

弥散性血管内凝血的诊断和治疗指南

王学文

【提要】 血栓和止血国际协会 (ISTH) 弥散性血管内凝血 (DIC) 积分系统提供了 DIC 实验结果与临床观察的客观测定。该文对血小板数、纤维蛋白裂解产物 (FDP) 和 D-二聚体、凝血酶原时间 (PT) 和活化的部分凝血活酶时间 (aPTT)、纤维蛋白原、血液涂片、止血的总体特性及天然抗凝剂抗凝血酶和蛋白 C 等实验指标在 DIC 诊断中的意义进行点评分析。DIC 处理的基石是治疗潜在的基础疾患, 该文就 DIC 患者血小板或血浆 (成分) 输注、凝血因子浓缩剂 (如凝血酶原复合物、纤维蛋白原浓缩剂或冷沉淀物)、抗凝剂 (普通肝素和低分子量肝素)、抗凝因子浓缩剂 (抗凝血酶浓缩剂、血浆来源的和重组人活化蛋白 C 剂) 及抗纤溶治疗的使用指征和注意点进行逐一推介。

【关键词】 凝血; 凝血因子; 弥散性血管内凝血; 抗凝; 血栓形成

【中图分类号】 R554 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-3685(2010)04-0462-06

由具实践经验的联合王国 (UK) 血液学家应弥散性血管内凝血 (DIC) 诊断和处理的要求撰写该篇指南。写作组是由英国血液学标准委员会 (BCSH) 止血和血栓特别工作组成员和两位该领域公认的 UK 和欧洲的专家组成。Medline 系统搜索的英语关键词为 disseminated intravascular coagulation, consumptive coagulopathy, natural anticoagulants, platelets, blood products, transfusion。相关的参考文献来自原著和发表的指南/综述, 会议摘要未包括在内。写作组的初稿经修订和会商取得一致。由 BCSH 止血和血栓特别工作组成员负责进一步解释。该指南由将近 40 位 UK 血液学家、BCSH 和委员会复审, 并适当注释。指南并不适合于全部患者, 个体患者的情况可能需作调整。

DIC 是一种并发系列病症的临床病理学综合征。其特征为诱导和调节凝血途径的系统启动, 形成纤维蛋白凝块引起器官衰竭合并血小板和凝血因子的消耗导致出血 (图 1)。DIC 及其处理是近期文献复习的主题。该指南的目的是简要勾勒和进一步阐明 DIC 的发病机制、诊断和治疗^[1-3]。

一、发病的相关疾病和机制

DIC 从不单独发生, 认识导致 DIC 发生的临床疾患是正确调查和处理的关键。DIC 可由多种疾病所引起, 包括败血症、恶性肿瘤、创伤、肝脏疾病和血管异常等, 亦并发于妊娠相关并发症, 如胎盘早期剥离或羊水栓塞, 并可并发于中毒和严重的输血反应

(表 1)。所有这些状况通过释放细胞因子或促凝物质或接触暴露的毛细血管内皮下胶原组织均可诱导系统性凝血启动。

DIC 的发病机制复杂, 主要由体内凝血酶生成的增强。促发的因素包括组织因子表达增加、天然抗凝系统机能低下、纤溶的失调和阴离子磷脂可利用性增加等。

二、DIC 的诊断

没有单一的检验可确立或除外 DIC 的诊断, 需对临床征象和检验结果作全面评估。临床疑似应得到可靠的实验检验的支持。DIC 是极度的动态状况, 应作动态检验跟踪。潜在的疾患对实验结果可能会有影响。已知存在与 DIC 相关潜在临床病变的患者大多数患者对诊断需采取重复检验^[4]。

用于诊断和评估 DIC 的检验需反映止血机能的变化和与潜在病变的重要特性。止血机能的筛选试验如凝血酶原时间 (PT)、活化的部分凝血活酶时间 (aPTT) 或血小板计数, 为凝血因子消耗和启动的程度提供了重要依据。通过纤维蛋白凝块溶解的测量间接地判断纤维蛋白形成的程度。本文综合分析 5 个 DIC 患者组的报道, 总数 > 900 例实验室异常率的程序为血小板减少、纤维蛋白裂解产物 FDP 增高、PT 延长、aPTT 延长和纤维蛋白原减低。

