

可溶性细胞表面分化抗原 40 配体在下肢深静脉血栓形成患者外周血中的表达

杜果城¹, 赵纪春², 张茂春³, 郭黎¹, 弋文¹, 尹均明¹

1. 四川省南充市中心医院血管外科(四川南充 637000)

2. 四川大学华西医院血管外科(成都 610041)

3. 川北医学院附属医院超声科(四川南充 637000)

【摘要】 目的 分析 DVT 的诱发因素及其临床特点并探讨可溶性细胞表面分化抗原 40 配体(sCD40L)用于早期诊断 DVT 的临床价值。方法 回顾性收集 2012 年 1 月至 2017 年 1 月期间入住南充市中心医院血管外科尚未接受抗凝、溶栓治疗的下肢 DVT 患者,根据 DVT 的临床病程分为急性早期、急性中期、急性后期及亚急性期,检测 DVT 患者外周血中 sCD40L 表达水平。结果 本研究共收集符合纳入标准的 DVT 患者 100 例,其中急性早期 31 例、急性中期 26 例、急性后期 21 例及亚急性期 22 例,中央型 28 例、周围型 66 例、混合型 6 例。发生在左侧 52 例,右侧 31 例,双侧 17 例。①DVT 发病诱因从高到低分别是骨折(27.0%)、恶性肿瘤(21.0%)、胸腹部术后(20.0%)、关节置换术后(18.0%)及剖宫产(6.0%)。②急性早期 DVT 者较多见于骨折后(54.8%),急性中、后期多见于关节置换术后(分别为 26.9%、38.1%),而亚急性期多以恶性肿瘤为主(50.0%)。③与对照组(同期 20 名体检健康人群)比较,不同临床病程 DVT 患者外周血中 sCD40L 表达均显著升高($P<0.05$);处于不同病程的 DVT 患者 sCD40L 表达水平比较差异有统计学意义($F=26.21, P=0.27$),在急性早期中 sCD40L 表达即达最高,随后逐渐下降($P<0.05$)。④周围型、中央型及混合型患者外周血中 sCD40L 表达水平三者间总体比较差异有统计学意义($F=12.5, P=0.02$),进一步两两分析结果显示,其在中央型和混合型中均明显高于周围型($P<0.05$),但在中央型与混合型间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 CD40L 可能在早期诊断 DVT 以及判断血栓范围即严重程度方面有潜在的临床应用价值。

【关键词】 深静脉血栓形成;可溶性细胞表面分化抗原 40 配体;炎症

Expression of soluble CD40L in peripheral blood of patients with different stages of lower-extremity deep venous thrombosis

DU Guocheng¹, ZHAO Jichun², ZHANG Maochun³, GUO Li¹, YI Wen¹, Yin Junming¹

1. Department of Vascular Surgery, Nanchong Central Hospital, Nanchong, Sichuan 637000, P. R. China

2. Department of Vascular Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, P. R. China

3. Department of Ultrasound, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, P. R. China

Corresponding author: DU Guocheng, Email: dgc750504@163.com

【Abstract】 Objective To analyze inducing factors and clinical characteristics of deep venous thrombosis (DVT) and to explore clinical value of soluble cell surface differentiation antigen 40 ligand (sCD40L) in early diagnosis of DVT. **Methods** The patients with the DVT of lower extremity who had not received the anticoagulant and thrombolytic therapy in the Nanchong Central Hospital from January 2012 to January 2017 were collected, these patients were divided into an early-acute stage, mid-acute stage, late-acute stage, and subacute stage according to the clinical course of DVT. The sCD40L expression in the peripheral blood of DVT patients were detected by the enzyme linked immunosorbent assay. **Results** There were 100 patients with the DVT were included, including 31 cases of early-acute stage, 26 cases of mid-acute stage, 21 cases of late-acute stage, and 22 cases of subacute stage; 66 patients with the peripheral type, 28 patients with the central type, and 6 patients with the mixed type; 52 patients involved at the left lower extremity, 31 patients at the

DOI: 10.7507/1007-9424.201807036

基金项目: 四川省教育厅科研课题(项目编号: 16ZB0225); 南充市科技局科研课题(项目编号: 16YFZJ0019)

