

微血栓形成机制与对策新进展

罗羽杉, 贺娜, 赵梓棋, 刘凯歌*

西安医学院 陕西西安

【摘要】微血栓的形成与一系列不同的疾病相关, 包括内皮功能损伤、血管活性异常, 最终会形成微血栓而造成组织损伤和器官功能障碍。微血栓常出现在小静脉、毛细血管及微循环中, 多种疾病均会出现微血栓这类血栓前状态, 具体形成机制仍在探索中。研究人体的心脏、肺脏以及肾脏中的一系列微血管疾病之间的关系可能会发现共同的机制, 目前认为微血栓的出现可能是血管收缩障碍、免疫效应降低的原因。本综述将探讨出现微血栓患者的各种血液学事件、发病机制、与不良结局相关的生物标志物以及治疗方法。

【关键词】微血栓; 凝血

Mechanism and countermeasures of microthrombosis

Yushan Luo, Na He, Ziqi Zhao, Kaige Liu*

Xi'an Medical University of Clinical Medicine, Xi'an, China

【Abstract】: The formation of microthrombus is related to a series of different diseases, including endothelial function damage, abnormal vascular activity, and eventually microthrombus resulting in tissue damage and organ dysfunction. Microthrombosis often occurs in venules, capillaries and microcirculation. Prethrombotic states such as microthrombosis occur in many diseases, and the specific formation mechanism is still being explored. The common mechanism may be found by studying the relationship among a series of microvascular diseases in human heart, lung and kidney. at present, it is believed that the emergence of microthrombus may be the cause of vasoconstriction disorder and decreased immune effect. This review will explore various hematological events, pathogenesis, biomarkers associated with adverse outcomes, and treatments in patients with emerging microthrombosis.

【Keywords】 Microthrombosis; Blood Coagulation Disorder

1 微血栓的发生机制

1.2 内皮功能障碍

众所周知, 脓毒症死亡率很高, 已有发现脓症患者存在微血栓形成的风险, 其中 TLR、NF- κ B、炎症小体、p38MAPK 等在微血栓形成过程中起到了重要作用^[1], 且该病产生的炎症反应会加剧微血栓的形成。肺癌患者也存在同样的风险。文献报道, 肺癌易合并血液系统并发症, 如肺血栓栓塞 (pulmonary thromboembolism, PTE)、静脉血栓栓塞 (venous thromboembolism, VTE), 内皮损伤和细胞间连接的破坏产生血管内壁的组织因子 (Tissue factor, TF) 和胶原蛋白的内皮下基质^[2]。TF 具有促凝活性, 是外源性凝血途径的启动因子, 在机体生理性止血及病理性血栓

形成的过程中都发挥关键的作用, 凝血酶原时间的轻度延长 (特别是在严重肺部疾病中) 可能会使 TF 途径激活。在 COVID-19 中, 巨噬细胞和血小板上的 TF 表达可能由炎症细胞因子诱导。组织因子途径抑制物 (Tissue factor pathway inhibitor, TFPI) 可调节 TF 的活性, 在抑制血栓形成和血管重塑等方面发挥重要作用^[3]。TF/TFPI 比值, 可在一定程度上反映体内促凝与抗凝作用的平衡, 在维持血液正常流动性方面起重要作用。TFPI 可能会因炎症而受损, 进一步导致肺部的微血栓形成。

内皮是一种在循环血液和基底膜之间提供机械屏障的单细胞, 控制血管张力和免疫调节的组织。内皮功能障碍涉及内皮激活和内皮依赖性血管舒张减少,

*通讯作者: 刘凯歌 (1969-) 男, 汉族, 教授、主任医师、硕士生导师, 研究方向: 消化内科, 主要从事胃肠病、慢性肝病、肝癌的临床诊治及发病机制的基础研究。

从而导致促炎、促凝和增殖状态。COVID-19 患者的死亡率与微血栓形成有关, 感染的 SARS-CoV-2 入侵内皮细胞或间接产生炎症作用。内皮损伤和病毒释放引发明显的免疫反应, 当发生免疫复合物病 (Immune Complex Disease, ICD) 时, 机体内凝血系统被激活, 全身微血管内微血栓广泛形成, 导致缺血性器官功能障碍^[4]。