1. 血小板计数 血小板数减少或明显的下降趋向是反映 DIC 的敏感征象。高至 98% 的 DIC 病例具血小板减少的征象, 将近 50% 的病例血小板数 < $50 \times 10^9/L$ 。低血小板数与凝血酶生成的标记呈强相关, 因为凝血酶诱导血小板聚集是造成血小板

消耗的主要因素^[5]。单项血小板数测定并不是很有帮助,因最初的血小板数可保持在正常范围。即使正常范围内的血小板数持续下降可指示凝血酶的活跃生成。血小板数稳定则提示凝血酶生成已中止。血小板数减少对 DIC 并非很特异,因为许多与 DIC 相关的潜在疾患如急性白血病或败血症,在无 DIC 的情况下亦可引起血小板数减少^[5]。

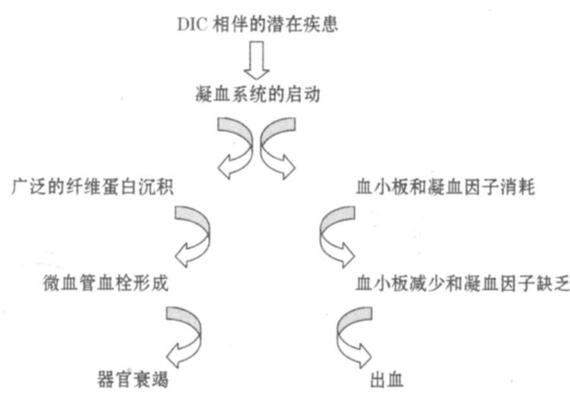


图 1 DIC 的进程

表 1 DIC 相关的病变

败血症和严重感染	
创伤性器官的损伤(如胰腺炎)	
恶性疾患	实体瘤、白血病
产科意外	羊水栓塞、胎盘剥离、先兆子痫
血管异常	大血管瘤、动脉瘤
严重肝衰	
中毒和免疫学侵袭	蛇咬伤、娱乐性药物、ABO 输血不相配、移植排斥

2. 纤维蛋白裂解产物和 D-二聚体

除了凝血酶生成增强之外,纤溶活性在 DIC 亦增强。纤溶活性可通过特异的酶联免疫吸附试验(ELISA)或乳胶凝集试验测定纤维蛋白裂解产物(FDP)在 DIC 也增加。但 FDPs 测定并不能区分交联的纤维蛋白和纤维蛋白原裂解,限制了它们的特异性。已开展的新测定其目标在于检测裂解的交联纤维蛋白上的新抗原。与纤溶酶裂解的交联纤维蛋白相关的抗原决定部位,导致 D 片段二聚体。然除了 DIC 之外许多潜在病变如创伤、近期手术或静脉血栓栓塞等与包括 D-二聚体在内的 FDP 增高有关。亦因 FDPs 由肝脏代谢,由肾脏分泌,肝肾损害可影响其水平。因此,FDPs 包括 D-二聚体不应该视为 DIC 独一无二的确诊试验。而当 D-二聚体水平增高合并血小板数减少和凝血时间改变时则是 DIC 诊断有用的指标。FDP 或 D-二聚体试验对鉴别 DIC 和其他 DIC 相关情况也有帮助,慢性肝病时

血小板数减少或凝血时间延长。

为了应用积分系统起见需研究确定 D-二聚体“中度”或“强度”水平增加的切割点,但精确地确定 D-二聚体中、高度区分水平在目前并不是十分有意义。D-二聚体测定的结果需结合临床医生经验和临床情况及其他实验室检查来解释。

可溶性纤维蛋白单体(SF)测定在 DIC 具有理论意义,它影响凝血酶作用于纤维蛋白原。因 SF 仅在血管内生成,不影响血管外局部炎症或创伤时纤维蛋白形成。大多数临床研究显示该试验诊断 DIC 的敏感性为 90%~100%,但其特异性很低^[6]。然而它参与 ISTH DIC 积分系统代替 D-二聚体因纤维蛋白相关的标记可改善 DIC 诊断的特异性^[7]。但主要的问题仍然在于检验的质量,在不同的检验系统之间存在广泛的不一致的报道。