通信作者: 杜果城, Email: dgc750504@163.com

right lower extremity, and 17 at the bilateral lower extremities. ① The fracture, malignant tumor, long time in the bed following the thoracic or abdominal operation, joint replacement, and caesarean section were the successively main risk factors of the DVT. ② The early-acute stage of DVT was more common in the fracture patients, the mid-term and late-acute stage of DVT often occurred in the joint replacement sufferer, and the subacute stage of DVT was usually found in the malignant tumor patients. ③ The sCD40L expression in the patients with the different stage DVT was significantly higher than that in the control group (20 healthy people in the physical examination, $P < 0.05$). Furthermore, there was a significant difference in the different stage DVT patients ($F = 26.21$, $P = 0.27$), that is, the expression of sCD40L was the highest in the early-acute stage of DVT, and then gradually reduced ($P < 0.05$). ④ The sCD40L expression had a significant difference among the central type DVT, mixed type DVT, and peripheral type DVT ($F = 12.5$, $P = 0.02$), which in the peripheral type DVT was significantly higher than that of the central type DVT ($P < 0.05$, and mixed type DVT ($P < 0.05$), but no difference between the central type and the mixed type DVT group ($P > 0.05$). **Conclusio** sCD40L might act as a blood index of early diagnosis and judgement of extent of DVT, especially be helpful in early-acute stage of DVT.

【Keywords】 deep venous thrombosis; soluble cell surface differentiation antigen 40 ligand; inflammatory

下肢深静脉血栓形成 (deep venous thrombosis, DVT) 是血管外科常见病, 因其可能继发肺动脉栓塞和血栓形成后综合征, 严重威胁着患者的生命和生活质量。目前临床上常根据 Well's 评分、临床表现、D-二聚体和血管彩超诊断 DVT, 多数患者往往在有典型临床症状后才被确诊, 给 DVT 患者的完全治愈带来了较大困难。因此, 探讨 DVT 的早期诊断方法, 探索 DVT 诊断更加敏感的标志物, 仍然具有重要的研究价值。已有研究^[1]表明, 炎症反应是启动静脉血栓形成的重要因素, 而细胞表面分化抗原 40 配体 (cluster of differentiation 40 ligand, CD40L) 是参与炎症反应的关键分子, 因此我们推测, CD40L 在 DVT 过程中可能扮演着重要角色。本研究纳入不同病程的 DVT 初诊患者, 分析其临床特点, 并检测其外周血中可溶性 CD40L (sCD40L) 的表达水平, 以了解 sCD40L 在 DVT 患者接受治疗前的基线水平及其随病程变化的情况。

1 资料与方法

1.1 病例纳入及分组

1.1.1 病例纳入和排除标准 纳入标准: ① 有下肢 DVT 的症状和体征, 经血管超声检查明确诊断为下肢 DVT; ② 下肢 DVT 急性期及亚急性期患者^[2], 发病病程为 1 ~ 30 d; ③ 初发下肢 DVT 患者。排除标准: ① 合并有新鲜溃疡或活动性溃疡; ② 伴有严重的心、肝、肾等脏器功能障碍或有心脑血管病史; ③ 伴发肝肾疾病、肺纤维化、骨代谢性疾病及全身免疫性疾病; ④ 伴有活动性炎症或感染性疾病; ⑤ 有血栓性疾病病史及家族史的患者; ⑥ 妊娠期、哺乳期妇女及精神病患者; ⑦ 3 个月内有活动性出血患者。

1.1.2 病例分组 选取 2012 年 1 月至 2017 年 1 月期间入住南充市中心医院血管外科尚未接受抗凝、溶栓治疗的下肢 DVT 患者 100 例 (DVT 组), DVT 组患者根据 DVT 的临床病程分为 4 个亚组: 急性早期 (病程 1 ~ 3 d, 31 例)、急性中期 (病程 4 ~ 7 d, 26 例)、急性后期 (病程 8 ~ 14 d, 21 例) 及亚急性期 (病程 15 ~ 30 d, 22 例)。选择同期体检的健康人群 20 名作为对照组。所有研究对象均签署知情同意书。本研究经南充市中心医院医学伦理委员会批准。

1.2 相关临床资料记录

设计表格记录入选对象的相关临床资料, 包括性别、年龄、身高、体质量、吸烟及饮酒一般资料; DVT 患者的发病时间、发病部位、临床分型 (周围型、中央型、混合型)、诱发因素 (外伤、肿瘤、术后卧床或其他等)、症状、体征等; 血管彩超检查结果。

