

# 易栓症的诊治进展

广州医科大学附属第二医院

冯莹

# 血栓栓塞性疾病的定义和分类

◆ 血栓形成导致血管栓塞

◆ 分类

◆ 动脉血栓

◆ 静脉血栓

◆ 易栓症 (Thrombophilia)

◆ 某些遗传性或获得性危险因素引起止血机制异常而导致血栓形成的倾向或血栓栓塞性疾病。



遗传性易栓症

获得性易栓症

# 遗传性易栓症

(为单一凝血成分含量或活性改变所致的血栓性疾病)

## 遗传性

抗凝血酶缺陷症

蛋白C缺陷症

蛋白S缺陷症

FV Leiden基因突变

异常纤维蛋白原

凝血酶原G20210A突变

凝血酶调节蛋白缺陷症

## 获得性/遗传性

凝血因子VIII升高

纤维蛋白原升高

高同型半胱氨酸血症

## 遗传可能

富组氨酸糖蛋白血症

肝素辅因子II异常

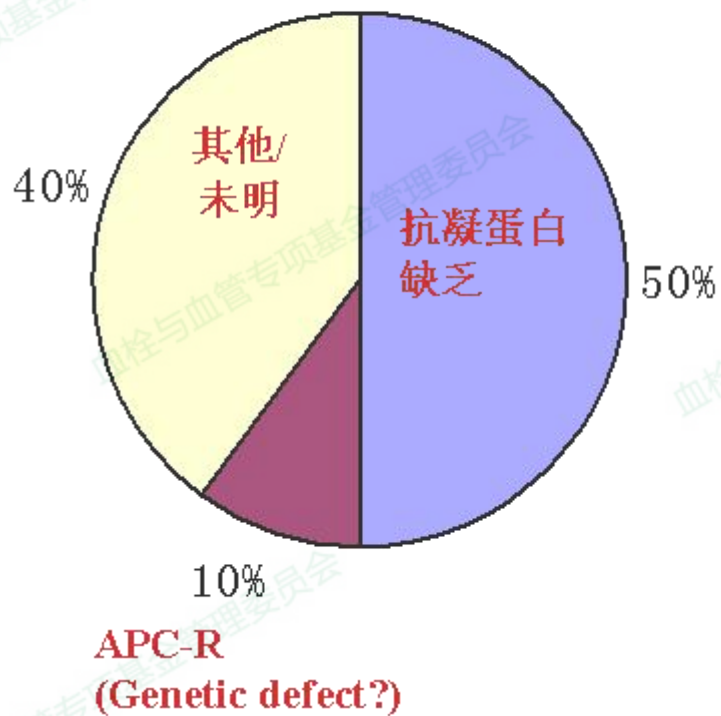
纤溶酶原缺陷症

纤溶酶原激活物缺陷症

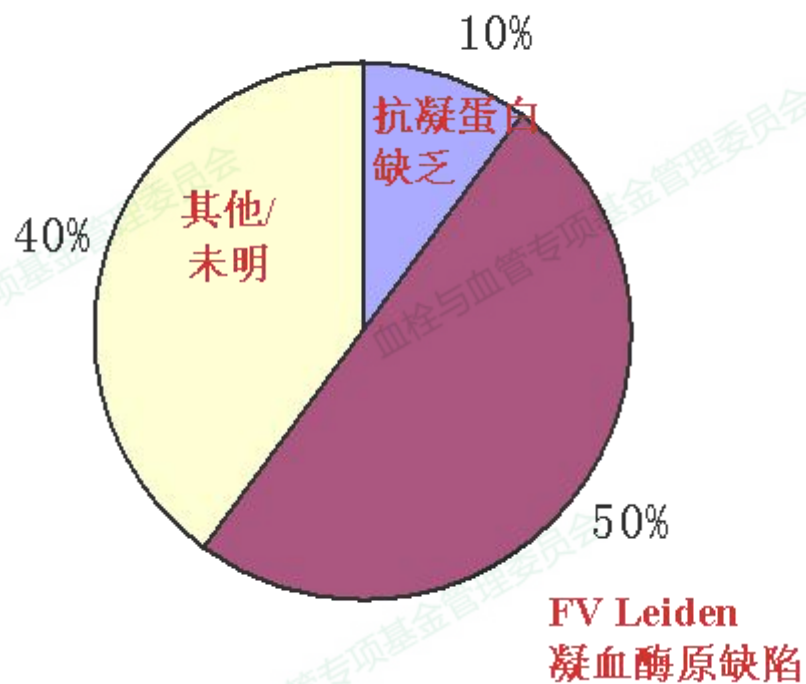
纤溶酶原激活物的抑制物增多症

# VTE患者遗传性易栓症的检出率

中国汉族  
亚洲其它国家



高加索人



# 易栓症的临床特征

一、以静脉血栓为主

二、临床可分 I 型（活性与含量平行下降）

II 型（活性下降，含量不下降）

三、可有家族史

四、血栓栓塞症多在50岁前发病

五、发生新生儿紫癜、皮肤坏死、DIC

# 遗传性易栓症的分类及其特征

病因	发病率%	遗传方式	血栓特征	血栓形成机制
<b>抗凝机制缺陷</b>				
AT缺陷	2.6-8.5	AD	静脉	抑制丝氨酸蛋白酶能力↓
HC II 缺陷	<1	AD	静脉	抑制凝血酶能力↓
