

抗栓治疗的血栓与出血风险监测*

周芳燕 综述, 罗素新[△], 高凌云 审校

(重庆医科大学附属第一医院心血管内科 400016)

关键词: 血栓栓塞; 治疗结果; 药物监测; 血栓前状态; 出血

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.29.042

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)29-3562-03

血栓栓塞症包括血栓形成和血栓栓塞。有效的抗栓治疗是防治血栓栓塞症致残、致死的重要手段。抗栓治疗的主要并发症为出血, 严重出血可危及患者生命。因此, 综合评估血栓与出血风险, 制定抗栓治疗个体化方案, 对血栓栓塞症的防治至关重要。随着循证医学的发展, 许多学者总结了血栓形成的风险评估模型(RAM)和出血的临床预测规则(CPR)来权衡血栓形成风险和出血风险。与临床危险因素相比, 血栓与止血相关分子标志物更直接地反映机体循环系统的微观状态, 能更好地预测血栓前状态, 有利于早期和针对性地进行抗栓治疗。综合运用临床风险评估模型和血栓与止血相关分子标志物, 有助于确定是否需要使用抗栓药物以及抗栓药物的种类、剂量和疗程。

1 评估血栓形成风险

1.1 血栓形成的风险评估模型 静脉血栓栓塞(VTE)的风险评估模型较常用的有 Rogers 评分和 Caprini 评分^[1], 心房纤颤患者血栓形成的风险评估模型为 CHA₂DS₂-VASc 评分^[2], 肺栓塞(PE)的风险评估模型较常用 PESI 半定量模式、Wells 评分和修订的日内瓦评分(RGS)^[3]。还有关于癌症患者、妊娠、剖宫产后血栓形成的风险评估模型^[4-6]。

1.2 血栓前状态的凝血功能检测指标^[7]

1.2.1 血管内皮细胞受损的分子标志物 (1) 血浆内皮素 1 (ET-1), 是评估心脑血管疾病患者疗效及预后的可靠指标。(2) 血浆血栓调节蛋白(TM), 是内皮细胞受损的分子标志物之一。(3) 血浆血管性假性血友病因子(vWF), 为凝血Ⅷ因子的载体蛋白, 主要由内皮细胞合成^[8]。

1.2.2 血小板活化的分子标志物 (1) 血浆 β -血小板球蛋白和血小板第 4 因子, 均为血小板 α -颗粒特有的蛋白质。(2) 血小板 α -颗粒膜蛋白-140(GMP-140), 又称 P-选择素, 血小板表面的 P-选择素含量更能真实地反映血小板在体内的活化情况。(3) 去二甲基-血栓烷 B₂(DM-TXB₂) 与 11-去氧-血栓烷 B₂(11-DH-TXB₂), 反映体内血栓烷 A₂(TXA₂) 的生成情况。

1.2.3 凝血酶生成增多的分子标志物 (1) 血浆纤维蛋白肽 A(FPA), 半衰期短, 约 3~5 min, 可反映即时状态下凝血酶的生成和活性状况。(2) 血浆凝血酶原片段 1+2(F1+2), 是凝血酶原激活的特异的早期分子标志物。

1.2.4 抗凝物减弱的分子标志物 (1) 血浆凝血酶·抗凝血酶 III 复合物(TAT)。(2) 血浆蛋白 C 肽(PCP), 为血浆蛋白 C 活化释放出的小分子肽。

1.2.5 纤溶系统激活的分子标志物 (1) 纤维蛋白肽 B β 1-42 和 B β 15-42, 前者反映纤溶酶对纤维蛋白原的降解, 见于原发

性纤溶; 后者反映纤溶酶对纤维蛋白的降解, 见于继发性纤溶。(2) 组织纤溶酶原激活物(t-PA)/纤溶酶原活化剂抑制物(PAI)比值。(3) D-二聚体(DD), 是交联纤维蛋白降解的一个特征性产物。