1.2 血管收缩

血管张力的丧失是内皮功能障碍的另一个特征, 当血管收缩时, 可能会促血栓形成。缺氧可以驱动这一过程, P-选择素、E-选择素、细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 和血管细胞粘附分子-1 (VCAM-1) 的表达会破坏内皮细胞^[5]。随后微血管通透性的增加暴露了内皮下基质, 迅速引发微血栓形成。严重的 COVID-19 患者的肺泡和组织缺氧可能会启动内皮细胞中的环氧合酶 (COX) 途径; COX 诱导的凝血酶的结合对血栓素前列腺素受体 (TP) 的 TxA₂ 启动血管平滑肌细胞的收缩, 最终可能引发微血栓^[6]。

血管张力也受缺氧非依赖性机制的调节, 包括肾素-血管紧张素-醛固酮 (RAS) 系统。血管紧张素 II (AngII) 裂解为血管紧张素 1-7 (Ang1-7), 在与 SARS-CoV-2 内化后, 血管紧张素转化酶 2 (ACE2) 的下调将抑制 Ang1-7 介导的血管舒张^[7]。随后的 AngII 积累, 并与血管紧张素 II-I 型受体 (AT1) 结合, 可以增强肺血管收缩^[8]。

1.3 免疫失调

文献报道, 狼疮性肾炎 (LN) 会出现肾小球微血栓 (GMT) 形成, 主要见于严重的弥漫性增殖性 (IV 型) 狼疮性肾炎^[9]。虽然形成机制仍不清楚, 但较多的文献指向免疫失调, 表明了免疫损伤等可引发凝血级联反应并导致微血栓的形成。止血和先天免疫系统, 特别是单核细胞、巨噬细胞和中性粒细胞之间的相互作用是免疫血栓形成的主要特征^[10]。凝血系统可诱导先天免疫的激活; 凝血酶和 Xa 因子可以通过其蛋白酶激活受体激活先天免疫细胞。LN 患者中出现 GMT 的患者, 其肾损伤重于无血栓形成者, 预后也远差于后者。

1.4 其他血栓形成机制

虽然仍有争议, 但有研究表明, 铁过载可能是血管疾病的原因之一^[11]。中等铁负荷可明显加速动脉损伤后血栓形成, 增加血管氧化应激, 降低血管活性^[12]。骨质疏松患者铁蛋白水平的升高可能反映细胞损伤并可能导致炎症, 主要是高水平的铁蛋白可能对线粒体

产生不利影响, 活性氧释放, 从而导致细胞死亡。其中血小板中的线粒体功能障碍可能导致炎症和促血栓形成状态。

另外, 肥胖也是静脉血栓栓塞症 (VTE) 形成的危险因素。脂肪细胞的肥大和相关的脂肪代谢功能障碍导致血清白细胞介素-6 (IL-6)、PAI-1 和 TF 的释放, 从而激活凝血系统^[13]。脂联素释放减少和瘦素释放增加也促进了血小板聚集。与肥胖相关的胰岛素抵抗也降低了胰岛素对血小板活性的调节作用。肥胖中的炎症状态可能导致 VTE 风险增加^[14]。

2 微血栓发生的部位

微血栓形成在心脏及眼底的研究已有报道^[15]。有研究发现, 微血栓形成与有血管病变的慢性疾病密切相关^[16], 与无慢性疾病者相比, 有慢性疾病者发生微血栓形成数更多^[17]。慢性病变较多, 也会导致血管内皮损伤较重, 促进微血栓的形成^[18]。

另一方面, 弥漫性肺泡损伤 (DAD) 是接受尸检评估的 COVID-19 患者肺部最主要的特征, 包括广泛的肺微血栓形成和广泛的肺血管生成^[19], 在 4.7% 的患者死后脑组织样本中发现了微血栓; 5.4% 的患者出现脑炎和脑膜炎; 9.3% 的患者报告有缺血性病变和梗塞; 在 12.1% 的患者的肾脏组织样本中同样也报告了微血栓。肝脏尸检显示 27.4% 的评估病例有血栓和微血栓形成。血管系统除微血栓外, 110 次验尸评估中有 41% 报告了深静脉血栓形成 (DVT)^[20]。另一文献报道了 140 例完全尸检, 最常见的合并症是血管疾病。有微血栓形成的心脏病和糖尿病的患者在较短的时间内显着死亡, 发生部位主要在肺部。肾脏是血栓形成和肾小管损伤的第二大受影响器官, 其次是伴有充血和坏死的肝脏。众多报道提出, 不仅肺组织中存在大量微血管血栓, 包括肝脏、肾脏、大脑和心脏在内的大多数组织和器官中都观察到了微血栓^[21]。