1.3 血液标本采集与保存

患者在入院后 4 h 内空腹经上肢肘正中静脉采血, 对照组同样收集血液样本。采血 10 mL, 其中 5 mL 样本置于枸橼酸真空采血管内, 轻柔颠倒混匀 5 次, 即刻送检 D-二聚体; 剩余 5 mL 样本离心机 3 000 r/min ($r = 13.5$ cm) 离心 15 min, 取上清置于 Eppendorf 管中, 放置于 -80 °C 冰箱内保存备用。采用双抗体夹心酶联免疫吸附测定法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 检测 sCD40L 表达。

1.4 免疫浊度法检测 D-二聚体的含量

D-二聚体试剂盒购自波音特生物科技 (南京) 有限公司。将血样送检验科血常规室后, 立即离心分离, 采用 Systmex-CA7000 型全自动血凝分析仪, 依据 D-二聚体检测试剂盒说明设定检验参数后进

行检验。严格按照操作规程进行操作, 注意质量控制。低于 500 μg/L 为正常范围。

1.5 ELISA 法检测 sCD40L 表达水平

采用 ELISA 法检测各样品的 sCD40L 表达水平。人 sCD40L ELISA 试剂盒购自武汉贝茵莱生物科技有限公司。严格按照操作规程进行操作。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件分析数据。符合正态分布的计量资料以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用方差分析, 2 组间比较采用独立样本 *t* 检验; 计数资料采用卡方 (χ^2) 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 DVT 组和对照组一般资料比较结果

本研究共收集符合纳入标准的 DVT 组患者 100 例, 发生在左侧 52 例, 右侧 31 例, 双侧 17 例; 对照组 20 名。2 组研究对象在性别、年龄、身

高、体质量、吸烟和饮酒者占比方面比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 1。

2.2 DVT 发病诱因分布分析结果

100 例 DVT 患者发病诱因分布结果见表 2。从表 2 可见, DVT 诱因从高到低分别是骨折、恶性肿瘤、胸腹部术后、关节置换术后、剖宫产。对不同病程的 DVT 患者的诱因进一步分析结果显示, 急性早期 DVT 患者较多见于骨折后, 急性中、后期多见于关节置换术后, 而亚急性期以恶性肿瘤为主。不明诱因 DVT 患者就诊时病程往往在 1 周内。

2.3 不同临床病期 DVT 患者临床分型分布情况

100 例 DVT 患者根据临床分型^[2]结果见表 3。从表 3 可见, 中央型 28 例、周围型 66 例、混合型 6 例, 本次纳入的初诊患者以周围型最多, 其次为中央型, 混合型较少。分析不同临床分病期 DVT 患者临床血栓分型分布特点的结果显示, 急性早、中期患者中中央型和周围型居多, 急性后期和亚急性期中周围型居多。

表 1 DVT 组和对照组一般资料比较结果

| 一般资料 | DVT 组 (n=100) | 对照组 (n=20) | 统计量 | P 值 |
|---------------------------|---------------|------------|----------------|------|
| 性别[例(%)] | | | | |
| 男 | 52 (52.0) | 13 (65.0) | $\chi^2=1.13$ | 0.28 |
| 女 | 48 (48.0) | 7 (35.0) | | |
| 年龄(岁, $\bar{x} \pm s$) | 46±17 | 45±14 | <i>t</i> =0.43 | 0.33 |
| 身高(cm, $\bar{x} \pm s$) | 165.6±11.3 | 159.3±14.5 | <i>t</i> =0.56 | 0.26 |
| 体质量(kg, $\bar{x} \pm s$) | 56.8±10.6 | 57.1±8.1 | <i>t</i> =0.12 | 0.90 |
| 吸烟[例(%)] | 38 (38.0) | 8 (40.0) | $\chi^2=0.03$ | 0.87 |
| 饮酒[例(%)] | 74 (74.0) | 12 (70.0) | $\chi^2=0.61$ | 0.21 |

