

凝血抑制物抗凝血酶Ⅲ的临床研究

古丽杰克热·阿不都克热木¹, 吾尔也提·阿不都克热木¹综述, 田刚²审校(1. 新疆维吾尔自治区克拉玛依市中心医院检验科 844000; 2. 天津公安医院检验科 300040)

【关键词】 抗凝血酶Ⅲ; 急性心肌梗死; 支原体肺炎; 全身炎症反应综合征; 多器官功能障碍综合征
DIO:10.3969/j.issn.1672-9455.2010.16.065

中图分类号: R446.112; R542.22

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2010)16-1769-02

机体内存在着功能对立的凝血系统和抗凝系统, 通过机体生理调节保持动态平衡, 维持人体血液在血管中不断流动。凝血抑制物抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)是血浆中抑制凝血的关键物质, 约占血浆总抗凝血酶活性的 50%~70%^[1]。它与人体发生各类疾病有着密切的关系。尤其在弥散性血管内凝血(DIC)中作用意义重大。本文就其与其他各类疾病的关系作一综述。

1 特征

AT-Ⅲ是一种 A 球蛋白, 亦是单链糖蛋白, 主要在肝脏中合成, 肺、肾、心、脑、血管内皮细胞、巨核细胞也是其合成的场所^[2]。

2 检测方法

采用发色底物法, 药盒均由法国 Stago 公司提供, 严格按照试剂盒的操作方法, 用 COMPACT 全自动血凝分析仪测定。此方法操作简便, 准确性、特异性均较高, 且易实现自动化分析。目前国内外检测 AT-Ⅲ, 抗原多以发色底物法进行。凝胶空斑法价格低廉, 但操作繁琐、准确性差、重复性差, 故临床很少应用。

3 作用机制

AT-Ⅲ与蛋白-C、蛋白-S 共同参与抗凝血过程, 当凝血系统出现异常时, AT-Ⅲ与肝素结合发挥其抗凝血作用, 肝素可增强 AT-Ⅲ活性, AT-Ⅲ可以中和凝血级联反应中产生的大量酶, 如凝血因子 Xa、XIa 或凝血酶, 形成抗凝血复合物(TAT), 一旦复合物形成便迅速于网状内皮系统清除。

4 临床意义

AT-Ⅲ是抗凝血酶中最重要的一种, 它是丝氨酸蛋白酶抑制物, 作用于诸多凝血因子含丝氨酸残基的活性中心, 为血浆生理性抑制物中最主要抗凝物质, 对凝血酶的抑制 80%要靠它来实现, 当体内启动凝血系统随之产生消耗性 AT-Ⅲ减少, 是体内处于高凝状态的客观指标。AT-Ⅲ水平的高低主要反映凝血酶的活性强弱, 其水平降低可发生血栓或 DIC^[3]。因此 AT-Ⅲ的水平对维持凝血与抗凝血的动态平衡有着重要的作用。

5 与主要疾病的关系

5.1 与支原体肺炎的关系 有研究表明, 支原体肺炎患儿无论是急性发作期还是缓解期, AT-Ⅲ都明显低于正常组, 但其降低的原因尚不清楚, 推测可能是由于缺氧、感染以及多系统受损, 导致肝细胞受损, 肝功能减退影响了 AT-Ⅲ的合成, 另外, 缺氧使红细胞增多, 血黏度增加, 微循环血流淤滞, 易使微血栓形成, 内皮细胞在肺炎支原体的毒性蛋白刺激下, 可增加组织因子的释放, 启动外源性凝血系统, 促进凝血过程, 使 AT-Ⅲ消耗增加^[4]。此研究提示, AT-Ⅲ的测定是早期预测血栓前期抗凝系统变化的客观指标, 是估计病情轻重和预后的有意义的指标, 测定 AT-Ⅲ水平对凝血机制病理生理学研究有重要意义, 对指导临床提高治疗效果也有意义。

5.2 与肝脏疾病的关系 我国是病毒性肝炎的高发地区, 估计每年约有 30 万人死于肝病, 凝血及纤溶功能障碍是重症肝病的主要表现之一。肝细胞损害时血液中的凝血因素与抗凝因素保持一个低水平, 平衡一旦被破坏, 如组织坏死或细胞溶解释放入血(含凝血酶), 大量凝血因子被激活引起 AT-Ⅲ的大量消耗, 极易伴发 DIC。AT-Ⅲ活性低于 50%时有利于血栓形成, 可以作为肝病的早期预防和诊断血栓性疾病的依据^[5]。临床上在用小剂量肝素抗凝治疗无效时, 可选用 AT-Ⅲ制剂治疗, 使体内 AT-Ⅲ升高至 80%以上再行肝素治疗, 所以临床上治疗肝病伴发 DIC 时一定要注意合理利用肝素, 达到最好的抗凝治疗效果^[6]。