PC 缺陷	2~5	AD	静脉	灭活F V, FVIII能力↓
PS缺陷	5-6	AD	静脉或动脉	灭活F V, FVIII能力↓
FV Leiden	20-60	AD	静脉	F V 异常, 不被APC灭活
<b>纤溶减低</b>				
异常纤维蛋白原	0.8	AD	静脉>动脉	形成不易纤溶的异常纤维蛋白
异常纤溶酶原	1-2	AD, AR	静脉	不能生成纤溶酶
FXII缺陷	?	AD	静脉或动脉	激活纤溶酶原能力↓
t-PA减低	?	AD	静脉	不能活化纤溶酶原
PAI-1增高	?	AD	静脉或动脉	中和降低t-PA
<b>代谢缺陷</b>				
高同型半胱氨酸	5-6	AR	静脉或动脉	内皮细胞中毒, 加速动脉硬化, 止血功能紊乱
富组氨酸糖蛋白	5-6	AD	动脉>静脉	结合纤溶酶原使之失去功能
注: AD=常染色体显性遗传		AR=常染色体隐性遗传		



# 病例1

- ◆ 患者男性，18岁。因突然大咯血入院，CTA诊断为“肺栓塞”。两周后发现右下肢肿胀，经彩色多谱勒超声检查诊断为右下肢DVT。其父有下肢DVT史，母健康。
- ◆ 实验室检查：
  - ◆ AT浓度：104mg/L（正常对照 $290\pm 3$ mg/L）
  - ◆ AT活性：48.6%（正常对照 $108.5\pm 5.3\%$ ）
  - ◆ 蛋白C、蛋白S的活性和抗原正常，常规凝血检验正常
- ◆ 家系调查：
  - ◆ 在三代10名成员中，9名成员AT结果均低于正常对照基因分析：
  - ◆ 检测1至6外显子：外显子6区13389G缺失引起移码突变（该缺陷导致AT蛋白高度不稳定，甚至血浆中查不到AT蛋白）
- ◆ 诊断：I型AT缺陷症，杂合子型（AT水平与活性平行下降，其父系6成员的基因缺陷及其表型表现一致。）

