

- [4] Flaumenhaft R, Dilks JR, Richardson J, et al. Megakaryocyte-derived microparticles: direct visualization and distinction from platelet-derived microparticles [J]. Blood, 2009, 113(5):1112-1121.
- [5] Flaumenhaft R, Mairuhu AT, Italiano JE. Platelet- and megakaryocyte-derived microparticles[J]. Semin Thromb Hemost, 2010, 36(8):881-887.
- [6] Marcus A, Broekman MJ, Drosopoulos JH, et al. Antithrombotic activity of human endothelial cell ecto-ADPase/CD39[J]. J Invest Med, 1997, 99(6):1351-1360.
- [7] Jy W, Horstman LL, Ahn YS. Microparticle size and its relation to composition, functional activity, and clinical significance[J]. Semin Thromb Hemost, 2010, 36(8):876-880.
- [8] Boulanger CM, Amabile N, Tedgui A. Circulating microparticles: a potential prognostic marker for atherosclerotic vascular disease[J]. Hypertension, 2006, 48(2):180-186.
- [9] Owens AP 3rd, Mackman N. Microparticles in hemostasis and thrombosis[J]. Circ Res, 2011, 108(10):1284-1297.
- [10] Barry OP, Pratico D, Fitzgerald G. Platelet microparticles enhance adhesive interactions between monocytes and endothelial cells[J]. J Clin Invest, 1997, 45(9):2118-2127.
- [11] Prokopi M, Mayr M. Proteomics: a reality-check for putative stem cells[J]. Circ Res, 2011, 108(4):499-511.
- [12] Jy W, Horstman LL, Jimenez JJ, et al. Measuring circulating cell-derived microparticles[J]. Thromb Haemost, 2004, 2(10):1842-1851.
- [13] Orozco AF, Lewis DE. Flow cytometric analysis of circulating microparticles in plasma[J]. Cytometry A, 2010, 77(6):502-514.
- [14] Yuana Y, Bertina RM, Osanto S. Pre-analytical and analytical issues in the analysis of blood microparticles[J]. Thromb Haemost, 2011, 105(3):396-408.
- [15] Rautou PE, Vion AC, Amabile N, et al. Microparticles, vascular function, and atherothrombosis [J]. Circ Res, 2011, 109(5):593-606.
- [16] Shantsila E, Kamphuisen PW, Lip GY. Circulating microparticles in cardiovascular disease: implications for atherogenesis and atherothrombosis [J]. J Thromb Haemost, 2010, 8(11):2358-2368.
- [17] Pap E. The role of microvesicles in malignancies[J]. Adv Exp Med Biol, 2011, 714(2):183-199.
- [18] Nurden AT. Platelets, inflammation and tissue regeneration[J]. Thromb Haemost, 2011, 105(Suppl 1):S13-33.
- [19] Meziani F, Delabranche X, Asfar P, et al. Bench-to-bedside review: circulating microparticles—a new player in sepsis[J]. Crit Care, 2010, 14(5):236.
- [20] Corrales-Medina VF, Simkins J, Chirinos JA, et al. Increased levels of platelet microparticles in HIV-infected patients with good response to highly active antiretroviral therapy[J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2010, 54(2):217-218.

(收稿日期:2012-02-12)

弥散性血管内凝血的新认识及实验诊断进展*

陆晓华^{1△}, 程礼敏², 李伟³, 丁敏²综述, 王国光³, 徐蕾⁴审校(皖南医学院:1. 机能实验中心; 2. 学生科研兴趣小组; 3. 病理生理教研室; 4. 生物化学教研室; 安徽芜湖 241002)

【关键词】 弥散性血管内凝血; 实验诊断; 发病机制; 诊断进展

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2012. 10. 039 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2012)10-1229-03

