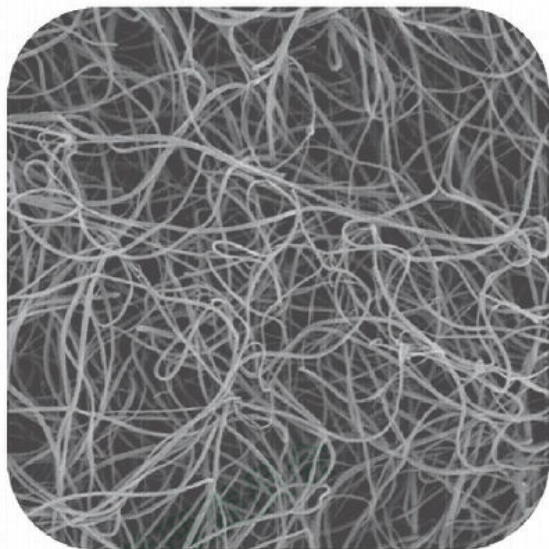


# 静脉血栓与易栓症

天津医科大学总医院 门剑龙

## Healthy plasma fibrin clot phenotype



↑ Fibrinogen

CAD, DVT, stroke, PAD, RA, COPD, smoking

↑ Thrombin

CAD, DVT, PAD, ischemic stroke, smoking, cancer

↑ CRP

CAD, DVT, stroke, PAD, RA, COPD, IBD, aortic stenosis, CHF

↑ Glucose

Type 1 and 2 diabetes

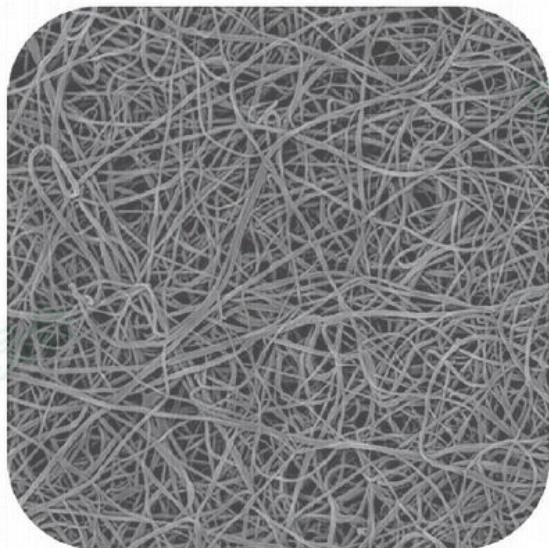
↑ Hcy

CAD, PAD

↑ Lipoprotein(a)

