

血栓形成和血栓性疾病 PDF转换可能丢失图片或格式，建议  
阅读原文

[https://www.100test.com/kao\\_ti2020/307/2021\\_2022\\_\\_E8\\_A1\\_80\\_E6\\_A0\\_93\\_E5\\_BD\\_A2\\_E6\\_c22\\_307540.htm](https://www.100test.com/kao_ti2020/307/2021_2022__E8_A1_80_E6_A0_93_E5_BD_A2_E6_c22_307540.htm) 名称血栓形成和血栓性疾病所属科室血液内科病理正常抗血栓机理】凡能对抗正常止血途径中的某个环节，即能抗血栓。（一）血管壁完整和光滑的血管内皮本身就是抗血栓屏障。其参与抗血栓作用环节如下。1．前列环素（PGI<sub>2</sub>）可扩张血管和抑制血小板功能。包括血小板变形、血小板第3因子活性、血小板聚集和释放功能等，以起到抗栓作用，而血管内皮细胞是合成PGI<sub>2</sub>的主要场所。2．内皮松弛因子（EDRF）可使血管松弛、扩张，以调节血流。另外能抑制血小板聚集和粘附。3．AT- -肝素系统内皮细胞能合成硫酸乙酰肝素，有类肝素功能，结合血浆中AT- ，促进其抗凝作用。4．血栓调节蛋白和凝血酶形成复合物具有很高的激活蛋白C的活性，进一步灭活凝血因子Va和 a，使凝血酶从促凝变为抗凝。5．合成多种纤溶成分，且内皮细胞膜又提供了纤溶成分相互作用的场所。如组织型纤溶酶原活化物（t-PA）及尿激酶型纤溶酶原活化物（U-PA）。内皮细胞通过其受体将纤溶成份聚集其表面以促进纤溶，且避免了对其他血浆因子的非特异性降解作用。（二）纤溶系统和血浆中生理性抗凝物质 正常生理情况下，纤溶系统可降解沉积在血管壁上的纤维蛋白，清除已形成的血栓，维持血流通畅。血浆中的AT- 、肝素辅因子、蛋白C系统、肝素等都是生理性的抗凝物质。（三）血流状态 血液的正常流动是血管壁内皮细胞代谢和功能的重要保证。持续不断的血流以及血小板、内皮细胞表面的负电

荷使血小板不易粘附在血管壁上。止血过程中血小板释放的物质和激活的凝血因子可被血流稀释和清除。循环血液一定速度规律性的流动，与血液粘度和血管解剖结构等有关。血液的粘度受体内不少因素影响，如血浆中纤维蛋白原、球蛋白、血脂以及红细胞的压积、变形能力和血细胞的聚集性等。实际上，从血管损伤止血过程开始，生理性的抗血栓机理便通过一系列自限反应，使止血过程受到节制，仅限制于局部血管损伤处，从而保证了正常止血后的血流通畅。抗血栓机理的减弱和 / 或止血机理的亢进导致病理性的血栓形成。

**【高凝状态和血栓形成】**高凝状态是指先天及获得性原因使血液处于极易凝聚的一种病理状态。是动、静脉血栓形成的主要病理基础和潜在危险因素，也有人称为易栓症

(tendenciestoward thrombosis)。但这只是一种可能血栓形成的信号。目前既无办法肯定血栓发生的确切时间，也不能完全排除较小无症状的血栓存在。故高凝状态的测定是否绝对成为血栓预告指标尚有争论。血液成分在循环内形成血凝块称为血栓 (thrombus)，在体内外，非循环内形成的血凝块称为血块 (Clot)，未完成机化的血栓脱落，随血流向前，堵塞部分或全部血管腔则导致血栓栓塞。血栓有大有小，有新有旧，有局部也有全身播散性 (DIC)。血管壁受损 (机械、感染、化学、免疫、代谢管因素)、血液成分的改变 (质和量两方面) 以及血流状态的变化 (缓慢、停滞、旋涡形成等)，是血栓发生的基本原因。白色血栓主要由于血小板及纤维蛋白组成，常发生在血管壁损伤和血流急速的部位，多见于动脉，心脏内的血栓及静脉血栓的起始部分。红色血栓由纤维蛋白网及红细胞、白细胞和血小板组成，常发生在

