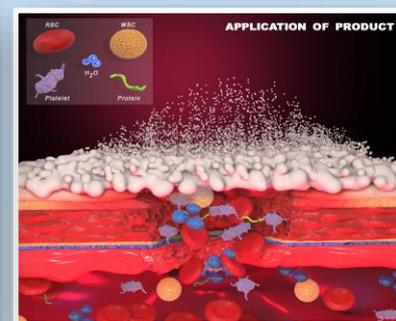
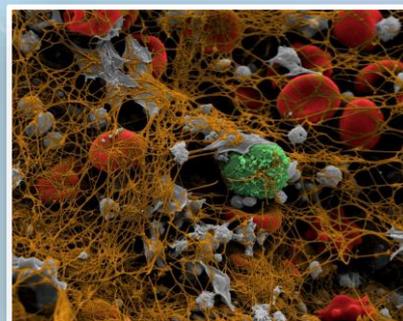
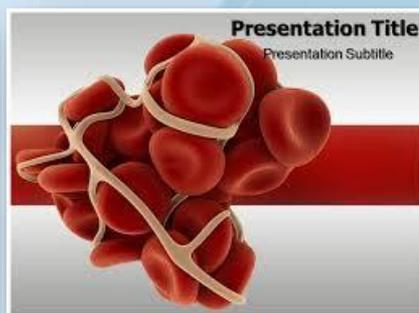
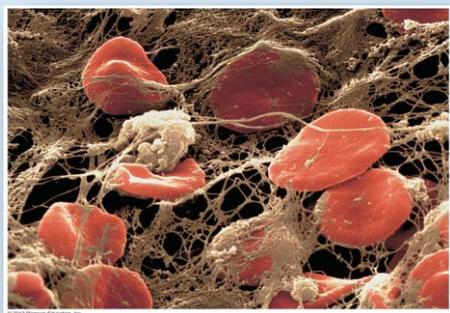




病理生理学教研室

凝血与抗凝血平衡紊乱

(Coagulation and Anti-coagulation Disturbance)



1

凝血与抗凝血平衡

2

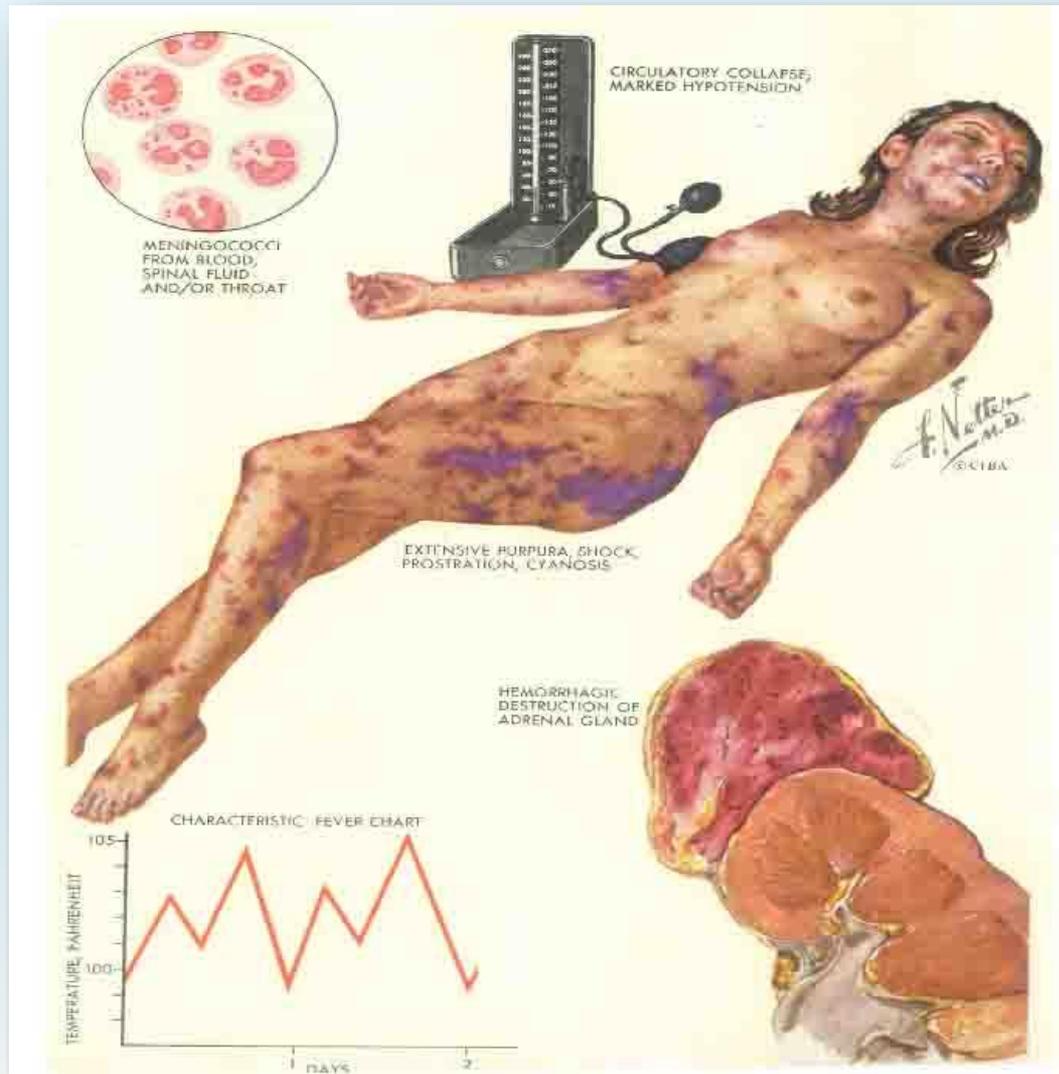
弥散性血管内凝血定义

3

DIC的发生机制

4

DIC对机体的影响



1.全身大片瘀斑；

2.血压降低；

3. 肾上腺出血性坏死；

4. 血细胞破坏；

脑膜炎奈瑟球菌感染

患者30岁，因妊娠40+2周，正常产后50 min，阴道流血量约520 ml，于2020年11月13日急诊转入我院。既往健康，孕3产2，2003年正常分娩一女活婴，本次孕期无异常。入院当日晨3时见红，上午8点始在家中由接生人员静脉滴注催产素后开始腹部阵发性疼痛（具体剂量不详），于11时20分正常分娩一体重为4000 g女活婴，胎儿娩出5 min后胎盘自然完整娩出，同时伴阴道大量流血，注射催产素10 IU后，阴道仍持续流血，出血量约520 ml，立即阴道填塞纱布，送入我院。