CAD, PAD, residual vein thrombosis

## Prothrombotic plasma fibrin clot phenotype



Clotting factors

FXIII (incl. Val34Leu polymorphism), FV Leiden

↑ Platelets

CAD, PAD, RA, COPD

↑ Immunoglobulins

Multiple myeloma

↑ Oxidative stress

Acute MI, DVT, RA, COPD, stroke, smoking

↑ Calcium



血流动力学改变

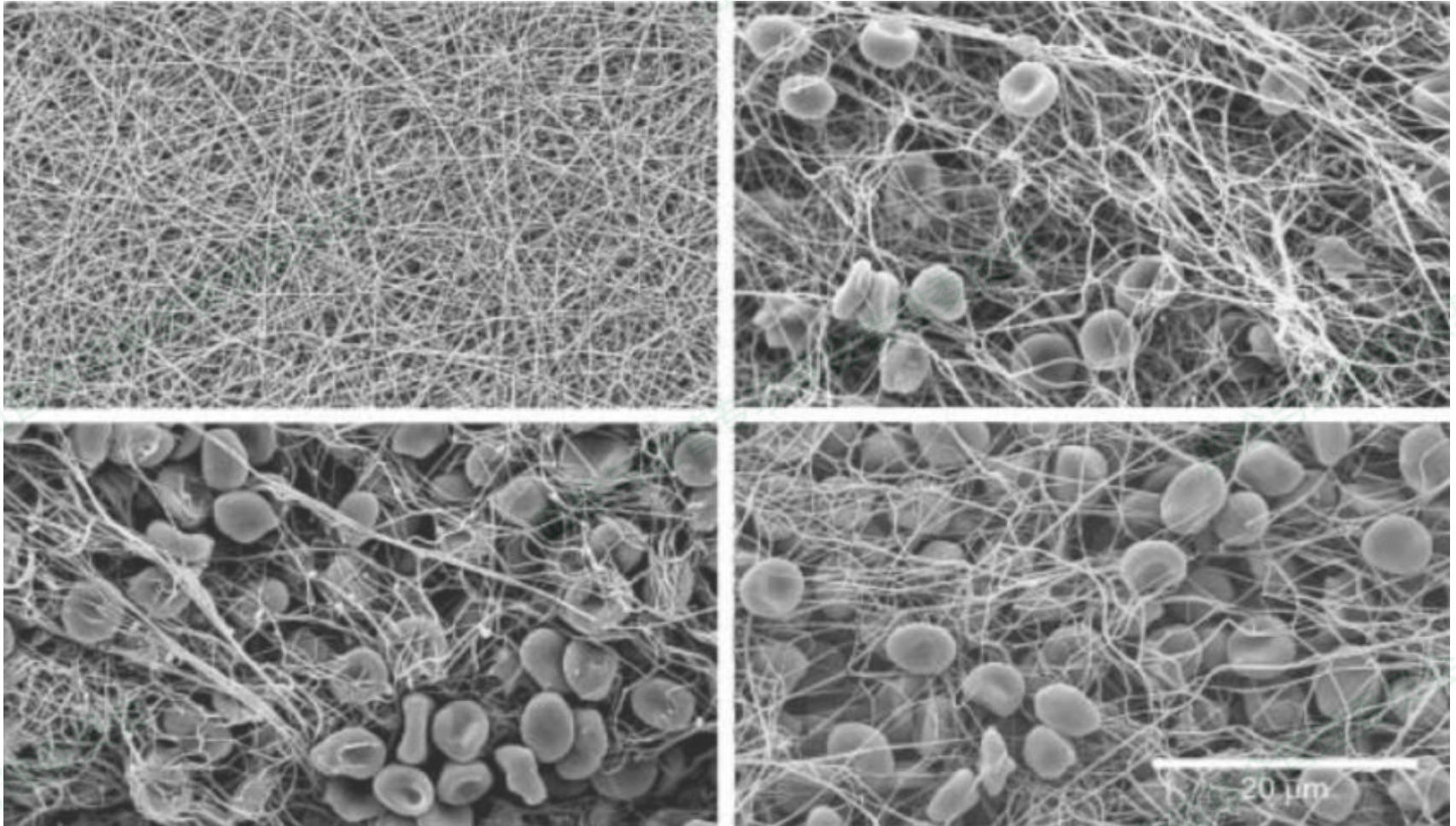
血管内皮损伤

血液成分改变

# 血栓形成三要素（静脉血栓）

三要素	内 涵
高凝状态	恶性肿瘤、产前阶段、雌激素治疗 下肢、髌、腹部、骨盆创伤和手术 感染性肠病、肾病、易栓症、脓毒症
血管壁损伤	创伤、手术、静脉穿刺、化学刺激 心脏瓣膜疾病、瓣膜置换、导管置留
血流动力学异常	左室功能紊乱、制动、中风 静脉功能异常、静脉曲张 肿瘤、肥胖、妊娠导致的静脉阻塞

# 静脉血栓的形成过程



# 易栓症的最初概念

- Olav Egeberg在1965年发现一个抗凝血酶缺陷的血栓症的“Mi家族”家族后，提出“易栓症”的概念（Thrombophilia）。
- 该家庭半数成员AT活性低，许多成员发生VTE。
- 目前，“易栓症”含义已经扩大到其他可导致血栓的遗传性或获得性凝血、抗凝血因子异常、纤溶成分缺陷或代谢障碍等疾病。



Olav Egeberg determining clotting times at the Coagulation Laboratory, Rikshospitalet, Oslo (1960).

# 目前易栓症的定义

- 是指机体在遗传性、获得性、生理性或药物作用等因素影响下，血液止凝血各系统间功能失衡，产生高凝状态或血栓形成的倾向。
- 导致易栓症的原因主要包括遗传性或获得性抗凝血蛋白缺陷、凝血因子异常、纤溶蛋白异常、代谢异常等。
- 易栓症引发的血栓栓塞类型主要为静脉血栓栓塞（VTE），也可发生动脉血栓，在VTE患者群中，易栓症患者血栓复发率最高。

高 危	中 危	低 危
DVT和PE病史 	大剂量雌激素治疗	副蛋白血症
血栓家族史 	肥胖 (BMI>25)	白塞氏病
急性感染	静脉曲张	纤溶酶原活性紊乱
恶性肿瘤 	肝素诱导血小板减少	肾病综合征 
年龄>75岁	先天性或获得性易栓症	红细胞增多症
充血性心力衰竭 	抗凝血酶缺陷	阵发性睡眠性血红蛋白尿症
中风	蛋白S缺陷	高血浆同型半胱氨酸
心肌梗死	蛋白C缺陷	异常纤维蛋白原血症
长时间制动 (≥4天)	狼疮抗凝物阳性	骨髓增生紊乱
妊娠期或产后 	抗心磷脂抗体阳性 	年龄≥41岁
急性或慢性肺病	F V Leiden	脓毒症 (<1月)
急性炎性病变	凝血酶原G 20210A突变	非O型血 
炎性肠病		
休克		



# 遗传性易栓症

类型	内容
凝血因子控制不足	抗凝血酶、蛋白C、蛋白S缺陷 因子V Leiden突变 组织因子途径抑制物（TFPI）缺陷症
纤溶功能障碍	纤溶酶原异常、t-PA释放障碍、PAI-1增加
凝血因子增加	凝血酶原G20210A 因子VIII增多症（VTE有证据）
其他	异常纤维蛋白原血症（结构异常有证据） 高同型半胱氨酸血症 高脂蛋白a血症

## 遗传性易栓症

- ✓ AT
- ✓ 蛋白C
- ✓ 蛋白S
- ✓ 游离蛋白 S
- ✓ APC- R V
- ✓ 同型半胱氨酸



## 静脉血栓诊断 – 内皮细胞激活标志物

- ✓ VWF: Ag
- ✓ VWF: Activity



## 获得性易栓症 – 狼疮抗凝物

- ✓ SCT Screen/Confirm
- ✓ New DRVVT Screen/Confirm
- ✓ LA Controls



## 静脉血栓诊断分子标志 - D-Dimer

- ✓ HemosIL D-Dimer
- ✓ HemosIL D-Dimer HS
- ✓ HemosIL D-Dimer HS 500
- ✓ Acustar D-Dimer