5.3 与多器官功能障碍综合征(MODS)的关系 近年来关于 MODS 的发病机制研究很多, 动物实验与临床研究证明, MODS 的发生与外周循环障碍有关, 与内皮细胞的损伤关系尤为密切, 严重感染和创伤疾病中常伴有凝血功能的异常, 尤其是存在内毒素血症时, 内毒素可直接损伤血管内皮细胞, 使组织因子释放入血, 从而启动内源性凝血系统、外源性凝血系统及抗凝血系统而触发凝血瀑布^[7]。凝血瀑布的触发以正反馈的形式刺激缓激肽、肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素等多种炎症介质和补体分泌增多, 最终导致广泛微血栓形成、出血、低血压、休克, 临床表现为多脏器功能衰竭和 DIC。

有研究表明, MODS 患者血浆中 AT-Ⅲ水平较正常对照组明显降低, AT-Ⅲ水平和急性生理与慢性健康状况估测(A-PACHE)Ⅱ评分呈负相关, 且相关系数达到 0.752, 说明两者之间有着密切的关系, 表明 MODS 时不仅凝血系统会被激活, 伴随凝血系统的激活是相应的抗凝系统的激活, 此时, 血浆中的 AT-Ⅲ被大量消耗, 因而血浆中的浓度降低, 导致凝血系统和抗凝系统之间平衡失调^[8]。同时, 对 AT-Ⅲ水平和 A-PACHE Ⅱ评分作相关分析结果表明, AT-Ⅲ同样反映了 MODS 患者病情的严重程度, 可以作为临床医生判断 MODS 患者预后的指标。国内有研究认为, AT-Ⅲ的减少是反映急性感染并发 MODS 预后的指标之一。国外有研究表明, AT-Ⅲ替代治疗能降低 MODS 患者炎症水平, 改善感染疾病预后, 提高生存率^[9-10]。AT-Ⅲ已经用于脓毒血症休克和 MODS 患者的治疗, 对治疗 MODS 有着明显的疗效, 对严重败血症及外科术后患者显示有益作用。

5.4 与急性心肌梗死(AMI)的关系 有研究表明, 冠心病并发 AMI 与血液高凝状态有一定的关系, 动脉粥样硬化可使血管内皮细胞大量受损, 故必累及抗凝因子, 其中以抗凝物质减低居多^[11]。在 AMI 的患者中, 其 AT-Ⅲ的浓度改变不一, 但作为一种获得性的抗凝因子改变, 应视病情、病情轻重而定。在凝血过程早期为防止血管内凝血, AT-Ⅲ浓度可因保护性反应而轻度增高, 而在持续的慢性凝血过程中, AT-Ⅲ浓度降低应视为一种消耗性改变^[12]。

5.5 与小儿全身炎症反应综合征(SIRS)的关系 小儿 SIRS 实际上是机体炎症反应和抗炎反应失衡的一种表现,如果这种炎症反应继续失控恶化,最后不可避免地引起 MODS^[13]。SIRS 和 MODS 是危重患儿常见且难以治疗的复杂病症,可导致进行性器官功能衰竭,其较高的发病率和病死率是儿科急诊医学领域中重要的研究课题。因此对 SIRS 及 MODS 发生机制的研究愈来愈受到人们的重视,其中凝血系统紊乱在 MODS 中的作用日益引起学者的关注。目前已初步了解在 SIRS 及 MODS 时细胞及分子水平的炎症反应启动及发展过程,发现整个过程中凝血及抗凝系统的改变起着关键性作用。DIC 是一种以全身血管内凝血系统激活及血液循环中广泛纤维蛋白沉积为特征的综合征,而 DIC 引起的微循环障碍目前被认为是 MODS 的主要原因之一^[14]。

有研究表明,SIRS 患儿血浆 AT-Ⅲ 活性明显减低,SIRS 合并 MODS 组 AT-Ⅲ 活性明显低于 SIRS 未合并 MODS 组,死亡组 AT-Ⅲ 活性明显低于存活组,从而说明 SIRS 时血液抗凝功能受损,消耗严重,随着病情的加重,血液抗凝功能受损愈来愈明显^[6]。DIC 在 SIRS 发展成 MODS 中起着重要作用,SIRS 并发 DIC 时死亡率高,故早期发现 DIC 及时干预治疗,可降低 MODS 的病死率。国内任新生^[15]对 AT-Ⅲ 防治内毒素血症致 MODS 的实验研究表明,AT-Ⅲ 对早期细胞功能受损和 MODS 有防治作用。这些结果表明 AT-Ⅲ 可能用于 SIRS 合并 DIC 的早期治疗,单用肝素效果可能不甚理想,从而降低 MODS 的发生率和病死率。临床医师应该加强对小儿 SIRS 时凝血和纤溶系统的检测,在有效抗感染的同时常规使用抗凝剂,以预防 DIC 的发生,提高疗效。

总之,AT-Ⅲ 是血浆生理性抑制物中最主要抗凝物质,其活性与各类疾病均有不同程度的联系。在临床应用中若能适时、恰当地对 AT-Ⅲ 活性进行检测,将有助于相关疾病的监测、诊断和治疗。

参考文献

[1] 中华医学会重症医学分会. 休克的发展[J]. 中国危重病急救医学,2007,19(3):129-133.
[2] 苏学飞,黄秋莲. 凝血抑制物检测在血栓性疾病的价值[J]. 国际医药卫生导报,2007,12(7):80-81.
[3] 王世俊. 胸腹水抗凝血酶和肝素辅因子Ⅱ检测的临床意

义[J]. 实验与检验医学,2008,26(2):201-204.
[4] 孟涛,王建成. 观察肺炎支原体肺炎患儿血浆内皮素和抗凝血酶-Ⅲ的变化[J]. 实用医技杂志,2006,13(1):39-40.
[5] 翟中良,汪宏良,蒋玉叶,等. 凝固时间法测定血浆抗凝血酶Ⅲ活性及在肝病诊断中的临床应用[J]. 重庆医学,2006,35(21):1983-1984.
[6] Carr JM, Mckinney M, Donagh J, et al. Diagnosis of disseminated intravascular coagulation roce of D-dimer[J]. AMJ Clin Pathol,2009,91(34):1020-1022.
[7] Mehetuchison JG, Balk RA, Cerra FB, et al. Differential diagnosis of ascites in septic shock with disseminated intravascular coagulation[J]. Semin Liver Dis,2007,17(4):191-202.
[8] Mammen EF. Antithrombin ;it s physiological importance and role in DIC[J]. Semin Thromb Hemost,2008,24(11):1119-1120.
[9] Harjai KJ, Kamble MS, Ashar VJ, et al. Portal venous pressure and the surum-aseites albumin concentration gradient[J]. Cleve Clin J Med,1995,62(1):62-67.
[10] Runyon BA. Care of patients wim ascites[J]. N Engl J Med,1994,330(5):337-341.
[11] 董存岩,周志芳. 肝病患者血浆 AT-Ⅲ 活性检测及意义[J]. 实用预防医学,2008,11(8):264-265.
[12] 商海涛. 急性心肌梗死患者发病后半年生存质量影响因素分析[J]. 中国现代医生,2009,47(24):119-120.
[13] 李梅,姜莲. 小儿全身炎症反应综合征降钙素原水平的测定及其临床意义[J]. 河北医科大学学报,2009,30(3):292-293.
[14] Margareta BC, Birger BC, Olsson PE, et al. The assay of antithrombin using asynthetic chromogenic subst rate for thrombin[J]. Thromb Res,2007,20(5):621-625.
[15] 任新生. 抗凝血酶Ⅲ防治内毒素血症致多器官功能不全的实验研究[J]. 中国危重病急救医学,2008,20(10):701-703.

(收稿日期:2010-03-23)

糖尿病与阿尔茨海默病相关性的研究进展

周 翔 综述,魏倩萍 审校(重庆医科大学附属第一医院老年科 400016)

【关键词】 阿尔茨海默病; 胰岛素; 糖尿病; β淀粉样蛋白; 老年斑
DIO:10.3969/j.issn.1672-9455.2010.16.066
中图分类号:R749.16;R587.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2010)16-1770-03

阿尔茨海默病(AD)是一种进行性发展的神经退行性疾病,临床表现为认知和记忆功能不断恶化,日常生活能力进行性减退,并有各种神经精神症状和行为障碍。在病理方面,该病有3大特征:大脑皮层及海马区的β-淀粉样蛋白(β-amyloid protein, Aβ)在胞外积累并形成老年斑(senile plaques, SP)、脑神经细胞内 tau 蛋白异常聚集形成的神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFT)、神经元突触功能异常及锥体神经细胞丢失。近年来许多研究结果提示,糖尿病与 AD 的发病有内在

联系。以下就糖尿病与 AD 相互关系的研究进展作一综述。

1 胰岛素与脑功能损害

1.1 胰岛素与 tau 蛋白过度磷酸化 tau 蛋白是神经细胞中含量最高的微管相关蛋白,在合成和稳定微管、维持神经功能方面起重要作用。tau 蛋白的过度磷酸化是 AD 最早出现的病理改变之一,过度磷酸化的 tau 蛋白在脑内形成各种沉积物,沉积在神经元细胞内,引起神经元损伤、变性。tau 蛋白的磷酸化受蛋白激酶和蛋白磷酸酶的调节,相关的激酶主要包括糖原