

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.11.041

· 专论与综述 ·

脓毒症致凝血异常发生机制的研究进展 *

司 宇 马瑞爽 邓瑞娟 吴晓明 张 妍 史文杰 于牧鑫 史家岚^Δ

(哈尔滨医科大学附属第一医院 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要:脓毒症是由感染引起的全身炎症反应综合征,其病情凶险,死亡率高。凝血异常是脓毒症的主要特点之一,是多方面因素共同作用的结果。在脓毒症的发生发展过程中,炎症因子既可以激活凝血级联反应又可以抑制抗凝系统和纤维蛋白溶解系统,最终导致其凝血活性增强,炎症诱导的凝血紊乱进一步促进和加重炎症反应。而脓毒症患者的高凝状态可导致静脉血栓栓塞甚至 DIC 的发生,引起了研究者的广泛关注。本文将就脓毒症致凝血异常发生机制的研究进展做一综述。

关键词:脓毒症;凝血功能异常;炎症;血栓栓塞

中图分类号:R631.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)11-2148-02

Research Progress on the Mechanism of Coagulopathy in Sepsis*

SI Yu, MA Rui-shuang, DENG Rui-juan, WU Xiao-ming, ZHANG Yan, SHI Wen-jie, YU Mu-xin, SHI Jia-lan^Δ

(Department of Hematology, the First Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: Sepsis is a systemic inflammatory response syndrome to presumed or known infection, which is an extensive clinical problem with high mortality. Disturbance of blood coagulation is one of the main characteristics of sepsis, which is the consequence of various affects together. In the development of sepsis, inflammatory cytokines both activate the coagulation cascade and inhibit anticoagulant mechanisms and fibrinolysis, which eventually results in the enhancement of procoagulant activity. Inflammation-induced coagulation further aggravate the inflammatory response. Hypercoagulability in sepsis may contribute to venous thromboembolism or disseminated intravascular coagulation (DIC). This article is aimed to review the research progress on the mechanism of coagulopathy in sepsis.

Key words: Sepsis; Coagulopathy; Inflammation; Thromboembolism

Chinese Library Classification(CLC): R631.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)11-2148-02

前言

脓毒症是由感染引起的全身炎症反应综合征,其发病率在世界范围内均不断升高。尽管脓毒症的病理生理学机制尚未完全阐明,但研究已表明凝血异常是其主要特点之一。脓毒症时的高凝状态可导致静脉血栓栓塞或 DIC 的发生,严重危及患者的生命^[1]。因此,对脓毒症凝血异常发生机制的研究受到了越来越多的重视。研究发现脓毒症时凝血异常是多方面因素共同作用的结果,在脓毒症的发生发展过程中,大量释放的炎症因子不仅可激活凝血级联反应。而且可以抑制抗凝和纤维蛋白溶解系统^[2]。因此,脓毒症时的凝血功能异常主要由凝血系统激活,抗凝系统和纤溶系统的抑制所致。本文主要对脓毒症致凝血异常发生机制的研究进展做一综述如下。

1 凝血系统异常

1.1 组织因子

组织因子的异常表达在脓毒症的凝血紊乱中起着非常重要的作用。脓毒症患者血管内皮细胞损伤,组织因子暴露并与 VIIa 因子结合,激活外源性凝血途径使凝血酶生成增多,最终形成纤维蛋白^[3]。细胞因子和 C 反应蛋白等可刺激单核细胞和巨噬细胞表达组织因子,并且释放表达组织因子的微球,从而导致血小板的聚集和纤维蛋白的形成^[4]。脓毒症患者血浆中的组织因子水平增高也参与了凝血反应^[5]。

1.2 血小板

脓毒症患者常伴有血小板数量减少^[6]。内毒素或促炎细胞因子均可直接激活血小板^[7]。在此过程中,血小板膜内侧的磷脂酰丝氨酸外翻,为凝血反应的发生提供理想的场所。因此,激活的血小板在炎症诱导的凝血紊乱中发挥重要作用。血小板被激活后,还可分泌促炎蛋白和生长因子,也可进一步促进炎症反应的发生。此外,血小板表面的 P 选择素还可与单核细胞微粒相互作用来增加微粒表面组织因子的表达,从而促进凝血反应^[8]。

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81270588)

作者简介:司宇(1988-),女,硕士,主要研究方向:血栓与止血,E-mail:sy19880506@yeah.net

Δ 通讯作者:史家岚,E-mail:shi73661@gmail.com

(收稿日期:2014-08-30 接受日期:2014-09-23)

1.3 内皮细胞

在正常情况下,内皮细胞表面表达各种抗凝成分如血栓调节蛋白、内皮蛋白 C 受体、蛋白 S 和组织因子途径抑制物等^[9]。而在脓毒症时,内皮细胞损伤,其抗凝功能发生障碍且具有促凝作用。内皮细胞的促凝机制包括:组织因子和 vWF 的表达,与血小板之间的相互作用,内皮细胞凋亡,内皮微粒和循环内皮细胞水平增高。此外,内皮的重要作用还包括下调 TFPI,抗凝血酶和蛋白 C 系统以及抑制纤溶系统^[10]。因此,内皮细胞损伤在脓毒症患者的凝血紊乱中发挥重要作用。