## 获得性易栓症 – 抗磷脂抗体

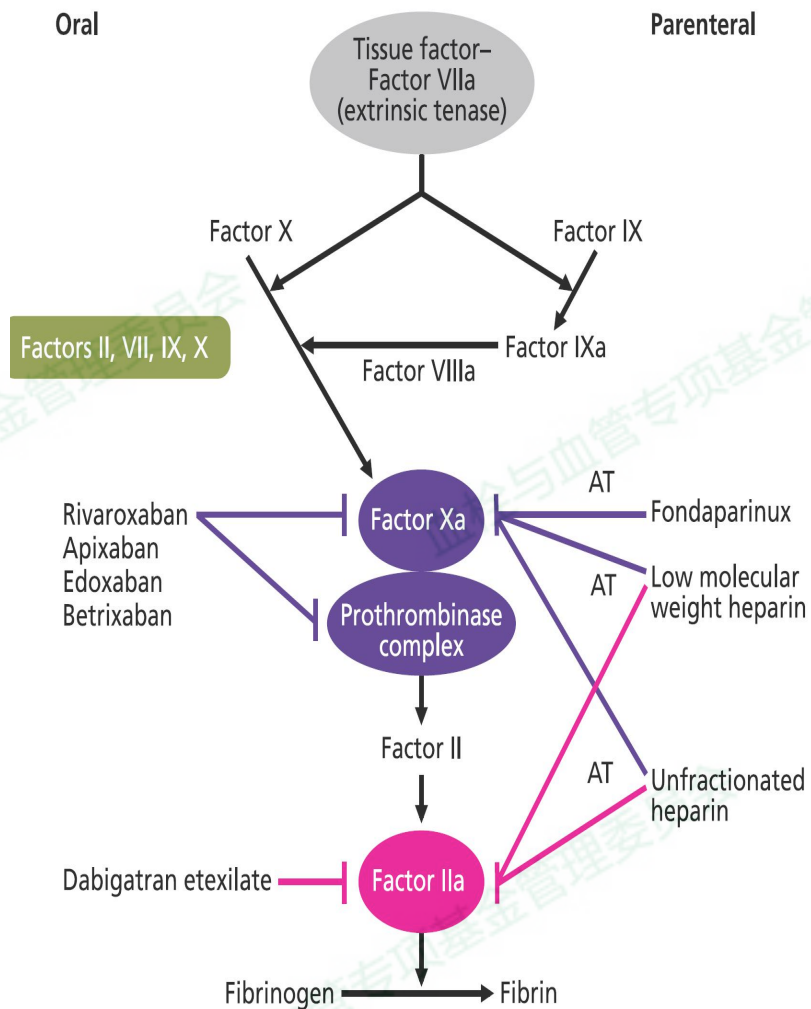
- ✓  $\alpha$  CL IgG\*
- ✓  $\alpha$  CL IgM\*
- ✓  $\beta_2$ GPI IgG\*
- ✓  $\beta_2$ GPI IgM\*



D-Dimer 检测的界值是否“可用于排除静脉血栓”，由厂家确定并经权威管理机构认证，信息印刷在试剂说明书上。实验室应认识到：只有有这样声明的 D-Dimer 试剂才可用于静脉血栓的排除诊断。

# 抗凝血酶 Antithrombin

- AT是血浆主要生理性抗凝物质。
- 由肝脏和血管内皮细胞合成。
- AT灭活2/3的凝血酶。
- AT精氨酸残基可与凝血因子丝氨酸残基结合，封闭其活性中心（FVIIa、IXa、Xa、XIa、XIIa）。
- AT是多种抗凝药物作用的靶点。



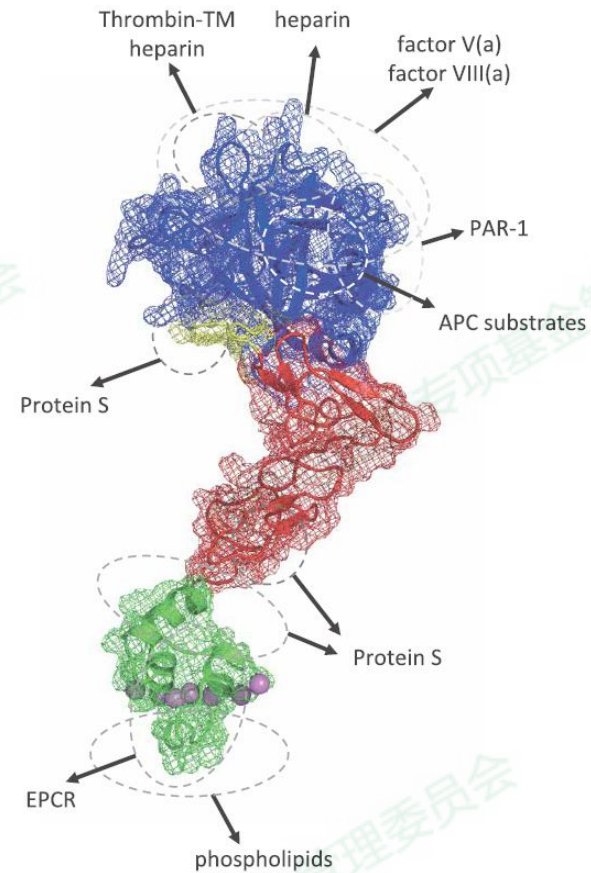
# 遗传性AT缺乏症分型

类型	凝血酶灭活活性	肝素结合活性	AT抗原含量	交叉免疫电泳
I	↓	↓	↓	正常
II-RS	↓	↓	正常	正常
II-HRS	正常	↓	正常	异常
II-PE	↓	↓	↓	异常

# 蛋白C系统

## Protein C

- PC由肝脏合成。
- 在小血管内皮细胞表面经TM活化。
- 在大血管由EPCR活化。
- Activited PC水解F V a和FVIIIa。
- 刺激t-PA释放，促进纤溶。
- 结合活化PAR，参与细胞间信号传导。
- PC是微循环抗血栓形成的主要调节物。
- PC缺陷+其他风险因素，易诱发血栓。



# 遗传性PC缺乏症分型

类型	PC:Ag	PC:A	
		凝固法	发色底物法
I	↓	↓	↓
II a	正常	↓	正常
II b	正常	↓	↓

# 蛋白S

## (Protein S)

- 蛋白S (PS)：1977年在美国Seattle被发现并分离。
- PS是由肝脏合成的维生素K依赖糖蛋白。
- PS是PC的辅酶。
- PS半寿期为60 h，40%PS游离存在，具备辅因子功能。
- 60%的PS与C4b结合，并丧失作为APC辅因子的活性。
- 全身性炎症反应、创伤时，总PS活性正常，但游离PS活性显著降低，血栓风险增加。
- 评估PS缺陷，应同时检测总蛋白S和游离PS，避免误判。

# 遗传性PS缺乏症分型（Bertina分型）

类型	PS含量		FPS:A
	TPS:Ag	FPS:Ag	
I	↓	↓	↓
II	正常	正常	↓
III	正常	↓	↓



# Venous thromboembolism in Asia – an unrecognised and under-treated problem?

Pantep Angchaisuksiri

Division of Hematology, Department of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