入院查体：T 35 °C，P **110次/min**，R 18次/min，BP 7.82/4.7 kPa（59/35mmHg），意识不清，**面色及睑结膜苍白**，听诊双肺呼吸音正常，心脏未闻及杂音，宫底平脐，轮廓不清、质软，清理宫腔阴道积血（含血块及纱布浸血）约500 ml，继之阴道活动性流出大量不凝血。急查：血常规WBC： $16.6 \times 10^9/L$ ，**Hb: 90 g/L**，PLT： $187 \times 10^9/L$ ，**RBC: $2.88 \times 10^{12}/L$** ，凝血三项：PT：14.4 S，FIB：2.8 g/L，APTT：35 S。**3P试验强阳性**，**D-二聚体阳性**。入院诊断：（1）产后出血；（2）休克；（3）羊水栓塞？（4）DIC。



入院后给予吸氧，地塞米松20 ml静脉注射，补液及中心静脉压监测下输血及血浆等综合治疗，其间患者一直处于烦躁、意识不清、低血压状态，血压波动在59-69/35mmHg之间，入院当日下午1时20分，突然心跳、呼吸骤停，立即行胸外心脏按压，气囊面罩给氧，同时做好心室除颤准备。6 min后，患者恢复心跳，但呼吸不整，血氧饱和度不稳定，血气分析提示低氧血症，患者昏迷，意识不清。气管插管，呼吸机辅助呼吸。心电图提示：窦性心动过速。抢救期间阴道持续流**不凝血2100 ml**。同时输红细胞悬液及血浆近2000 ml，纠酸。复苏后立即给予静脉滴注**肝素50mg**入0.9%生理盐水500 ml内，患者阴道流血一度减少并有少许血丝，遂于肝素进量约30 mg时停注，于心肺复苏后50 min全麻下行子宫全切术。



子宫切除后阴道断端及宫旁组织渗血不止，经结扎处理后行腹腔双管引流，经阴道断端引出，术中**出血约1900 ml**，输红细胞悬液及血浆**2400 ml**，出现无尿。给速尿20 mg静脉滴注，行中心静脉压监测，患者始终处于昏迷状态，术后仍以呼吸机辅助呼吸，腹腔引流管**持续引出不凝血**，血小板进行性下降，由 $187 \times 10^9/L$ ，降至 $101 \times 10^9/L$ ，末梢血涂片查出**羊水结晶**，但未见羊水有形成分。术中及术后在给肝素的基础上相继给予**维生素K、纤维蛋白原、凝血因子、凝血酶原复合物**、速尿、新鲜血及血浆、离子及纠酸等，术后6 h血压10.44/6.62 kPa (78/67mmHg)，呼之有应答，术后8 h引流管出血量达1750 ml时出现凝血块、血止，但尿量仅10 ml。



继予以输血，输液，纠酸，利尿，“多巴胺”维护肾功能，速尿用量达160 mg，仍无尿。肾功检测：肌酐196 mmol/L，尿素氮6.5 mmol/L，心肌酶谱各项指标均增高约10倍，至此患者**出血量计13 000 ml**，输血及血浆13 000 ml，多脏器功能衰竭成立，于术后17 h，在持续人工呼吸支持下转入上级医院ICU。



患者入ICU后，经积极维护心功能、强心，在血压稳定情况下给多巴胺保证各脏器血供，同时控制肺内感染及给予静脉营养支持治疗。随后病情渐稳定，呼吸功能渐恢复，上呼吸机第五天自主呼吸稳定，血氧分压正常，顺利停用呼吸机。第8天因心功能不稳定发生肺水肿再次上呼吸机2d；针对肾衰给予速尿大剂量冲击，尿量由每日500 ml渐上升至每日2 000 ml；因BUN、Cr指标持续恶化，给予血液透析3次。B超提示：腹腔积液，**经腹穿刺引流2400 ml陈旧性血液**，之后**每日给予新鲜血及血浆维持**，该患者经ICU治疗12 d后，全身状况明显好转，血氧饱和度稳定，呼吸平稳，循环系统功能改善，肾功能指标恢复，产后38 d痊愈出院。产后6个月随访，患者除毛发稀疏外，各脏器功能基本恢复正常。



出血、凝血障碍、贫血、循环衰竭、多器官功能障碍

采取的主要治疗方案有：输新鲜血液、**肝素**、维生素K、补液、纠正多器官功能衰竭及内环境紊乱等。



问题：

凝血功能的低下怎么发生的？

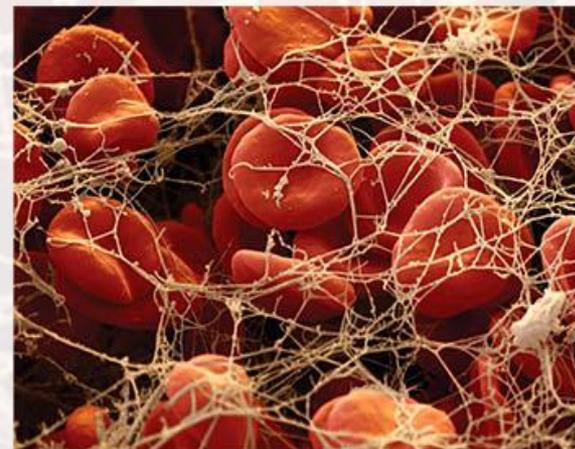
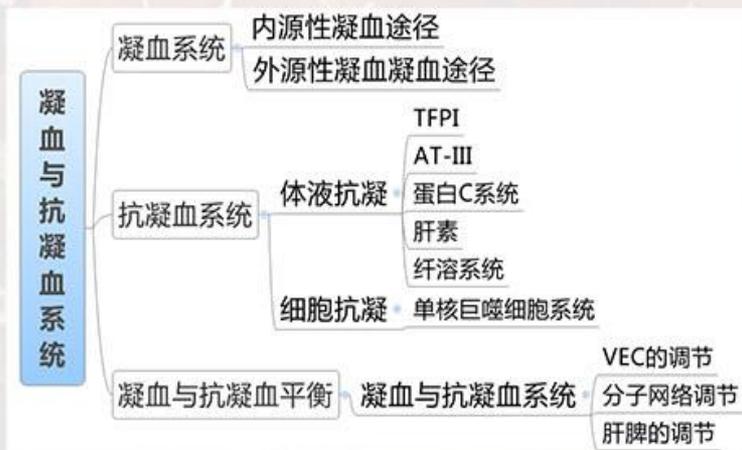
患者在分娩过程中如何导致的大出血？

器官的功能障碍和内环境的紊乱对病程发展的作用？

为什么要在患者已经出血的情况下还采用肝素治疗？

凝血与抗凝血平衡

Coagulation-anticoagulation homeostasis



Coagulation Cascade



病理生理学教研室

一、凝血系统



Coagulation Cascade

三个阶段：

1. 因子FX激活成FXa

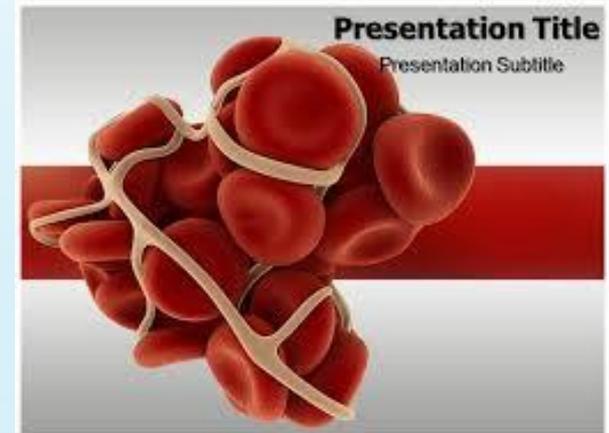
(凝血酶原激活物的形成)