3. PT 和 aPTT PT 或 aPTT 在病程中大约 50%~60% 的 DIC 病例是延长的。这主要归之于凝血因子的消耗和合成受损,后者由于肝功能损害、维生素 K 的缺乏或大量出血造成的凝血蛋白缺失^[8]。在近半数的 DIC 患者 PT 和 aPTT 正常甚或缩短。其原因是存在循环的活化凝血因子,如凝血酶或因子 Xa,后者可加速凝血酶的生成^[8]。因此,凝血时间正常(如 PT 或 aPTT)并不排除止血系统的启动和需要作重复的监测。应该强调 PT,并不是国际正常化比例(INR),后者仅用于口服抗凝剂时作监测。凝血酶时间(TT)在怀疑 DIC 的患者检测,在积分系统中并未应用,但可与蛇毒凝血酶时间(reptilase time)一起用于 aPTT 延长患者的标本除外肝素污染。

4. 纤维蛋白原 纤维蛋白原测定于 DIC 诊断已广泛应用,但事实上对大多数病例并不是很有帮助。纤维蛋白原作为一种急性状态的反应物,尽管正在消耗,其血浆水平仍可长期保持在正常范围内。连续系列的患者低纤维蛋白原水平诊断 DIC 的敏感度仅为 28%,低纤维蛋白原血症仅在严重 DIC 的病例测得。多达 57% 的 DIC 患者其纤维蛋白原水平可能正常。为提供诊断线索系列测定纤维蛋白原更为有用。怀疑 DIC 的临床情况纤维蛋白原水平可受高 FDP 水平的影响^[9]。

5. 血液涂片 裂解的红细胞虽见于 DIC 的患者但很少超过红细胞的 10%。然有些 D-二聚体增高,凝血筛选试验结果正常的慢性 DIC 患者存在裂解的红细胞可提供确定的证据。红细胞碎片的发现

对 DIC 既不敏感亦非特异,当见到它们的数量增加时其他可能的诊断如血栓性血小板减少性紫癜 (TTP)和其他原因的血栓性微血管病应予考虑。

6. 止血的总体特性

血栓弹力图 (TEG) 技术已用于止血机能异常的诊断。虽在败血症的患者有 TEG 异常,但对 DIC 患者其诊断的敏感性和特异性尚不清楚^[10]。心血管外科应用 TEG 预示血液丢失。

最近, aPTT 不典型的光传导特性已与 DIC 相关。称之为双相波形,该种异常的发生与凝血时间的延长无关。前瞻性研究显示为简单、快速和粗放 (robust) 的 DIC 指标^[11]。1187 例加强治疗单位患者波形异常增加的 DIC 其阳性预示值增加,后者常在用于 DIC 诊断的常规参数的任何异常之前。然其执行受限于特殊的光学分析器展示凝块形成时期。

7. 其他止血指标 天然抗凝剂抗凝血酶和蛋白 C 在 DIC 常减低,并具预后的意义^[12]。发色测定更快速,然其可利用性仍然有限,单项测定对 DIC 既不敏感亦不足够特异。继发于极度获得性蛋白 S 缺乏的暴发性紫癜病例很罕见,其最常见并发生于水痘病毒感染。

8. 积分系统

DIC 的 ISTH 科学和标准化委员会 (SSC) 推荐应用 DIC 积分系统^[13]。基于日本卫生和福利部积分系统证明积分增加和死亡增加之间紧密相关。ISTH 标准提议 5 步诊断系统核算 DIC 积分,采用几乎所有医院实验室可采用的简单的实验室试验 (表 2)。存在已知与 DIC 相关的潜在疾患是应用该计算法的先决条件,提议由延长的 PT、减低的血小板数和纤维蛋白原和增高的纤维蛋白(原)裂解的相关的标记(即 D-二聚体或 FDP) 5 项的累计积分。该积分系统属于与急性发作的 DIC(败血症)和慢性 DIC(血管畸形和动脉瘤)两者相关的疾患。

ISTH 明显的 DIC 积分显示对感染和非感染病因是敏感的^[11],其敏感度为 91%,特异性为 97%。几个研究证明增加的 DIC 积分和死亡率之间呈强相关,已证实每个 DIC 的点数增加死亡的可能性 1.25 ~ 1.29^[14]。几个其他的研究类似的证实 ISTH 推算法表明临床显露的 (overt) DIC 是死亡的独立预示指标^[15]。根据这些积分系统研究显示败血症和 DIC 患者死亡率 43%比无 DIC 患者 27%显著为高。DIC 积分确实在预示死亡率上有更好的预后价

