

炎症性肠病高凝状态机制的相关研究

赵 研

延安大学附属医院消化内科, 陕西 延安

收稿日期: 2024年7月5日; 录用日期: 2024年7月29日; 发布日期: 2024年8月7日

摘 要

炎症性肠病(IBD)是一种累及回肠、结肠、直肠, 病因尚未明确的肠道慢性疾病, 其总发病率在各国均有所增加。研究证实炎症性肠病(IBD)患者循环系统处于高凝状态, 这种高凝状态使得肠道微循环功能障碍, 进一步加重炎症性肠病的疾病严重程度, 甚至导致静脉血栓的发生。多项研究表明, IBD患者相较健康人群, 其静脉血栓的发生风险增加。因此, 对于炎症性肠病的患者来说, 预防和治疗高凝状态具有重要意义。

关键词

炎症性肠病, 静脉血栓, 高凝状态

Research on the Mechanism of Hypercoagulability in Inflammatory Bowel Disease

Yan Zhao

Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jul. 5th, 2024; accepted: Jul. 29th, 2024; published: Aug. 7th, 2024

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic intestinal disease affecting the ileum, colon, and rectum of unknown etiology, and its overall incidence has increased in all countries. Studies have confirmed that the circulatory system of patients with inflammatory bowel disease (IBD) is in a hypercoagulable state, which makes the intestinal microcirculation dysfunction, further aggravates the severity of inflammatory bowel disease, and even leads to the occurrence of venous

thrombosis. Several studies have shown that patients with IBD are at increased risk of venous thrombosis compared with healthy people. Therefore, it is important for patients with inflammatory bowel disease to prevent and treat hypercoagulability.

Keywords

Inflammatory Bowel Disease, Venous Thrombosis, Hypercoagulable State

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

有研究证实炎症性肠病(IBD)患者循环系统处于高凝状态,这种高凝状态使得肠道微循环功能障碍,由此引发肠道微血栓形成,进而诱发肠黏膜缺血、坏死,促进溃疡形成,从而引起患者病情的进一步加重[1]。在正常人体内,凝血与纤溶系统维持着一种平衡状态。然而,在IBD患者体内,这种平衡被打破。IBD患者体内可出现促凝物质和抗凝物质释放异常,导致凝血与纤溶功能紊乱[2]。此外,血小板功能异常、内皮细胞损伤等也与疾病活动度密切相关。这些机制共同作用,使得IBD患者的外周血处于高凝状态,容易形成血栓。

2. IBD 血液高凝状态的风险

临床实践表明IBD患者存在较高血栓栓塞的风险,其血栓栓塞事件的发生率为1%~8%,与普通人群相比,IBD发生深静脉血栓和肺栓塞的风险会增加近3.6倍[3],更为震惊的是,欧美的尸检报告指出IBD静脉血栓的发生率竟然高达39%~41%[4]。因此,加强对凝血状态的监测及对VTE的预防和治疗,在改善IBD患者预后和降低病死率方面具有重要意义[5]。一项首个全国多中心的IBD合并VTE研究,囊括8000余例IBD患者资料发现IBD患者合并VTE并非罕见,基于医院数据的发病率不低于部分国外基于人群的结果[6]。

3. 高凝状态的机制

IBD患者的高凝状态发生机制是有多种复杂因素共同作用而致的,其发生机制目前并不十分明确。学术界大量研究认为IBD的高凝状态主要与促凝-纤溶系统失衡,血小板数量异常和过度激活,凝血系统的激活、炎症因子以及血管内皮障碍等有关,这些因素共同引起了机体的高凝状态,进而增加了患者VTE的发生风险。

3.1. 炎症、免疫反应与高凝状态

肠道炎症引发一系列细胞因子释放,包括肿瘤坏死因子 α (TNF α)、白介素-1 (IL-1)、CD40配体(CD40L)等;其中TNF α 和IL-1可通过NK-KB相关的机制促进白细胞表面组织因子的表达,从而促进内源性凝血系统的级联反应,同时抑制抗凝途径如肝素-抗凝血酶途径;C反应蛋白抑制组织因子途径抑制物(tissue factor pathway inhibitor, TFPI)以及组织型纤溶酶原活剂(Tissue Plasminogen Activator, tPA),引起凝血-纤溶失衡;IL-6增加血小板数量同时促进凝血酶生成,干扰血小板功能和凝血级联反应;TNF- α 下调血栓调节蛋白以及内皮细胞蛋白C受体(Endothelial Protein C Receptor, EPCR)的表达,抑制纤溶功能[4];

