外膜又高于内膜;小血管高于大血管;静脉高于动脉;冠状动脉、脑底动脉和颈内小动脉等肌性动脉高于主动脉、肺动脉和颈总动脉等弹性动脉⁽⁶⁾。血管壁这种PG-A分布在血栓形成的抗衡机制和血管硬化性病变上可能有重要的病理生理意义。内膜的PG-A主要局限于内皮细胞中,局部的和全身性的病理生理因素,如运动、精神冲动、创伤、血液郁滞、缺氧以及

儿茶酚胺、组胺、加压素、凝血酶、内毒素、胰蛋白酶、DDAVP (1-desamino-8-D-arginine Vasopressin) 等血管活性药物和促凝物质均可促使它释放^(1,2)。目前认为,血管内皮的PG-A在维持生理性血液纤溶和预防病理性血栓形成中起着非常重要的作用。但血管壁的纤溶活性随年龄而有降低倾向,而组织凝血活酶与此相反⁽⁸⁾,因此从血管壁的凝血纤溶平衡关系看,随年龄增加而有失衡的倾向,这可能也是老年易有高凝状态的原因之一。Johanson等报道当静脉壁的PG-A含量减少或受以上因素释出减少时,就表现为好发静脉血栓。Pandolfi等研究了58例静脉血栓症患者的无受损静脉的纤溶活性,证明患者组的血管纤溶活性比对照组明显低下。Isacsson对117例无原因可查的所谓原发性静脉血栓症进行研究,结果亦表明73%血栓症的静脉纤溶活性低下^(1,9)。D'Angelo和Donner等对动脉硬化血管的研究证明,其血管内膜的PG-A减少甚至完全消失,而纤溶抑制剂活性明显增高^(10~12),是动脉硬化症血栓多见的原因之一。相反,当血管壁纤溶活性增高时可有出血倾向,如上消化道出血患者,其食道粘膜固有层内形成的静脉瘤和胃粘膜固有层内血管壁的PG-A增高⁽¹³⁾。

三、血管内膜形态的变化

正常血管内皮完整的形态结构,对于血浆凝血因子、血小板等与血管壁成分发生反应起屏障作用,当这一完整性遭到破坏时,则对血栓形成提供合适的反应场所。这是血栓形成的一个极其重要的条件,外伤和血管本身病变以及免疫复合物、病毒、细菌、内毒素、肾上腺素、5羟色胺、凝血酶、组胺等在血中异常出现,均可引起血管内膜形态上的变化,如内皮断裂、剥离、内膜粗糙、内皮细胞间隙增大等等。此时由于内皮下组织的暴露,ADP的游离或血中ADP渗入血管以及局部凝血因子的作用,首先形成血小

板栓(血小板血栓),之后在一定条件下发育成白色血栓或混合血栓等。白色血栓多见于动脉和心脏系统,局部受损和血流快是其形成的主要条件。有这种血栓的病例,其血小板寿命缩短,反映血小板释放功能的 β -血栓球蛋白(β -Thromboglobulin, β -TG)增加,而Fbg更新率不一定变快⁽¹⁴⁾。混合血栓是血栓类型中出现频率最高的一种,多见于静脉。局部高凝状态和缓慢的血流状态是其形成的重要机制。此外,当血管内皮剥离时,内皮具有的PGI₂和PG-A消失,提供促进血栓形成的条件⁽¹⁵⁾。

一般认为,内皮下组织的暴露与血小板反应是血栓形成最早期反应中的一个重要环节,在一定程度上它决定了血栓形成的速率与强度。但是,除外伤外,血管壁受损一般不超过内弹力板,内皮细胞本身又无使血小板聚集作用。因此,内皮下基底膜、微纤维和无结构物质的暴露有重要意义。Baugartner对内皮下组织的研究表明:胶原引起的小血小板聚集反应最强,还能使之发生释放反应,但它在非外伤时可能不起重要作用,因胶原不是血管内膜层的主要成分;基底膜引起的血小板聚集和释放反应的作用次之;无结构物质和微纤维对血小板聚集也有作用;弹性蛋白对血小板作用未定;平滑肌细胞对血小板无作用⁽²⁾。

血液凝血纤溶系统的变化与血栓形成

一、凝血系统的变化

凝血亢进长期来被认为是血栓形成的原因之一。凝血亢进实际上是容易发生血栓倾向的一种病理状态,主要表现为凝血活性物质的增加,凝血因子量和血小板数的增加以及血小板机能的反应性增高等等。