2. 凝血酶原 (FII) 激活成凝血酶(FIIa)

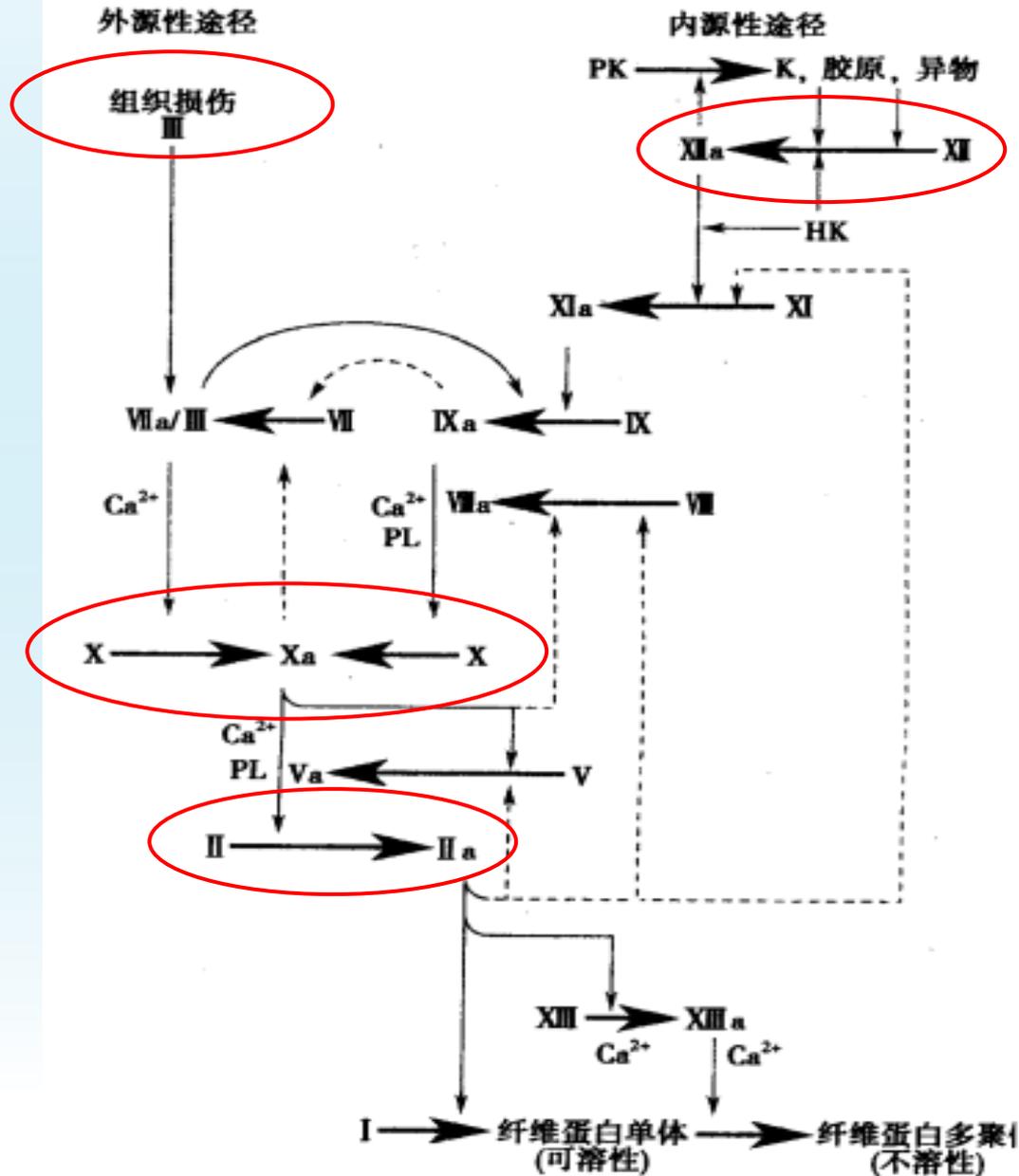
(凝血酶的形成)

3. 纤维蛋白原(Fbg) 转变成纤维蛋白(Fbn)

(纤维蛋白的形成)



凝血过程



因子 FX 激活成 FX_a



1. 外源性凝血途径

(1) 组织因子 (*tissue factor, TF*)

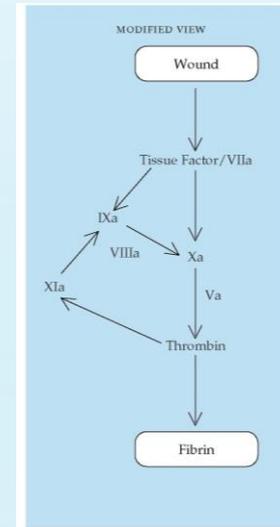
(2) VII因子的激活

■ VII_a , X_a

■ 组织因子, VII_a , Ca^{2+}

(3) 传统通路 (classical pathway) (直接)

选择通路 (alternative pathway) (IX_a)

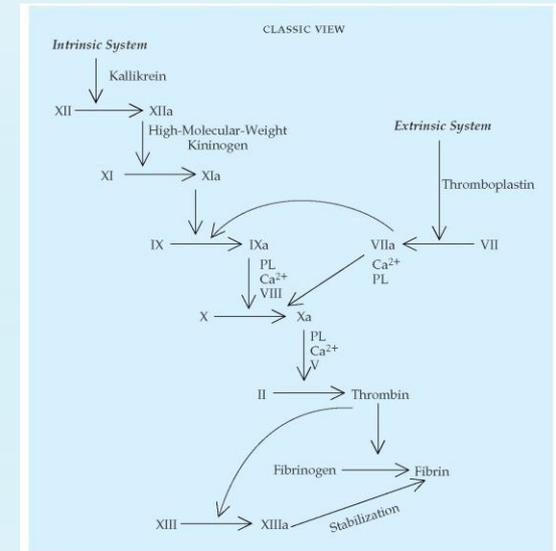


因子 FX 激活成 FX_a



2. 内源性凝血途径 (XII)