**Frequency of inherited thrombophilias among unselected patients with venous thromboembolism (VTE).**

	Factor V Leiden	Prothrombin G20210A	Protein S deficiency	Protein C deficiency	Antithrombin deficiency
Caucasians	18.8%	7.1%	3.7%	2.3%	1.9%
Asians	0	0	10.7–17.8%	8.9–10.7%	4.7–8.1%

**Frequency of inherited thrombophilias among healthy subjects.**

	Factor V Leiden	Prothrombin G20210A	Protein S deficiency	Protein C deficiency	Antithrombin deficiency
Caucasians	4.8%	2.7%	0.03–0.13%	0.2–0.4%	0.02%
Asians	0–0.2%	0–0.2%	0.06–3.7%	0.3–1.1%	0–2.3%

# 遗传性抗凝血缺陷在不同种族间的分布

Estimated prevalences of carriers of genetic abnormalities of components of the coagulation pathway.

Region	AT (%)	PC (%)	PS (%)	FV Leiden (%)	FII A20210 (%)
African	1-6	4-6	2-3	<0.1 1*	<0.1
American	0	5	2	0-1 2*	<0.1
Asian	2-5	8-19	8-30	<0.1 0.5*	<0.1
European	1	3	1-2	3-7 5*	2-4
Oceania	n.a.	n.a.	n.a.	<0.1	<0.1

# 遗传性易栓症诊疗时需考虑**病史**

- 首次血栓（动脉和/或静脉）发生的年龄 $<50$ 岁（ $<40y$ ）。
- 青少年时期有 $>1$ 次的VTE病史和/或复发史。
- 少见部位的VTE，如肠系膜静脉、颅内静脉、门静脉。
- 妊娠期VTE $>1$ 次、习惯性流产、宫内生长迟缓、死胎。
- VKAs抗凝治疗时出现皮肤坏死。
- 无明显诱因的特发性VTE。

# 遗传性易栓症诊疗时需考虑**家族史**

- 父系或母系家族有明确的VTE家族史。是确定患者是否有VTE遗传风险的重要依据。
- 家族相关风险的评价依赖于年龄、受累家属的数量和VTE的类型，高危家族常有 $\geq 2$ 个受遗传因素影响的个体，且主要表现为静脉疾病。

# 继发性抗凝血缺陷的原因

- 血管损伤：抗凝血酶合成减少，蛋白C活化障碍。
- 合成减少：肝硬化、肝炎、肝癌、药物性肝损害。
- 出血丢失：烧伤和多发性创伤失血。
- 肾脏丢失：透过损伤的肾小球基底膜从尿中丢失。
- 脓毒症：合成减少和消耗性减低（DIC前期时）。
- 糖尿病时，AT活性中心糖基化。
- 口服华法林导致的蛋白C缺陷。
- 抗肿瘤治疗抑制抗凝血系统功能。

# 狼疮抗凝物质

## LAC检测前的临床可能性评估标准

临床可能性	评价标准
高度	低于50岁的无明显诱因的 <u>VTE和无法解释的动脉血栓栓塞</u> 、少见部位发生血栓形成、 <u>妊娠丢失</u> 、 <u>血栓形成或病理妊娠合并自身免疫性疾病的患者</u> （包括系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、 <u>自身免疫性血小板减少症</u> 和自身免疫性溶血性贫血）。
中度	偶然发现的无症状患者的 <u>APTT延长</u> 、复发性早期妊娠丢失，无明显诱因的VTE年轻患者。
低度	发生VTE或动脉血栓栓塞的老年患者。

# 血浆凝血因子VIII（FVIII）增高

- 高水平血浆FVIII是血栓形成的重要危险因素。VTE风险增加与血浆FVIII水平呈剂量依赖性。
- 持续存在的血浆FVIII活性增强可以促进DVT患者外周血中凝血酶的生成，而且高水平血浆FVIII可增加有血栓病史患者的静脉血栓再发生风险。
- 高水平FVIII会使妊娠相关的静脉血栓风险升高。
- 恶性肿瘤时，FVIII活性升高显著增加VTE的风险。
- 存在的问题是，难以鉴别FVIII是遗传性还是获得性增高。