血流缓慢或停滞的部位，见于静脉血栓。混合血栓由头部（白色血栓）、体部（白色血栓和红色血栓混合）和尾部（红色血栓）构成。血管壁和血小板的因素在动脉血栓的发生中起主要作用，而凝血与抗凝因素则在静脉血栓发生中起主要作用。体内形成的血栓随着一定的条件，可向不同方向演变：在纤溶系统等抗血栓机理作用下可被溶解；血栓在溶解过程中被结缔组织取代，导致机化并可进而再通；多种因素的相互影响下血栓不断蔓延；由于外界压力、肌肉收缩或插导管等致血栓脱落后可引起血管堵塞引起器官损害。动脉堵塞后引起的后果比静脉严重。据成人尸解的不完全统计，静脉系统血栓的发生多于动脉系统。前者的发生为25%，后者为16%，而微血栓可达37%。血栓形成和栓塞的临床表现及后果取决于血栓的大小、堵塞的部位及受累脏器或组织的种类。冠状动脉血栓可导致心绞痛、心肌梗塞。颈动脉或脑动脉血栓形成或栓塞常表现为偏瘫、意识障碍。肾血管内微血栓形成可能损害肾小球，出现肾功能损害及蛋白尿。肢体动脉血栓栓塞引起肢端疼痛、缺血性坏死。肢体深静脉血栓形成可能发生局部肿胀、疼痛、皮温升高，发生淋巴水肿。临床表现先天性血栓性疾病也称遗传性血栓形成倾向，是由于凝血，抗凝和纤溶系统某个环节的特异性障碍而引起的一类疾病，以复发性静脉血栓为主要临床表现，大多属先天遗传性，常首发于青少年时期。据西欧部分地区统计，发病率在20 / 100000以上，超出先天性出血性疾病。下列的临床表现往往提示本病可能：有血栓病的家族史；无明显诱发因素的多发性血栓形成；幼年或青少年期发生的血栓；对常规的抗血栓治疗效果不佳。在可疑对象中可以用凝血酶

时间（TT）和优球蛋白溶解试验（ECLT）作初步筛选：TT的延长提示纤维蛋白原的缺陷，ECLT的延长提示纤溶活力降低；假如二项试验均正常，则可能为抗凝物质的缺陷。为进一步确定缺陷的特异环节，可根据需要依次作AT、蛋白C、蛋白S、血浆素原、纤维蛋白原、肝素辅因子、t-PA以及PAI等的检查，结合临床作出进一步的诊断。先天性血栓性疾病的防治主要是抗凝和缺乏成分的替代治疗。前者最常用华法令、肝素等，后者包括输注健康人冷冻血浆抗凝成分的浓缩物，以及用基因工程生产的抗凝物质。对于那些仅实验室检查确认为某环节缺陷，而无临床症状的病人，一般不主张立即治疗，不一定长期或终身服用口服抗凝药预防血栓。对有明确家族史，临床上出现过肯定的血栓以及有过服药经历的病人，才考虑长期服用预防性的抗凝药。如早期或轻型的抗凝血酶缺陷并发血栓时，可用华法令和输注血浆治疗，轻重的病人使用肝素和抗凝血酶浓缩物。为避免出现华法令诱发的皮肤坏死，蛋白C缺陷病人应减少华法令用量，同时应用足量的肝素。由于血小板含有并释放蛋白S，故尽量避免在蛋白S缺陷时使用阿斯匹林等能阻抑血小板释放的药物。有血浆素原缺陷病人可使用尿激酶治疗，肝素和华法令能预防进一步的血栓形成。【内科疾病中的高凝状态和血栓形成】继发于一些疾病的高凝状态和血栓形成与原发于凝血、抗凝血机理缺陷的先天性血栓性疾病不同，常表现为止血，抗血栓机理非特异性，多环节的变化，病因多数是复合性的。生理或一些体外的因素也可导致高凝状态，如高龄、妊娠、产后、剧烈运动、情绪激动、严寒、吸烟、高脂饮食、药物（口服避孕药）等。不少内科疾病引起的高凝状态和血

栓形成包括： 肿瘤； 自身免疫性疾病：系统性红斑狼疮、溃疡性结肠炎，Behcet综合征； 内分泌及代谢性疾病：糖尿病、肾上腺皮质功能亢进； 肾脏疾病：肾病综合征； 肝脏疾病； 心、脑血管疾病：心绞痛、心肌梗塞、脑血栓、脑栓塞、短暂性脑缺血、闭塞性脉管炎，原发性高血压； 血液病：弥散性血管内凝血、血栓性血小板减少性紫癜、夜间阵发性血红蛋白尿、骨髓增生综合征； 肺部疾病：肺栓塞、慢性阻塞性肺炎、成人呼吸困难综合征； 高粘血症：白血病、红细胞增多症镰形红细胞病、高免疫球蛋白血症； 高脂血症。（一）恶性肿瘤 血栓的发生率约为5%~15%。胰腺、胃、肺、结肠、胆囊、卵巢等器官的恶性肿瘤易并发血栓，消化道中以腺癌最多，胰腺癌达50%。有些病人以血栓为首发的临床表现。非细菌性血栓心内膜炎常并发于腺癌。来自心瓣膜的血栓栓子，可导致血管闭锁不全以及心、脑、肾等器官梗塞。肿瘤病人并发血栓与化疗、激素治疗、感染、手术、创伤性探查等诱发因素有关。实验室检查主要是凝血、抗凝、纤溶等方面的异常。癌症患者中出现的高凝状态不仅易导致血栓形成，而且还可能促进肿瘤生长及转移。（二）系统性红斑狼疮 约4%~14%的病人可发生血栓，并成为死亡原因。该病某些临床表现与血栓有关。血中有狼疮循环抗凝物质的病人半数以上并发多发性血栓，其中大部分为深静脉血栓，少数为肺栓塞、脑血栓或短暂性脑缺血。抗凝物质可能影响PGI<sub>2</sub>的合成、AT 及激\*\*\*释放酶原的作用。血管内皮损伤也是高凝状态的原因之一。（三）糖尿病 糖尿病并发大血管、微血管病变以及动脉粥样硬化与高凝状态有密切的关系。其血管内皮缺损可能归因于激素的异常和

免疫复合物的形成。血小板的高反应性可能与花生四烯酸代谢的异常有关。此外还表现为血浆中部分凝血因子水平增高，纤溶活力减弱，血液粘度增加等。控制高凝状态是防治血管并发症的重要一环。

（四）肾脏疾病 肾脏微血管内纤维蛋白、纤维蛋白原沉积及微血栓形成是肾小球疾病发展演变和肾功能损害的重要基础。肾病综合征中肾静脉和其它动静脉血栓发生率高达20%~50%。肾脏疾病和某些疾病肾脏病变时肾脏内血栓的发生大致有下列表现：  
严重和进行性：见于弥漫性、局灶性、增殖性肾小球肾炎，严重的溶血性尿毒症综合征，移植肾排斥；  
反复发作：如妊娠毒血症；  
一过性：如急性缺血性肾功能衰竭，溶血性尿毒症综合征，急性感染后肾炎；  
疾病后期出现：恶性高血压；  
肾内无凝血：微小病变型、膜型肾小球肾炎。

（五）冠状动脉硬化性心脏病 在本病各个阶段均可出现以血小板高反应性为主的高凝状态，还可出现血管内皮功能、凝血、纤溶、血液流变的改变。血小板尤其是血小板释放的TXA<sub>2</sub>，在冠状动脉痉挛、心肌缺血、心肌梗塞、心脏性猝死中起了不可忽略的作用。