值。

推荐 DIC 的诊断应包含临床和实验室检查的信息 (C 级, 度)。

ISTH DIC 积分系统提供 DIC 客观的测定。DIC 积分系统与关键的临床观察和转归相关 (C 级, 度)。

为监测实验结果和临床观察的动态变化重复检验是重要的 (B 级, 度)。

表 2 DIC 的 ISTH 诊断积分系统

明显的 DIC 的积分系统
危险度评估:是否已知患者有与明显的 DIC 相关的潜在疾患?
如果有:进行积分运算
如果没有:不适合用该法运算
总体凝血试验序列:PT、血小板数、纤维蛋白原、纤维蛋白相关标记
试验结果的积分
·血小板数: $>100 \times 10^9/L=0, <100 \times 10^9/L=1, <50 \times 10^9/L=2$
·纤维蛋白标记增高(D-二聚体、纤维蛋白裂解产物):
未增加=0,中度增加=2,强度增加=3
·PT 延长: $<3s=0, >3s \sim <6s=1, >6s=2$
·纤维蛋白原水平: $>1g/L=0, <1g/L=1$
计算的积分
5 适合显露的 DIC:每天重复积分
<5 提示非显露的 DIC:1~2 天重复

三、DIC 的治疗

DIC 治疗关键是对潜在疾患进行特殊和强有力的治疗。当潜在疾患得到恰当治疗时许多病例 DIC 将自发地消除。例如由于严重感染和败血症所致的 DIC 患者抗生素治疗和/或手术引流。然有些病例可能需外加的支持治疗,尤其针对凝血异常。

推荐 治疗 DIC 的基石是是治疗潜在的疾患 (C 级, 度)。

1. 血浆和血小板 低水平的血小板和凝血因子可增加出血的危险。然而,血液成分治疗不应该单独设立在实验结果的基础上,但活动性出血、需侵入性操作和有出血并发症危险的患者具治疗指征。输注血小板的阈值取决于患者的临床状态。一般有出血的患者和血小板数 $<50 \times 10^9/L$ 具输注血小板的指征。非出血的患者基于化疗后血小板减少的患者随机对照试验采用低得多的阈值 $10 \sim 20 \times 10^9/L$,但根据其他的临床和实验征象察觉患者处于出血的高危之中,在比这更高的血小板水平可给与血小板输注^[16]。最初输注血小板的剂量是 1 个成人 UK 剂量 ($>240 \times 10^9$)。

矫正凝血缺陷可能需要应用大容量血浆。新鲜



冰冻血浆 (FFP) 最初剂量 15 ml/kg, 虽有证据提示 30 ml/kg 的剂量矫正凝血因子水平更完全。凝血因子浓缩物如浓缩凝血酶原复合物容量小, 但缺乏基本的凝血因子, 如因子 V。此外, 在老的文献告诫在 DIC 应用凝血酶原复合物浓缩剂, 因为它含有微量活化的凝血因子可使凝血障碍恶化。目前应用浓缩剂是否恰当尚不清楚。纤维蛋白原特异的缺乏可通过给与提纯的纤维蛋白原浓缩剂或冷沉淀物加以纠正。剂量 3 g 或可期望提高血浆纤维蛋白原大约 1 g/L。可给大约 4 个单位 FFP, 10 个供体单位冷球蛋白或 3 g 浓缩纤维蛋白原。成分输血治疗的反应由输注后临床和反复的血小板计数和凝血试验加以监测。有些报道于 DIC 和威胁生命的出血患者成功应用重组 (因子 a 制剂)。然而, 在 DIC 该种治疗的效果和安全性尚不明, 应谨慎应用。

推荐 DIC 患者血小板或血浆输注不应主要根据实验室结果, 一般应保留存在出血的患者 (C 级, 度)。

DIC 和出血或处于高危出血的患者 (即术后的患者或进行侵入性操作的患者) 和血小板数 $< 50 \times 10^9/L$ 的患者血小板输注应考虑 (C 级, 度)。

非出血的 DIC 患者不作预防性血小板输注除非察觉有高危的出血 (C 级, 度)。

DIC 和 PT/aPTT 延长的患者 FFP 可能有用。不应单独根据实验室检验而确立, 但活动性出血和需做侵入性操作的患者应予考虑。血浆输注刺激正在进行的凝血启动并无证据 (C 级, 度)。

出血患者因液体的过度负荷不能输注 FFP 的出血患者, 可考虑输注因子浓缩剂如凝血酶原复合物浓缩剂, 这仅部分纠正缺陷因为它们仅包含选择的因子, 而 DIC 存在凝血因子的总体缺乏 (C 级, 度)。