# 静脉血栓形成中的多基因缺陷

## 一、静脉血栓形成存在复合性基因缺陷（基因-基因）

- FV Leiden — PC
- PS
- AT
- 凝血酶原20210A
- HCII — AT

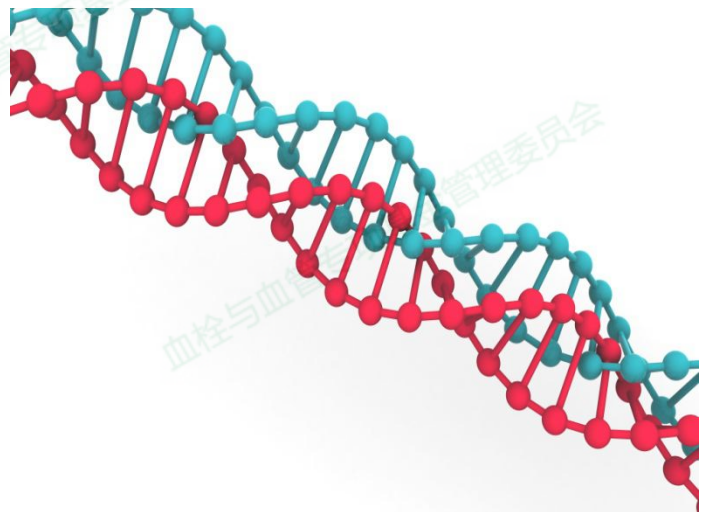
## 二、复合性基因缺陷增加血栓形成危险，发病年龄提早

PC	36%	PS	19%
FV Leiden	10%	FV Leiden	19%
PC + FV Leiden	73%	PS+FV Leiden	72%



# VTE遗传学

- ◆ **家族和双胞胎研究** 表明遗传因素占**VTE风险的50-60%**
- ◆ **当前已知的遗传性危险因素** 仅能解释遗传风险中**一小部分** (5-10%)!
- ◆ 迫切需要发现**新的遗传变异型**，其单独和联合**环境危险因素**可**解释更大部分的遗传性VTE风险**



Souto JC et al, Am J Hum Gen 2000;67:1452-9

Morange PE et al, JTH 2013;11(suppl 1):111-21

# 获得性易栓症

- ◆ 抗磷脂综合症
- ◆ 恶性肿瘤
- ◆ 阵发性睡眠性血红蛋白尿、骨髓增殖性肿瘤
- ◆ 吸烟
- ◆ 药物
- ◆ 肥胖
- ◆ 肾病综合征、急性内科疾病
- ◆ 动脉栓塞性疾病

# 获得性易栓症的致栓机制

- ◆ 抗凝蛋白活性降低，凝血因子活性增强
- ◆ 纤溶活性降低或使用抗纤溶药物
- ◆ 获得性APCR
- ◆ 内皮细胞活化
- ◆ 肝素诱导的血小板减少
- ◆ 继发性血小板增多或血小板功能增强
- ◆ 全血粘度增高

## 病例2

- ◆ 患者女性，53岁。因反复双下肢肿痛4年，伴腹痛3月，头痛伴龈血1周入院。
- ◆ 4年前发现左下肢深静脉血栓形成，3年前发现右下肢深静脉血栓形成，抗凝后好转。疗程3月。
- ◆ 3月前因腹痛住院，B超提示“部分脾梗塞”。住院期间出现左上肢手掌处发黑，彩超提示左上肢肱动脉下段血栓形成，予介入及溶栓、抗凝、血浆置换等治疗效果欠佳，出现左上肢皮温降低，尺侧大片瘀斑，肌红蛋白明显升高，头痛、一过性失语。
- ◆ 行左上肢截肢术。
- ◆ 血小板进行性减少，最低 $12 \times 10^9/L$ ，中度贫血，盗汗，颈部、腹股沟淋巴结肿大。

## 病例2

- ◆ 彩超：左髂外、股总、股浅静脉完全闭塞。
- ◆ 实验室检查：HB 80g/L，PLT  $8 \times 10^9/L$ ，Coombs阳性，APTT 53.2s，LA 68.6s，DDVS/DDVC 2.3，ACA-IgM、ACA-IgG阳性。LDH 802U/L，ESR 36mm/h， $\beta_2$ -MG 8.1mg/L。抗 $\beta_2$ GP1 58ug/L。其他凝血功能和抗凝蛋白活性正常。
- ◆ 骨髓活检：见异常淋巴瘤细胞。
- ◆ 淋巴结病理：非霍奇金淋巴瘤，弥漫大B细胞型，生发中心型。
- ◆ 诊断：
  1. 非霍奇金淋巴瘤，弥漫大B细胞型，IV<sub>B</sub>期
  2. 获得性易栓症，继发性抗磷脂综合征
  3. 自身免疫性溶血性贫血
- ◆ 治疗：利伐沙班抗凝，R-CHOP方案化疗。

# 血栓风暴 (Thrombotic Storm)

- ◆ 极短时间内发生累及三个或以上部位的动/静脉/微血管系血栓形成
- ◆ 存在致命性威胁
- ◆ 常见病因：**灾难性抗磷脂综合征 (CAPS)**
- ◆ **肝素诱导的血小板减少症 (HIT)**
- ◆ **遗传性易栓症合并多种获得性VTE高危因素**
- ◆ 治疗建议：
  - ◆ 持续应用肝素或低分子肝素
  - ◆ 血浆置换术
  - ◆ 应用NOAC如直接抗凝血酶抑制剂、抗Xa抑制剂
  - ◆ 免疫治疗（抗凝治疗基础上）



## 易栓症诊断思路

VTE患者

易栓症临床筛查

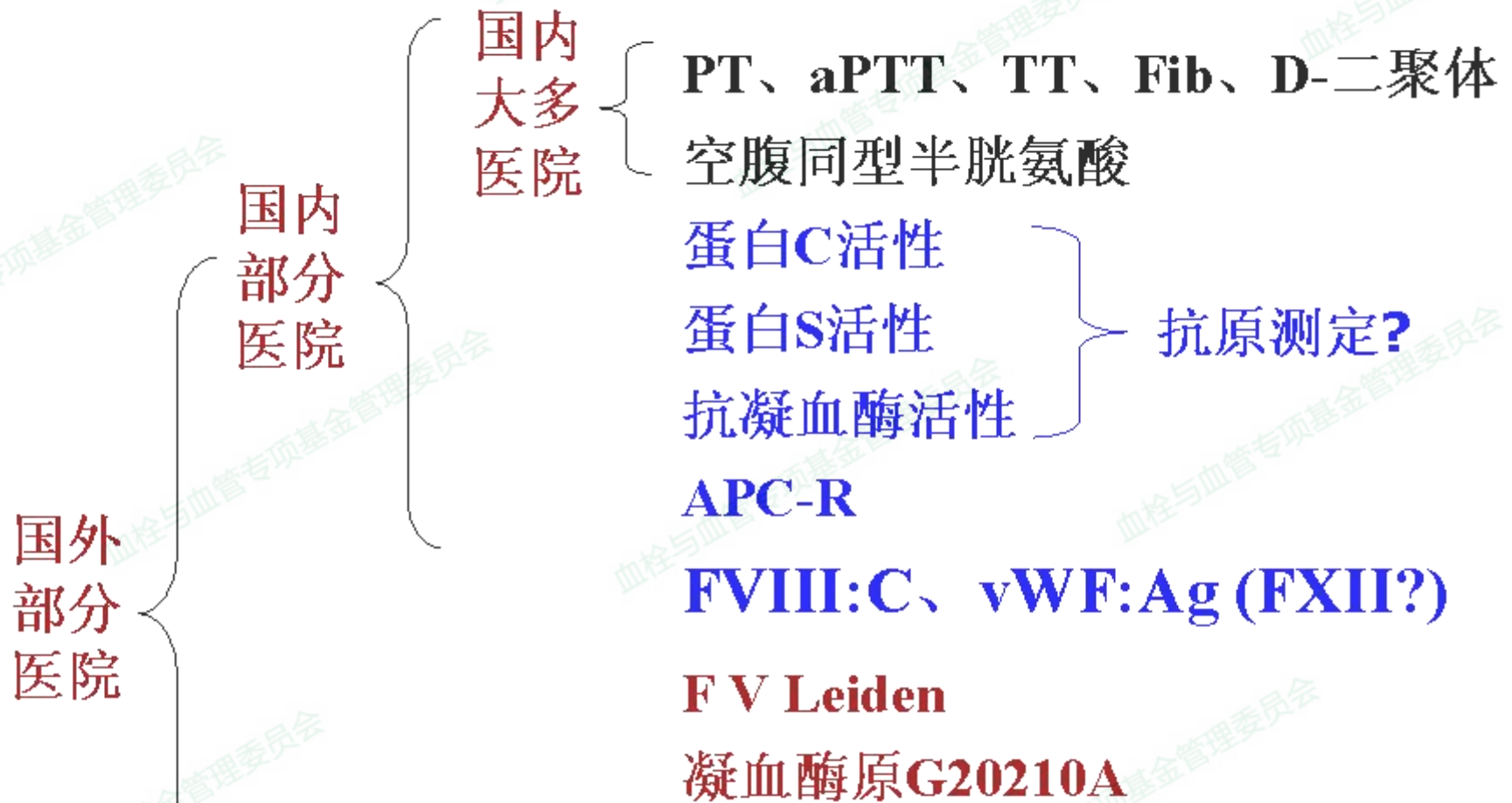
遗传性易栓症

获得性易栓症

- **VTE初发年龄较早(<40岁)**
- **有VTE家族史(尤其两位或以上亲属)**
- **复发性VTE**
- **少见部位: 颅内、腹腔(肠系膜、门脉、肾)**
- **妊娠期血栓形成**
- **无诱因VTE**

这些人群应考虑存在遗传性易栓症!

# 遗传性易栓症常用检测项目





## 遗传性易栓症检测注意事项

- ◆ 不应在血栓急性期进行因子的功能性检测（检测DNA的实验除外）：急性期送测在不适当送检的常见原因中占42.5%（Int J Lab Hematol. 2011）

理由：因消耗或急性炎症，急性期几种凝血成分一过性降低或升高，包括蛋白C（PC）、蛋白S（PS）、抗凝血酶（AT）和多种凝血因子。