（六）高脂血症 型高beta.TG、PF4等）、促凝活性（PF3）、TXB<sub>2</sub>、丙二醛、白三烯、cAMP和cGMP。

3. 凝血 试管法凝血时间、部份凝血活酶时间（KPTT）、凝血酶原时间、纤维蛋白\*\*\*A和\*\*\*B。

4. 抗凝 AT-、蛋白C和蛋白S、优球蛋白溶解试验、纤维蛋白降解产物测定。

5. 血流 全血及血浆粘度、血球压积、红细胞和血小板电泳、红细胞变形性。

6. 其他 血栓弹力图。上述一些血液学指标在方法学的对照和结果判别等方面需作适当考虑，不少项目结果可受生理和药物因素影响，且正常对照值变异也大，有些方法不易标准化

，故需作多项检查、进行综合分析及动态观察，方能正确判定高凝状态意义。（二）确定血栓形成部位的检查 1．血管造影术 对已形成的血栓有较高诊断价值，但它是一种创伤性检查，对早期血栓形成的诊断敏感性差。 2．多普勒超声检查 该检查简便，属非创伤性，但小血栓不易发现，若动脉壁有钙质沉着或手术疤痕时，声波传导会受影响。 3．CT或核磁共振 它是目前诊断血栓定位正确率最高的检查，值得推广使用。治疗共分三大类，包括抗血小板药物、抗凝药物和溶栓药物。（一）抗血小板药物 近年来有比较新的进展，临床疗效比以往显著。如抑制花生四烯酸代谢的药物，（包括盐酸阿托品、氢化考的松、甲基强的松龙、E-5510、阿斯匹林、消炎痛、布洛芬、保泰松、苯磺唑酮、苯酸咪唑）、前列腺素E1、前列环素、潘生丁、硝普钠、溴-cGMP、噻氯匹定、钙拮抗剂、PAF拮抗剂等。 1．阿斯匹林 它是环氧化酶抑制剂，使该酶第530位的丝氨酸残基乙酰化，破坏了酶活化中心，从而阻断了血栓烷的合成。实验结果表明，每日服用60~100mg阿斯匹林就可达到最大的抑制血小板环氧化酶效果。目前阿斯匹林已被普遍应用于心脑血管疾患，降低了心肌梗塞复发率和死亡率，对一过性脑缺血（TIA）患者可降低脑卒中发生率。对阿斯匹林的应用剂量问题一直有所争论，由于抑制血栓烷A<sub>2</sub>（TXA<sub>2</sub>）所需的阿斯匹林浓度低于前列环素（PGI<sub>2</sub>）。故有人选择一种对PGI<sub>2</sub>形成影响最小，又能完全抑制TXA<sub>2</sub>形成的阿斯匹林剂量，以提高其抗栓作用而减轻副作用。目前国外推荐剂量为150~350mg/d；但国内一些研究报告为50~75mg/d亦已够降低血栓发生率了。 2.噻氯匹定 亦称抵克利得（Ticlid），它具有抗血小板聚集的活性，同时抑制

外源和内源性ADP诱导的血小板聚集反应。中国人有效剂量为250mg/d，临床效果优于常用的阿斯匹林和潘生丁。今后将更广泛地应用。

3. 血小板膜糖蛋白 (1) 抗血小板膜糖蛋白的单克隆抗体：能抑制血小板粘附和聚集。目前主要是7E3和10E5，作用于GP b/ a，仅在实验阶段。(2) 合成多\*\*\*：尚在研究阶段，主要应用其抑制血小板聚集、释放和TXB2合成。(3) 蛇毒多\*\*\*：蛇毒中可提取出一些含有RGD顺序多\*\*\*显示出抗血小板GP b/ a受体功能的活性。尚在研究阶段。但上述这类作用于血小板膜糖蛋白的药物是新一代抗血小板药物，相信其在血栓性疾病的防治中会发挥重要作用。

(二) 抗凝治疗 常用药物是肝素和华法令。

1. 肝素 国内市售肝素注射剂大多由猪肠粘膜制备，其抗Xa活性强，出血发生率低，远较由牛肺制备的为佳。肝素钠盐、钙盐二种制剂，前者皮下注射局部疼痛较重，并可引起血钙和血压下降，因而临床上选用肝素钙较宜。普通商品肝素是不同分子量(3.000~57000)肝素的混合物。分子量在7000以下的低分子肝素与普通肝素相比，有半寿期较长，抗血栓能力较大，出血倾向较小等优点，在临床应用上有很好的前景。肝素在消化道灭活，一般注射给药，小剂量多用皮下注射，大剂量常静脉滴注。近年来雾化吸入或滴入性肺内给药已应用于临床，部分小分子肝素被肠道吸收，因此口服也可能成为给药途径。肝素半寿期短，必须短时间间歇用药或持续滴注。肝素的用量宜参照下列原则个体化：

- 血栓或栓塞范围大小；
- 用于预防剂量宜小，作为治疗用量加大；
- 不同个体耐受性不一，老年人非凡是老年女性易出血、用量应偏小；
- 肝素在肾内排泄和肝内降解，肝肾功能较差者用量要控制；



以凝血时间（试管法）或部分凝血活酶时间进行实验监测，应用中每6~12小时监测一次，随时调节用量，一般维持在检测正常值的一倍左右为宜。通常选用三种给药方案：小剂量24小时成人用量为0.6万~1.2万u，每隔8~12小时深部皮下注射0.25万~0.5万u，可不必实验室监测；中剂量24小时总量2万~4万u，持续静滴，或每隔4小时静注0.5万u，或每隔6小时静注0.75万u；大剂量是中剂量用量的一倍左右。肝素疗程一般不超过10天，大剂量或用于预防时应尽可能缩短疗程。使用剂量较大时须逐步减量后再停药。近年来不少学者推荐小剂量的给药方案，非凡用于预防性用药，血栓形成早期以及易有DIC出血倾向的疾病如流行性出血热，急性早幼粒白血病、肝病等。肝素无效时应考虑以下原因并予纠正：病因未去除；大量血栓已形成如DIC晚期；血中AT-、HC缺乏或耗竭；严重酸中毒、缺氧时肝素灭活；大量血小板破坏释出抗肝素的血小板第4因子和凝血酶敏感蛋白；并用四环素、链霉素、新霉素、多粘菌素、庆大霉素、头孢霉素、洋地黄、抗组织胺药物等可减弱肝素作用。肝素主要副作用是出血、血小板减少。过敏反应多因制剂不纯所致。长期用药可引起注射部位皮肤坏死和骨质疏松。肝素所致的血小板减少症发生率约为5%。轻型为肝素对血小板的直接作用所致，用药2~4天内发生，停用后很快恢复。重型因肝素依赖性抗血小板抗体引起血小板聚集所致，初用者4~15天内发生，再次用药在2~9天出现，常伴有血栓栓塞和出血，预后不佳。因此肝素使用中必须动态监测血小板数量变化，必要时停用。

## 2. 华法令 临床应用的口服抗凝剂

主要是双香豆素类衍生物，包括双香豆素、新抗凝

、华法令（茈丙酮香豆素）等，其中华法令应用最广。这类药物对已合成的凝血因子无直接作用，故在体外无抗凝作用。在体内需待因子Ⅱ、Ⅴ、Ⅷ、Ⅹ等减少到一定程度才起抗凝作用。其优点是口服有效，作用时间长，但奏效慢，不易控制。多用于预防、病情较轻或需长期抗凝治疗者。为迅速达到抗凝效果，可在口服华法令后，即合用肝素3~4天，此后以华法令长期维持。口服抗凝剂的主要副作用也是出血，可用维生素K<sub>1</sub>，必要时输注凝血酶原复合物或新鲜血浆。偶有皮肤坏死和胆汁滞留性黄疸的副反应。下列因素使病人对口服抗凝药的敏感性增高，故用量宜减少：老年人；肝功能损害；发热、甲状腺功能亢进；服用广谱抗生素、磺胺药、消炎痛、保泰松、水杨酸、氯哇、西米替丁、别嘌醇、奎尼丁、利血平、甲状腺素、胰高糖素、苯磺唑酮等。以下原因可影响该药的药效，宜略增用量：肠道吸收差；粘液性水肿；服用巴比妥类、肾上腺皮质激素、雌激素、灰黄霉素、利福平、苯妥英钠等。抗凝治疗主要用于高凝状态易发生血栓者，心脏换瓣术后，大手术或分娩后等情况，可用凝血酶原时间作为观察指标，要求维持在延长1倍的时间（即抗凝治疗后的凝血酶原时间为原来的2倍），算有效，但也不能太长，否则易出血。

