

重增加控制在干体重的3%以内。(3)用药护理:在医生的指导下,正确合理用药,对控制血压有重要意义。在迅速降压治疗中,必须严密注意药物副作用的发生,防止不可逆的损害。护理工作中一定要严格执行医嘱,对血压、心率、 SpO_2 的变化波动及时准确地汇报给医生以便及时调整给药量。(4)心理护理:在发生高血压危象时,患者往往会产生焦虑不安和恐惧心理。护士要多与患者交谈,了解患者的心理动态,向患者介绍高血压危象出现时可能伴随的症状及预后,克服心理恐惧,避免恶性刺激,以免因情绪波动而使病情加剧。危象期过后,告诫病人平时应坚持服药。

参考文献

- 1 沈清瑞. 血液净化与肾移植[M]. 北京:人民卫生出版社,1999:
 - 2 靳桂云,王青. 高血压急症病人的护理[J]. 河南实用神经疾病杂志,2001,4(3):85.
 - 3 Kario K, Shimada K. Risers and extreme-dippers of nocturnal blood pressure in hypertension: antihypertensive strategy for nocturnal blood pressure[J]. Clin Exp Hypertens, 2004, 26(2):177-178.
 - 4 陈悦霞,郭晶. 不同透析方式对透析高血压的影响[J]. 护理与康复杂志,2003,2(6):364-365.
- [收稿日期 2008-09-20][本文编辑 韦辉德 章柯滔]

基金课题综述

血管性血友病因子与临床疾病的研究进展

胡宏章(综述), 林发全(审校)

基金项目:广西自然科学基金资助项目(桂科自 0728152)

作者单位:530021 南宁,广西医科大学第一附属医院临床医学实验部

作者简介:胡宏章(1972-),主治医师,在读硕士研究生。E-mail: hhhzh110@163.com。

[摘要] 血管性血友病因子在止血和血栓形成过程中起重要作用,vWF缺陷将导致血管性血友病,而在血栓性血小板减少性紫癜、冠心病、肿瘤的浸润与转移及糖尿病肾病等疾病,其活性水平可明显增高。现就血浆vWF活性水平与上述疾病关系的研究进展作一综述。

[关键词] 血管性血友病因子; 血管性血友病; 血栓性疾病

[中图分类号] R 554 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2009)02-0198-03

Research progress of von Willebrand factor and clinical diseases HU Hong-zhang, LIN Fa-quan. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

[Abstract] von Willebrand factor has a great significance in the progress of hemostasis and thrombokinosis, the deficiency of von Willebrand factor will result in von Willebrand disease, and its activity will obviously increase in the patients with thrombotic thrombocytopenic purpura, coronary heart disease, the infiltration and diversion of tumor, diabetic nephropathy. The review articles will discuss the research progress of von Willebrand factor and above-mentioned diseases relation.

[Key words] Von Willebrand factor; Von Willebrand disease; Thrombotic disease

血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)是一种大分子量的具有粘附功能的糖蛋白,除存在于血浆中外,还出现于血小板、内皮细胞以及内皮下组织,是血管内皮细胞受损和功能障碍的标志。vWF基因位于12号染色体短臂(12p13.2),由51个内含子和52个外显子组成,长约180

kb。vWF的cDNA编码产生一个2813氨基酸组成的初级转录产物-vWF前体。该前体由4个结构域(A~D)组成,从N端到C端排列顺序为:D1-D2-D'-D3-A1-A2-A3-D4-B1-B2-B3-C1-C2-CK,其中D1-D2位于原肽中^[1]。vWF主要有三种功能:(1)vWF与暴露的内皮下组织

结合,并通过结合特定血小板膜受体介导血小板粘附于血管内膜下层,启动血栓形成。(2)vWF分子象桥一样连接血小板,在内皮损伤处协助形成血小板血栓;(3)参与形成FⅢ-vWF复合物,vWF有稳定FⅢ的作用,组成vWF多聚体的所有亚单位均能结合因子Ⅲ,故正常血浆的vWF具有结合Ⅲ因子的作用^[2,3]。近年来对vWF和血栓与止血关系的研究越来越受到重视,本文就血浆vWF活性水平与血管性血友病、血栓性血小板减少性紫癜、冠心病、肿瘤的浸润与转移及糖尿病肾病关系的研究进展作一综述。