- ◆ 肝素抗凝下不宜检测抗凝血酶和狼疮抗凝物
- ◆ 华法林抗凝下不宜检测PC和PS
- ◆ 可于抗凝疗程结束，或用利伐沙班取代华法林，停用华法林1-2周后检测PC，4-6周后检测PS。
- ◆ 急性期初始抗凝治疗无需等待检测结果。

## 分析结果

## 需除外获得性影响因素

	获得性 AT缺乏	获得性 PC缺乏	获得性 PS缺乏
肝素治疗	√		
华法林治疗/ <b>VK</b> 缺乏		√	√
口服避孕药	√	?	?
雌激素替代治疗	?	?	√
妊娠	?	?	√
门冬酰胺酶治疗	√		
<b>DIC</b>	√	√	√
败血症	?	√	?
肝病	√	√	√
肾病综合征	√	?	√
新生儿	√	√	?



# 易栓症诊断思路

VTE患者

易栓症临床筛查

遗传性易栓症

获得性易栓症

常见的  
获得性易栓症

## 一、易栓疾病

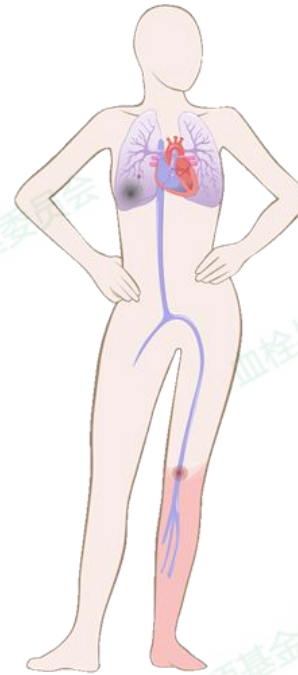
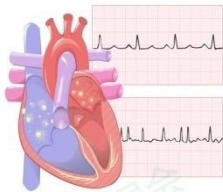
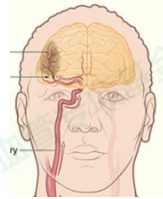
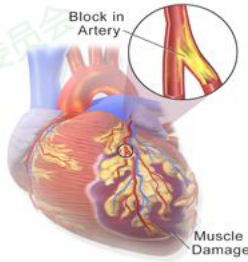
1. 抗磷脂综合征
2. 恶性肿瘤(含隐匿性)
3. 骨髓增生性疾病
4. PNH
5. 获得性抗凝蛋白缺乏
6. 获得性凝血因子水平升高
7. 急性内科疾病(CHF、严重呼吸疾病等)
8. 炎性肠病