（三）溶栓治疗 如体内血栓已形成，那就该用药物去溶解它，该治疗在血栓性疾病中非常重要，近年来进展较快，在某些方面还获得突破性进展。目前已广泛应用于治疗急性心肌梗塞、肺栓塞、深静脉血栓形成，外周血管动脉血栓形成等血栓性疾病。

1. 第一代溶栓药物（1）链激酶（SK）：它是由β-溶血性链球菌合成的一种单链蛋白，其不直接活化纤溶酶原，主要分三步 结合

纤溶酶原形成复合物。复合物中的纤溶酶原通过构象变化，获得类似尿激酶活性。SK-纤溶酶原复合物活化结合在纤维蛋白表面和游离状态下的其他纤溶酶原。由于SK为细菌产物，故会引起抗体免疫反应，非凡治疗后8~9天，大量抗链激酶的抗体产生并可在体内维持4~6月，因此部分病人接受治疗后出现血压下降或皮肤潮红等过敏现象。故主张先注射少量链激酶以观察反应并中和部分抗体，然后用足够剂量静脉滴注。急性心肌梗塞用150万u静滴60~90分钟；肺栓塞和新鲜静脉血栓形成，先大剂量25万u静滴20分钟，继以每小时10万u速度静滴24~72小时；急性四肢缺血症状经动脉导管在血栓四周以每小时5000u的速度滴注，直至好转。

(2) 尿激酶(UK)：在体内半寿期约为15分钟，一半被肾脏清除，其余由肝脏分解。临床应用参考剂量为 急性梗塞为200万~300万u；肺栓塞和新鲜深静脉血栓，15万~30万u在12~24小时内滴注；急性四肢端缺血。可用导管插入血栓局部，每小时滴注3.7~7.5万u，再根据纤维蛋白原含量加以调整。

2. 第二代溶栓药物 (1) 重组组织纤溶酶原激活物(rt-PA)：由于其半寿期短，故要持续静滴3~4小时。虽然根据其作用机理对纤维蛋白有非凡亲和力，但若大剂量应用也可出现纤溶酶血症，纤维蛋白原下降以及出血意外。故rt-PA全疗程总量必须低于100mg。目前倾向第1小时加快滴注速度，以后2~3小时低速滴注。据报道，如rt-PA与肝素或阿司匹林联用则优于单用的溶栓效果。

(2) 重组单链尿激酶(rscu-PA)：半衰期很短，只能静脉滴注，目前仅小规模临床应用。

(3) 乙酰化纤溶酶原-链激酶复合物(APSAC) 商品名为Eminaoe：它是一种经过化学方法处理链激酶-纤溶

酶原复合物后的改良型溶栓剂。其优点是半衰期长，可用一次性静脉推注给药，另外提高纤溶效果的选择性，缺点是也会引起过敏反应和被抗体中和其活性。治疗急性心肌梗塞的推荐剂量为30mg在5分钟内一次推注。3. 第三代溶栓药物指正在开发中的新型药物，为了提高选择性溶栓效果和延长天然型溶栓药物的半衰期以减少药物的剂量。包括t-PA、rt-PA，SCU-PA，嵌合型溶栓剂，单抗导向溶栓剂，蚓激酶等。这些药物品种在增多，但仅在动物实验阶段，应用到临床尚有相当时间。100Test 下载频道开通，各类考试题目直接下载。详细请访问 [www.100test.com](http://www.100test.com)