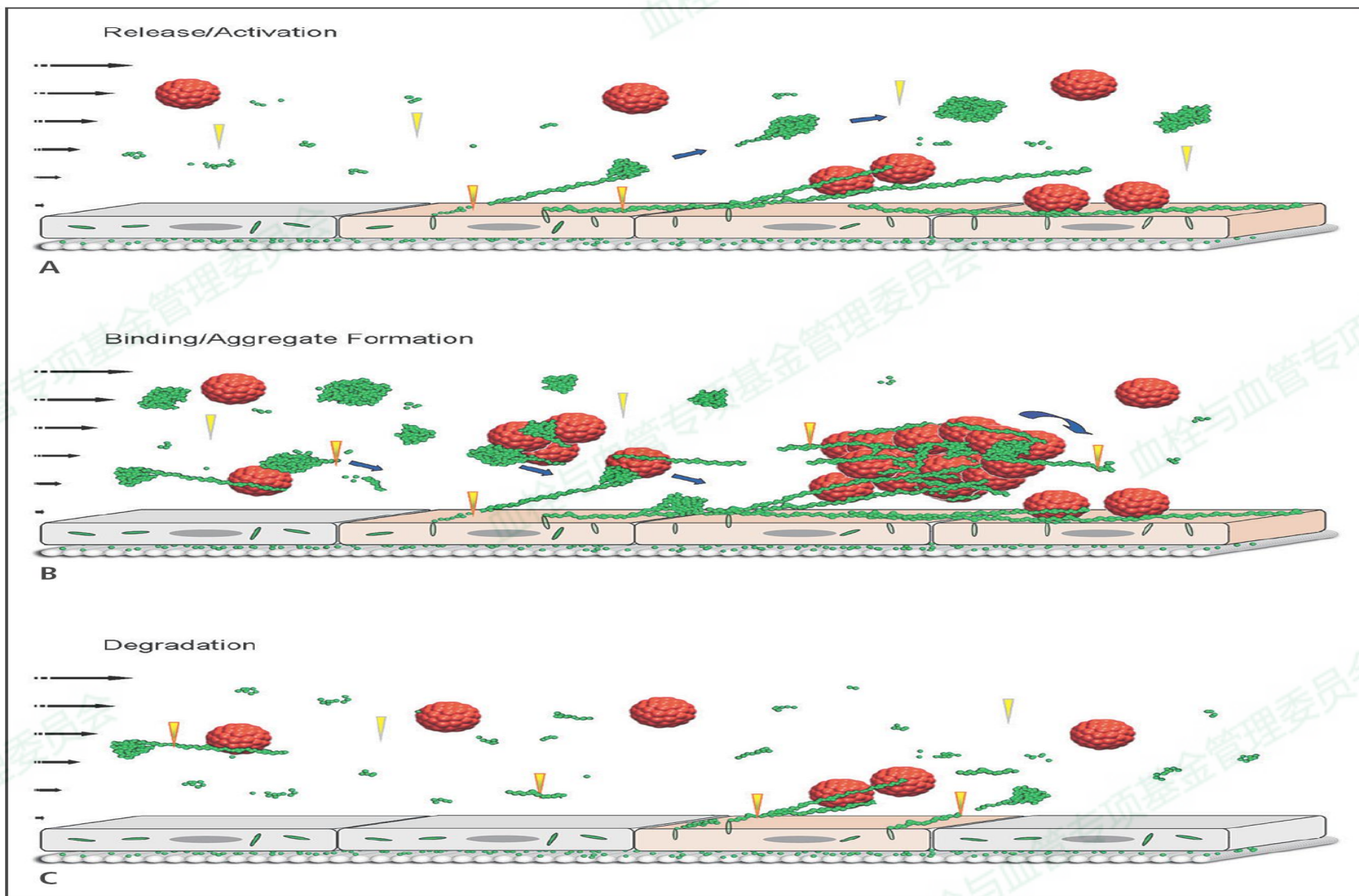
# vW因子

(von Willebrand Factor, vWF)

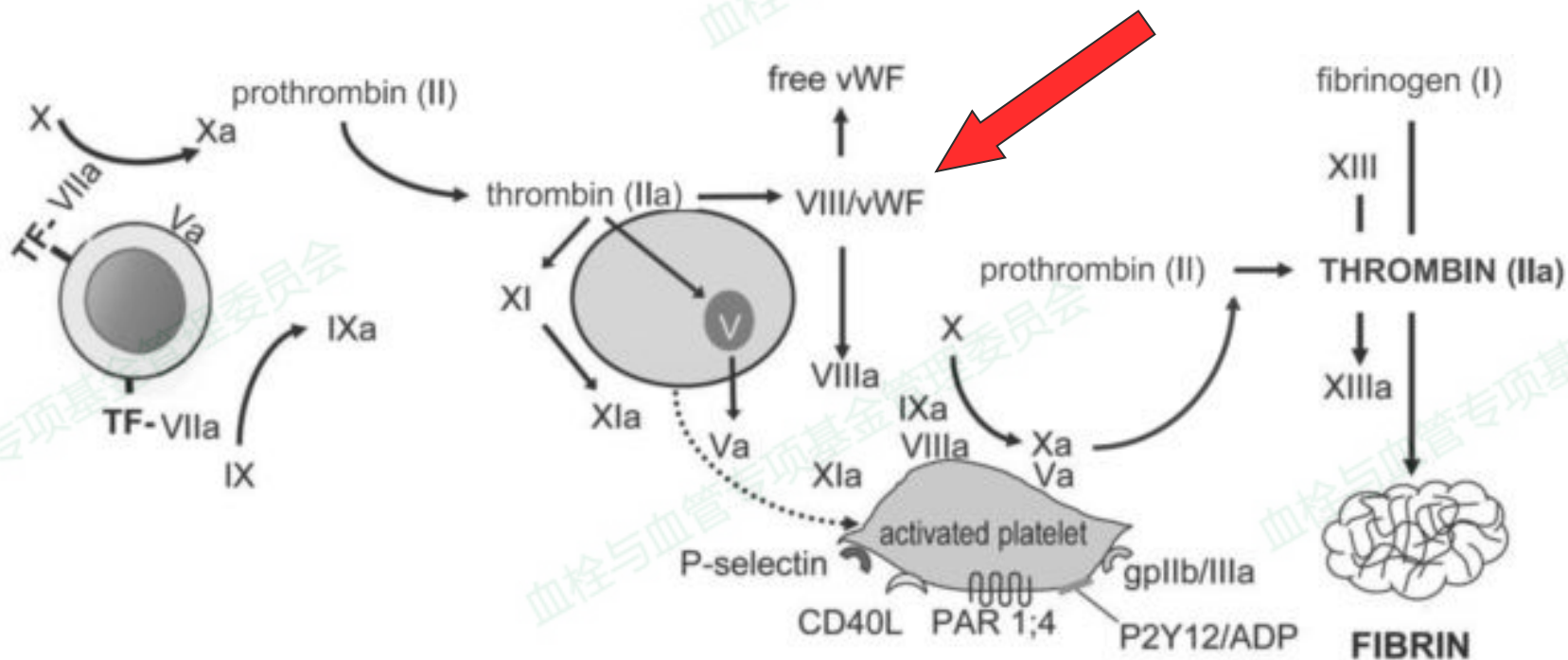
- 中文名称：血管性血友病因子，英文缩写vWF。
- vWF的主要合成部位：血管内皮细胞。
- 巨核细胞、血小板亦可合成少量vWF。
- 储存于内皮细胞的Weibel-Palade小体中。
- 特定器官大血管合成vWF量多于小血管。
- vWF 是血浆中最大的可溶性蛋白质分子。
- 功能1：介导血小板GP I b粘附血管内皮下胶原的过程。
- 功能2：作为载体蛋白保护FVIII。
- 遗传性vWF缺陷可导致血管性血友病。



# vWF在一级凝血过程的机制



# vWF在二级凝血过程的机制



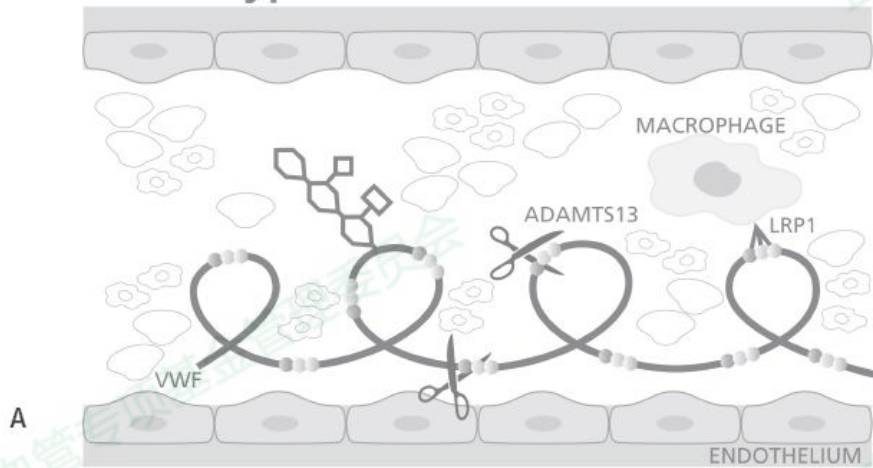
- (1) 作为FVIII的载体蛋白，避免FVIII被活化蛋白C灭活。
- (2) 延长FVIII的活性，支持凝血系统的持续活化。

# 目前的观点

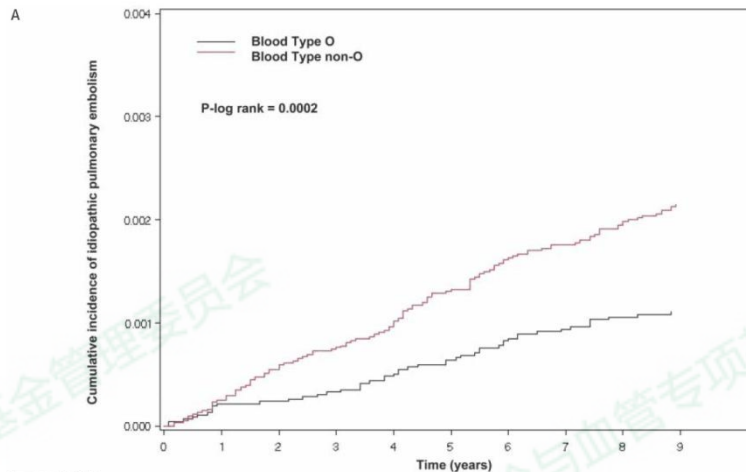
- vWF由于几乎仅由血管内皮细胞产生，因此该指标水平的变化可敏感反映内皮细胞损伤、异常活化或功能障碍。
- 在病理情况下，vWF不但参与高凝状态的形成，同时各类病理因素对于血管内皮的复杂影响也最终反映在血浆中vWF的水平变化上。
- vWF水平与病情发展趋势和临床结局密切相关。
- vWF是凝血紊乱的参与者。
- vWF是血栓风险标志物和预测指标。

# 非O血型与静脉血栓风险

## Blood Type O

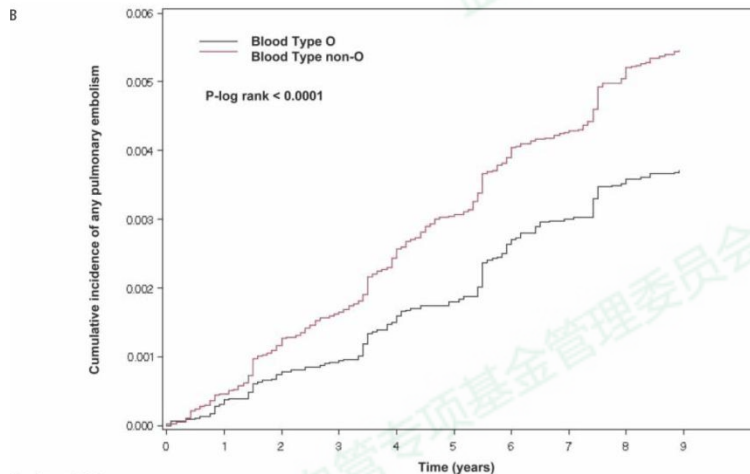


## Blood Type A



Number at Risk  
Blood Type O

B



Number at Risk  
Blood Type O  
Blood Type non-O

45443	45443	45443	45443
60137	58935	57428	55769

Sarah K. Muellner; Elliott R. Haut; Michael B. Streiff, et al. ABO blood group as a potential risk factor for venous thromboembolism in acutely injured patients. Prepublished online: November 23, 2010.

Author, year	Conclusion
Jick et al. 1969 (58)	Type O blood was underrepresented in thromboembolism patients in the US, Sweden, and England. This differentiation was even more pronounced in women taking oral contraceptives, during pregnancy, and the puerperium.
Talbot et al. 1970 (64)	Individuals of blood group O are less apt to develop VTE than those with non-O type blood.
Koster et al. 1995 (60)	Non-O blood group and high concentrations of vWF and factor VIII are risk factors for VTE in patients diagnosed with their first VTE.
Robert, Eschwege 2004 (67)	The risk for VTE is higher in non-O than O blood groups and a 2-fold increase in this relative risk factor is observed in presence of other identified risk factors such as oral contraception or factor V Leiden mutation.
Schleef et al. 2004 (68)	VTE risk is associated with ABO blood group but not secretor status. Specifically A1A1, A1B, O1A1, and O1B had higher distributions in VTE patients whereas O1O1, O1O2, and O1A2 did not.
Morelli et al. 2005 (55)	People with the blood group alleles A1 and B have a two-fold increased risk of developing first VTE in factor V Leiden carriers.