自 1951 年 Schneioler 报道在产科病例中发现了弥散性血管内凝血(DIC)以来^[1], DIC 就一直是医学上的经典课题, 受到基础、临床学界的关注和重视。DIC 是在某些严重疾病基础上, 由特定诱因引发的复杂病理过程。致病因子引起人体凝血系统激活、血小板活化、纤维蛋白沉积, 导致弥散性血管内微血栓形成; 继之消耗性降低多种凝血因子和血小板; 在凝血系统激活的同时, 纤溶系统亦可激活, 或因凝血启动而致纤溶激活, 导致纤溶亢进。临床上多以出血、休克、多器官功能衰竭(MODS)以及血管病性溶血等为突出表现^[2-3]。随着科技的进步及几代医者的探索研究, 人们对 DIC 有了比较成熟的认识, 对它的病因与发病机制的研究逐步深入。目前 DIC 通过临床积极治疗主要采取: 去除潜在病因; 建立新的凝血纤溶间的动态平衡; 补充消耗的凝血因子恢复止血, DIC 的病死亡率比以前

大大降低。然而 DIC 的机制十分复杂, 许多方面至今仍未完全清楚, 临床上大多数 DIC 起病急骤、病情复杂、发展迅猛、预后凶险, 因此 DIC 仍然是当今临床上多种疾病并发的危重棘手综合征。本文通过查阅 DIC 相关资料, 就国内外近年来对 DIC 发病机制方面的新认识及其实验诊断进展作一综述。

1 国际血栓与止血学学会(ISTH)/科学标准化学会(SSC)对 DIC 的新定义

ISTH/SSC 2001 年制定的 DIC 定义为: “DIC 是指不同病因导致局部损害而出现以血管内凝血为特征的一种继发性综合征, 它既可由微血管体系受损而致, 又可导致微血管体系损伤, 严重损伤可导致 MODS”^[4]。这一定义的特点是: (1) 强调了微血管体系在 DIC 发生中的地位; (2) DIC 为各危重疾病的一个中间病理环节, DIC 终末损害多为器官功能衰竭; (3) 纤溶

* 基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(30900243)。△ 通讯作者, E-mail: lxh480@163.com。

并非 DIC 的必要条件,因 DIC 的纤溶属继发性,DIC 早期多无纤溶现象。ISTH/SSC 将 DIC 分为两种类型:显性 DIC 与非显性 DIC。显性 DIC 包含了既往分类、命名的急性 DIC 与失代偿性 DIC;非显性 DIC 包含了慢性 DIC 与代偿性 DIC,DIC 前期亦纳入在内。

2 DIC 发病机制的新认识

2.1 主要由外凝途径介导的凝血活化 过去,在 DIC 的启动机制中将重点放在“内凝途径”上,近些年则认为“外凝途径”主导了凝血系统的激活,而“内凝途径”可能更多地在 DIC 的发展及纤溶激活中起作用。人体的各组织、器官(如内皮细胞、白细胞、肺、脑、胎盘等)内广泛存在组织因子(TF),即凝血因子Ⅲ,当各种病因致组织、血管损伤及白细胞激活后释放大量的组织因子入血,Ⅲ因子通过激活Ⅶ因子而启动了外凝途径。在灵长类动物的试验中,抗组织因子单克隆抗体和抗因子Ⅶa 可完全抑制败血症或内毒素引起的 DIC 过程,并降低其病死率;另一方面,在动物试验与临床试验中,基因重组的组织因子途径抑制物(TFPI)可减轻败血症 DIC 的病理损伤并降低病死率,它是外凝途径的主要抑制剂。相反,在内毒素血症或给志愿者注入内毒素后没有接触系统的活化,抑制接触因子也不能预防凝血的过程。由此表明,DIC 的凝血活化主要是由外凝途径介导的,而内凝系统不起主要作用^[5]。类似于Ⅲ因子,由癌细胞分泌的黏蛋白或某些癌细胞亦可激活Ⅹ因子促发凝血过程;某些蛇的毒液则直接使凝血酶原转化成凝血酶;现在还发现白细胞产生的弹性蛋白酶也参与了凝血的激活^[6]。

2.2 DIC 的发展机制 虽然 TF 和外凝途径在 DIC 的启动中扮演了重要角色,但凝血酶的持续产生和弥散尚需依赖于其他因素的作用:内凝途径的激活使凝血酶得以持续生成,继而导致了内生性抗凝因子(如抗凝血酶Ⅲ、蛋白 C、蛋白 S、TFPI)的大量消耗,带负电荷的磷脂表面暴露增加亦推动了凝血过程的发展^[7]。