3 生物标志物

研究发现, 发生微血栓并发症的危重患者的内皮功能障碍循环标志物升高, 包括 IL-6、肿瘤坏死因子- α 、ICAM-1^[22]。与幸存者相比, 非幸存者的 IL-6、C-反应蛋白 (CRP) 和 D-二聚体水平显着升高。文献表示, 非幸存者的 IL-6 中位数范围为 11-152.4 pg/mL, 而幸存者为 6.3-45.8 pg/mL^[23]。Bowles 等人报道, 在 34 名 COVID-19 患者中, 有 31 名的狼疮抗凝剂检测呈阳性, 这些患者的活化部分凝血酶原激酶时间延长 (平均为 35.5 秒), 可能狼疮抗凝剂与血栓形成的高风险有关^[24]。这是可能导致 COVID-19 相关的严重高凝状态

的因素。

微血栓患者体内内皮激活标志物 (VWF、FVIII、P-选择素) 升高^[25], 重症监护病房 (ICU) 和非 ICU 的患者存在内皮激活和止血异常表明这些过程在疾病病理生理学中很重要, 而不仅仅是急性呼吸窘迫综合征的附带现象。重症患者中纤维蛋白溶解减少, 甚至出现了 VTE 增加, 凝块溶解。

在 COVID-19、SARS-CoV-1 感染和 ARDS 的增加, 其中低纤溶和纤维蛋白沉积是标志性特征。炎症促进内皮细胞释放 PAI-1, 从而抑制尿激酶-纤溶酶原激活剂和组织型纤溶酶原激活剂 (tPA) 将纤溶酶原转化为纤溶酶, 最终导致纤维蛋白降解减少^[26]。

4 微血栓的治疗方案

为降低微血栓形成风险, 临床上已有不少治疗方法。研究表明, 丹参多酚酸盐可预防脓毒症患者微血栓的形成, 其具备改善微循环、抗血栓的作用。该药物可增加内皮细胞 NO (一氧化氮) 的释放、抑制凝血因子的释放, 改善凝血功能异常现象, 降低患者的微血栓形成发生风险, 可预防脓毒症患者微血栓形成的发生^[27]。

肺癌患者因血小板活化、凝血和纤溶系统平衡破坏等原因导致微血栓形成潜在风险增加, 极易形成微血栓, 因而其 5 年生存时间短于无微血栓形成的患者, 由此可见微血栓形成影响着肺癌的进展及预后^[28]。若对此类患者尽早干预性抗凝, 或可降低血栓性并发症的风险, 延缓疾病进展, 延长患者的术后生存时间。

血栓形成增加的机制涉及止血和免疫系统之间广泛的相互作用。已提出几种抗血栓药物作为预防各种疾病相关微血栓形成的潜在疗法, 包括肝素、FXII 抑制剂、纤溶药物, 其中许多还具有多效抗炎或抗病毒作用^[29]。有学者建议对重症患者进行预防性抗凝治疗, 并在已确定微血栓的患者中进行治疗剂量的抗凝治疗, 结果是抗凝治疗患者的临床预后结果更好^[30]。纤维蛋白溶解剂 (如重组 tPA) 已在重症患者病例中进行了试验, tPA 可能具有额外的抗炎作用, 可能对免疫血栓形成有益^[31]。然而, 需要注意在适当靶向异常和失调的免疫血栓形成之间取得正确的平衡, 同时不损害其重要的生理宿主防御功能。

5 总结

现有研究中, 对于预防和治疗微血栓的最佳方法仍不确定。本综述讨论了微血栓形成的机制和临床研究的最新成果, 以探索预防和治疗微血栓形成的有效方法。迫切需要进一步的研究来阐明微血栓并发症如

何影响疾病的病程和严重程度。

尽管对微血栓形成的研究一直在激增, 但仍存在许多知识空白。开发新的免疫血栓形成靶向干预措施, 并确定其他治疗方案 (如地塞米松) 如何影响免疫血栓形成。

大多数研究都是针对患有严重疾病的患者进行的横断面研究。为了充分了解导致微血栓形成的机制, 需要在不同队列中进行纵向测量, 这将指导干预有益的最佳时机和队列。对患者免疫系统和止血之间复杂的病理生物学相互作用的日益了解将有助于开发新的治疗方法并减轻调节的脱靶效应。