## 二、易栓状态

1. 年龄增加
2. 血栓形成既往史
3. 长时间制动
4. 创伤及围手术期
5. 妊娠和产褥期
6. 口服避孕药及激素替代疗法
7. 肿瘤放化疗
8. 中心静脉插管
9. 使用造血生长因子



# 挑战



**10-15% 的 VTE事件继发于动脉心血管疾病**

**欧洲每年有 100 – 150 000例VTE 事件与动脉 CVD 相关**

TREC / K.G. Jebsen Thrombosis Research and Expertise Center

## 易栓症的危險度

	遗传性易栓症	获得性易栓倾向
低度	杂合子: <b>FV Leiden</b> 和凝血酶原基因突变 <b>20210A</b>	普通外科手术, 口服避孕药/妊娠, 长途旅行, 因子 <b>VIII</b> 活性升高
中度	杂合子: <b>PC</b> 、 <b>PS</b> 和 <b>AT</b> 缺乏	肿瘤手术, 败血症, 长期制动, 抗磷脂综合征, 骨髓增生性疾病, <b>PNH</b>
高度	纯合子: <b>FV Leiden</b> 和凝血酶原基因突变 <b>20210A</b>	全髋或膝关节置换, 髌部骨折, 急性早幼粒细胞白血病
极度	纯合子或双重杂合子: <b>PC</b> 、 <b>PS</b> 和 <b>AT</b> 缺乏	分泌粘蛋白的腺癌 ( <b>Trousseau syndrome</b> )

## 多种易栓因素并存危险度增高

一种遗传性易栓因素 + 一种获得性易栓因素

- **FV Leiden杂合子+口服避孕药**，危险度增高约**34倍**  
单纯**FV Leiden杂合子**妇女危险度增高**4~7倍**  
单纯口服避孕药危险性增高**3倍**
- **FV Leiden+绝经后激素替代**，危险度增高约**10倍**，  
其年危险性大约为**1%**，而健康女性仅为**0.1%**

# 易栓症危险度分析的临床意义

## 对于VTE患者

### 长疗程抗凝的指证

- 一种以上危险因素(不包括同型半胱氨酸升高)
- 抗凝蛋白(PC、PS、AT)缺乏
- 抗磷脂抗体综合征
- 获得性危险因素持续存在
- 反复发作的VTE
- D-二聚体居高不下
- 少见部位VTE
- 较强血栓形成家族史

# 易栓症诊断思路

VTE患者

易栓症临床筛查

遗传性易栓症

获得性易栓症

遗传性易栓症  
实验室检测

获得性易栓症  
实验室检测

易栓症危险度分析

复发风险评估

家族成员易栓症筛查  
必要性评估



# 易栓症治疗

- ◆ 疗程至少维持6个月
- ◆ 遗传性易栓症往往需要终身抗凝治疗
- ◆ 复发性静脉血栓形成，伴妊娠、手术、使用雌性素时，应进行预防性抗凝治疗
- ◆ 可选用使用方便、依从性好、不良反应少、无需频繁监测的抗凝药物进行长期治疗。如新型口服抗凝药



# VTE挑战

## 挑战

在过去几十年里动脉心血管疾病的发生率大幅降低，与之相反的是，过去15年VTE的发生率仍然很高且有上升趋势。

人们认为VTE发生率还将继续升高，因为VTE的主要危险因素，如肥胖、癌症和老年人数量的升高。

## 我们需要做什么？

- ◆ 进一步了解发病机制
  - ◆ 新治疗靶点
- ◆ 识别可变危险因素
  - ◆ 一级预防
- ◆ 识别新的生物标记物
  - ◆ 开发风险预测模型用于高危状态
  - ◆ 血栓预防

谢谢聆听