尽管补充 FFP, 严重低纤维蛋白原 ($< 1g/L$) 仍持续则可用纤维蛋白原浓缩剂或冷球蛋白治疗 (C 级, 度)。

2. 抗凝剂

概念上 DIC 以广泛的凝血启动为特征, 抗凝剂治疗是合理的治疗。实验研究显示在 DIC 肝素至少可部分抑制凝血的启动。临床随机试验证实实在 DIC 患者肝素的应用导致转归的改善。小的未对照的研究显示低分子量肝素 (LMWH) 能改善 DIC 相关的实验室异常。DIC 患者由于存在一种或多种危险因素, 包括高龄、近期手术、固定术、留置血管导管

和先前有 VTE 病史而处于静脉血栓栓塞 (VTE) 事件的高危状态。应用普通 (未分组分的, UFH) 肝素 (相对分子质量为 5000 ~ 30 000)、LMWH 和 (或) 机械的方法已成为 DIC 患者预防 VTE 的标准措施^[17]。最近严重败血症患者大的试用显示低剂量肝素对 28 天的死亡率无显著的帮助, 强调在 DIC 和凝血参数异常的患者不停肝素的重要性^[18]。

理论上, 在 DIC 最具逻辑性的抗凝剂的使用是针对对抗组织因子凝血活性。重组组织因子途径抑制剂 (recombinant tissue factor pathway inhibitor, rTFPI) 的 期研究显示败血症患者有望的结果, 但 rTFPI 的 期试用未显示对整个生存的益处^[19]。

推荐 显示血栓形成占优势的 DIC 患者诸如动脉或静脉血栓栓塞, 与肢端缺血或皮肤血管梗塞相关的严重的暴发性紫癜应考虑应用治疗量的肝素。

察觉存在复合出血的高危 DIC 患者持续输注 UFH 有益, 由于 UFH 的半寿期短和可逆性。aPTT 比例没有延长到对照的 1.5 ~ 2.5 倍的目标时可按体重调整肝素剂量 (即 $10\mu \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)。aPTT 的监测较为复杂, 临床观察出血征象是重要的 (C 级, 度)。

病变严重, 没有出血征象的 DIC 患者推荐应用预防剂量的肝素或 LMWH 预防静脉血栓栓塞 (A 级, IB 度)。

3. 抗凝因子浓缩剂

DIC 患者应用能恢复抗凝途径机能异常的药物已作了广泛的研究。抗凝血酶浓缩剂从 1980 年代已使用于临床, 大多数试用显示该剂有改善实验参数的功效, 但并不明显减低死亡率。大的多中心随机对照试用显示该剂并不显著减低败血症患者的死亡率^[20]。在未接受肝素的 DIC 患者显示该剂显著改善生存率, 但仍需前瞻性试验加以验证^[21]。

蛋白 C 途径的减低可显著加重 DIC, 提示补充活化的蛋白 C (APC) 可能有益。在败血症实验模型 APC 有效减低死亡率和器官衰竭。严重败血症患者大的随机对照试用证实 APC 的临床效果^[22]。APC 组死亡率 24.7%, 安慰剂组 30.8% (相对危险减低 19.4%, 95% 置信限 6.6 ~ 30.5)。此后的分析显示 APC 治疗 DIC 患者有最高的益处^[23]。研究证实当严重败血症患者 APC 能使凝血活化正常^[24]。败血症患者给予抗凝血酶浓缩剂显著出血的危险从 2.0% 增至 3.5%, 颅内出血危险从 0.1% 增至

0.3%^[25,26]。所有重组人 APC 的研究中严重血小板减少的患者均除外。鉴于蛋白 C 相对短的清除半衰期,侵入性措施前短期内该药可快速中止。APC 治疗引起凝血时间延长,尤其 aPTT,当治疗时应注意。APC 治疗在较严重的患者组相对更为有效,相对轻度败血症患者的前瞻试用并不显示该剂的任何益处^[26]。伴 DIC 的严重脑膜炎球菌败血症患者血浆来源的蛋白 C 浓缩物的有益作用。然尚缺乏合适的对照随机研究该种治疗的效果仍然不清楚。重组人 APC 和血浆来源的蛋白 C 浓缩物之间尚无可比的研究。

推荐 严重败血症和 DIC 考虑采用重组人活化的蛋白 C 治疗(持续静脉输注 $24 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$) (A 级, Ib 度)。