Tirado et al. 2005 (65)	Factor VIII levels and non-O blood groups, probably the A <sub>1</sub> allele, are independent risk factors for VTE.
Mercier et al. 2005 (61)	VTE risk is associated more with the O phenotype than with the O allele.
Anonymous 2006 (57)	Only the non-O blood group influenced the risk of thrombosis in factor V Leiden homozygotes. Other polymorphisms did not increase VTE risk in these patients.
Ohira et al. 2007 (63)	Participants with non-O blood type had a 1.64-fold higher age adjusted risk of VTE than participants with O blood type. This higher risk remained even after adjustment for factor VIII level and other covariates.
Wu et al. 2008 (66)	A greater thrombotic risk was observed in people with the least H antigen expression.
Ketch et al. 2008 (59)	Patients with non-O blood have higher rates of VTE upon presentation with a myocardial infarction.
Minano et al. 2008 (62)	Non-O blood group increases the risk and severity of venous thrombosis in carriers of prothrombotic polymorphisms.
Wiggins et al. 2009 (69)	Thrombotic risk increased with the presence of the A1 and B alleles and haplotype results were consistent with the diplotype results.

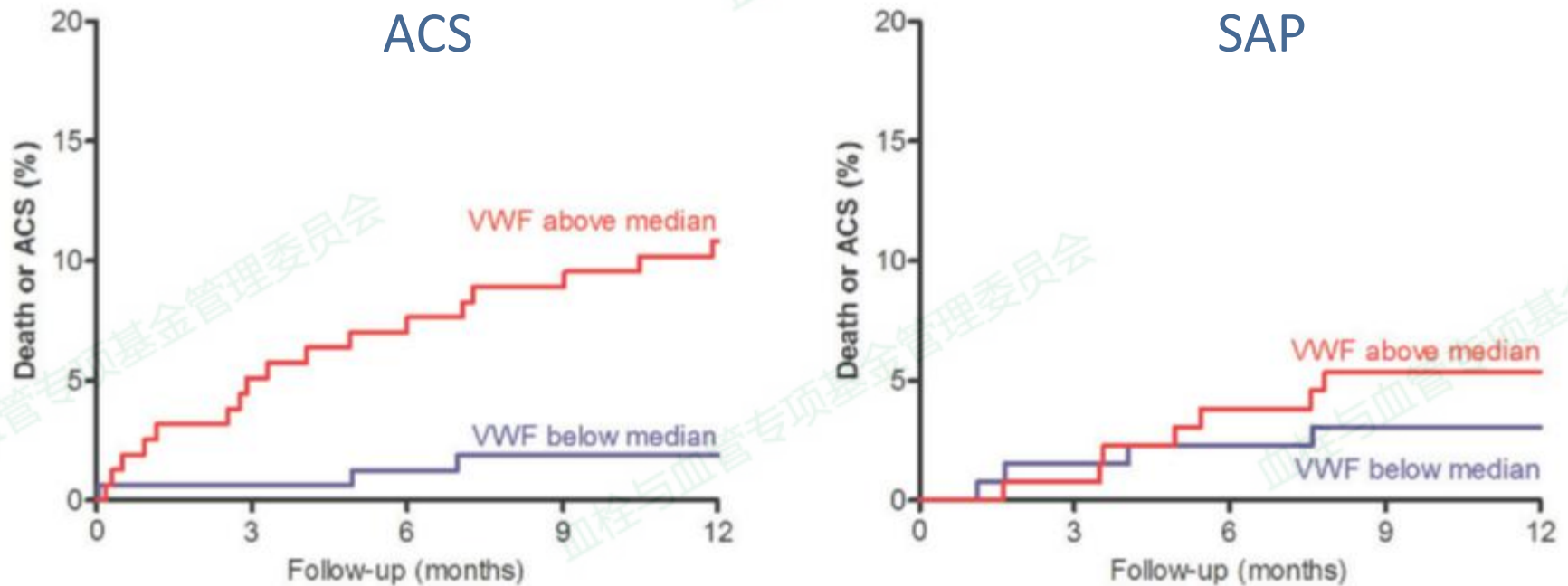
Moon Ju Jang; Ho-Young Yhim; Jeong-Ok Lee, et al. ABO blood types are associated with risk of idiopathic venous thromboembolism in the Korean population. A report from the Korean Venous Thromboembolism Working Party (KVTEWP). Prepublished online: March 8, 2012

Table 1: The risk of venous thromboembolism (VTE) according to the ABO blood type.

ABO blood type	Controls, n=1,120 (%)	Idiopathic VTE, n=280 (%)	OR (95% CI)	DVT only, n=133 (%)	OR (95% CI)	PE ± DVT, n=147 (%)	OR (95% CI)
O (Reference)	314 (28.0)	39 (13.9)	1.00	20 (15.0)	1.00	19 (12.9)	1.00
Non-O	806 (72.0)	241 (86.1)	2.44 (1.69 – 3.52)	113 (85.0)	2.23 (1.36 – 3.66)	128 (87.1)	2.72 (1.64 – 4.49)
A	383 (34.2)	117 (41.8)	2.46 (1.66 – 3.65)	51 (38.3)	2.13 (1.24 – 3.67)	66 (44.9)	2.97 (1.73 – 5.10)
B	297 (26.5)	82 (29.3)	2.23 (1.47 – 3.38)	38 (28.6)	2.02 (1.14 – 3.59)	44 (29.9)	2.57 (1.46 – 4.55)
AB	126 (11.2)	42 (15.0)	2.77 (1.69 – 4.52)	24 (18.0)	3.12 (1.64 – 5.92)	18 (12.2)	2.59 (1.29 – 5.19)

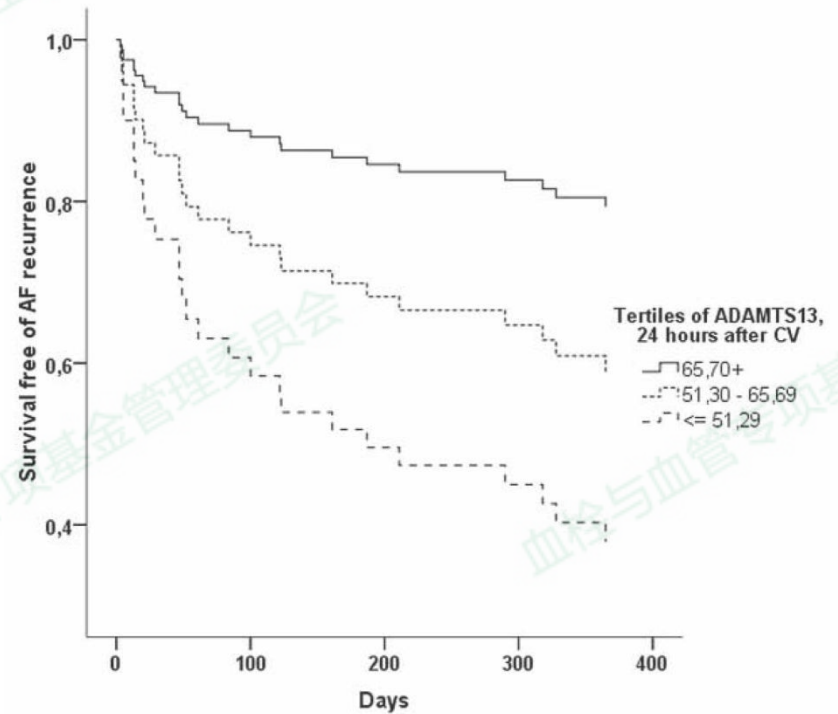
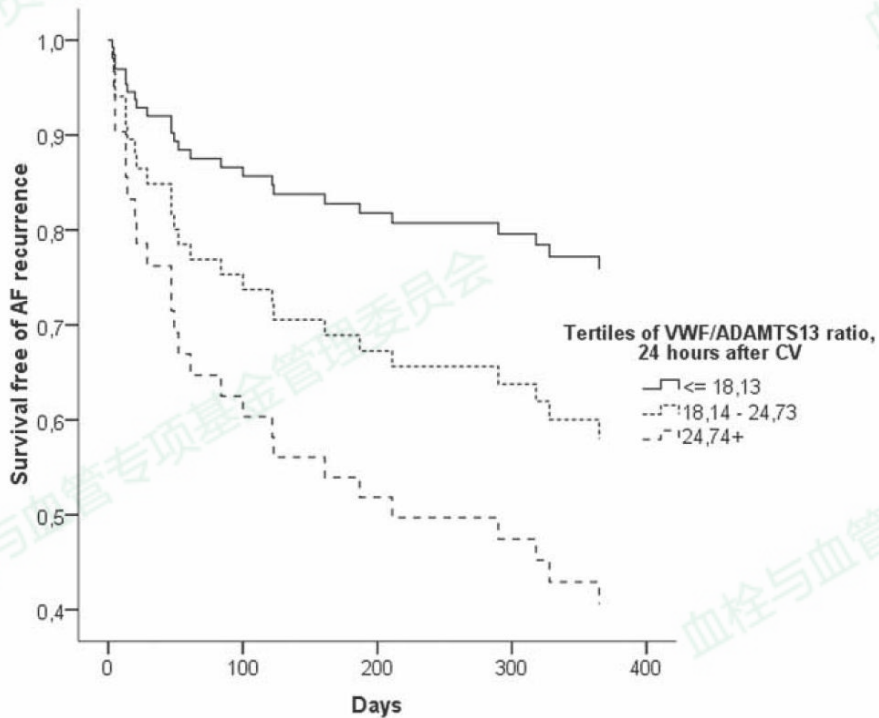
: venous thromboembolism, OR: odds ratio, CI: confidence interval. \*Adjusted by age, sex, body mass index, smoke, diabetes mellitus, and hypertension.

# 高水平血浆vWF与急性冠脉综合征患者不良心血管事件相关



tients (HR 7.65 95% CI 2.16–27.2), while the risk in SAP patients was slightly lower (HR 4.05 95% CI 0.88–18.7). Higher VWF:Ag levels were also significantly associated with a higher incidence of MACE in ACS patients (HR 4.14, 95% CI 1.47–11.6,  $p=0.007$ ), but not in patients with SAP (HR 1.31, 95% CI 0.52–3.29,  $p=0.57$ ) (► Table 3, ► Figure 4). Additional adjustment for plaque burden did not change the results.

# vW因子对房颤复率后的预后评估



0.38–0.99,  $p=0.047$ ). The vWF/ADAMTS13-ratio, determined 24 h after CV, showed comparable results (HR: 1.04, 95%CI 1.00–1.09,  $p=0.051$ ). Accordingly, the analysis of tertiles of the vWF/ADAMTS13-ratio also showed a significantly increased risk of recurrence of AF with higher ratios (HR: 1.56, 95%CI 1.09–2.23,

# 实验室检测的合理时间

- 由于在VTE事件的急性期，血浆抗凝血蛋白可因消耗出现短暂降低，此时的检测结果不宜作为鉴别遗传性PC缺陷的依据，建议对PC、PS和AT的实验室检测在血栓事件发生6周后进行。
- 肝素抗凝治疗可能会干扰AT:A的测定结果，建议停用肝素至少24小时后进行检测。在静脉血栓事件的急性期，血浆AT:A可因消耗出现短暂降低，此时的检测结果不宜作为遗传性AT缺陷的依据。



# 实验室检测的合理时间

- 口服华法林抗凝治疗可导致血浆PC:A和PS:A水平降低，如需要检测患者PC和PS活性，应在停药至少2周~4周后进行。
- 抗凝血蛋白可受到多种病生理因素影响，因此需要进行重复检测以保证结果的可靠性和判断是否存在遗传性缺陷。

谢谢

# 与听众互动

1. 抗凝血酶缺陷患者抗凝治疗需要注意的问题？
2. 为什么口服华法林的患者检测蛋白C和蛋白S需要停药2~4周？
3. 抗磷脂综合征患者凝血时间延长（APTT）是否是抗凝治疗的禁忌？