2.3 凝血与纤溶的平衡 DIC 的发展过程中,体内既有凝血酶也有纤溶酶的生成,DIC 的临床表现和转归视凝血和纤溶 2 个系统的平衡状况:若产生的纤溶酶足以与凝血酶抗衡,则沉积于微循环的纤维蛋白被溶解,机体表现为出血但无 MODS,例如,胎盘破裂所致的 DIC 中,除 TF 外,胎盘还可释放组织型纤溶酶原激活物(t-PA),以产生足量的纤溶酶;若凝血酶的量超过了纤溶酶,则纤维蛋白大量沉积于微循环,造成局部缺血并最终发展为 MODS。例如在败血症诱发的 DIC 的进展中,由于血浆纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)水平的增高阻止了纤溶酶的产生并导致 MODS^[8];若纤溶较凝血更为活跃,机体则表现为显著的出血,即“原发性纤溶亢进”,此种情况很少见,可发生于急性早幼粒细胞白血病、前列腺癌、毒蛇咬伤等促发的 DIC^[6]。

2.4 细胞因子的参与 在患败血症和内毒素血症时,单核-巨噬细胞和淋巴细胞等分泌的多种细胞因子可促进凝血过程及微血栓的形成,其中主要的有白细胞介素 1(IL-1)、IL-6 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)^[9-10]。IL-1 增加组织因子的释放,下调内皮细胞凝血酶调节蛋白(TM)的表达,并影响 PAI-1 的分泌。在体外试验和临床肿瘤患者的治疗上,TNF α 可引起与 DIC 相同的凝血与纤溶系统的激活。而且,一旦 DIC 的过程被启动后,其间所产生的凝血酶、纤维蛋白(原)降解产物(FDP)、D-二聚体(D-dimer)等可诱导单核-巨噬细胞进一步释放 IL-1、

IL-6、TNF α 、PAI-1 等^[9-10],使血管收缩、痉挛,内皮细胞损伤,纤溶受抑,促进了微循环内血栓的形成。

2.5 DIC 和系统性炎症反应综合征(SIRS) SIRS 发生后,促炎性反应因素与机体相互作用产生细胞因子与炎性介质,使炎性反应加剧。同时这种失控的炎性反应可损伤自身组织、器官,导致器官功能障碍并可诱发凝血过程。而一旦 DIC 启动后所产生的凝血酶及其他丝氨酸蛋白酶反过来也推动了炎性反应的发展。炎性反应与凝血二者相互作用,相互促进,构成了一个恶性循环^[11]。现认为 DIC 是 SIRS 整个过程的一部分,当发展到 SIRS 或 MODS 时均可诱发 DIC^[12]。

2.6 前 DIC(Pre-DIC)的提出 DIC 的新认识和新的观点提出:典型的 DIC 可分为:(1)pre-DIC 期,(2)高凝期,(3)消耗性低凝期,(4)继发纤溶亢进期^[13]。pre-DIC 概念的提出为临床诊疗 DIC 开辟了一条更加宽广的思路和途径。Pre-DIC 是指在 DIC 基础疾患存在的前提下,体内与凝血及纤溶过程有关的各系统或血液流变学发生一系列病理变化,但尚未出现典型的 DIC 症状或尚未达到 DIC 确诊标准的一种亚临床状态^[14]。在这一阶段,凝血因子的消耗仍可由肝脏合成补充,因此又被称为代偿期 DIC^[6]。其病理特点是血液呈高凝状态,凝血因子及血小板并不降低。它是初期凝血异常的短暂过程,恰恰又是治疗最有效的阶段,不治疗会很快发展为 DIC。这一概念的提出,对 DIC 早期诊断和治疗极为重要。

3 DIC 的诊断进展

ISTH/SSC(2001 年)提出的 DIC 诊断标准^[4]具有规范、标准和科学性强的优点,但在我国临床实践中目前尚无法推广应用这一诊断标准,因为该诊断系统在非显性 DIC 诊断标准中对实验室检查要求较高,评分及判断相对繁琐,从临床角度并不适用于我国多数基层医院。故我国血栓与止血专业组制定了针对我国具体情况的 DIC 诊断标准^[2]。