出血高危的患者不应该使用重组人活化蛋白 C。目前制造厂家劝告反对血小板数 $< 30 \times 10^9/\text{L}$ 的患者应用该制剂。侵入性措施在介入之前短时间内中止使用重组人活化蛋白 C(该剂的清除半衰期 20 分钟),数小时后可以恢复使用,取决于临床情况(C 级, 度)。

抗凝血酶浓缩剂对未接受肝素的 DIC 患者其有益作用尚缺乏进一步前瞻性随机对照试验证实,不推荐给与抗凝血酶。

4. 抗纤溶治疗

抗纤溶药物对出血患者有效,但 DIC 出血的患者这类药物一般不推荐应用^[27]。纤维蛋白沉积是 DIC 的一个重要的征象,抑制纤溶系统并不合适。除了罕见的以原发性或继发性高纤溶为主要临床特征的病例例外。例如急性早幼粒细胞白血病 (APL) 相关的凝血异常的病例和某些继发于恶性病变(如前列腺癌)的 DIC 病例。没有对照的观察和一个随机对照的临床试用显示抗纤溶药物在该种状况的有益作用。最近的研究显示应用氨甲环酸治疗 APL 患者有减轻出血的作用^[28]。APL 患者的标准治疗是应用诱导分化药物全反式维甲酸 (ATRA),它本身具有增加血栓形成的危险。有严重血栓并发症的 APL 患者采取 ATRA 和氨甲环酸联用已有报道^[29]。因为这是氨甲环酸在处理 APL 中很罕见的作用。

推荐 一般 DIC 患者不应该用抗纤溶药物治疗 (C 级, 度)。

以原发性过度纤溶状态和严重出血为特征的 DIC 患者,或许可应用赖氨酸类药物,诸如氨甲环酸 (1 g/8 h) (C 级, 度)。

参 考 文 献

- [1] Levi M. Current understanding of disseminated intravascular coagulation[J]. Br J Haematol, 2004, 124(5): 567-576.
- [2] Levi M. Disseminated intravascular coagulation: What's new? [J]. Crit Care Clin, 2005, 21(3): 449-467.
- [3] 和田英夫. DIC 治 ○ ガイドライン案の検討[J]. 臨床血液, 2007, 48(5): 377-385.
- [4] Toh CH, Dennis M. Disseminated intravascular coagulation: old disease, new hope[J]. BMJ, 2003, 327(7421): 974-977.
- [5] Akca S, Haji-Michael P, de MA, et al. Time course of platelet counts in critically ill patients[J]. Crit Care Med, 2002, 30(4): 753-756.
- [6] Horan JT, Francis CW. Fibrin degradation products, fibrin monomer and soluble fibrin in disseminated intravascular coagulation[J]. Semin Thromb & Hemostas, 2001, 27(6): 657-666.
- [7] Dempfle CE, Lorenz S, Smolinski M, et al. Utility of activated partial thromboplastin time waveform analysis for identification of sepsis and overt disseminated intravascular coagulation in patients admitted to a surgical intensive care unit[J]. Crit Care Med, 2004, 32(2): 520-524.
- [8] Asakura H, Ontachi Y, Mizutani T, et al. Decreased plasma activity of antithrombin or protein C is not due to consumption coagulopathy in septic patients with disseminated intravascular coagulation[J]. Eur J Haematol, 2001, 67(3): 170-175.
- [9] Mackie II, Kitchen S, Machin SJ, et al. Guidelines on fibrinogen assays[J]. Br J Haematol, 2003, 121(3): 396-404.
- [10] Collins PW, Macchiavello LI, Lewis SJ, et al. Global tests of haemostasis in critically ill patients with severe sepsis syndrome compared to controls[J]. Br J Haematol, 2006, 135(2): 220-227.
- [11] Matsumoto T, Wada H, Nishioka Y, et al. Frequency of abnormal biphasic aPTT clot waveforms in patients with underlying disorders associated with disseminated intravascular coagulation[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2006, 12(2): 185-192.
- [12] Faust SN, Levin M, Harrison OB, et al. Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis[J]. N Engl J Med, 2001, 345(6): 408-416.
- [13] Toh CH, Hoots WK. The scoring system of the scientific and standardisation committee on disseminated intravascular coagulation of the international society on thrombosis and haemostasis: a 5-year overview[J]. J Thromb Haemost, 2007, 5(3): 604-606.
- [14] Bakhtiari K, Meijers JC, Jong E, et al. Prospective validation of the International Society of Thrombosis and Haemostasis scoring system for disseminated intravascular coagulation[J]. Crit Care Med, 2004, 32(12): 2416-2421.
- [15] Cauchie P, Cauchie C, Boudjeltia KZ, et al. Diagnosis and prognosis of overt disseminated intravascular coagulation in a general hospital-meaning of the ISTH score system, fibrin