2 评估出血风险

2.1 出血的临床预测规则 口服抗凝药常用 HAS-BLED、HEMORR₂HAGES、RIETE、mOBRI 和 IMPROVE^[9] 预测出血风险, CRUSADE 和 MEHRAN 用于急性冠状动脉综合征(ACS)抗栓和介入治疗后出血风险的评估^[10], SEDAN^[11] 和 SITS^[12] 用于缺血性卒中溶栓治疗后出血风险的评估。

2.2 常用凝血试验项目^[7]

2.2.1 血管壁和血小板异常 (1) 出血时间(BT); (2) 血小板计数(PLT); (3) 血小板聚集试验(PAGT); (4) 流式细胞术。

2.2.2 凝血和纤溶异常 (1) 活化部分凝血活酶时间(APTT), 是较敏感而可靠的内源性凝血系统的筛选试验。(2) 血浆凝血酶原时间(PT), 外源性凝血系统的筛选试验, 根据 PT 计算出的国际标准化比值(INR)更为常用。(3) 凝血因子检测: 内源性凝血系统的筛选试验异常, 可进一步检测凝血因子 II、V、Ⅷ、X 促凝活性; 外源性凝血系统的筛选试验异常, 可进一步检测凝血因子 Ⅷ、Ⅸ、Ⅺ、Ⅻ 促凝活性。

3 抗栓药物的选择及监测

临床上常用抗栓药物主要分为: (1) 抗凝药物; (2) 抗血小板药物; (3) 降纤药物。根据抗栓药物的作用机理, 选择相关性较好的监测指标指导药物剂量的调整。

3.1 抗凝药物

3.1.1 维生素 K 拮抗剂(VKA), 影响维生素 K 依赖性凝血因子 II、Ⅶ、Ⅸ、X 及蛋白 C 和蛋白 S 分子的羧基化, 以华法林最为常用。监测指标有: (1) INR, 目标值为 2.5, 治疗范围 2.0~3.0。(2) 有研究发现凝血因子 II、X 比 Ⅶ、Ⅸ 更好地反映维生素 K 拮抗剂的抗凝作用, 建议使用新指标 Fiix-PT^[13]。(3) 华法林抗凝作用相关基因有 CYP2C9、VKORC1 和 CYP4F2, 在初次使用华法林时检测上述基因有助于判断华法林的初始剂量和 INR 的监测频率^[14]。

3.1.2 凝血因子间接抑制剂。包括抗凝血酶(AT)介导的如普通肝素(UFH)、低分子肝素(LMWH)和 SCH 530348, Xa 因子选择性抑制剂如磺达肝癸钠、艾卓肝素。

普通肝素: (1) 监测 APTT 达到正常对照值的 1.5~2.5 倍, 有效治疗范围 60~100 s。(2) 肝素浓度测定可排除对 APTT 测定有影响的因素, 如血浆纤维蛋白原、凝血酶原和凝血因子 Ⅶ 水平降低等, 准确、全面地反映体内血浆的肝素浓度。

* 基金项目: 国家临床重点专科建设项目经费资助(财社[2011]170号)。 作者简介: 周芳燕(1986~), 硕士, 主要从事房性心律失常和抗栓治疗的研究。 [△] 通讯作者, Tel: 13108909896; E-mail: luosuxin0204@163.com。

在 APTT 延长到正常对照值的 1.5~2.5 倍范围内,血浆肝素浓度为(0.2~0.4)U/mL(鱼精蛋白滴度法)。(3)血小板计数(PLT)。肝素诱导的免疫性或血栓性血小板减少(HIT)是肝素治疗最重要的并发症之一,常发生于应用肝素后 2~14 d。PLT 低于 $50 \times 10^9/L$,需停用肝素或输注单采血小板悬液,将血小板计数提高至 $80 \times 10^9/L$ 以上。(4)活化凝血时间(ACT),特别适用于监测体外循环和血液透析时肝素的用量,参考值为 74~125 s,转流期间维持在 350~450 s。(5)抗凝血酶活性(AT:A),正常值为 80%~120%。AT:A<70%提示肝素抗凝效果减低;AT:A<50%提示肝素几乎失去抗凝效果。应用肝素的全过程,必须维持 AT:A 在 80%以上,若 AT:A<70%,需及时补充血浆或使用抗凝血酶制剂。

