

42(9):2672-2713.

- [17] Carare RO, Hawkes CA, Jeffrey M, et al. Cerebral amyloid angiopathy, prion angiopathy, CADASIL and the spectrum of protein elimination-failure angiopathies (PEFA) in neurodegenerative disease with a focus on therapy [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2013, 39(6):593-611.
- [18] Thomason LA, Stefanovic B, McLaurin J. Cerebrovascular contributions to Alzheimer's disease pathophysiology and potential therapeutic interventions in mouse models [J]. *Eur J Neurosci*, 2013, 37(12):1994-2004.
- [19] Glodzik-Sobanska L, Pirraglia E, Brys M, et al. The effects of normal aging and Apo E genotype on the levels of CSF biomarkers for Alzheimers disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2009, 30(5):672-681.
- [20] Attems J, Jellinger K, Thal DR, et al. Review: Sporadic cerebral amyloid angiopathy [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2011, 37(1):75-93.

- [21] Attems J, Jellinger KA. The overlap between vascular disease and Alzheimer's disease--lessons from pathology [J]. *BMC Med*, 2014, 12(1):206.
- [22] Brickman AM, Guzman VA, Gonzalez-Castellon M, et al. Cerebral autoregulation, beta amyloid, and white matter hyperintensities are interrelated [J]. *Neurosci Lett*, 2015(592):54-58.
- [23] Eurelings LS, Richard E, Carrano A, et al. Dyschoric capillary cerebral amyloid angiopathy mimicking Creutzfeldt-Jakob disease [J]. *J Neurol Sci*, 2010;295(1/2):131-134.
- [24] Wilcock DM, Lewis MR, Van Nostrand WE, et al. Progression of amyloid pathology to Alzheimer's disease pathology in an amyloid precursor protein transgenic mouse model by removal of nitric oxide synthase 2 [J]. *J Neurosci*, 2008, 28(7):1537-1545.

(收稿日期:2015-07-03 修回日期:2015-10-21)

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.05.045

炎症性肠病血液高凝状态的研究进展

郭易娟 综述,梅浙川[△]审校

(重庆医科大学附属第二医院消化内科,重庆 400010)

[关键词] 炎症性肠病;血液高凝状态;静脉血栓栓塞

[中图分类号] R574

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)05-0704-03

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD),主要包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn disease, CD)。IBD的病因和发病机制目前还未完全明确,近年研究发现 IBD 患者存在血栓栓塞风险,IBD 炎症反应的存在导致凝血物质及凝血过程异常,同时凝血级联反应促进炎症反应形成恶性循环。此外,几乎所有用于治疗 IBD 的药物均可影响患者的凝血功能。在 2014 年加拿大 IBD 与静脉血栓防治共识意见中提出:IBD 住院患者如果没有合并活动性出血或非大量出血推荐予以抗凝治疗^[1]。本文就 IBD 血液高凝状态的研究进展进行综述。

1 IBD 血液高凝风险

Bargen 等^[2]在 1936 年首次意识到 IBD 与静脉血栓之间可能存在一定联系,他们发现就诊的 1 000 多例 IBD 患者中有 18 例合并有血栓栓塞性疾病(venous thromboembolism, VTE)。2008 年美国胸内科医师学会(ACCP)中明确提出 IBD 是 VTE 的危险因素^[3],IBD 患者肺栓塞(pulmonary embolism, PE)及深静脉血栓(deep venous thrombosis, DVT)发生率与普通人群相比明显增加^[4-5],而这种风险似乎在青少年中更高。Kappelman 等^[6]报道,IBD 年轻患者相比老年患者有着相对更高的 VTE 风险,尤其是在疾病的活动期。由于血液高凝状态的存在,肠道微血栓形成增加,进而引起肠黏膜坏死,促进溃疡形成,加重 IBD 炎症反应。因此,应警惕 IBD 血液高凝风险,避免出现血栓栓塞等致命性并发症的发生。

2 IBD 血液高凝状态的机制

2.1 炎症的影响 尽管 IBD 静脉血栓栓塞风险增加的原因

还未完全明确,大多数研究表明,在很大程度上与凝血系统中炎症通路激活后产生大量促炎性细胞因子有关。实际上,炎症和 VTE 有着紧密的联系,除了 IBD 外,许多炎症性疾病都会增加 VTE 的风险^[7]。炎症对凝血系统的影响在于炎症机制打破了止血平衡,激活了血液凝固系统进而导致 VTE。肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、CD40 配体(CD40L)以及 C 反应蛋白(CRP),可以诱导组织因子(TF)在白细胞表面表达^[8],而白细胞介素-6(IL-6)和 TNF- α 可以诱导凝血酶的生成,从而使血液处于高凝状态。也有研究表明,CRP 可以提高纤溶酶原激活物抑制因子-1(PAI-1)、减少组织纤溶酶原激活物(t-PA)的表达^[9]。炎性介质,如 IL-6,可以增加血小板数量,而新合成的血小板更易形成血栓,且容易被较低浓度的凝血酶所激活。同时,促炎性细胞因子还可以导致内皮细胞功能障碍,CRP 已被证明可以引起血管性血友病因子(vWF)的释放,并且减少内皮细胞一氧化氮(NO)的产生^[10],这在炎症和 VTE 之间起着重要的作用。

2.2 凝血系统的异常

在 IBD 患者中,若凝血级联反应的关键步骤发生变化将会导致异常血凝块形成^[11]。这种变化包括血浆中循环微粒(如 TF)、Ⅱa 因子、Ⅲa 和 Ⅳa 因子、Ⅴa 和 Ⅵa 因子、凝血酶原和纤维蛋白原的增加,而抗凝血酶(AT)的水平则显著降低。TF 作为外源性凝血途径的启动者,也同样显示出在 IBD 患者肠黏膜微血管中增多,这多与肠黏膜损伤后暴露组织因子有关。同时,IBD 患者凝血途径的激活也存在异常,如血浆凝血酶原片段 1+2(F1+2)、凝血酶原复合物(TAT)、纤维蛋白肽 A(FPA)及纤维蛋白肽 B(FPB)表达水平

提高,而Ⅺ因子表达水平降低^[12]。因此,IBD 患者血浆中促凝血物质增加、抗凝血物质降低有利于 VTE 的形成。

2.3 纤溶系统的异常 纤维蛋白溶解表现为纤溶酶原被纤溶酶原激活剂激活形成纤溶酶,后者再降解纤维蛋白。IBD 患者血浆组织型 t-PA 的水平较普通人群明显降低,而尿激酶型纤溶酶原(u-PA)的活性则明显增加。PAI-1 和凝血酶激活纤溶抑制物(TAFI)这两种蛋白质将抑制纤维蛋白的溶解,它们均在 IBD 患者血浆中高水平表达^[13]。IBD 患者纤溶活性降低,以及 t-PA 水平降低,PAI-1 水平的增高,提示 IBD 时纤溶系统被抑制,使形成的血栓不易溶解。

2.4 血小板的异常 作为凝血过程中的关键物质,血小板与 IBD 的相关性早已引起人们的重视。在 IBD 活动期,循环血液中血小板计数增多,体积缩小,而静止期 IBD 患者的相关指标与健康人相比则无明显差异。血小板与炎症之间的相互作用促进了疾病的进展,IBD 患者血液及肠道局部炎性物质、肠道微血管内皮细胞可通过血小板作为媒介参与凝血过程。自发性血小板聚集几乎发生在一半以上的 IBD 患者中,这种现象主要受到 CD40-CD40L 通路调节。CD40-CD40L 通路增强炎性-免疫反应的活性,产生大量的 TF,并且激活外源性凝血途径。IBD 患者血小板的活性同时受到 P 选择素、P 选择素糖蛋白配体-1、血小板糖蛋白 1-b(GP-1b)、GP II b/III a-纤维原-细胞间黏附分子(ICAM-1)的调节,这些分子相互作用,促进血小板移动,并牢固的黏附于血管内皮细胞表面。以上机制表明,IBD 患者血小板易黏附、聚集于肠道微血管内皮细胞下,增加血液高凝风险。

2.5 内皮功能的异常 IBD 患者内皮功能障碍的机制众所周知。IBD 时,肠道免疫紊乱引起白细胞在局部肠黏膜组织聚集,肠道局部及血浆中不同炎性因子的改变,如局部释放的血管内皮生长因子(VEGF)、促炎因子 IL-6、IL-12、IL-23、INF- γ 及 TNF 在 IBD 中高表达,均可通过破坏内皮屏障功能、增加局部血管通透性进而导致肠道微血管内皮细胞的直接损伤^[14]。肠道内皮细胞损伤后,可直接募集血小板黏附、聚集于内皮细胞下。同时,血管内皮对 NO、前列环素及腺苷酸的抑制减弱,促进内源性抗黏附因子,如 ATP、ADP 的释放增多,促进血小板与血管内皮及其他循环血细胞的相互作用,从而增加患者血液高凝风险。

2.6 IBD 治疗药物对凝血状态的影响

2.6.1 氨基水杨酸制剂 5-氨基水杨酸(5-ASA)对 IBD 患者血小板功能的影响尚存在争议。体外实验表明,5-ASA 可以明显抑制自发或凝血酶诱导的血小板激活^[15],在体研究表明,服用 5-ASA 的 IBD 患者血小板表面的 P 选择素表达明显减少,促进血小板聚集的趋化因子的水平亦明显降低^[16]。而在一项对 6 例 IBD 患者的研究中,5-ASA 制剂并未明显改变血小板聚集及纤维蛋白的溶解活性^[17]。柳氮磺胺吡啶(SPSA)抑制二氢叶酸还原酶导致叶酸缺乏,从而形成高同型半胱氨酸血症。大量研究报道在使用 SPSA 治疗强直性脊柱炎患者中,血浆同型半胱氨酸的水平显著增加^[18]。但 IBD 患者服用 SPSA 是否会导致高同型半胱氨酸血症还有待进一步研究。

2.6.2 糖皮质激素 在一篇 Meta 分析中指出,多发性骨髓瘤患者在以地塞米松化疗时,VTE 形成的风险明显增加^[19]。此外,在一项 IBD 术后患者的大型队列调查研究中发现使用类固醇药物是 IBD 患者术后静脉血栓形成的潜在危险因素^[20]。在糖皮质激素的作用下,血小板在释放出大量血小板源性微粒(PMPs)的同时得以活化,而血小板的活化是内源性凝血途径启动的基础,在活化的血小板及其释放的富含血小板

因子、TF 和多种糖蛋白的 PMPs 共同作用下,使血液处于高凝状态。同时,激素直接或间接造成内皮细胞损伤,在两者共同作用下,启动内外源性凝血途径,导致血液处于高凝状态。

2.6.3 免疫抑制剂 体外研究表明,硫唑嘌呤能抑制血小板的聚集。在服用硫唑嘌呤类药物的 IBD 患者中白细胞聚集体(PLAs)水平明显降低,因此,硫唑嘌呤和 6-巯基嘌呤能够抑制血栓的形成。甲氨蝶呤能够明显增加类风湿性关节炎患者高同型半胱氨酸血症的发生率。尽管如此,还没有研究表明 IBD 患者服用甲氨蝶呤可以导致高同型半胱氨酸血症。体外和体内试验均发现环孢素与凝血活性相关,环孢素可以导致血小板聚集和内皮细胞活性增加,同时可以通过降低 PAI-1 的活性而抑制纤维蛋白的溶解^[21]。Al-Shekhlee 等^[22]发现服用环孢素患者的血栓栓塞事件明显增多,间接表明服用环孢素患者体内凝血活性升高。

2.6.4 生物制剂 英夫利西单抗,一种抗 TNF-人鼠嵌合体 IgG1 单克隆抗体,可以通过下调肠黏膜微循环中 CD40/CD40L 通路而抑制血小板的活化^[23],同时能够明显降低 IBD 患者循环微粒的数量。尽管抗 TNF- α 抗体有潜在的抗凝血效应,也有 VTE 的案例报道,比如使用抗 TNF- α 抗体治疗的患者肾静脉血栓的形成^[24]。但是,最近一项前瞻性队列研究发现类风湿性关节炎患者使用抗 TNF- α 抗体治疗后静脉血栓栓塞事件并没有增多^[25]。

3 IBD 患者抗凝治疗的可行性

大量研究显示,IBD 患者存在多种凝血机制的异常,包括凝血系统的激活、抗凝血因子的下调、纤维蛋白的溶解受抑、血小板数目和活性的增加以及内皮细胞功能的障碍。同时,几乎所有用于治疗 IBD 的药物均可影响患者的凝血功能。在住院患者中,IBD 患者不仅 VTE 发生率明显升高,而且住院时间明显延长(11.7 d vs. 6.1 d, $P < 0.01$),治疗费用相对更高(\$47 515 vs. \$21 499, $P < 0.01$),同时病死率亦明显增加($OR = 2.50, 95\% CI: 1.83 \sim 3.43$)^[26]。因此,临床医生应采取足够的预防治疗措施,尤其是那些正在住院的、妊娠期、需要接受手术或正在接受治疗的患者。由标准肝素生成的肝素片段即低分子肝素(LMWH),它与抗凝血酶作用较少,故出血并发症较低,并且可以抑制血小板,同时还能抑制肥大细胞和单核细胞产生 IL。研究发现,口服型 LMWH 可以修复肠道黏膜^[27],应用口服型 LMWH 治疗轻中度 IBD 患者,临床缓解率可达 70%。注射型 LMWH 治疗 IBD 的疗效,临床上还未能得到明确证实,需进一步临床试验验证^[28]。近年来,越来越多的中成药在治疗 IBD 方面也显示出很好的效果,比如丹参、当归、川芎嗪等。

4 展 望

肠道炎症、异常血液凝固机制及 IBD 治疗药物等多种因素相互作用使 IBD 患者血液处于高凝状态,VTE 发生率明显升高,IBD 并发 VTE 患者的预后差,近年研究表明纠正 IBD 患者凝血异常可以预防血栓栓塞的发生,又能控制炎症,显示出良好前景。但基于 IBD 的治疗,此方面的临床研究还需要进一步开展。

参考文献

- [1] Nguyen GC, Bernstein CN, Bitton A, et al. Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. Canadian Association of Gastroenterology[J]. Gastroenterology, 2014, 3(146): 835-846.

- [2] Barga J, Barker NW. Extensive arterial and venous thrombosis complicating chronic ulcerative colitis [J]. *Arch Intern Med*, 1936, 58(6):17-31.
- [3] Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition) [J]. *Chest*, 2008, 133 Suppl: S381-453.
- [4] Murthy SK, Nguyen GC. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: an epidemiological review [J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(4): 713-718.
- [5] Yuhara H, Steinmaus C, Corley D, et al. Meta-analysis: the risk of venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 37(10): 953-962.
- [6] Kappelman MD, Horvath-Puho E, Sandler RS, et al. Thromboembolic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases: a population-based nationwide study [J]. *Gut*, 2011, 60(7): 937-943.
- [7] Tichelaar YI, Kluin-Nelemans HJ, Meijer K. Infections and inflammatory diseases as risk factors for venous thrombosis. A systematic review [J]. *Thromb Haemost*, 2012, 107(5): 827-837.
- [8] Lindmark E, Tenno T, Siegbahn A. Role of platelet P-selectin and CD40 ligand in the induction of monocytic tissue factor expression [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20(10): 2322-2328.
- [9] Chen C, Nan B, Lin P, et al. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression in human endothelial cells [J]. *Thromb Res*, 2008, 122(1): 125-133.
- [10] Hein TW, Singh U, Vasquez-Vivar J, et al. Human C-reactive protein induces endothelial dysfunction and uncoupling of eNOS in vivo [J]. *Atherosclerosis*, 2009, 206(1): 61-68.
- [11] Scaldaferrri F, Lancellotti S, Pizzoferrato M, et al. Haemostatic system in inflammatory bowel diseases: new players in gut inflammation [J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(5): 594-608.
- [12] Chamouard P, Grunebaum L, Wiesel ML, et al. Significance of diminished factor XIII in Crohn's disease [J]. *Am J Gastroenterol*, 1998, 93(4): 610-614.
- [13] Saibeni S, Bottasso B, Spina L, et al. Assessment of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) plasma levels in inflammatory bowel diseases [J]. *Am J Gastroenterol*, 2004, 99(10): 1966-1970.
- [14] Tolstanova G, Deng X, French SW, et al. Early endothelial damage and increased colonic vascular permeability in the development of experimental ulcer active colitis in rats and mice [J]. *Lab Invest*, 2012, 92(1): 9-21.
- [15] Carty E, MacEay M, Rampton DS. Inhibition of platelet activation by 5-aminosalicylic acid in inflammatory bowel disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2000, 14(9): 1169-1179.
- [16] Fägerstam JP, Whiss PA, Ström M, et al. Expression of platelet P-selectin and detection of soluble P-selectin, NPY and RANTES in patients with inflammatory bowel disease [J]. *Inflamm Res*, 2000, 49(9): 466-472.
- [17] Winther K, Bondesen S, Hansen SH, et al. Lack of effect of 5-aminosalicylic acid on platelet aggregation and fibrinolytic activity in vivo and in vitro [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1987, 33(4): 419-422.
- [18] Wei JC, Jan MS, Yu CT, et al. Plasma homocysteine status in patients with ankylosing spondylitis [J]. *Clin Rheumatol*, 2007, 26(5): 739-742.
- [19] El Accaoui RN, Shamseddeen WA, Taher AT. Thalidomide and thrombosis. A meta-analysis [J]. *Thromb Haemost*, 2007, 97(6): 1031-1036.
- [20] Wallaert JB, De Martino RR, Marsicovetere PS, et al. Venous thromboembolism after surgery for inflammatory bowel disease: are there modifiable risk factors? Data from ACS NSQIP [J]. *Dis Colon Rectum*, 2012, 55(11): 1138-1144.
- [21] van den Dorpel MA, Veld AJ, Levi M, et al. Beneficial effects of conversion from cyclosporine to azathioprine on fibrinolysis in renal transplant recipients [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, 19(6): 1555-1558.
- [22] Al-Shekhlee A, Oghlakan G, Katirji B. A case of cyclosporine-induced dural sinus thrombosis [J]. *J Thromb Haemost*, 2005, 3(6): 1327-1328.
- [23] Danese S, Sans M, Scaldaferrri F, et al. TNF-alpha blockade down-regulates the CD40/CD40L pathway in the mucosal microcirculation: a novel anti-inflammatory mechanism of infliximab in Crohn's disease [J]. *J Immunol*, 2006, 176(4): 2617-2624.
- [24] Puli SR, Benage DD. Retinal vein thrombosis after infliximab (Remicade) treatment for Crohn's disease [J]. *Am J Gastroenterol*, 2003, 98(4): 939-940.
- [25] Davies R, Galloway JB, Watson KD, et al. Venous thrombotic events are not increased in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register [J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(10): 1831-1834.
- [26] Nguyen GC, Sam J. Rising prevalence of venous thromboembolism and its impact on mortality among hospitalized inflammatory bowel disease patients [J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103(9): 2272-2280.
- [27] Luo JY, Zhong Y, Cao JC, et al. Efficacy of oral colon-specific delivery capsule of low-molecular-weight heparin on ulcerative colitis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2011, 65(2): 111-117.
- [28] Chande N, MacDonald JK, Wang JJ, et al. Unfractionated or low-molecular-weight heparin for induction of remission in ulcerative colitis: a Cochrane inflammatory bowel disease review of randomized trials [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17(9): 1979-1986.