3.1 我国 DIC 诊断标准修订方案 第八届全国血栓与止血学术会议(2001 年,武汉)国内专家对 1999 年的 DIC 诊断标准进行修订,制定了新的标准^[2]。这是目前国内临床医生普遍接受并正在应用的 DIC 诊断标准。它兼顾科学性、先进性和实用性,又强调肝病和白血病等的特殊性,不失为一个较好的 DIC 诊断标准。我国第七届全国血栓与止血学术会议(1999 年,长沙)对 pre-DIC 诊断参考标准进行了修订,详细见文献^[2]。目前 DIC 的早期诊断是临床上研究的重要课题,而相关分子标志物实验室检查在 DIC 临床诊断中的应用是 DIC 研究的热点^[14-15]。

3.2 DIC 的实验室诊断趋向于分子标志物水平的测定^[6,14]

(1)反映血管内皮细胞损伤的标志物:①内皮素-1(ET-1),由血管内皮细胞合成和分泌,是最强的缩血管物质,亦是重要的促凝、抗纤溶因子,用于估计 DIC 的预后;②TM,是存在于血管内皮细胞表面的一种凝血酶受体,其主要功能是通过与凝血酶结合,促使蛋白 C 激活而调控血液凝固,内皮细胞受损后 TM 释放入血,是内皮细胞受损的特异性分子标志物。(2)反映血小板激活的标志物:血小板活化也是 DIC 重要的始动机制,血小板被激活后释放和代谢产物增多,主要包括 β 血小板球蛋白、P-选择素、血小板第 4 因子、血小板颗粒膜糖蛋白-140、血小板凝血酶致敏蛋白、血栓烷 B₂。(3)反映凝血因子激活的标志物:①TF,是存在于全身组织脏器的一种跨膜糖蛋白,是外凝途径的启动因子;②凝血酶原片段 1 + 2 (F1+2),是 X a 蛋白

水解凝血酶原形成凝血酶过程中的降解产物,有 1/5 的肝素抗凝活性,抑制 Xa 复合物激活凝血酶原作用,反映凝血酶的生成;③纤维蛋白肽 A(FPA),是纤维蛋白原在凝血酶作用下转变是纤维蛋白单体过程中最先释放出的肽链片段,反映凝血酶的生成;④纤维蛋白单体(FM),纤维蛋白原经凝血酶水解释放出 FPA 和 FPB 后转变成纤维蛋白单体,其水平的升高提示了凝血途径的激活和凝血酶的产生;⑤可溶性纤维蛋白单体复合物(SFMC),FM 与纤溶酶作用生成的 FDP 结合形成 SFMC, SFMC 是凝血酶和纤溶酶同时存在的可靠证据。(4)反映抗凝系统活化的标志物:①TFPI,主要由血管内皮细胞产生,是存在于体内的一种天然抗凝物质,抑制依赖 TF 的外凝途径;②凝血酶-抗凝血酶Ⅲ复合物(TAT),当体内凝血系统激活导致凝血酶生成增加时,AT-Ⅲ即与凝血酶以摩尔比 1:1 相结合成 TAT,从而使 80% 的凝血酶灭活,故 TAT 水平不仅反映了凝血酶生成的状况,而且可较为准确地反映抗凝系统激活的状况;③蛋白 C 活化肽(PCP),系蛋白 C 激活成活化蛋白 C(APC)的直接标志,也是凝血酶产生的间接标志。(5)反映纤溶系统活化的标志物:①FDP,是纤维蛋白或纤维蛋白原经纤溶酶降解的产物,血浆 FDP 的水平升高仅反映纤溶酶的存在;②D-dimer,是纤溶酶水解交联的纤维蛋白所形成的特异性降解产物,是直接反映凝血酶和纤溶酶生成的理想指标;③t-PA、PAI-1,对评价 DIC 预后有价值;④纤溶酶-抗纤溶酶复合物(PIC 或 PAP),是直接反映纤溶酶生成的分子标志物。上述标志物中,SFMC、TAT、F1+2、D-dimer 和 PIC 对识别 pre-DIC 最具价值^[14,16-17]。

3.3 DIC 实验室诊断的新理念 (1)凝血系统激活的证据,F1+2、FPA、TAT、D-dimer 升高;(2)纤溶系统激活的证据:D-dimer、FDP、PIC 升高;(3)抑制因子消耗的證據:AT-Ⅲ、蛋白 C 或 S 下降,TAT、PIC 升高;(4)器官损伤或衰竭的证据:乳酸脱氢酶、肌酐升高,动脉血 pH 值及氧分压下降^[10]。