低分子肝素:(1)抗因子 Xa 活性测定:因子 Xa 抑制试验快速、可靠、重复性好,是监测低分子肝素的首选指标。推荐对每日 2 次低分子肝素治疗的患者,用药 4 h 后检测,有效治疗范围维持在(0.5~1.1)U/mL,国内以(0.4~0.7)U/mL 为宜。(2)APTT 维持在正常对照的 1.5~2.5 倍为宜。

SCH 530348 是第 1 种口服长效凝血酶受体抑制剂,不干扰纤维蛋白的形成,对出血时间、PT 及 APTT 无影响,不需实验室监测。

磺达肝癸钠、艾卓肝素、依诺肝素等作用靶点单一,影响因素少,不需常规进行实验室监测。对于肾功能衰竭、妊娠、高龄、肥胖或消瘦患者,可监测 PT、APTT 和抗 Xa 因子浓度。

3.1.3 凝血因子直接抑制剂。(1)Xa 因子直接抑制剂,如利伐沙班、阿哌沙班、依杜沙班、奥米沙班等。监测指标有 PT、APTT 和抗 Xa 因子浓度^[15]。(2)直接凝血酶抑制剂,包括重组水蛭素、来匹卢定、比伐卢定、阿加曲班、达比加群酯等。比较准确的监测方法有抗 IIa 因子浓度检测、ACT 及使用血栓弹力图(TEG)仪器进行蛇静脉酶凝时间法(ECT)^[16]测定。

3.2 抗血小板药物 抗血小板药物包括:(1)环氧酶抑制剂,代表药为阿司匹林。(2)腺苷再摄取抑制剂,代表药为双嘧达莫。(3)二磷酸腺苷受体拮抗剂,如噻氯匹啉、氯吡格雷、普拉格雷、替卡格雷和坎格雷洛。(4)磷酸二酯酶 III 抑制剂,代表药为西洛他唑。(5)血小板膜糖蛋白 GP II b/III a 抑制剂,如替罗非班、阿昔单抗。(6)前列环素衍生物,如贝前列素钠片。

抗血小板治疗需监测 PLT、PAgT 和 BT,使 PLT 降至正常对照的 40%、PAgT 降至正常对照的 20%~30%、BT 延长为治疗前的 1.5 倍为宜^[17]。

3.3 降纤药物 主要的作用靶点是纤维蛋白原,如蕲蛇酶、蚓激酶、巴曲酶等。临床上常用纤维蛋白原(Fg)、PLT、APTT、PT、凝血酶时间(TT)作为监测指标,Fg 维持在(1.25~1.5)g/L,PLT 维持在(50~60) $\times 10^9/L$,APTT、PT、TT 分别维持在正常对照值的 1.5~2.5 倍、1.0~1.5 倍和 2.0~3.0 倍。若 Fg<1.0 g/L 或 PLT< $50 \times 10^9/L$,出血并发症明显升高^[17]。

此外,研究者还发现了一些抗栓药物的新靶点,如血小板钙库操纵性钙内流(SOCE)的重要蛋白钙传感器基质相互作用分子 1(STIM1)和通道蛋白(Orai1),有望成为抗血小板治疗的新靶点^[18]。XI 因子抑制剂、纤溶酶原激活抑制剂-1(PAI-1)抑制剂及活化的凝血酶激活的纤溶抑制剂(TAFIa)等抑制剂药物也在研发中^[19]。

综上所述,结合临床危险因素和血栓与止血相关分子标志物,动态监测血栓形成风险和出血风险,才能更好地保障抗栓治疗的有效性和安全性。

参考文献:

- [1] Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed; American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines[J]. Chest, 2012, 141(2 Suppl):S7-47.
- [2] Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design[J]. J Interv Card Electrophysiol, 2012, 14(4):528-606.
- [3] van Es J, Mos I, Douma R, et al. The combination of four different clinical decision rules and an age-adjusted D-dimer cut-off increases the number of patients in whom acute pulmonary embolism can safely be excluded new technologies, diagnostic tools and drugs[J]. Thromb Haemost, 2012, 107(1):167-171.
- [4] Dutia M, White RH, Wun T. Risk assessment models for cancer-associated venous thromboembolism[J]. Cancer, 2012, 118(14):3468-3476.
- [5] Lussana F, Coppens M, Cattaneo M, et al. Pregnancy-related venous thromboembolism: risk and the effect of thromboprophylaxis[J]. Thromb Res, 2012, 129(6):673-680.
- [6] Cavazza S, Rainaldi MP, Adduci A, et al. Thromboprophylaxis following cesarean delivery: one site prospective pilot study to evaluate the application of a risk score model[J]. Thromb Res, 2012, 129(1):28-31.
- [7] Frances TF, Marshall BD. Manual of laboratory and diagnostic tests, A[M]. 8th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009:152-181.
- [8] Lazzari MA, Sanchez-Luceros A, Woods AI, et al. Von willebrand factor(VWF) as a risk factor for bleeding and thrombosis[J]. Hematology, 2012, 17 Suppl 1:S150-152.
- [9] Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF, et al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients; findings from the improve investigators [J]. Chest, 2011, 139(1):69-79.
- [10] Strbian D, Engelter S, Michel P, et al. Symptomatic intracranial hemorrhage after stroke thrombolysis; the SEDAN score[J]. Ann Neurol, 2012, 71(5):634-641.
- [11] Mazya M, Egido JA, Ford GA, et al. Predicting the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage in ischemic stroke treated with intravenous alteplase; safe Implementation of Treatments in Stroke (SITS) symptomatic intracerebral hemorrhage risk score [J]. Stroke, 2012, 43(6):1524-1530.
- [12] Gudmundsdottir BR, Francis CW, Bjornsdottir AM, et al. Critical role of factors II and X during coumarin anticoagulation and their combined measurement with a new Fxix-prothrombin time[J]. Thromb Res, 2012, 130(4):674-

681.

- [13] Cavallari LH, Shin J, Perera MA. Role of pharmacogenomics in the management of traditional and novel oral anticoagulants[J]. *Pharmacotherapy*, 2011, 31(12):1192-1207.
- [14] Gulati A, Faed JM, Isbister GK, et al. Development and evaluation of a prototype of a novel clotting time test to monitor enoxaparin [J]. *Pharm Res*, 2012, 29(1): 225-235.
- [15] Jan L, Moliterno DJ. New anticoagulants in ischemic heart disease[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2012, 14(4):450-456.
- [16] Nowak G. The ecarin clotting time, a Universal method to quantify direct thrombin inhibitors[J]. *Pathophysiol Haem*

most *Thromb*, 2004, 33(4):173-183.

- [17] Sibbing D, Byrne RA, Kastrati A. Role of platelet function testing in clinical practice: current concepts and future perspectives[J]. *Curr Drug Targets*, 2011, 12(12):1836-1847.
- [18] He R, Chen D, He S. Factor XI; hemostasis, thrombosis, and antithrombosis [J]. *Thromb Res*, 2012, 129(5): 541-550.
- [19] Braun A, Vogtle T, Varga-Szabo D, et al. STIM and Orai in hemostasis and thrombosis[J]. *Front Biosci*, 2011, 16: 2144-2160.