表 2 100 例 DVT 患者的发病诱因分析结果 [例 (%)]

| 诱因 | 急性 (n=78) | | | 亚急性期 (n=22) | 合计 (n=100) |
|--------|-----------|-----------|-----------|-------------|------------|
| | 早期 (n=31) | 中期 (n=26) | 后期 (n=21) | | |
| 骨折 | 17 (54.8) | 4 (15.4) | 3 (14.3) | 3 (13.6) | 27 (27.0) |
| 骨盆 | 2 (6.5) | 1 (3.8) | 2 (9.5) | 1 (3.8) | 6 (6.0) |
| 下肢 | 13 (41.9) | 1 (3.8) | 1 (4.8) | 1 (3.8) | 16 (16.0) |
| 脊柱 | 2 (6.5) | 2 (7.7) | 0 (0) | 1 (3.8) | 5 (5.0) |
| 关节置换术后 | 3 (9.7) | 7 (26.9) | 8 (38.1) | 0 (0) | 18 (18.0) |
| 髋 | 3 (9.7) | 5 (19.2) | 4 (19.0) | 0 (0) | 12 (12.0) |
| 膝 | 0 (0) | 2 (7.7) | 4 (19.0) | 0 (0) | 6 (6.0) |
| 胸腹部术后 | 4 (12.9) | 6 (23.1) | 2 (9.5) | 8 (36.4) | 20 (20.0) |
| 恶性肿瘤 | 1 (3.2) | 5 (19.2) | 4 (19.0) | 11 (50.0) | 21 (21.0) |
| 剖宫产 | 1 (3.2) | 1 (3.8) | 4 (19.0) | 0 (0) | 6 (6.0) |
| 其他 | 5 (16.1) | 3 (11.5) | 0 (0) | 0 (0) | 8 (8.0) |

2.4 DVT 患者外周血中 D-二聚体含量和 sCD40L 蛋白表达结果

2.4.1 D-二聚体在不同临床病期 DVT 患者外周血中的含量 结果见表 4。从表 4 可见, D-二聚体表达在 DVT 急性早期、急性中期、急性后期及亚急性期患者外周血中的含量均明显高于对照组 ($t=40.25, P=0.02$; $t=62.18, P=0.01$; $t=35.86, P=0.02$; $t=78.50, P<0.01$), 且均超过正常值高限, 其在 DVT 急性早期、急性中期、急性后期及亚急性期患者的外周血中表达总体比较差异无统计学意义 ($F=26.21, P=0.27$)。

2.4.2 sCD40L 在不同临床病期 DVT 患者外周血中的表达情况 结果见表 4。从表 4 可见, sCD40L 表达在 DVT 急性早期、急性中期、急性后期及亚急性期患者外周血中表达均明显高于对照组 ($t=43.63, P=0.01$; $t=45.35, P<0.01$; $t=56.31, P=0.02$; $t=32.81, P=0.02$); 其在 DVT 急性早期、急性中期、急性后期及亚急性期患者的外周血中表达总体比较差异有统计学意义 ($F=26.57, P=0.02$), 在急性早期中 sCD40L 表达最高, 随后逐渐下降(急性早期与急性中期比较, $t=56.67, P=0.01$; 急性中期与急性后期比较, $t=37.58, P=0.01$; 急性后期与亚急性期比较, $t=64.23, P=0.02$)。

2.4.3 sCD40L 在不同临床分型 DVT 患者外周血中

表 3 不同临床病期 DVT 患者血栓临床分型分布情况 [例 (%)]

| 临床分期 | 中央型 | 周围型 | 混合型 | 合计 |
|------|-----------|-----------|----------|-----------|
| 急性期 | 27 (34.6) | 45 (57.7) | 6 (7.7) | 78 (100) |
| 早期 | 11 (35.5) | 17 (54.8) | 3 (9.7) | 31 (100) |
| 中期 | 9 (29.0) | 14 (53.8) | 3 (11.5) | 26 (100) |
| 后期 | 7 (33.3) | 14 (66.7) | 0 (0) | 21 (100) |
| 亚急性期 | 1 (4.5) | 21 (95.5) | 0 (0) | 22 (100) |
| 合计 | 28 (28.0) | 66 (66.0) | 6 (6.0) | 100 (100) |

注: 对于双下肢 DVT 者, 本研究根据血栓范围较大侧归类分析

表 4 不同临床病期 DVT 患者外周血中 D-二聚体含量和 sCD40L 蛋白表达结果 ($\bar{x}\pm s$)

| | n | D-二聚体含量 ($\mu\text{g/L}$) | sCD40L 蛋白表达 (pg/L) |
|-------|----|-----------------------------|-------------------------------|
| DVT 组 | | | |
| 急性早期 | 31 | 4 621 \pm 1 591* | 652 \pm 85* |
| 急性中期 | 26 | 4 932 \pm 1 216* | 581 \pm 96* |
| 急性后期 | 21 | 4 697 \pm 1 439* | 437 \pm 67* |
| 亚急性期 | 22 | 4 918 \pm 1 865* | 368 \pm 55* |
| 对照组 | 20 | 379 \pm 131 | 107 \pm 13 |