- monomers, and lipoprotein-C-reactive protein complex formation[J]. Am J Hematol, 2006, 81(6):414-419.
- [16] Levi M, Opal SM. Coagulation abnormalities in critically ill patients[J]. Crit Care, 2006, 10(2):222.
- [17] Patel R, Cook DJ, Meade MO, et al. Burden of illness in venous thromboembolism in critical care: a multicenter observational study[J]. J Crit Care, 2005, 20(4):341-347.
- [18] Levi M, Levy M, Williams M D, et al. Prophylactic heparin in patients with severe sepsis treated with drotrecogin alfa (activated) [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 176(5):483-490.
- [19] Abraham E, Reinhart K, Opal S, et al. Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2003, 290(2):238-247.
- [20] Warren BL, Eid A, Singer P, et al. Caring for the critically ill patient. high-dose antithrombin in severe sepsis: a randomized controlled trial [J]. JAMA, 2001, 286(15):1869-1878.
- [21] Kienast J, Juers M, Wiedermann CJ, et al. Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation[J]. J Thromb Haemost, 2006, 4(1):90-97.
- [22] Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis [J]. N Engl J Med, 2001, 344(10):699-709.
- [23] Dhainaut JF, Yan SB, Joyce D E, et al. Treatment effects of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated intravascular coagulation [J]. J Thromb Haemost, 2004, 2(11):1924-1933.
- [24] De Pont AC, Bakhtiari K, Hutten BA, et al. Recombinant human activated protein C resets thrombin generation in patients with severe sepsis - a case control study [J]. Crit Care, 2005, 9(5):R490-R497.
- [25] Bernard GR, Margolis BD, Shanies HM, et al. Extended evaluation of recombinant human activated protein C United States Trial (ENHANCE US): a single-arm, phase 3B, multicenter study of drotrecogin alfa (activated) in severe sepsis [J]. Chest, 2004, 125(6):2206-2216.
- [26] Abraham E, Laterre PF, Garg R, et al. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death [J]. New Engl J Med, 2005, 353(13):1332-1341.
- [27] Mannucci PM, Levi M. Prevention and treatment of major blood loss[J]. NEJM, 2007, 356(22):2301-2311.
- [28] de la Serna J, Montesinos P, Vellenga E, et al. Causes and prognostic factors of remission induction failure in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and idarubicin[J]. Blood, 2008, 111(7):3395-3402.
- [29] Brown JE, Olujuhunge A, Chang J, et al. All-trans retinoic acid (ATRA) and tranexamic acid: a potentially fatal combination in acute promyelocytic leukaemia [J]. Br J Haematol, 2000, 110(4):1010-1012.

(收稿日期:2009-5-25) (供稿编辑:邓宪文)

· 综述 ·

阻断 CD40-CD40L 受体-配体轴与急性冠脉综合征

王翠平 严金川

【提要】 CD40-CD40L 在机体免疫应答中起着重要作用。近年来研究发现 CD40-CD40L 受体-配体轴在急性冠脉综合征(ACS)的发生、发展中起着重要的作用。阻断该受体-配体轴能够达到稳定斑块、减少由于斑块破裂引起的心血管事件的发生,有效阻断 CD40-CD40L 相互作用成为 ACS 防治新热点。

【中图分类号】 R541 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-3685(2010)04-0467-03

急性冠脉综合征(ACS)是由于冠状动脉不稳定动脉粥样硬化(AS)斑块破裂继发血栓形成,导致管腔严重狭窄或闭塞引起急性或亚急性心肌缺血的临

床综合征。包括不稳定心绞痛、ST 段抬高的心肌梗死和非 ST 段抬高心肌梗死。越来越多的研究显示炎症与免疫在 AS 的发生、发展中起着重要的作用, AS 是一种慢性炎症性疾病。炎症反应的激活导致斑块的不稳定、破裂继发血栓形成,导致 ACS 的发

基金项目:江苏省“十一五”科教兴卫工程(RC2007033)
作者单位:212001 镇江,江苏大学附属医院心脏病科