1.4 微粒

微粒是细胞活化或凋亡时释放的直径为 0.1-1 μm 的小囊泡。随着细胞的活化或凋亡,细胞膜内表面的磷脂酰丝氨酸(PS)外翻,同时释放微粒。微粒表面的 PS 在凝血过程中发挥重要作用,为凝血因子提供附着和反应的磷脂表面,从而促进凝血反应的发生^[11,23]。脓毒症患者的微粒水平增高。血小板是微粒的主要来源,炎症反应也可诱导红细胞、白细胞、内皮细胞或平滑肌细胞的活化或凋亡,因而微粒也可能来自于这些细胞^[12]。内皮细胞和单核细胞源性的微粒还可表达组织因子,也可发挥促凝作用,对脓毒症的凝血紊乱产生影响^[4,12]。在脓毒症早期微粒对机体可能是有益的,APC 与内皮细胞微粒相结合可发挥抗凝活性^[13]。

1.5 蛋白酶激活受体(PARs)

蛋白酶激活受体是炎症和凝血之间的桥梁,可诱发凝血反应,释放炎症介质或细胞因子调控局部炎症反应。目前发现 PARs 有四种亚型(PAR1、PAR2、PAR3、PAR4),其中 PAR1 在脓毒症中发挥重要作用^[14]。PAR1 是凝血酶受体,APC 或低剂量的凝血酶可激活 PAR1 而使其发挥细胞保护功能;而当被高剂量的凝血酶所激活时,可因损伤内皮细胞屏障而发挥促凝作用^[15]。活化后的 PAR1 还可以激活血小板而导致脓毒症凝血异常。多种 PARs 的激活可增强脓毒症的炎症反应从而影响患者的凝血系统^[10]。

2 抗凝系统异常

主要有三种蛋白与抗凝系统相关:组织因子途径抑制物、活化蛋白 C 以及抗凝血酶。脓毒症时的炎症反应可激活所有途径。

2.1 组织因子途径抑制物(TFPI)

TFPI 是一种丝氨酸蛋白酶抑制物,可抑制 TF-FVIIa 复合物对 X 因子的激活。脓毒症时,TFPI 表达于内皮细胞表面,并且在血浆中,TFPI 的量也明显增高。尽管如此,仍然无法抑制过量组织因子所产生的生物学功能^[12]。炎症发生时,组织因子途径抑制物的功能障碍,最终导致凝血紊乱^[16]。

2.2 活化蛋白 C (APC)

APC 是蛋白 C(PC)的活性形式,具有抗炎、抗凝、抗凋亡和促进纤维蛋白溶解等作用。APC 可使因子 Va、VIIIa 和纤溶酶原激活物抑制剂 1 的活性下降。在脓症患者中,促炎细胞因子下调内皮细胞表面的血栓调节蛋白,蛋白 C 的合成障碍且消耗增多,从而导致活化的蛋白 C(APC)减少,最终造成凝血紊乱^[17]。因此,脓症患者 APC 水平的下降可增加死亡风险^[18]。

2.3 抗凝血酶

在脓毒症的炎症过程中,由于肝脏对抗凝血酶的合成减少;凝血酶-抗凝血酶复合物的形成导致其消耗增多以及激活的中性粒细胞所释放弹性蛋白酶使其降解增加,最终引起抗凝血酶明显减少。抗凝血酶除了抗凝作用外,还具有抗炎和抑制血小板激活^[19]等生物学功能。因此,脓症患者抗凝血酶水平的降低会造成抗凝和抗炎功能的障碍,最终导致凝血紊乱的发生。

3 纤溶系统异常

纤溶系统的异常是造成脓毒症凝血紊乱发生的重要机制之一。脓症患者,纤维蛋白的产生刺激纤溶酶原激活物的表达增多^[20]。尽管如此,血浆中 PAI-1 水平增高以及 TNF- α 却可迅速抑制纤溶活性^[21]。此外,凝血酶-TM 复合物可激活 TAFI 来抑制纤维蛋白溶解^[22]。

4 结论

综上所述,引起脓症患者高凝状态的因素是多方面的,既有凝血系统的异常,也有抗凝系统和纤溶系统的异常,并且各因素之间相互促进。脓毒症的炎症反应可诱导凝血反应的发生,而凝血的异常又可进一步促进炎症反应。因此,治疗脓毒症患者的凝血功能障碍对改善其预后十分重要,应引起广泛关注和深入研究。

参考文献(References)

- [1] Semeraro N, Ammollo CT, Semeraro F, et al. Sepsis, thrombosis and organ dysfunction [J]. *Thromb Res*, 2012, 129(3): 290-295
- [2] Petaja J. Inflammation and coagulation [J]. *Thromb Res*, 2011, 127 (Suppl 2): S34-37
- [3] Camerer E, Kolsto AB, Prydz H. Cell biology of tissue factor, the principal initiator of blood coagulation [J]. *Thromb Res*, 1996, 81(1): 1-41
- [4] Osterud B. Tissue factor/TFPI and blood cells [J]. *Thromb Res*, 2012, 129(3): 274-278
- [5] N Semeraro CT, Ammollo F, Semeraro M, et al. Sepsis-associated disseminated intravascular coagulation and thromboembolic disease [J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2010, 2(3): e2010024
- [6] Akca S, Haji-Michael P, de Mendonca, A, et al. Time course of platelet counts in critically ill patients [J]. *Crit Care Med*, 2002, 30(4): 753-756
- [7] Zimmerman GA, McIntyre TM, Prescott SM, et al. The platelet-activating factor signaling system and its regulators in syndromes of inflammation and thrombosis [J]. *Crit. Care Med*, 2002, 30(5): S294-S301
- [8] Del Conde I, Shrimpton CN, Thiagarajan P, et al. Tissue-factor-bearing microvesicles arise from lipid rafts and fuse with activated platelets to initiate coagulation [J]. *Blood*, 2005, 106 (5): 1604-1611
- [9] Bombeli T, Mueller M, Haeblerli A. Anticoagulant properties of the vascular endothelium [J]. *Thromb Haemost*. 1997, 77(3): 408-423
- [10] Schouten M, Wiersinga WJ, Levi M, et al. Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis [J]. *J Leukoc Biol*, 2008, 83 (3): 536-545

(下转第 2160 页)

- experience in the era of modern immunosuppression[J]. Clin Nephrol, 2010, 74: 173-181
- [26] Cochat P, Fargue S, Mestrallet G, et al. Disease recurrence in paediatric renal transplantation [J]. Pediatr Nephrol, 2009,24: 2097-2108
- [27] Rutger JH Maas, Jeroen KJ Deegens, Jan AJG van den Brand, et al. A retrospective study of focal segmental glomerulosclerosis: clinical criteria can identify patients at high risk for recurrent disease after first renal transplantation [J]. BMC Nephrology, 2013, 14 (47): 1186-1471
- [28] E T McCarthy, M Sharma, V J Savin. Circulating permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis [J]. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2010, 5(11): 2115-2121
- [29] C Wei, S El Hindi, J Li, et al. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis [J]. Nature Medicine, 2011, 17(8): 952-960
- [30] Maas RJ, Wetzels JF, Deegens JK. Serum-soluble urokinase receptor concentration in primary FSGS[J]. Kidney Int, 2012, 81: 1043-1044
- [31] Song B, Smink AM, Jones CV, et al. The Directed Differentiation of Human iPS Cells into Kidney Podocytes [J]. PLoS One, 2012, 7(9): e46453

(上接第 2149 页)

- [11] Burnier L, Fontana P, Kwak B, et al. Cell-derived microparticles in haemostasis and vascular medicine [J]. Thromb Haemost, 2009, 101 (3): 439-451
- [12] Machado FR, Cesar MS. Sepsis, Coagulation and Anticoagulants [J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2010, 10(3): 204-213
- [13] Reid VL, Webster NR. Role of microparticles in sepsis [J]. Br J Anaesth, 2012, 109(4): 503-512
- [14] Levi M, van der Poll T. Inflammation and coagulation [J]. Crit Care Med, 2010, 38(2 Suppl): S26-S34
- [15] Delaloye J, Baumgartner JD, Calandra T. Severe Sepsis and Septic Shock [J]. Rev Med Suisse, 2006, 2(60): 896-898, 900-902
- [16] King EG, Bauzá GJ, Mella JR, et al. Pathophysiologic mechanisms in septic shock [J]. Lab Invest, 2014,94(1):4-12
- [17] Levi M, ten Cate H, van der Poll T. Endothelium: interface between coagulation and inflammation [J]. Crit Care Med, 2002, 30(5 Suppl): S220-S224
- [18] Toussaint S, Gerlach H. Activated Protein C for Sepsis [J]. N Engl J Med, 2009, 361(27): 2646-2652
- [19] Roemisch J, Gray E, Hoffmann JN, et al. Antithrombin: a new look at the actions of a serine protease inhibitor [J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2002, 13(8): 657-670
- [20] Fourrier F. Severe sepsis, coagulation, and fibrinolysis: dead end or one way [J]. Crit Care Med, 2012, 40(9): 2704-2708
- [21] Zeerleder S, Hack CE, Willemin WA. Disseminated intravascular coagulation in sepsis [J]. Chest, 2005, 128(4): 2864-2875
- [22] Binette TM, Taylor Jr FB, Peer G, et al. Thrombin-thrombomodulin connects coagulation and fibrinolysis: more than an in vitro phenomenon [J]. Blood, 2007, 110(9): 3168-3175
- [23] 刘述川, 周晋, 史家岚, 等. 正常血细胞表面磷脂酰丝氨酸的表达及其促凝功能[J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(12): 858-862
- Liu Shu-chuan, Zhou Jin, Shi Jia-lan, et al. Expression and procoagulant activity of phosphatidylserine on the normal blood cells [J]. Chin J Hematol, 2011, 32(12): 858-862