与对照组比较, * $P<0.05$

的表达结果 结果见表 5。从表 5 可见, sCD40L 表达在三者间总体比较差异有统计学意义 ($F=12.5, P=0.02$), 进一步两两分析结果显示, 其在中央型和混合型中明显高于周围型 ($t=23.2, P=0.01$; $t=18.64, P=0.01$), 但在中央型与混合型间比较差异无统计学意义 ($t=35.65, P=0.35$)。

3 讨论

3.1 DVT 的诱发因素及其临床特点

静脉血栓栓塞症包括 DVT 和肺动脉栓塞^[2]。DVT 是血管外科常见病、多发病, 其主要后果是可引起肺动脉栓塞和血栓后综合征, 严重影响患者的生活质量甚至死亡^[3-6]。

3.1.1 诱发因素 据德国病理学家 Rudolf Virshow 1856 年提出的观点, 一切可以导致静脉血流缓慢、血液高凝状态及血管内皮损伤的因素都可能成为 DVT 的诱因。本研究中 DVT 常见诱因如下: ① 外科手术, 如骨科手术、妇产科手术及普外科手术术后较易发生 DVT, 与手术时间、手术体位及术后制动有关^[4]。本组患者中, 与手术相关的 DVT 达 44%, 提示外科医生需更加重视和警惕术后 DVT 的发生, 加强预防。② 创伤。此是 DVT 重要的危险因素, 创伤可能直接使血管内皮受损, 创伤后应激、血容量减少、制动等都可能激活凝血系统^[7]。本组患者, 外伤性骨折相关 DVT 为 27%, 显示外伤也是 DVT 的重要诱因。③ 恶性肿瘤。此是 DVT 的另一重要危险因素。有研究^[8-9]显示, 恶性肿瘤发生 DVT 的几率是非恶性肿瘤住院患者的 3 倍^[8], 在初始化疗 12 个月后 DVT 发生率显著高于对照组, 极大增加了医疗费用和病死率; 并且其风险与肿瘤类型有关, 胰腺癌最高 (19.2%), 膀胱癌较低 (8.2%), 其余肿瘤介于两者之间^[9]。本研究中肿瘤相关 DVT 占 21%, 均为非手术晚期肿瘤患者, 由于各种因素往往症状很明显再行检查, 故多已为亚急性期, 治疗效果较差, 临床工作中应注重预防。④ 其他因素^[10-11]: 包括肥胖, 尤其是体质量指数 $>55 \text{ kg/m}^2$, DVT 既往史、妊娠及产褥期、高凝状态、血

表 5 不同临床分型 DVT 患者外周血中 sCD40L 表达结果 (pg/L , $\bar{x}\pm s$)

| 临床分型 | n | sCD40L 表达 |
|------|----|----------------|
| 周围型 | 66 | 492 \pm 109 |
| 中央型 | 28 | 581 \pm 117* |
| 混合型 | 6 | 607 \pm 54* |

与周围型比较, * $P<0.05$

氧分压 < 60 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa) 以及其他一些内科疾病如感染性疾病、冠心病、白血病、免疫性疾病、肾功能不全等。本组患者未显示出年龄、性别与 DVT 有关, 可能与样本量较少有关, 但这与美国 Stein 等^[8]通过对人群大样本抽样调查结果相似。

3.1.2 临床特点 本研究纳入的 100 例 DVT 患者发生在左下肢 52 例, 右下肢 31 例, 双下肢者 17 例, 与文献^[12-13]报道基本一致。关于何种临床类型 DVT 最易发生, 目前尚未见明确定论。根据指南^[2]分型、分期, 本研究纳入未经治疗的 DVT 初诊患者, 周围型居多 (66%), 其次为中央型 (28%), 混合型最少 (6%), 这与 Souza 等^[14]回顾性研究结果类似, 其中急性期 78 例中中央型占 34.6% (27/78)、周围型占 57.7% (45/78) 及混合型占 7.7% (6/78), 而亚急性期 22 例中中央型占 4.5% (1/22) 及周围型达 95.5% (21/22)。结果提示, 下肢 DVT 患者具有以下特点: 周围型 DVT 较多, 且病程在亚急性期者周围型最多, 这可能与周围型 DVT 症状和体征较轻、患者较易忍受、就医需求较低以及医生也不易重视和发现有关。