1 vWF与血管性血友病

血管性血友病(von Willebrand disease, vWD)是最常见的遗传性出血性疾病之一,1926年芬兰医师 von Willebrand 首次发现该病,vWD是由于血浆中(vWF)基因缺陷而造成血浆中vWF数量减少或质量异常所导致。并认识到其是常染色体的遗传性出血性疾病。随着临床研究和基础研究的相互渗透和相互促进,对vWD的分子病理机制及vWF的结构与功能的相关性等方面的进一步了解,推动了vWD的诊断、分类和治疗^[4]。根据遗传方式、临床表现和实验室检查的结果,可将遗传性vWD分为3型:1型主要是vWF量的合成减少所致,而vWF多聚体的结构基本正常,本型患者为常染色体显性遗传;2型主要是由于vWF的结构与功能缺陷所致,又可分为2A、2B、2M和2N 4种亚型,多聚体正常,该型患者除少数外,多数为常染色体显性遗传,临床有轻度到中度的皮肤和粘膜出血倾向;3型主要是由于vWF的抗原和活性均极度减低或缺如所致,3型患者为常染色体隐性遗传,临床出血严重。vWF水平测定及vWF多聚体分析是诊断该病的重要指标。

2 vWF与血栓性微血管病

血栓性微血管病(thrombotic microangiopathy, TMA),是一类以全身性或肾内血小板聚集、减少以及红细胞机械性受损为特征的微血管阻塞性疾病,以血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)最为常见。近来研究表明,家族性TTP的发病主要是血管性血友病因子裂解酶(von Willebrand factor-cleaving protease, vWF-cp)基因的缺陷影响蛋白酶的活性,使血浆中的超大vWF多聚体(ultra-large von Willebrand factor, UL-vWF)不能被正常降解,导致微循环中血小板的粘附与聚集,形成富含血小板和vWF的微血栓^[5]。在获得性TTP患者体内,vWF-cp基因可能正常,但存在针对vWF-cp蛋白的自身抗体IgG,抑制了蛋白酶的活性,从而导致UL-vWF的积聚,血浆中的酶不足以完全降解过多的vWF大分子多聚体从而引起发病^[6]。TTP和溶血性尿毒症综合征(hemolytic uremic syndrome, HUS)临床症状极为相似,长期以来,基于临床症状来诊断TTP和HUS是困难的,而vWF与vWF-cp活性水平检测可作为鉴别两者的重要指标。

3 vWF与冠心病

在SHEEP^[7]研究中,1212例心肌梗死病人的vWF及其它凝血因子浓度高于对照组,发生再梗死者显著高于未发生

组,vWF对再梗死的比值比(Odds Ratio, OR)为2:3,与其它凝血因子的OR相比较居于首位,说明vWF是再梗死的重要标志物。血浆vWF浓度还是心肌梗死病人发生心力衰竭的有意义的预测因子,Collet等^[8]对126例ST段抬高的急性心肌梗死病人研究指出,发生心力衰竭的患者其vWF水平明显高于未发生心力衰竭者,其活性水平分别为 $47.3\% \pm 11.0\%$ 与 $8.2\% \pm 5.5\%$,两者差异有统计学意义。Heper等^[9]选取50例因缺血性心脏病行冠状动脉内支架植入术病人,25例为单支架组,25例为多支架组,8例经冠状动脉造影正常者为对照组,分别于支架植入术前/后在冠状动脉狭窄处采血测定vWF水平,结果发现多支架组vWF水平较单支架组显著升高。多支冠状动脉内支架植入可促使冠状动脉循环中vWF表达增强,说明冠状动脉狭窄处内皮损伤,vWF因子可作为经皮冠状动脉介入治疗后再狭窄的预测因子。