- (1) 接触激活 (带负电荷物质)
- (2) 酶性激活



PK-XI-HK-XII复合物

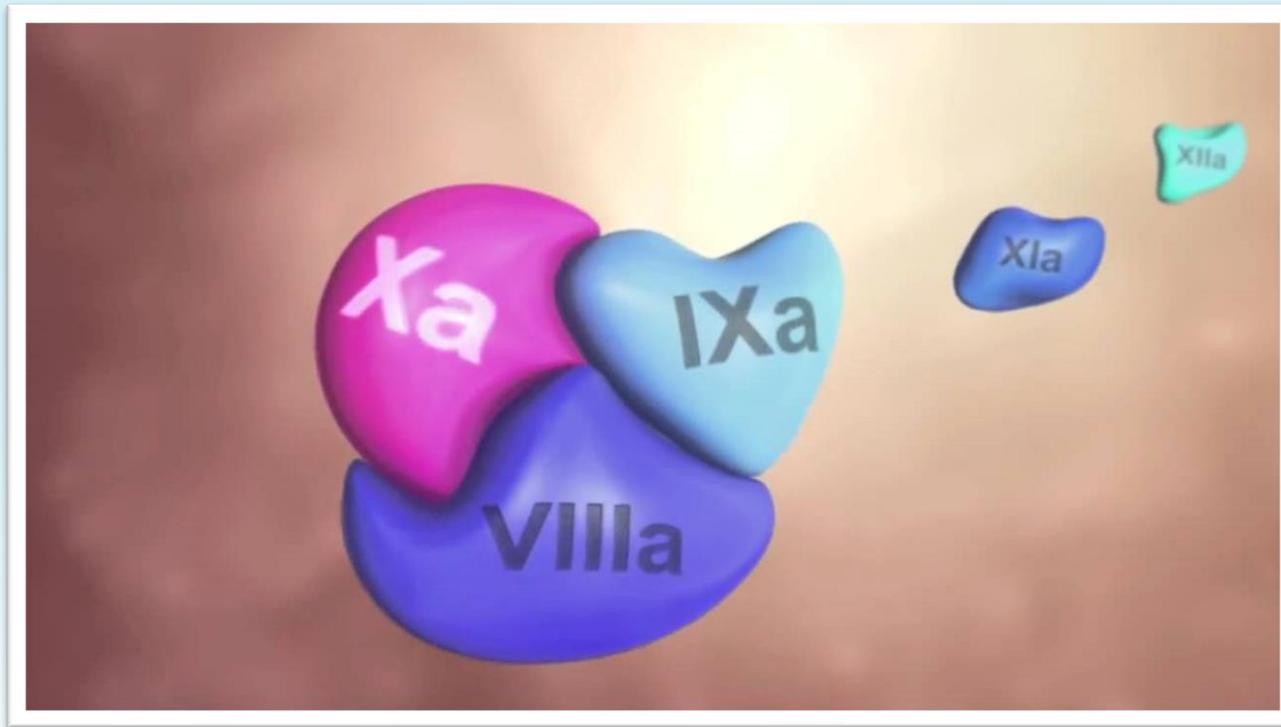
激肽释放酶，纤溶酶和胰蛋白酶

XII、XIIa \rightarrow XII_f (碎片XII_f)

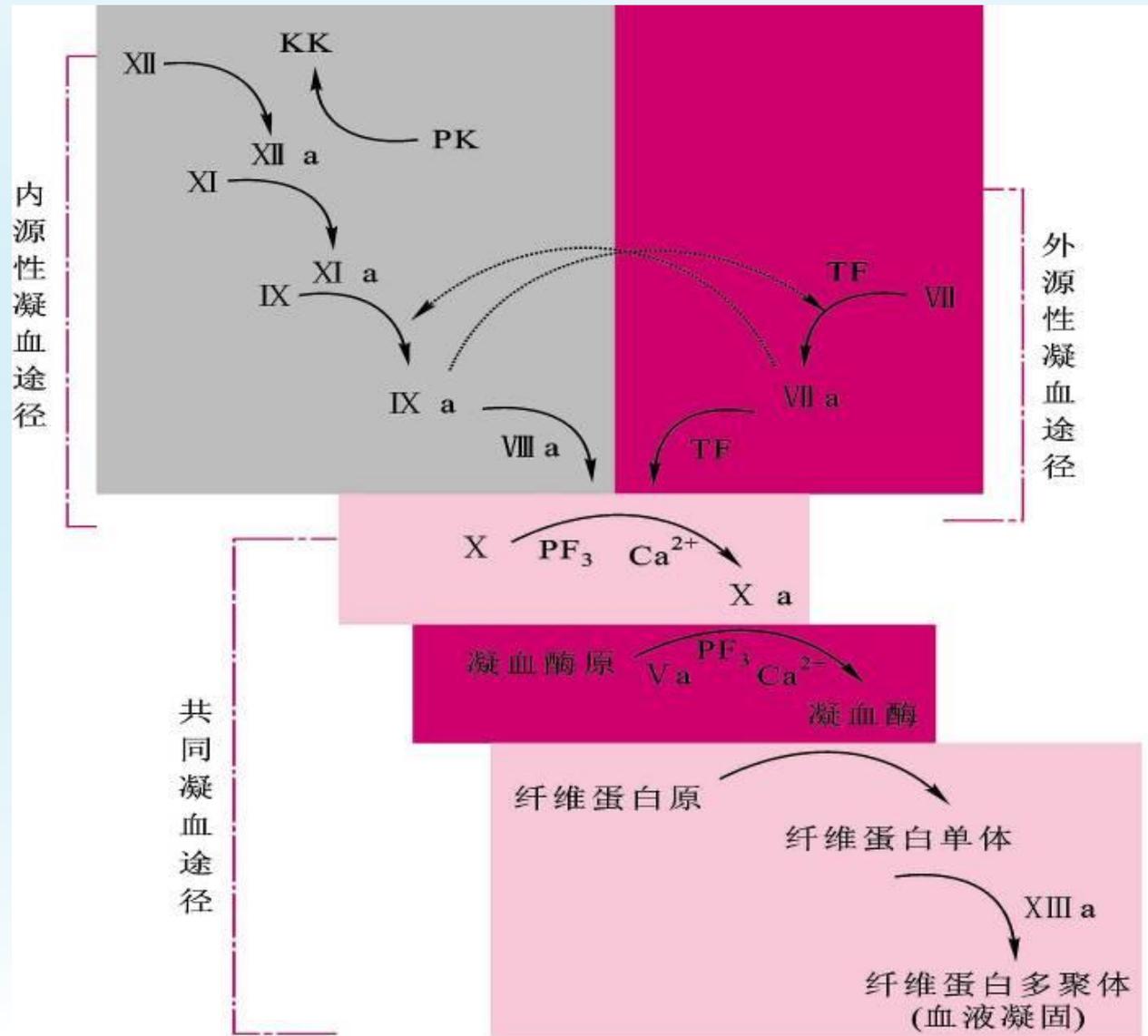
因子FX激活成FX_a



3. 共同凝血途径 (X)



凝血瀑布反应过程





血小板不属于凝血系统，
但参与血栓形成过程！

二、抗凝血系统



1. 细胞抗凝

(1) 单核吞噬细胞系统

(2) 肝脏

合成抗凝物质 AT-III, PC, Plg

灭活凝血因子 IXa, Xa, XIa 等

2. 体液抗凝系统（起主要作用）

蛋白C

抗凝血酶 III (AT-III)