3.2 sCD40L 与 DVT

新近研究^[15-16]发现, 炎症在血栓形成过程中起着重要作用。当血栓形成前, 血管局部会出现缺氧, 血管内皮细胞被诱导活化, 表达血管性血友病因子等多种黏附分子, 同时其内 Weibel-Palade 小体表达 P-选择素于细胞表面, 趋化大量单核细胞和中性粒细胞沿活化的内皮细胞聚集^[17], 继而启动内源性和外源性凝血途径, 进一步导致血栓形成^[18-23]。

CD40L 作为肿瘤坏死因子超家族成员, CD40L 受体 CD40 广泛分布于血小板、单核细胞、成纤维细胞、巨噬细胞、树突状细胞等众多细胞膜上, 因而 CD40L/CD40 有着多种重要的生物学活性, 包括参与调控高凝、炎症、免疫等。有研究^[24-25]报道, CD40L 是参与炎症反应和免疫调节的关键分子。那么 CD40L 是否与 DVT 形成有关呢? 能否作为早期诊断 DVT 的敏感而可靠的标志物呢? CD40L 分为 sCD40L 和膜性 CD40L 两种形式, 前者游离于血浆中, 易于检测, 后者分布于上述细胞膜上。为此, 我们检测了 100 例 DVT 患者外周血中 sCD40L 表达水平, 为排除抗凝、溶栓治疗对 sCD40L 表达的影响, 我们选择接受治疗前的患者并排除了急慢性炎症等情况以尽量减少其他因素对 sCD40L 表达水平的干扰, 结果显示, 与健康对照组比较, DVT

患者外周血 sCD40L 表达显著增加, 并且在急性早期 sCD40L 表达水平即明显高于其他期, 随后随病程延长, sCD40L 蛋白表达水平逐渐下降结果提示, sCD40L 表达可能是反应 DVT 发生的一个敏感指标, 至于随病程变化迅速的机制需要进一步研究; 同时, 为进一步了解 sCD40L 表达随深静脉血栓范围和严重程度的变化情况分析了 sCD40L 在不同临床类型 DVT 患者外周血中的表达, 结果发现, 混合型 and 中央型 DVT 患者外周血中 sCD40L 表达明显高于周围型 DVT。综上结果提示, sCD40L 在 DVT 患者外周血浆中高表达, 在急性早期即可明显高于其他期, 随病程延长而降低, 随病情加重而升高, 提示 CD40L 表达可能在 DVT 形成过程中发挥了重要作用。

D-二聚体是目前临床上用以诊断 DVT 的重要指标, 具有较高的敏感性^[1]。我们也分析了 D-二聚体在 DVT 患者外周血中的含量, 结果发现, D-二聚体含量在 DVT 患者外周血浆中明显高于健康人群, 但其含量在急性中期才最高, 并且 sCD40L 在急性早期直至亚急性期的过程中下降幅度较大, 表明在 DVT 患者外周血中, sCD40L 的变化比 D-二聚体更明显和迅速, 考虑其原因可能是 sCD40L 参与了 DVT 的形成, 而 D-二聚体是血栓形成后继发纤维蛋白溶解的产物。

本研究结果提示, 对于急性期 DVT 尤其是急性早期 DVT 患者, 检测外周血 sCD40L 的表达水平可以早期诊断 DVT 并初步判定其严重程度。但是本研究尚不能完全揭示是 sCD40L 参与激活血管内皮细胞的, 还是内皮细胞激活后的产物, 以及其是怎样参与血栓形成的, 这是本课题组下一步研究的方向。

参考文献

- 1 Aloui C, Prigent A, Sut C, *et al*. The signaling role of CD40 ligand in platelet biology and in platelet component transfusion. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(12): 22342-22364.
- 2 中华医学会外科学分会血管外科学组. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南 (第三版). 中国血管外科杂志 (电子版), 2017, 9(4): 250-257.
- 3 White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*, 2003, 107(23 Suppl 1): I4-I8.
- 4 Grosse SD, Nelson RE, Nyarko KA, *et al*. The economic burden of incident venous thromboembolism in the United States: A review of estimated attributable healthcare costs. *Thromb Res*, 2016, 137: 3-10.
- 5 Brahmandam A, Abougergi MS, Ochoa Chara CI. National trends in hospitalizations for venous thromboembolism. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*, 2017, 5(5): 621-629.