1. 凝血活性物质的增加:凝血活性物质增加在体外主要表现为凝血时间缩短。其主要原因有:

(一) 血管内皮及其他组织(或细胞)

的严重损伤（或坏死）：众所周知，血管内皮损伤时可引起内源性凝血因子的一系列激活，同时通过接触相反应，以因子Ⅻ为中心，还启动血浆激肽、补体和纤溶系统，而这三个系统的活化都可反馈强化内源性凝血，加速血栓形成。组织（或细胞）的严重受损、破坏或坏死，则由于组织中具有的强促凝活性的（类）组织凝血活酶游离入血，直接触发外源性凝血导致循环血中凝血活性增加。

近年来，人们对白细胞的（类）组织凝血活酶活性参与血栓形成的作用引起了重视。实验性Shwartzman反应的研究证明，将粒细胞和内毒素一起注射即可导致全身性Shwartzman反应，这说明粒细胞具有代替另一次内毒素的作用。临床研究也表明，DIC发病前白细胞数大多增高^(16,17)，假如把它与内毒素引起的Shwartzman反应的实验结果结合起来看，就可说明它作为DIC发生前的预激状态是有极重要的临床病理意义的。

（二）凝血抑制剂的减少：在控制凝血平衡的机构中，生理性丝氨酸蛋白酶凝血抑制剂—ATⅢ起重要作用。ATⅢ是肝素辅因子（分子量为6.7万的单链糖蛋白），用凝血学方法测定其血浆活性为70~130%，用免疫学方法测定，其血浆浓度为 $34 \pm 4.86 \text{ mg\%}$ ，血清为 $24.25 \pm 3.18 \text{ mg\%}$ ⁽¹⁸⁾。ATⅢ对多种凝血活性物质，如Ⅻa、Ⅺa、Ⅹa、Ⅸa、Ⅷa、Ⅵa、激肽释放酶等具有抑制效应，尤其对因子Ⅹa和凝血酶的作用最强。因此ATⅢ减少时凝血活性因子趋于增加。已有的依据有：①自1965年以来，仅由ATⅢ先天性缺乏（中度至重度减少）的家系已发现20个以上；②获得性ATⅢ减少（轻度至中度减少）的病理生理情况，如口服避孕药、妊娠晚期、手术、恶性肿瘤、白血病、败血症、结缔组织病等^(19,20)，血栓危险性明显增高；③ATⅢ对血栓有防治效果：动

物实验表明，在实验前给予ATⅢ制剂能明显改善凝血活性物质所致的凝血障碍，临床上将ATⅢ制剂用于DIC治疗可获得明显效果。相反，当ATⅢ活性低于40~50%时，若不纠正低ATⅢ水平则肝素效果往往不显著⁽²¹⁾。一般认为ATⅢ低于40~50%时就有强力的血栓形成倾向，这是近年止血血栓研究上的一项重要进展。

（三）血浆激肽和补体系统的活动增强：近十余年来，对血浆激肽系统的研究有个重要发现，即血浆激肽释放酶原和高分子量激肽原（HMW-k_g）是内源性凝血始动反应的必需因子。血浆激肽释放酶原虽为因子Ⅻa所激活，但其活性型—激肽释放酶是因子Ⅻ激活的主要酶性激活剂，即对因子Ⅻ的激活产生有效的放大作用，而HMW-k_g则对因子Ⅻ、Ⅺ和激肽释放酶原的激活都起显著的加速效应⁽²²⁾。因此，有激肽系统活动异常的疾病，如胰腺炎、休克和DIC等，其凝血活性增高显然与激肽系统对凝血的强化有关。由于血栓形成参与许多疾病的发生和/或发展过程，故可应用抑肽酶来阻断激肽系统等的作用，对于防治上述疾病的发生发展或恶化有一定效果。

补体（C）与凝血的关系正在被认识。已知补体参与血栓形成的作用有^(23,24)：①DIC时血中补体呈显著的消耗性减少，而治疗见效时或幸存者则回升；②用免疫复合物（或变性γ球蛋白）使补体第一通路，或内毒素使第二通路激活后，血液凝固明显促进，其机制认为是 C_3 与 C_5 起反应时对血小板和红细胞的溶解作用；③用眼镜蛇毒使 C_3 显著消耗后，二次内毒素注射诱发的DIC就不易发生，故认为参与凝血的补体成分在 C_3 以下；④补体与凝血、纤溶和血浆激肽系统有密切联系：有共同的激活通路（因子Ⅻa），共同的抑制因子（ C_1 抑制剂），反应的交叉促进或抑制，因此补体异常可谓是血栓形成的一个因素。

(四) 血浆脂质的异常: 大量研究表明血浆脂质异常可导致血液凝血活性增强^(6, 25)。饮食性高脂血症可使凝血时间缩短。对脂质成分的分析, 一般认为16~20碳的长链饱和脂肪酸具有使血浆凝血时间缩短的作用, 其中18碳的硬脂酸作用最强, 12~14碳以下的脂肪酸无此作用。而同样长链(16~20碳)的不饱和脂肪酸则有预防血栓形成作用。脂肪酸饱和度的促凝活性差异也因脂肪的种类而不同。据Davis的研究: 玉米油<红花油<椰子油<动脉脂肪<硬脂酸盐(Na, Stearate)。根据在因子Ⅺ缺乏的血浆长链饱和脂肪酸不能使复钙时间显著缩短的事实, 认为长链饱和脂肪酸类似玻璃的接触面, 即有激活因子Ⅺ作用。对内毒素的研究⁽²⁶⁾, 发现其促凝活性也在于脂质部分, 它是某些细菌感染下血栓形成的原因。此外, 长链饱和脂肪酸对血小板具有促聚作用, 其强度依次为: 22碳的山嵛酸>20碳的花生酸≥18碳的硬脂酸≥16碳的软脂酸(棕榈酸)>14碳的肉豆蔻酸>12碳的月桂酸⁽⁶⁾。低密度脂蛋白有抑制纤溶酶和组织PG-A作用, 高密度脂蛋白则有抗凝促纤溶的抗动脉硬化作用⁽²⁷⁾。

(五) 血中免疫复合物的大量形成: 已知免疫复合物有激活因子Ⅺ、补体和激肽系统的作用。免疫复合物沉积血管可引起血管内膜的损伤而启动内源性凝血。此外有促进血小板聚集反应⁽²⁸⁾。这些作用的相互结合是免疫复合物性疾病(如SLE、脏器移植)止血功能紊乱的原因。

2. 凝血因子量的增加: 由凝血因子增加引起血栓倾向迄今尚未得到确切证据, 且在正常人中也有增加者。但是, 在有一些慢性血栓倾向的疾病中^(29, 30), 诸如恶性肿瘤、巨血管瘤、白血病、骨髓增殖综合征、恶性高血压、溶血性贫血、糖尿病等, 尤其有慢性或代偿性DIC的患者, 凝血因子(特别是Fbg、因子Ⅷ和Ⅴ)常见增加。现在认为,

这种凝血因子增高主要系由缓慢的凝血消耗所致的反应性合成亢进之故。故在这些疾病中, 凝血因子增加可能与血栓形成倾向有关。此外, 凝血因子的生理水平是随年龄增长而增加的。据报道⁽³¹⁾: 因子Ⅴ在59岁前随年龄增长而增加; 因子Ⅷ在60岁后增加; Fbg在60岁后明显增高, 甚至有人报道70岁以上的老年, 其Fbg量约是青年的2倍; 而ATⅢ则随年龄增长而减少; 纤溶活性报道不定。因此, 从年龄问题看, 虽尚无充分证据说明年龄与血栓易发倾向的关系, 但至少说明随年龄增长尤其是老年有潜在性强的血栓易发倾向。

3. 血小板的反应性增高: 血小板与血管壁起反应在血栓形成中的重要性已如前述。但从血小板本身看, 这一反应还与其机能的反应性有关。已知血小板机能反应性增高的疾病有^(9, 30, 31): 脑血管障碍、心脏手术、胃肠道癌症、白血病、冠心病、糖尿病、分娩、吸烟等。实验室研究可见胶原、ADP、肾上腺素诱发血小板聚集率增加, 特异性蛋白β-TG和PF₄增高。有此状态的疾病其血栓危险性当然增高。这是近年日益用血小板功能抑制剂来防治血栓形成的理论基础。

二、纤溶系统的变化

在生理情况下, 血中纤溶与凝血的活动处于动态平衡之中, 就纤溶作用而言, 这一平衡的维持是由多种纤溶因子和纤溶抑制因子协调完成的。任何原因导致纤溶的自身协调性破坏时, 可引起血栓或出血倾向。纤溶低下和/或纤溶抑制剂的增高是血栓形成的一个促进因素。动物实验表明: 给予促凝物质的同时注射纤溶抑制剂, 可引起致死性DIC, 而不注射纤溶抑制剂者则实验性血栓在短时间内就被溶解。临床资料表明: 恶性肿瘤、重症感染、肾小球肾炎、糖尿病和免疫复合物病等多因有纤溶低下、抑制剂增高而有血栓形成倾向, 且在此状态下形成的血栓栓塞症状往往较明显。近年对DIC的研究

表明, DIC患者多表现有明显的血栓栓塞症状, 而严重的出血倾向并不多见, 其主要原因即是纤溶低下⁽³³⁾。Aoki等分析49例DIC, 优球蛋白溶解时间(ELT)缩短者只有2%, 而延长者却占82%⁽³⁴⁾, 1979年Colman也报道DIC患者ELT缩短者也不过占10%⁽³⁵⁾。对纤溶低下性疾病并用促纤溶治疗, 可提高疾病治愈率和缓解率。而生理性纤溶抑制剂 α_2 抗纤溶酶缺乏症, 则因纤溶调控失衡而有出血倾向⁽⁹⁾。故最近有人将凝血抑制剂和纤溶因子视为控制血栓形成的第一道防线, 认为实验性Shwartzman反应须注射二次内毒素, 其第一次注射的内毒素作用或许就是消耗血中的凝血抑制剂和纤溶物质, 于是使第二次内毒素注射后迅速发生作用而导致广泛的微血栓形成⁽³³⁾。

结 语

血栓形成是许多复杂因素参与的结果。从血管壁的结构特点看, 血栓形成乃是血液对变化了的血管壁进行反应而开始的, 近年来血管壁凝血纤溶物质的作用日益受到重视。从血液的凝血纤溶作用看, 凝血因子和血小板成分是血栓形成时进行反应的必需物质, 而纤溶状态在某种程度上决定了血栓的结局。凝血因子和血小板的活化状态是凝血亢进的主要表现, 血浆激肽系统和补体系统的凝血作用近年也为人们所重视, 从而在阐明许多疾病的病理生理机制方面有非常重要的意义。

参 考 文 献

1. 青木延雄: 内科 34: 11, 1974
2. 田中健藏: 临床科学 13: 1507, 1977
3. Chan TK, et al: Thrombos Haemostas 46: 504, 1981

4. 室田诚逸: 生化学 54: 1, 1982
5. 田代干雄: 最新医学 36: 1270, 1981
6. 田中健藏编: 血栓症, p15~158, 文光堂, 东京, 1977
7. 葛谷文男: 血液と脉管 7: 41, 1976
8. 森下刚久ほか: 现代医療 14: 135, 1982
9. 青木延雄: 臨床成人病 9: 1281, 1979
10. D'Angelo V, et al: Thrombos Haemostas 39: 535, 1978
11. Donner L, et al: Excep Med Hemabiol 23: 403, 1981
12. 前川正: 老年医学 19: 235, 1981
13. 岡一誠: 血液と脉管 9: 359, 1978
14. Hulsteijn HV, et al: Thrombos Haemostas 46: 29, 1981
15. 住吉昭信: 动脉硬化 8: 1, 1980
16. 田中健藏ほか: 癌と化学療法 6: 1217, 1979
17. 宋善俊等: 武汉医学 6: 164, 1982
18. 小栗隆ほか: 日本血液学会雑誌 40: 224, 1977
19. Seger E, et al: Lancet I: 509, 1976
20. 山口哲朗ほか: 日本血液学会雑誌 40: 255, 1977
21. 青木延雄ほか: 臨床血液 23: 804, 1982
22. 木村郁朗ほか: 日本臨床 25: 3635, 1981
23. 近藤元治ほか: 臨床免疫 14: 295, 1982
24. 古川泰正ほか: 血液と脉管 11: 617, 1980
25. Savor R, et al: Thrombos Haemostas 46: 65, 1981
26. 倉地幸徳ほか: 蛋白質核酸酵素 25: 95, 1980
27. 阿部恒男: 现代医療 12: 619, 1980
28. 三輪史郎: 现代医療 12: 407, 1980
29. 阿部恒男ほか: 日本内科学会雑誌 64: 1107, 1975
30. 高橋薫ほか: 臨床血液 21: 577, 1980
31. 勝沼英子ほか: 综合臨床 30: 13, 1981
32. 山村卓也ほか: 日本消化器病学会雑誌78(臨時増刊): 526, 1981
33. 高久史磨編集: 血液疾患最近の進歩, p364, 金原出版社, 1978
34. 前川正: 治療 63: 183, 1981
35. 孙去病: 国外医学生理病理科学分册 1: 10, 1981