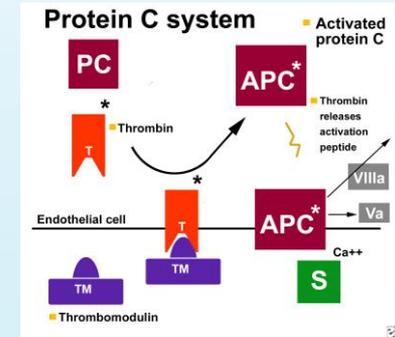
肝素

TFPI

蛋白质C (protein C, PC)



肝脏合成，以酶原形式存在
经凝血酶作用而被有限水解后即具有活性



血栓调节蛋白(thrombomodulin ,TM): 与凝血酶结合形成活化的蛋白C

活性蛋白C (APC), 使凝血因子Va, VIIIa失活;
限制Xa与pt结合; 促t-PA, u-PA释放, 促纤溶.



抗凝血酶III (antithrombin III, AT-III)

肝脏、VEC合成, 主要作用:

与凝血酶结合成复合物, 使凝血酶灭活。

灭活凝血因子Xa、XIa、XIIa和VIIa。

能抑制因子Xa所致的血小板聚集反应。

组织因子途径抑制物 (TFPI)

由VEC产生, 主要作用抑制X_a、VII_a

肝素

增强AT-III, HC-II活性; 促TFPI释放。

三、纤溶系统



纤溶酶原 (plasminogen, plg)

纤溶酶 (plasmin, pln)

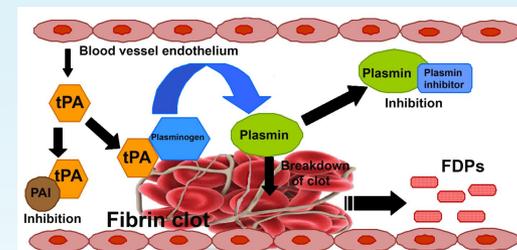
纤溶酶原激活物(plasminogen activators, PAs)

纤溶酶原激活物抑制物 (PAIs)

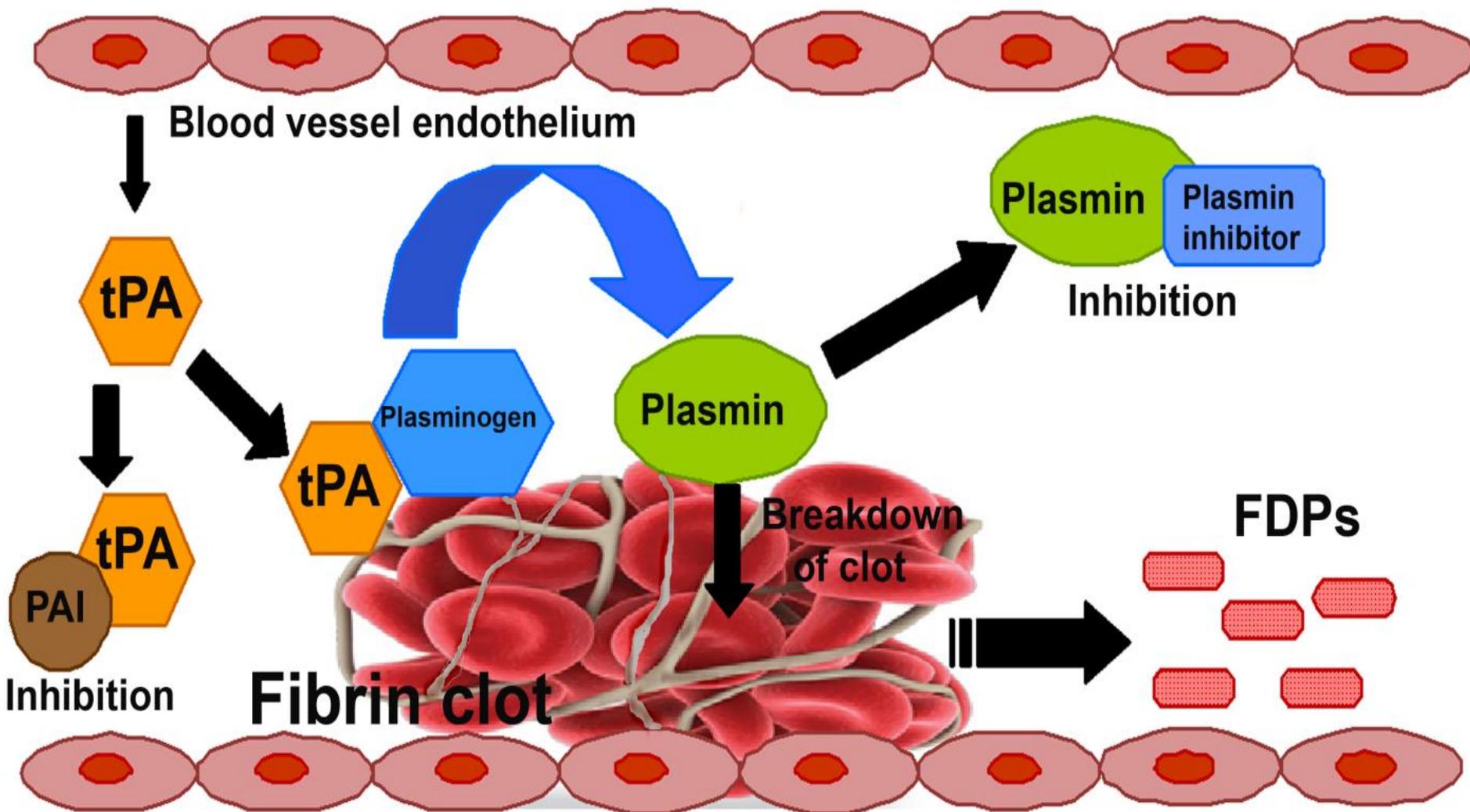
纤维蛋白原(Fbg)

纤维蛋白(Fbn)

FDP(fibrin degradation product)



正常的纤溶过程（二个阶段）





FDP的作用:

抑制凝血酶

抑制血小板聚集

X,Y 片段与纤维蛋白单体形成可溶性复合物(3P)