(收稿日期:2013-05-27 修回日期:2013-06-03)

· 综 述 ·

内毒素识别、内化及清除相关受体的研究进展*

余梦辰 综述, 李 斌[△], 周 红 审核

(第三军医大学药学院药理学教研室, 重庆 400038)

关键词: 内毒素; 识别; 内化; 受体

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.29.043

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)29-3564-04

内毒素(lipopolysaccharide/endotoxin, LPS)是革兰阴性菌胞壁外膜主要成分,由3部分组成:O-特异性侧链、核心多糖和脂质A(Lipid A)。LPS进入机体后,免疫细胞可通过相关模式识别分子识别LPS,诱发失控性炎症反应。其中,单核/吞噬细胞系统是LPS的主要效应细胞,其胞膜表面的模式识别受体是识别启动炎症反应的始动因素。肝脏是人体最大的清除外来有毒物质的器官,肝枯否细胞是全身最大的组织巨噬细胞群,是清除降解LPS的重要免疫细胞,肝窦状内皮细胞也可充当清道夫角色,可不依赖枯否细胞独立清除LPS^[1]。本文就近年来有关单核/吞噬细胞系统内化清除LPS相关受体的研究进展予以综述。

1 mCD14

mCD14主要以GPI锚状物附在单核/巨噬细胞、中性粒细胞和树突状细胞表面,无跨膜结构和胞浆段,需通过与Toll样受体4(TLR4)相互作用参与LPS的信号转导。LPS进入体循环后以聚合物形式存在,血浆中的脂多糖结合蛋白使LPS聚合物转换为单体,形成LPS-LBP复合物与mCD14结合,再将LPS转移到TLR4/MD-2复合物,激活下游信号转导。LPS能刺激细胞表面LBP/mCD14表达上调,提高细胞对LPS敏感性,LPS的许多生物学效应即通过此增敏效应实现。

2 Toll受体家族

Toll样受体(Toll like receptors, TLRs)家族是天然免疫系统中最重要的一类模式识别受体(PRR),结构高度保守,能识别细菌、真菌、病毒和疟原虫等。TLRs为I型跨膜蛋白,胞外区为富含亮氨酸的重复序列,胞内区具有与Toll和白细胞介素1(IL-1)受体家族同源的结构域TIR^[2]。目前已发现的TLRs有13种,分别识别不同的病原相关分子模式(pathogen

associated molecular pattern, PAMP),如TLR2可识别革兰阳性菌的细菌脂蛋白,TLR4则是LPS的识别受体。

2.1 TLR4 TLR4广泛表达在单核/巨噬细胞、中性粒细胞及上皮细胞中。LPS侵入机体后,可通过作用于TLR4下游的MyD88依赖和非MyD88依赖性信号转导途径激活胞内信号转导,启动炎症反应。

(1)MyD88依赖性信号转导途径:在LBP和mCD14参与下LPS被转运至TLR4/MD-2复合物,MyD88招募IL-1受体相关激酶(IL-1 receptor-associated kinase, IRAK),使IRAK磷酸化而激活,而后IRAK-1从复合体上解离,结合于肿瘤坏死因子受体相关因子6(tumor necrosis factor-associated factor 6, TRAF6)并使其活化^[3]。TRAF6通过两条途径进行信号转导,一是通过泛素化活化转化生长因子激酶1(transforming growth factor- β -activated kinase-1, TAK1),降解I- κ B,活化NF- κ B诱导炎症相关基因表达;二是通过(mitogen-activated protein kinases, MAPK)途径,激活p38、JNK、ERK1/2等介导炎症因子表达^[4]。

MyD88非依赖性信号转导途径:TLR4胞内段与TRAM(TRIF-related adaptor molecule)作用,进而与TRIF(Toll/IL-1R domain-containing adaptor inducing IFN- β)结合,磷酸化干扰素调节因子3(interferon regulatory factor-3, IRF-3),诱导目的基因的转录。TRIF还可通过TRAF6激活NF- κ B,诱导炎症相关基因表达^[5]。

TLR4也可介导LPS的内化,TLR4识别游离的LPS后细胞质侧面的网格蛋白牵拉质膜向内凹陷,形成有被小泡。内化的有被小泡形成内体并和溶酶体融合,囊泡酸化后经多种蛋白酶作用降解清除。阻碍LPS受体识别或封闭网格蛋白的表达

* 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目(81001440)。 作者简介:余梦辰(1987~),硕士,主要从事感染、炎症的发病机制及其防治措施研究。 [△] 通讯作者, Tel:023-68752265; E-mail: libin6033@sina.com。