4 vWF与肿瘤

血小板-肿瘤细胞间的粘附是导致血栓形成并进而增加肿瘤细胞附着和浸润至内皮下的关键步骤,而vWF在这一过程中起着重要的“桥联”作用^[10]。Olekowicz等^[11]分析了35例恶性肿瘤患者体内与高凝状态有关的指标,发现伴发肿瘤扩散的患者血浆中的FⅢ促凝活性、vWF水平以及瑞斯托霉素辅因子活性均显著增高,而且高分子量的vWF多聚体明显增多。随后Koo等^[12]发现转移性肿瘤患者的血浆vWF-cp活性水平下降,不能有效降解肿瘤患者体内vWF多聚体,从而导致大分子量的vWF多聚体增多,介导了肿瘤细胞的粘附和迁移。恶性肿瘤细胞表面还存在vWF的血小板相关受体GPIb/Ⅸ和GPIIb/Ⅲa。当癌细胞进入血循环后,其表面的GPIb不需外界刺激因素如瑞斯托霉素诱导便可自发性与大分子量的vWF多聚体结合,诱导血小板聚集和粘附,在局部形成血栓,以利于肿瘤细胞转移集落的形成和播散。此外,癌细胞常分泌许多异常的促凝物质,化疗和(或)放疗也会活化或损伤血管内皮细胞,使贮存于内皮细胞Weibel-Palade小体中的大分子vWF多聚体释放出来。但目前vWF在恶性肿瘤转移中的作用仍存在争议。有研究发现发生转移的结肠癌患者血浆vWF水平增高^[13],提示vWF能够促进转移的发生。Terraube等^[14]研究发现对于vWF基因缺陷的黑色素瘤小鼠,恶性黑色素瘤的转移潜能增加,揭示vWF有抑制肿瘤转移的作用,表明vWF在不同的肿瘤中可能分别发挥促进或抑制转移的作用。

5 vWF与糖尿病肾病

近年来,认为糖尿病并发微血管病变时可用血管内皮损伤标志物来检测,vWF被认为是血管内皮细胞损伤的主要标志物。糖尿病患者的血管内皮由于缺血、缺氧而受损,引起血浆vWF水平升高。因而加重血液的高凝状况,易于形成血栓,这样又反过来加重了血管内皮的缺血、缺氧,使血浆vWF水平进一步升高,形成恶性循环。已有研究证实,在合并糖尿病肾病的1型糖尿病患者中存在高水平的vWF^[15~16]。Karamanos等^[17~19]研究结果也显示,糖尿病肾病时vWF活性显著增高,而在无血管病变糖尿病组虽然

vWF 也增高,但与正常对照组比较差异无统计学意义,而在有微血管病变时,vWF 升高极为显著,且 vWF 活性与 24 小时尿白蛋白排泄率呈正相关,其结果表明 vWF 活性水平是糖尿病肾病微血管病变的重要指标之一。

6 结语

随着分子生物学技术的迅速发展,对 vWF 的结构和生物学功能有了更为深入的研究,血浆 vWF 水平可作为辅助临床诊断或预测 vWF 相关性疾病发生、发展的监测指标。越来越多的研究已认识到 vWF 与 TTP、冠心病、肿瘤和糖尿病肾病等疾病密切相关,对 vWF 与这些疾病在体内的病理生理机制的研究提示可将 vWF 作为抗凝治疗的靶目标之一,如拮抗损害因素刺激 vWF 的合成和释放,或降低 vWF 的生物活性,就能有效地抑制血小板的黏附和聚集,抑制血栓的形成。vWF-胶原抑制剂等第三代抗血小板药物正在开发之中^[20]。目前 vWF-胶原抑制剂已用于动物实验,为下一步应用于临床提供了证据,这将为 vWF 相关性疾病的治疗及预后开辟新的途径。

参考文献

- Mendolicchio GL, Ruggeri ZM. New perspectives on von Willebrand factor functions in hemostasis and thrombosis[J]. Semin Hematol, 2005, 42(1):5-14.
- Thompson AR. Structure and function of the factor VIII gene and protein[J]. Semin Thromb Hemost, 2003, 29(1):11-22.
- Sadler JE. Biochemistry and genetics of von Willebrand factor[J]. Annu Rev Biochem, 1998, 67(2):395-424.
- Schneppenheim R. The evolving classification of von Willebrand disease[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2005, 16(1):S3-S10.
- Ajzenberg N, Denis CV, Veyradier A, et al. Complete defect in vWF - cleaving protease activity associated with increased shear - induced platelet aggregation in thrombotic microangiopathy[J]. Thromb Haemost, 2002, 87(5):808-811.
- Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor - cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. N Engl J Med, 1998, 339(22):1585-1594.
- Wiman B, Andersson T, Hallqvist J, et al. Plasma levels of tissue plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor - 1 complex and von Willebrand factor are significant risk markers for recurrent myocardial infarction in the Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP) study[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000, 20(8):2019-2023.
- Collet JP, Montalescot G, Vicaut E, et al. Acute release of plasminogen activator inhibitor - 1 in ST - Segment elevation myocardial infarction predicts mortality[J]. Circulation, 2003, 108(4):391-394.
- Heper G, Murat SN, Durnaz T, et al. Prospective evaluation of von Willebrand factor release after multiple and single stenting[J]. Angiology, 2004, 55(2):177-186.
- Ruggeri ZM. Old concepts and new developments in the study of platelet aggregation[J]. J Clin Invest, 2000, 105(6):699-701.
- Oleksowicz L, Bhagwati N, DeLeon-Fernandez M. Deficient activity of von Willebrand's factor-cleaving protease in patients with disseminated malignancies[J]. Cancer Res, 1999, 59(9):2244-2250.
- Koo BH, Oh D, Chung SY, et al. Deficiency of von Willebrand factor cleaving protease activity in the plasma of malignant patients[J]. Thromb Res, 2002, 105(6):471-476.
- Wang WS, Lin JK, Lin TC, et al. Plasma von Willebrand factor level as a prognostic indicator of patients with metastatic colorectal carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(14):2166-2170.
- Terraube V, Pendu R, Baruch D, et al. Increased metastatic potential of tumor cells in von Willebrand factor deficient mice[J]. J Thromb Haemost, 2006, 4(3):519-526.
- Jensen T. Increased plasma concentration of vWF in insulin dependent diabetics with incipient nephropathy[J]. Br Med J, 1989, 298(1):27-28.
- Stehouwer CD, Stoes ES, Hackeng WH, et al. von Willebrand factor and development of diabetic nephropathy in IDDM[J]. Diabetes, 1991, 40(8):971-976.
- Karamanos B, Porta M, Songini M, et al. Different risk factors of microangiopathy in patients with type I diabetes mellitus of short versus long duration. The EURODIAB IDDM complications study[J]. Diabetologia, 2000, 43(2):348-355.
- Aso Y, Inukai T, Takemura Y, et al. Mechanism of serum and urinary concentrations of soluble thrombomodulin in diabetic patients: possible application as a marker for vascular endothelial injury[J]. Metabolism, 1998, 47(3):362-365.
- Sumida Y, Wada H, Fujii M, et al. Increased soluble fibrin monomer and soluble thrombomodulin levels in non - insulin - dependent diabetes mellitus[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 1997, 8(5):303-307.
- 胡大一, 史旭波. 第 14 届长城国际心脏病学会会议纪要[J]. 中华心血管病杂志, 2004, 32(1):89.

[收稿日期 2008-10-13][本文编辑 宋卓孙 刘京虹]

欢迎投稿

欢迎订阅

本刊地址:广西南宁市桃源路 6 号,邮编:530021,电话:(0771)2186013

E-mail: zgclxyxzz@163.com

《中国临床新医学》杂志编辑部