四、凝血与抗凝血平衡的调节

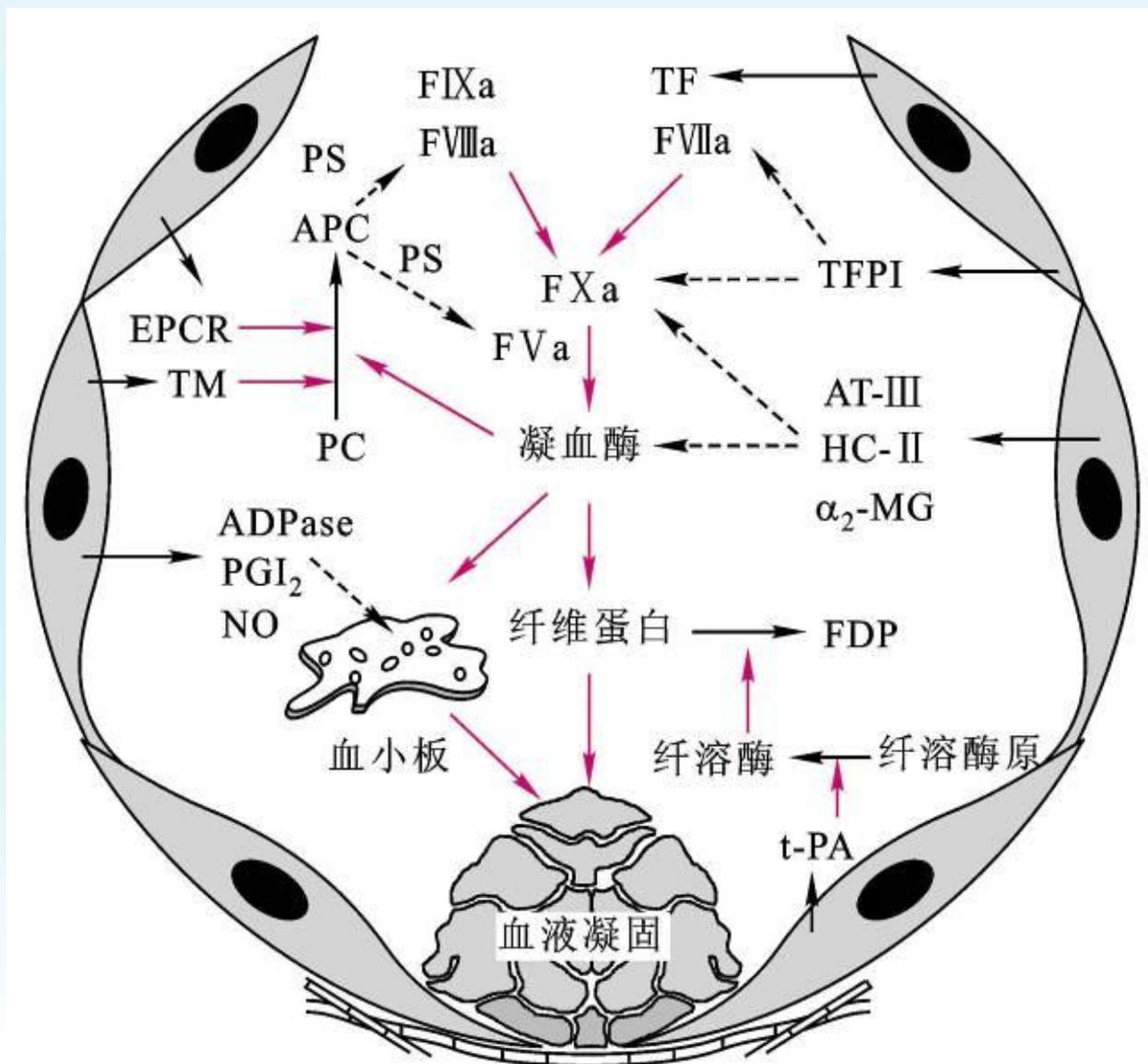


(一) VEC的调节 (双重作用)

(二) 凝血酶双向调节

(三) 肝脾的调节

血管内皮细胞对血液凝固过程的调节



—————→ 来源转化
 —————→ 激活促进
 ·······→ 灭活抑制



第二节 凝血与抗凝血平衡紊乱的基本类型

1、凝血因子的异常(自学)

出血倾向；血栓形成（血液凝固性增高）。

2、抗凝系统和纤溶系统功能异常（自学）

血液凝固性降低，纤溶功能亢进。

3、血管、血细胞的异常（自学）

4、弥散性血管内凝血***

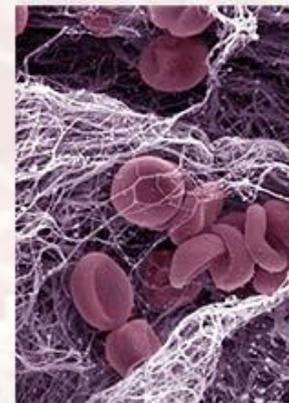
(disseminated intravascular coagulation, DIC)



DIC (disseminated intravascular coagulation, 播散性血管内凝血) 是一种发生在许多严重疾病基础上或某些特殊条件下由致病因素激活人体凝血系统, 导致微循环弥散性微血栓形成及继发性纤溶亢进的综合征。由于播散性血管内凝血发展过程中多有不同程度凝血因子水平消耗性下降, 故有些学者称之为“消耗性凝血病” (consumption coagulopathy)。鉴于绝大多数播散性血管内凝血患者有血浆纤维蛋白原水平的下降, 故有些学者称之为“去纤维蛋白原综合征”。

弥散性血管内凝血 (播散性血管内凝血) 不是一个独立的疾病, 而是继发于不同疾病的临床病理综合征。其基本特征是由于病理性凝血酶和纤溶酶的大量生成, 导致广泛的微血栓形成、出血及脏器功能不全。播散性血管内凝血的病因很多, 发病机制也往往是多种机制的组合。在我国, 诱发播散性血管内凝血的最常见病因是感染性疾病, 其次为产科意外、肿瘤性疾病、外伤等。无论何种病因引起的播散性血管内凝血, 凝血酶和纤溶酶的过度生成为其共同特征。

治疗包括基础疾病处理及诱因清除, 抗凝治疗, 凝血因子补充, 抗纤溶疗法, 溶栓治疗及对症处理等。

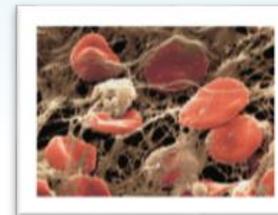
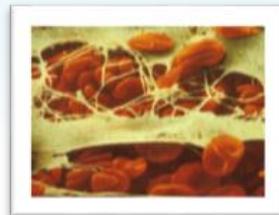


弥散性血管内凝血

(*disseminated intravascular coagulation, DIC*)

一、概念(Concept)

DIC是在多种病因作用下凝血过程强烈激活，大量促凝物质入血，凝血因子和血小板被激活，广泛微血栓形成，导致凝血因子与血小板大量消耗，继发纤溶功能增强，出现凝血功能障碍并以出血为主要特征的病理过程。

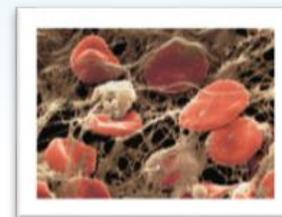


弥散性血管内凝血

(*disseminated intravascular coagulation, DIC*)

一、概念(Concept)

DIC是在多种病因作用下凝血过程**强烈**激活，**大量**促凝物质入血，凝血因子和血小板被激活，**广泛**微血栓形成，导致凝血因子与血小板**大量**消耗，继发纤溶功能**增强**，出现凝血功能障碍并以出血为主要特征的病理过程。





二、常见病因



DIC的常见病因

类 型	所占比例	主 要 疾 病
感染性疾病	31% ~ 43%	革兰阴性或阳性菌感染、败血症等;病毒性肝炎、流行性出血热、病毒性心肌炎等
肿瘤性疾病	24% ~ 34%	胰腺癌、结肠癌、食管癌、胆囊癌、肝癌、胃癌、白血病、前列腺癌、肾癌、膀胱癌、绒毛膜上皮癌、卵巢癌、子宫颈癌、恶性葡萄胎等
妇产科疾病	4% ~ 12%	流产、妊娠中毒症、子痫及先兆子痫、胎盘早期剥离、羊水栓塞、子宫破裂、宫内死胎、腹腔妊娠、剖宫产手术等
创伤及手术	1% ~ 5%	严重软组织创伤、挤压伤综合征、大面积烧伤、前列腺、肝、脑、肺、胰腺等脏器大手术、器官移植术等



三、DIC的发生机制



(凝血途径的过度激活)

(一) 启动内、外源性凝血途径

1. 组织损伤(TF)
2. VEC损伤
3. 血细胞破坏
4. 促凝物质入血



1. 组织损伤，大量TF入血

凝血III，为跨膜糖蛋白，体内分布广，脑、肺、子宫等丰富，平滑肌细胞、成纤维细胞等可恒定表达，而内皮细胞、单核巨噬细胞受刺激后才表达，启动外源性凝血途径，可提高VII因子活性4万倍。



2. 血管内皮细胞损伤

内皮细胞受损，既可激活内源性凝血途径，也可激活外源性凝血途径：

- 大量表达TF，启动外凝途径；
- XII+胶原而激活，启动内凝途径；
- 血小板聚集，凝血过程加速；
- VEC分泌TFPI、AT-III、TM减少，抗凝力量减弱；
- 组织型纤溶酶原激活物减少，纤溶活性降低。



3. 血细胞破坏，血小板的活化

(1) RBC的大量破坏

病因：溶血，自身免疫病

作用：ADP → pt 激活，PF₃

磷脂(浓缩局限凝血因子 → IIa)

(2) WBC的大量破坏或激活

PMN, MΦ: $\xrightarrow{\text{LPS, IL-1, TNF}\alpha}$ TF



4. 促凝物质入血

急性胰腺炎(胰蛋白酶)

羊水栓塞

异常颗粒物质(肿瘤细胞)

外源性毒素 (蛇毒、蜂毒)

DIC的常见诱因



诱因类型	作用机制
单核吞噬细胞系统功能障碍	处理及清除活化凝血因子的能力降低。(Shwartzman)
肝功能严重障碍	合成凝血、抗凝血及纤溶物质的平衡发生严重紊乱。
妊娠	妊娠4个月以后，孕妇血液处于高凝状态，到妊娠末期最为明显。
酸中毒	使血液凝固性增加、血小板聚集性增强及内皮细胞损伤。
微循环障碍	血浆成分外渗、血细胞聚集、血液粘度增加、血流淤滞，血液甚至可呈淤泥状。酸中毒、内皮细胞损伤、组织损伤。
纤溶抑制剂	造成纤溶系统过度抑制，血液粘度增高。
遗传性血液高凝状态	各种相关基因突变或染色体异常，使抗凝因子数量减少或活性降低，如APC抵抗

(二) DIC的发展



高凝状态 → 微血栓 → 低凝状态 → 多发性出血



	发生机制	主要表现	实验室检查
高凝期	凝血系统激活 →凝血酶↑→微 血栓 (血小板活化)	血液高凝状态	凝血时间缩短 血小板粘附性↑
消耗性 低凝期	凝血因子和血 小板因消耗而 减少	血液处于低凝状 态,有出血表现	血小板计数↓ 凝血酶原时间↑ 纤维蛋白原含量↓ 出血时间↑ 凝血时间↑
继发性 纤溶亢 进期	<u>纤溶系统激 活</u> ,产生大量 纤溶酶;纤维 蛋白(原)降 解产物形成	明显出血	FDP↑ 凝血酶时间↑ 3P试验(+) 优球蛋白溶解时间↓



1. 血小板的激活(pt active)

(1) 激活因子：内毒素, Ag-Ab, 颗粒物, 凝血酶,
TXA₂, PAF, 胶原等。

(2) pt的作用：

* 为凝血因子提供反应的表面场所

* 释放ADP, 5-HT, PAF, TXA₂(激活剂)



纤溶酶活化：t-PA, XIIIf, 凝血酶

纤溶酶原 $\xrightarrow{\downarrow}$ 纤溶酶

- (1) IIa + TM使PC \rightarrow APC: 抗凝及促纤溶
- (2) VEC释放PAs (t-PA): 纤溶亢进
- (3) 肝脏灭活PAs \downarrow 及合成PAI \downarrow : 纤溶亢进
- (4) XIIa激活纤溶PLg



纤溶酶的作用：产生FDP/FgDP
破坏凝血因子

FDP的作用：抑制凝血酶
抑制pt聚集
X,Y碎片抗凝(3P)

3P试验：即鱼精蛋白副凝试验

原理：鱼精蛋白加入患者血浆后，可与FDP结合，使血浆中原与FDP X片段结合的纤维蛋白单体分离并彼此聚合而凝固。这种不需酶的作用，而形成纤维蛋白的现象称为副凝试验。

■意义：DIC患者呈阳性反应。





四、DIC的分型

按发生快慢分型

按代偿情况分型

按发生范围分型

按发生快慢分型

	发病和病程	临床特点	常见疾病
急性型	发病急，几小时或1-2天发病，	表现明显，以休克和出血为主。病情迅速恶化，分期不明显。实验室检查明显异常	严重感染 异型输血 严重创伤 急性排斥反应 产科意外
慢性型	病程长	表现轻，不明显，有时仅实验室检查异常。	恶性肿瘤 胶原病 慢性溶血性贫血
亚急性型	数天内形成	介于急性和慢性之间	恶性肿瘤转移 宫内死胎

按代偿情况分型

	特点	实验室检查	临床表现	
失代偿型	凝血因子和血小板消耗 > 生成	凝血因子明显减少	明显出血和休克	急性型DIC
代偿型	消耗 = 生成	无明显异常	不明显	轻度DIC
过度代偿	消耗 < 生成	凝血因子暂时性升高	不明显	慢性DIC或恢复期DIC

五、功能代谢变化



(一) 出血



出血 Bleeding





出血特点：

- 1.广泛、多个部位出血，不能用原发疾病解释；
- 2.常伴有DIC的其它临床表现，如休克等；
- 3.常规的止血药无效。



出血的机制

1. 凝血物质被消耗而减少
2. 继发性纤溶亢进
3. FDP 的形成
4. 血管壁损伤

(二) 休克



DIC与休克互为因果，形成恶性循环。

机制：微血栓，出血，血管扩张，心泵功能降低

- 突然发生，难于发现明确的病因
- 伴发出血，但出血程度与休克程度不相称
- 早期出现器官功能障碍
- 常规抗休克治疗效果差

- 课下思考：

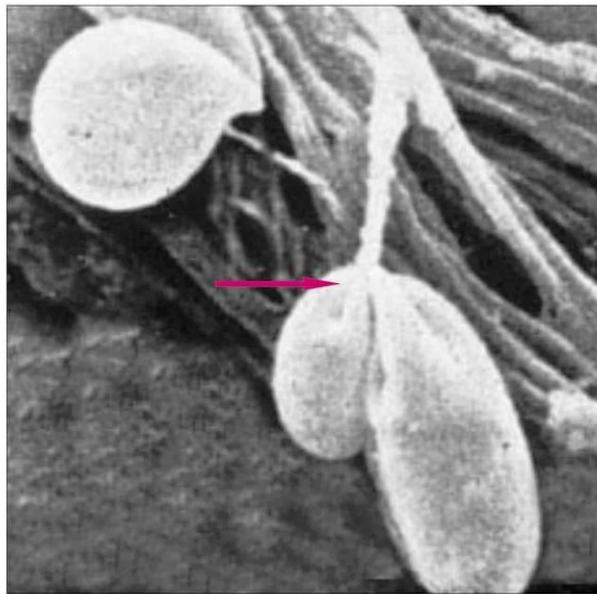
DIC与休克的关系

(三) 贫血



微血管病性溶血性贫血

(*microangiopathic hemolytic anemia, MAHA*)



裂体细胞(schistocyte)

(四) 多器官功能障碍



皮肤>肾>肺>脑>心>肝

肾：急性肾衰-----腰痛，少尿，蛋白尿，血尿

肾上腺：皮质出血坏死→华佛综合征

(Waterhouse-Friderichsen syndrome)

肺：肺出血、呼吸困难、呼吸衰竭

神经系统：头痛、意识障碍、嗜睡、昏迷等

非特异症状

垂体：坏死→席汉综合征(Sheehan syndrome)

心脏：缺血、梗死、心源性休克

肝：黄疸，肝衰

消化系统：呕吐、腹泻、消化道出血



六、DIC的诊断

有下列两项以上的临床表现

1. 多发性出血倾向
2. 不易用原发病解释的微循环衰竭或休克
3. 多发性微血管栓塞症状、体征，如皮肤、皮下、粘膜栓塞坏死及早期出现的肾、肺、脑等脏器功能不全
4. 抗凝治疗有效

实验室检查诊断指标:



同时有下列三项以上异常

1. 血小板 $< 100 \times 10^9/L$ 或进行性下降
2. 血浆纤维蛋白原含量 $< 1.5g/L$ 或进行性下降
3. 凝血酶原时间缩短或延长3秒以上或呈动态变化
4. **3P试验**阳性或FDP $> 20mg/L$
5. 凝血酶时间
6. 周围血破碎红细胞 $> 2\%$

DD 测定 (D二聚体实验)



D-Dimer



七、防治原则

- * 治疗原发病和消除诱因
- * 改善MC
- * 重建凝血与抗凝纤溶平衡
- * 维护重要器官功能



问题：

凝血功能的低下怎么发生的？

患者在分娩过程中如何导致的大出血？

器官的功能障碍和内环境的紊乱对病程发展的作用？

为什么要在患者已经出血的情况下还采用肝素治疗？



推荐阅读:

1. 弥散性血管内凝血诊断与治疗中国专家共识
2. 2012版弥散性血管内凝血诊断与治疗中国专家共识
解读_胡豫
3. 弥散性血管内凝血治疗指南（英国血液学标准化委员会）
4. 日本DIC治疗指南解读
5. 相关视频（YouTube）
-



病理生理学教研室

Thank You !

姜晓辉

2021.06

D-二聚体检查



D-Dimer

D-二聚体是纤溶酶分解纤维蛋白的产物。

一般情况下，纤维蛋白比纤维蛋白原更易被纤溶酶分解。

原理：只有当纤维蛋白原首先被凝血酶分解产生纤维蛋白多聚体，然后纤溶酶分解纤维蛋白多聚体，最后才能生成D-二聚体。

意义：反应继发性纤溶亢进的重要指标。但在原发性纤溶亢进时，血中FDP↑，但D-二聚体并不增高。如子宫、肺、前列腺等富含纤溶酶原激活物，当这些器官受损时导致的纤溶亢进。（大量Pln直接使Fbg→FDP，故D-二聚体不高）

血常规检查正常范围



白细胞 (WBC): 成人 $4.0 \sim 10.0 \times 10^9/L$

新生儿 $15.0 \sim 20.0 \times 10^9/L$

6个月至2岁 $11.0 \sim 12.0 \times 10^9/L$

血红蛋白 (Hb) : 男性 $120 \sim 160 \text{ g/L}$

女性 $110 \sim 150 \text{ g/L}$

新生儿 $170 \sim 200 \text{ g/L}$

红细胞 (RBC) : 男性 $4.0 \sim 5.5 \times 10^{12}/L$

女性 $3.5 \sim 5.0 \times 10^{12}/L$

新生儿 $6.0 \sim 7.0 \times 10^{12}/L$

血小板: $100 \sim 300 \times 10^9/L$ 网织红细胞计数: 0.5%-1.5%

凝血酶时间 (TT) 的检测: 6-21s

A、时间延长, 说明肝素和类肝物质增多, 例如肝脏疾病; 肾脏疾病。

B、时间缩短, 说明血样本中有微小凝块或钙离子存在。

凝血酶原时间 (PT) 的检测: 9-15s

A、时间延长, 说明凝血因子V、X、VII及纤维蛋白原减少, 血小板减少或血小板病, 循环中有抗凝物质和肝素及纤维蛋白(原)降解产物等。

B、时间缩短, 说明血小板增多, 高脂血症及高凝状态等。

纤维蛋白原 (FIB) 的检测: 2-4g/L

A、升高,除了生理性状况下的应激反应和妊娠晚期外,主要出现在急性感染、灼伤、急性心肌梗死、动脉粥样硬化、自身免疫性疾病、糖尿病、败血症及某些恶性肿瘤和急性肾炎、尿毒症等。

B、降低,说明DIC、纤维蛋白溶解亢进、急性肝坏死、肝硬化、输血反应、先天性低纤维蛋白原血症、烧伤、维生素缺乏、恶性贫血等。

部分凝血活酶时间 (APTT) 的检测: 21-39s

A、时间延长,说明因子VIII、IX、XI、XII缺乏症、凝血酶原和纤维蛋白原缺乏症,血循环中有抗凝物质时本试验也有所延长。

B、时间缩短,说明因子VIII和V活性增强、DIC高凝期、血栓性疾病、血小板增多症等。