参考文献

- [1] 梁英, 马晓春, and 李鑫. "p38 MAPK/NF- κ B 传导通路 在脓毒症诱导的内皮细胞损伤和凝血功能障碍中的作用". 中国重症医学的创新与发展——第二届中国医师协会重症医学医师分会暨第九届中国病理生理学会危重病医学专业委员会 2010 年危重病医学全国会议会刊. Ed., 2010, 169-170.
- [2] Mustafa Y. Evaluation of Tp-e interval, Tp-e/qt Ratio and Tp-e/ Qtc Ratio in Patients with Acute Pulmonary Thromboembolism[J]. The American Journal of Cardiology, 2018, 121(8):e19-.
- [3] Cui XY, Tjønnfjord GE, Kanse SM, Dahm AEA, Iversen N, Myklebust CF, Sun L, Jiang ZX, Ueland T, Campbell JJ, Ho M, Sandset PM. Tissue factor pathway inhibitor upregulates CXCR7 expression and enhances CXCL12-mediated migration in chronic lymphocytic leukemia. Sci Rep. 2021 Mar 4;11(1):5127.
- [4] Drulovic J, Ivanovic J, Martinovic V, Tamas O, Veselinovic N, Cujic D, Gnjatovic M, Mesaros S, Pekmezovic T. Humoral response to SARS-CoV-2 COVID-19 vaccines in patients with multiple sclerosis treated with immune reconstitution therapies. Mult Scler Relat Disord. 2021 Sep;54:103150.
- [5] Velikova G, Banks RE, Gearing A, Hemingway I, Forbes MA, Preston SR, Jones M, Wyatt J, Miller K, Ward U, Al-Maskatti J, Singh SM, Ambrose NS, Primrose JN, Selby PJ. Circulating soluble adhesion molecules E-cadherin, E-selectin, intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in patients with gastric cancer. Br J Cancer.

- 1997;76(11):1398-404.
- [6] Chiang KC, Rizk JG, Nelson DJ, Krishnamurti L, Subbian S, Imig JD, Khan I, Reddy ST, Gupta A. Ramatroban for chemoprophylaxis and treatment of COVID-19: David takes on Goliath. *Expert Opin Ther Targets*. 2022 Jan;26(1):13-28.
- [7] Magalhaes GS, Rodrigues-Machado MDG, Motta-Santos D, Campagnole-Santos MJ, Santos RAS. Activation of Ang-(1-7)/Mas Receptor Is a Possible Strategy to Treat Coronavirus (SARS-CoV-2) Infection. *Front Physiol*. 2020 Jun 19;11:730.
- [8] 卢薇,梁英梅,邹平.慢性心力衰竭患者血浆 VWF、P-选择素、PAI-1 水平变化及其临床意义[J].海南医学,2009,20(03):44-45.
- [9] 陈建宇,胡豪飞,刘洋,万启军.狼疮性肾炎患者 24 h 尿蛋白水平与肾小球微血栓形成的相关性[J].海南医学,2021,32(01):16-21.
- [10] 操长春,胡豪飞,周丽,魏径虹,廖德汉,朱日兴,邓志勇,吴维涛,尹盼盼,肖鸿莉,何永成.狼疮性肾炎患者血红蛋白水平与肾小球微血栓形成相关性研究[J].中国中西医结合肾病杂志,2019,20(12):1048-1052.
- [11] 徐伟伟.慢性铁超载加重小鼠腹主动脉粥样硬化病变的研究[D].吉林大学,2016.
- [12] 韩栋,卢晓栋.骨质疏松症相关危险因素分析[J].继续医学教育,2019,33(06):73-75.
- [13] Patterson KA, Zhang X, Wroblewski SK, Hawley AE, Lawrence DA, Wakefield TW, Myers DD, Diaz JA. Rosuvastatin reduced deep vein thrombosis in ApoE gene deleted mice with hyperlipidemia through non-lipid lowering effects. *Thromb Res*. 2013 Mar;131(3):268-76.
- [14] 古丽米热·吐尼牙孜 (GuUmire·Tuniyazi). 肥胖与静脉血栓栓塞症相关性的 Meta 分析[D].新疆医科大学,2015.
- [15] Long R, You Y, Li W, Jin N, Huang S, Li T, Liu K, Wang Z. Sodium tanshinone IIA sulfonate ameliorates experimental coronary no-reflow phenomenon through down-regulation of FGL2. *Life Sci*. 2015 Dec 1;142:8-18.
- [16] Shang J F . Construction of Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Management System Based on Multi Agent Cooperation Mechanism[J]. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2021, 83.
- [17] Feuer DS, Handberg EM, Mehrad B, Wei J, Bairey Merz CN, Pepine CJ, Keeley EC. Microvascular Dysfunction as a Systemic Disease: A Review of the Evidence. *Am J Med*. 2022 Apr 23:S0002-9343(22)00341-2.
- [18] Ding Y Z , Wang M , Xia J X , et al. Analysis of the sampling results in both an asymptomatic pregnant female with novel coronavirus pneumonia infection and the neonate[J]. *Asian Journal of Surgery*, 2021(6).
- [19] Hammoud H, Bendari A, Bendari T, Bougmiza I. Histopathological Findings in COVID-19 Cases: A Systematic Review. *Cureus*. 2022 Jun 1;14(6):e25573. doi: 10.7759/cureus.25573. PMID: 35784976; PMCID: PMC9249248.
- [20] Zhang S, Zhang Y, Wang F, Kang D, Wang J, Wang M, Zhang C, Wang Y, Liu H, Zhou B, Wu Y. Incineration experiment of medical waste of novel coronavirus pneumonia (COVID-19) in a mobile animal carcass incinerator. *Waste Dispos Sustain Energy*. 2021;3(2):177-183.
- [21] Martín-Martín J, Martín-Cazorla F, Suárez J, Rubio L, Martín-de-Las-Heras S. Comorbidities and autopsy findings of COVID-19 deaths and their association with time to death: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2022 May;38(5):785-792.
- [22] de Laat MA, Pollitt CC, Kyaw-Tanner MT, McGowan CM, Sillence MN. A potential role for lamellar insulin-like growth factor-1 receptor in the pathogenesis of hyperinsulinaemic laminitis. *Vet J*. 2013 Aug;197(2):302-6.
- [23] Cao B, Jing X, Liu Y, Wen R, Wang C. Comparison of laboratory parameters in mild vs. severe cases and died vs. survived patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis*. 2022 May;14(5):1478-1487.
- [24] Bowles Louise,Platton Sean,Yartey Nada,Dave Minal, Lee Kurtis,Hart Daniel P,MacDonald Vickie,Green Laura,Sivapalaratnam Suthesh,Pasi K John,MacCallum Peter. Lupus Anticoagulant and Abnormal Coagulation Tests in Patients with Covid-19.[J]. *The New England journal of medicine*,2020,383(3).
- [25] Zia A, Russell J, Sarode R, Veeram SR, Josephs S, Malone K, Zhang S, Journeycake J. Markers of coagulation activation, inflammation and fibrinolysis as predictors of poor outcomes after pediatric venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2017