IBD 作为一种自身免疫性疾病,自身抗体表达增加可能对诱发血栓形成有一定作用。自身磷脂抗体,包括抗心磷脂抗体(ACL)和狼疮抗凝物(LAC),可与磷脂和血清 β -2 糖蛋白 1 形成复合物反应,而血清 β -2 糖蛋白 1 作为一种协同因子,在抑制凝血酶原酶和凝血因子 X 活动度及激活血小板等方面发挥重要作用,进而促进血栓形成。有研究报道,IBD 患者 ACL 抗体阳性率明显高于对照组,然而,在最新的研究中并没有足够的证据表明这些抗体在 IBD 血栓形成的风险中发挥作用,因而仍需进一步观察和研究[7]。另外有研究表明,在 IBD 的患者中免疫反应与凝血过程有关,来自肠细菌的 PAMPs 可以激活血小板上的先天免疫受体,造成高凝状态[8]。

3.2. 氧化应激与高凝状态

在 IBD 的发生发展中,有一项重要的病理生理学改变是血管内皮细胞、循环血细胞(白细胞、血小板)和肠道上皮细胞中活性氧 ROS 的过度产生,在 IBD 的发生发展中,有一项重要的病理生理学改变是血管内皮细胞、循环血细胞(白细胞、血小板)和肠道上皮细胞中活性氧 ROS 的过度产生[9]。

基因编码的 TF 对氧化还原反应敏感,内皮细胞或单核细胞暴露的 ROS (如过氧化氢或黄嘌呤氧化酶)导致 TF 信使 RNA 和蛋白表达增加,也促进 TF 促凝活动。相关研究表明 ROS 诱导的 TF 活化和 NADPH 氧化酶有关[10]。

ROC 能通过多种方式改变蛋白 C 通路,ROS 诱导内皮细胞上 EPCR 脱落,而抗氧化剂能钝化由细胞因子引起的 ERCP 脱落[11]。此外,ROC 能通过氧化蛋氨酸诱导蛋白 C 活化部位结构改变从而钝化 APC。

3.3. 血小板与高凝状态

IBD 患者常伴有血小板功能与形态异常。炎症性肠病活动期血小板计数处在较高的水平,主要是由于炎症反应引发了血管内皮细胞受损,血小板在受损伤的内皮细胞局部出现粘附、集聚,体内释放了多种细胞因子像白细胞介素-6、血小板生成素等刺激血小板形成和活化,释放多种炎症因子促进了炎症细胞的集聚和趋化,产生了氧自由基造成细胞的损伤,加重了炎症反应程度,甚至出现肠黏膜微循环障碍,进一步影响了肠道溃疡的愈合,因此血小板在疾病发展过程中参与到血液凝固缓解,促进了血栓形成,同时促进炎症发生、发展作用。血小板是影响机体凝血过程中的重要物质,也被认为是普遍存在的免疫前哨细胞,在宿主防御中发挥重要作用,促进炎症的启动和发展。有证据表明血小板 IBD 中发挥重要作用,不仅在止血中,而且在炎症中作为强效促炎细胞发挥重要作用。血小板计数增加与 IBD 疾病活动程度相关。多种炎症因子刺激骨髓前体细胞,使其减少血小板成熟时间并促进血小板释放[12]。研究显示,IBD 患者活动期血小板增多,血小板的平均体积、血小板分布宽度、血小板宽度和颗粒含量增加、血小板活性的增加。炎症早期活化的血小板与内皮细胞之间的相互作用导致粘附分子释放和趋化刺激导致白细胞的聚集。血小板-白细胞聚集物(PLA)是炎症和 PLT 活性的标志,PLA 的形成可能增强了中性粒细胞胞外诱捕网的形成和稳定,这与 VTE 的发展密切相关[13]。此外,炎症激动剂诱导的血小板活化导致微粒释放,颗粒含量过度排泄,增加 PLT-PLT 和 PLA 的形成。IBD 中血小板过表达 CD40L 蛋白,并向血浆中释放更多可溶性 CD40L (sCD40L),导致循环中的 sCD40L 显著升高。在 IBD 患者中观察到的可溶性 CD40L 水平升高可能与促凝状态和 IBD 中发生 VTE 风险增加有关[14]。主要是 CD40L 具有增强免疫功能的作用,导致外源性凝血途径的激活。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)、GPIIb/IIIa-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[15]。以上机制表明,IBD 患者血小板数量增加、功能活化,增加血液高凝风险。

3.4. 促凝 - 纤溶系统与高凝状态

血液高凝状态可能为 IBD 患者发生血栓事件的一个重要原因,在正常人体内凝血 - 纤溶处于一种平衡状态,但是在 IBD 患者体内,这种平衡被打破。IBD 患者体内可出现促凝物质、抗凝物质释放异常,凝血 - 纤溶功能紊乱,再加上血小板功能异常、内皮细胞损伤等,这些异常与疾病活动度关系密切,这些机制共同作用使 IBD 患者外周血处于高凝状态,容易形成血栓。各项凝血纤溶指标及血小板相关指标可为临床工作发现和预防血栓形成给予一定的提示,如有研究显示 IBD 患者中存在异常的凝血相关因子,较多研究集中在凝血酶、凝血酶 - 抗凝血酶 II 复合物、纤维蛋白原、D 二聚体等因子的增加,另外也有研究发现 IBD 患者循环中凝血因子 Va、VIIa、VIII、Xa、XIIa、XIa 升高[16] [17],同时 IBD 患者也存在纤溶过程的异常,包括 TFPI、ATIII、EPCR 表达下调等[2]。

3.5. 内皮细胞损伤与高凝状态

内皮细胞在血管损伤、血小板活化、凝血过程中起重要作用[1]。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[18]。

机体内存在多种生化标志物可提示内皮细胞损伤,如血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)、血栓调节蛋白(thrombomodulin, TM)、血管细胞黏附分子-1 (vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1)、细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1)以及内皮素-1 (endothelin-1, ET-1)。近年来,不对称二甲基精氨酸(asymmetric dimethylarginine, ADMA)也被逐渐认可成为内皮损伤标记物之一,它是一种内源性 NO 合酶抑制物,其水平增高与内皮功能障碍关系密切,可表现为血管内皮依赖性舒张功能障碍、血小板聚集以及单核细胞黏附增多[19]。许多文献报道 IBD 患者中 vWF、TM、EPCR 和 ADMA 水平等升高[19],可使内皮细胞产生的一氧化氮合酶生成减少,使一氧化氮生成较少导致内皮异常。总所周知,一氧化氮具有减少白细胞和血小板对内皮细胞的粘附作用及调节血管收缩舒张及血管通透性的作用。肠道血管内皮细胞内皮屏障功能破坏、血管通透性增加进而导致血管内皮细胞出现创伤口。损伤后的内皮细胞分泌组织因子增多,导致外源性凝血途径的激活,与此同时可使血小板黏附、聚集于内皮细胞下,从而增加患者血液高凝风险。

3.6. 药物与高凝状态

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。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[20]。但 IBD 患者服用 SP-SA 是否会导致高同型半胱氨酸血症还有待进一步研究。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[21]。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[22]。一项研究发现抗 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[23]。

4. IBD 患者抗凝治疗的可行性

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[24],虽然一些指南建议对住院、手术、活动性疾病或既往 VTE 病史等

特殊风险 IBD 患者进行常规肝素或低分子肝素预防治疗。然而, 只有 30%到 50%的 IBD 患者的医生遵循这一建议。因此对 IBD 患者实验室指标进行监测, 如血常规、血功能、炎症指标等, 观察临床表现明确疾病活动严重程度, 有利于预防血栓形成和及时发现血栓事件, 可改善 IBD 患者的预后及减少致残率、死亡率。

5. 展望

肠道炎症、促凝-纤溶系统失衡, 血小板数量异常和过度激活, 凝血系统的激活、炎症因子以及血管内皮障碍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、死亡风险升高, 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] 冯璐. 炎症性肠病患者血小板、凝血功能的变化及临床意义[D]: [硕士学位论文]. 天津: 天津医科大学, 2020.
- [2] 毛天琪. 炎症性肠病凝血功能变化的相关分析[D]: [硕士学位论文]. 杭州: 浙江大学, 2018.
- [3] Scaldaferri, F., Lancellotti, S., Pizzoferrato, M., *et al.* (2011) Haemostatic System Ininflammatory Bowel Diseases: New Players in Gut Inflammation. *World Journal of Gastroenterology*, **17**, 594-608. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i5.594>
- [4] Giannotta, M., Tapete, G., Emmi, G., Silvestri, E. and Milla, M. (2015) Thrombosis in Inflammatory Bowel Diseases: What's the Link? *Thrombosis Journal*, **13**, Article No. 14. <https://doi.org/10.1186/s12959-015-0044-2>
- [5] Owczarek, D., Cibor, D., Glowacki, M.K., *et al.* (2014) Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Pathology and Risk Factors for Hypercoagulability. *World Journal of Gastroenterology*, **20**, 53-63.
- [6] 柳婧. 炎症性肠病中静脉血栓发病率和危险因素的多中心研究及凝血功能与炎症活动的相关分析[D]: [博士学位论文]. 杭州: 浙江大学, 2018.
- [7] 时敏, 汪良芝. 炎症性肠病高凝状态及其相关机制的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(11): 1888-1890.
- [8] Pastorelli, L., Dozio, E., Pisani, L.F., Boscolo-Anzoletti, M., Vianello, E., Munizio, N., *et al.* (2015) Procoagulatory State in Inflammatory Bowel Diseases Is Promoted by Impaired Intestinal Barrier Function. *Gastroenterology Research and Practice*, **2015**, Article ID: 189341. <https://doi.org/10.1155/2015/189341>
- [9] Senchenkova, E., Seifert, H. and Granger, D. (2015) Hypercoagulability and Platelet Abnormalities in Inflammatory Bowel Disease. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, **41**, 582-589. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1556590>
- [10] Djordjevic, T., Hess, J., Herkert, O., Görlach, A. and Belaiba, R.S. (2004) Rac Regulates Thrombin-Induced Tissue Factor Expression in Pulmonary Artery Smooth Muscle Cells Involving the Nuclear Factor- κ B Pathway. *Antioxidants & Redox Signaling*, **6**, 713-720. <https://doi.org/10.1089/1523086041361703>
- [11] Menschikowski, M., Hagelgans, A., Eisenhofer, G. and Siegert, G. (2009) Regulation of Endothelial Protein C Receptor Shedding by Cytokines Is Mediated through Differential Activation of MAP Kinase Signaling Pathways. *Experimental Cell Research*, **315**, 2673-2682. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2009.05.015>
- [12] Collins, C.E. and Rampton, D.S. (1995) Platelet Dysfunction: A New Dimension in Inflammatory Bowel Disease. *Gut*, **36**, 5-8. <https://doi.org/10.1136/gut.36.1.5>
- [13] Lindmark, E., Tenno, T. and Siegbahn, A. (2000) Role of Platelet P-Selectin and CD40 Ligand in the Induction of Monocytic Tissue Factor Expression. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **20**, 2322-2328. <https://doi.org/10.1161/01.atv.20.10.2322>
- [14] Voudoukis, E. (2014) Multipotent Role of Platelets in Inflammatory Bowel Diseases: A Clinical Approach. *World Journal of Gastroenterology*, **20**, 3180-3190. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i12.3180>
- [15] 郭易娟, 梅浙川. 炎症性肠病血液高凝状态的研究进展[J]. 重庆医学, 2016, 45(5): 704-706.
- [16] Hudson, M., Chitolie, A., Hutton, R.A., Smith, M.S., Pounder, R.E. and Wakefield, A.J. (1996) Thrombotic Vascular Risk Factors in Inflammatory Bowel Disease. *Gut*, **38**, 733-737. <https://doi.org/10.1136/gut.38.5.733>
- [17] Chamouard, P., Grunebaum, L., Wiesel, M., Frey, P.L., Wittersheim, C., Sapin, R., *et al.* (1995) Prothrombin Fragment 1 + 2 and Thrombin-Antithrombin III Complex as Markers of Activation of Blood Coagulation in Inflammatory Bowel Diseases. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **12**, 1183-1188. <https://doi.org/10.1097/00042737-199512000-00010>

-
- [18] Cromer, W.E. (2011) Role of the Endothelium in Inflammatory Bowel Diseases. *World Journal of Gastroenterology*, **17**, 578-593. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i5.578>
- [19] Owczarek, D., Cibor, D. and Mach, T. (2010) Asymmetric Dimethylarginine (ADMA), Symmetric Dimethylarginine (SDMA), Arginine, and 8-Iso-Prostaglandin F₂ α (8-Iso-PGF₂ α) Level in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Inflammatory Bowel Diseases*, **16**, 52-57. <https://doi.org/10.1002/ibd.20994>
- [20] Wei, J.C., Jan, M., Yu, C., Huang, Y., Yang, C., Tsou, H., *et al.* (2006) Plasma Homocysteine Status in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Clinical Rheumatology*, **26**, 739-742. <https://doi.org/10.1007/s10067-006-0396-x>
- [21] Wallaert, J.B., De Martino, R.R., Marsicovetere, P.S., Goodney, P.P., Finlayson, S.R.G., Murray, J.J., *et al.* (2012) Venous Thromboembolism after Surgery for Inflammatory Bowel Disease. *Diseases of the Colon & Rectum*, **55**, 1138-1144. <https://doi.org/10.1097/dcr.0b013e3182698f60>
- [22] van den Dorpel, M.A., Veld, A.J.M.i., Levi, M., ten Cate, J.W. and Weimar, W. (1999) Beneficial Effects of Conversion from Cyclosporine to Azathioprine on Fibrinolysis in Renal Transplant Recipients. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **19**, 1555-1558. <https://doi.org/10.1161/01.atv.19.6.1555>
- [23] Puli, S.R. and Benage, D.D. (2003) Retinal Vein Thrombosis After Infliximab (remicade) Treatment for Crohn's Disease. *The American Journal of Gastroenterology*, **98**, 939-940. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07368.x>
- [24] Nguyen, G.C., Bernstein, C.N., Bitton, A., Chan, A.K., Griffiths, A.M., Leontiadis, G.I., *et al.* (2014) Consensus Statements on the Risk, Prevention, and Treatment of Venous Thromboembolism in Inflammatory Bowel Disease: Canadian Association of Gastroenterology. *Gastroenterology*, **146**, 835-848.e6. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.01.042>