DIC 的发病机制十分复杂,对它的研究仍在进行之中,而很多机制也只处在实验研究阶段,甚至只是一种理论推断,并没一一得到临床的证实。因此,对 DIC 发病机制的认识仍存在分歧与商讨。DIC 早期诊断与防治是 DIC 治疗至关重要的环节,目前大部分典型的 DIC 都能为临床所识别诊断,但对 pre-DIC 的诊断仍缺乏足够的认识和及时治疗。建立一套易检测、敏感特异性强的 pre-DIC 诊断指标,是当今 DIC 研究的重点^[15,18-20]。随着科技的进步,人们对 DIC 的认识逐步成熟,临床诊疗水平将会不断提高。

参考文献

[1] 张希贤. 病理生理学实习指导参考用书(高等医学院校教材)[M]. 北京:科学技术文献出版社,1989:48.
 [2] 刘泽霖,贺石林,李家增. 血栓性疾病的诊断与治疗[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2006:135.
 [3] Dalainas I. Pathogenesis, diagnosis, and management of disseminated intravascular coagulation;a literature review [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2008,12(1):19-31.
 [4] Taylor FB Jr,Toh CH,Hoots WK,et al. Towards definition,clinical and laboratory criteria,and a scoring system

for disseminated intravascular coagulation-on behalf of the Scientific Subcommittee on disseminated intravascular coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis(ISTH)[J]. Thromb Haemost,2001,86:1327-1330.
 [5] 王兆钺. 弥散性血管内凝血发病机制和治疗研究的进展[J]. 临床血液学杂志,2001,14(6):273-274.
 [6] Mammen EF. Disseminated intravascular coagulation (DIC) [J]. Clin Lab Sci,2000,13(2):239-245.
 [7] Toh CH,Dennis M. Disseminated intravascular coagulation:old disease,new hope[J]. BMJ,2003,327(7421):974-977.
 [8] Hack CE. Fibrinolysis in disseminated intravascular coagulation[J]. Semin Thromb Hemost,2001,27(6):633-638.
 [9] Ten-cate H. Pathophysiology of disseminated intravascular coagulation in sepsis[J]. Crit Care Med,2000,28(9 Suppl 1):S9-11.
 [10] Bick RL. Disseminated intravascular coagulation current concepts of etiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment[J]. Hematol Oncol Clin North Am,2003,17(1):149-176.
 [11] Toh CH,Dennis M. Current clinical practice. DIC 2002:a review of disseminated intravascular coagulation[J]. Hematology,2003,8(2):65-71.
 [12] 孙洁,凌斌,顾云帆. 弥散性血管内凝血的临床及进展[J]. 中国急救医学,2003,23(8):556-558.
 [13] 宋善俊. 弥散性血管内凝血诊疗指南[J]. 继续医学教育,2006,20(4):9-15.
 [14] 姚春,宋善俊. 相关分子标志物在前 DIC 诊断中的意义[J]. 临床血液学杂志,1998,11(6):279-281.
 [15] 马西. 血栓与止血学科的范畴、任务、现状与发展思路[J]. 血栓与止血学,2011,17(5):228-236.
 [16] 王鸿利. 止凝血分子标志物检测在诊断弥散性血管内凝血中的应用[J]. 中国实用儿科杂志,2005,20(1):13-15.
 [17] 王振义,宋善俊. 血栓与止血基础理论与临床[M]. 3 版. 上海科学技术出版社,2004:429-432.
 [18] Wada H,Gabazza E,Nakasaki T,et al. Diagnosis of disseminated intravascular coagulation by hemostatic molecular markers[J]. Semin Thromb Hemost,2000,26(1):17-21.
 [19] Asakura H,Wada H,Okamoto K,et al. Evaluation of haemostatic molecular markers for diagnosis of disseminated intravascular coagulation in patients with infections[J]. Thromb Hemost,2006,95(2):282-287.
 [20] 王鸿利. 血栓与止血检验诊断研究热点及趋势[J]. 中华检验医学杂志,2005,28(1):5-7.