- 6 Lee LH, Gallus A, Jindal R, *et al.* Incidence of venous thromboembolism in Asian populations: a systematic review. *Thromb Haemost*, 2017, 117(12): 2243-2260.
- 7 吴洲鹏, 赵纪春, 马玉奎, 等. 老年人静脉血栓栓塞症的研究进展. *中国普外基础与临床杂志*, 2018, 25(8): 1004-1010.
- 8 Stein PD, Hull RD, Patel KC, *et al.* Venous thromboembolic disease: comparison of the diagnostic process in men and women. *Arch Intern Med*, 2003, 163(14): 1689-1694.
- 9 Geerts WH. Prevention of venous thromboembolism in high-risk patients. *Haematologica*, 1997, 61(9): 496-502.
- 10 Khorana AA, Dalal MR, Lin J, *et al.* Health care costs associated with venous thromboembolism in selected high-risk ambulatory patients with solid tumors undergoing chemotherapy in the United States. *Clinicoecon Outcomes Res*, 2013, 5: 101-108.
- 11 Khorana AA, Dalal M, Lin J, *et al.* Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer*, 2013, 119(3): 648-655.
- 12 Buesing KL, Mullapudi B, Flowers KA. Deep venous thrombosis and venous thromboembolism prophylaxis. *Surg Clin North Am*, 2015, 95(2): 285-300.
- 13 Brouwer JL, Bijl M, Veeger NJ, *et al.* The contribution of inherited and acquired thrombophilic defects, alone or combined with antiphospholipid antibodies, to venous and arterial thromboembolism in patients with systemic lupus erythematosus. *Blood*, 2004, 104(1): 143-148.
- 14 Souza FF, Otero HJ, Erturk M, *et al.* Venous thrombosis in an outpatient oncologic center: distribution, type, and comorbidities. *Ultrasound Q*, 2009, 25(3): 145-150.
- 15 Chen F, Xiong JX, Zhou WM. Differences in limb, age and sex of Chinese deep vein thrombosis patients. *Phlebology*, 2015, 30(4): 242-248.
- 16 Branchford BR, Carpenter SL. The role of inflammation in venous thromboembolism. *Front Pediatr*, 2018, 6: 142.
- 17 Memon AA, Sundquist K, PirouziFard M, *et al.* Identification of novel diagnostic biomarkers for deep venous thrombosis. *Br J Haematol*, 2018, 181(3): 378-385.
- 18 von Brühl ML, Stark K, Steinhart A, *et al.* Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice *in vivo*. *J Exp Med*, 2012, 209(4): 819-835.
- 19 Ley K, Laudanna C, Cybulsky MI, *et al.* Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. *Nat Rev Immunol*, 2007, 7(9): 678-689.
- 20 Giesen PL, Rauch U, Bohrmann B, *et al.* Blood-borne tissue factor: another view of thrombosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96(5): 2311-2315.
- 21 Müller I, Klocke A, Alex M, *et al.* Intravascular tissue factor initiates coagulation via circulating microvesicles and platelets. *FASEB J*, 2003, 17(3): 476-478.
- 22 Papayannopoulos V, Zychlinsky A. NETs: a new strategy for using old weapons. *Trends Immunol*, 2009, 30(11): 513-521.
- 23 Fuchs TA, Bhandari AA, Wagner DD. Histones induce rapid and profound thrombocytopenia in mice. *Blood*, 2011, 118(13): 3708-3714.
- 24 Kambas K, Mitroulis I, Apostolidou E, *et al.* Autophagy mediates the delivery of thrombogenic tissue factor to neutrophil extracellular traps in human sepsis. *PLoS One*, 2012, 7(9): e45427.
- 25 Aloui C, Prigent A, Sut C, *et al.* The signaling role of CD40 ligand in platelet biology and in platelet component transfusion. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(12): 22342-22364.

收稿日期: 2018-07-10 修回日期: 2018-10-09

本文编辑: 蒲素清