- Dec;160:1-8.
- [26] Ricardo J Jose,Ari Manuel. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation[J]. The Lancet Respiratory Medicine,2020,8(6).
- [27] 赵璟,冯丽霞.丹参多酚酸盐在预防脓毒症患者微血栓形成中的应用 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2016,4(03):103-104.DOI:10.16282/j.cnki.cn11-9336/r.2016.03.049.
- [28] 高苗,冯娜,左秀萍,张美霞,张朋勃,徐梦.预防性护理对肺癌患者治疗后深静脉血栓形成率的临床效果:A meta-analysis[J].海南医学院学报,2020,26(08):618-623. DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20200220.003.
- [29] Frere C, Farge D, Schrag D, Prata PH, Connors JM. Direct oral anticoagulant versus low molecular weight heparin for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: 2022 updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Hematol Oncol. 2022 May 21;15(1):69.
- [30] Eck RJ, Elling T, Sutton AJ, Wetterslev J, Gluud C, van der Horst ICC, Gans ROB, Meijer K, Keus F. Anticoagulants for thrombosis prophylaxis in acutely ill patients admitted to hospital: systematic review and network meta-analysis. BMJ. 2022 Jul 4;378:e070022.
- [31] Woollard KJ, Chin-Dusting J. P-selectin antagonism in inflammatory disease. Curr Pharm Des. 2010;16(37):4113-8.

收稿日期: 2022 年 7 月 1 日

出刊日期: 2022 年 9 月 13 日

引用本文: 罗羽杉, 贺娜, 赵梓棋, 刘凯歌, 微血栓形成机制与对策新进展[J]. 国际临床研究杂志, 2022, 6(8): 36-40

DOI: 10.12208/j.ijcr.20220354

检索信息: RCCSE 权威核心学术期刊数据库、中国知网 (CNKI Scholar)、万方数据 (WANFANG DATA)、Google Scholar 等数据库收录期刊

版权声明: ©2022 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS