

- [16] XIE Y, TU B, XU Z, et al. Bacterial distributions and prognosis of bloodstream infections in patients with liver cirrhosis [J]. Sci Rep, 2017, 7(1):11482.
- [17] 魏磊, 涂波, 刘素霞, 等. 肝硬化患者院内革兰阴性菌血流感染的病原学特点及临床干预[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(9):1948-1951.
- [18] BARTOLETTI M, GIANNELLA M, LEWIS R, et al. A prospective multicentre study of the epidemiology and outcomes of bloodstream infection in cirrhotic patients [J]. Clin Microbiol Infect, 2018, 24(5):541-546.
- [19] XIE Y, TU B, ZHANG X, et al. Investigation on outcomes and bacterial distributions of liver cirrhosis patients with gram-negative bacterial bloodstream infection [J]. Oncotarget, 2018, 9(3):3980-3995.
- [20] 江山, 李飞, 刘海湘, 等. 重型肝炎继发医院感染的特点研究 [J]. 中国消毒学杂志, 2014, 31(5):517-518.
- [21] 周杰. 血浆及腹水 PCT 在肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎诊断中的应用价值 [J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(10):1766-1768.
- [22] KARVELLAS CJ, CAVAZOS J, BATTENHOUSE H, et al. Effects of antimicrobial prophylaxis and blood stream infections in patients with acute liver failure: a retrospective cohort study [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2014, 12(11):1942-1949.
- [23] 郑晓丽, 汪良芝, 吴宝利. 终末期肝病模型对肝硬化失代偿期患者预后的预测价值 [J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27(7):738-740.
- [24] MALINCHOC M, KAMATH PS, GORDON FD, et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts [J]. Hepatology, 2000, 31(4):864-871.

(收稿日期:2020-08-19,修回日期:2020-10-08)

引用本文:郑桂莲, 耿晓慧, 张莎莎, 等. 中性粒细胞胞外陷阱、炎性蛋白水平对全膝关节置换术后下肢深静脉血栓形成预测价值分析 [J]. 安徽医药, 2022, 26(6):1128-1132. DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.06.015.



◇ 临床医学 ◇

中性粒细胞胞外陷阱、炎性蛋白水平对全膝关节置换术后下肢深静脉血栓形成预测价值分析

郑桂莲^{1a}, 耿晓慧^{1b}, 张莎莎^{2a}, 王茜^{2b}, 高文香^{2c}

作者单位:¹河南省洛阳正骨医院、河南省骨科医院郑州院区,^a放射科,^b人工关节翻修科, 河南郑州 450000;²河南省洛阳正骨医院、河南省骨科医院,^a检验科,^bICU,^c膝关节病科, 河南 郑州 450000

通信作者:高文香,女,主任医师,研究方向为膝关节病方面,Email:lx3552@Soho.com

基金项目:2015年河南省重点中医学科专科学术带头人培养项目专项课题(2015ZY03008)

摘要: **目的** 探究中性粒细胞胞外陷阱(NETs)、炎性蛋白水平对全膝关节置换术后下肢深静脉血栓形成(DVT)的预测价值。**方法** 选取河南省洛阳正骨医院2018年1月至2019年6月全膝关节置换术病人110例,根据是否伴有DVT分为观察组36例(DVT病人)及对照组74例(无DVT病人)。比较两组术前、术后1 d、术后3 d血清NETs(吸光度)、炎性蛋白[C反应蛋白(CRP)、巨噬细胞炎性蛋白1 α (MIP-1 α)]水平,logistic回归分析全膝关节置换术后下肢DVT的影响因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析血清NETs、CRP、MIP-1 α 对下肢DVT的预测价值。**结果** 两组年龄、体质量指数(BMI)、合并内科疾病比例差异有统计学意义($P<0.05$);观察组术后1 d、术后3 d血清NETs[(0.52 \pm 0.16)、(0.26 \pm 0.08)]、CRP[(35.27 \pm 11.74)mg/L、(19.64 \pm 6.55)mg/L]、MIP-1 α [(38.09 \pm 12.68)ng/L、(21.07 \pm 7.02)ng/L]水平高于对照组[(0.38 \pm 0.13)、(0.37 \pm 0.13)]、[(25.28 \pm 8.42)mg/L、(13.16 \pm 4.37)mg/L]、[(26.63 \pm 8.84)ng/L、(15.22 \pm 5.10)ng/L],均差异有统计学意义($P<0.05$);年龄、合并内科疾病、BMI、术后3 d血清NETs、CRP、MIP-1 α 水平是全膝关节置换术后下肢DVT的重要影响因素($P<0.05$);各指标预测术后下肢DVT的ROC曲线结果显示,术后3 d血清CRP预测下肢DVT的灵敏度最高(0.833),而术后3 d联合检测预测下肢DVT的特异度、准确度、约登指数和AUC值最高,分别为0.784、0.791、0.590、0.883。**结论** NETs、CRP、MIP-1 α 在全膝关节置换术后DVT病人中呈高表达,与DVT发生显著相关,并对DVT发生具有一定的预测价值,尤其是三者联合检测具有更高的预测效能,靶向NETs、CRP、MIP-1 α 可能为防治DVT提供了一个新思路。

关键词: 静脉血栓形成; 关节成形术,置换,膝; 手术后并发症; 下肢; 中性粒细胞胞外陷阱; C反应蛋白质; 巨噬细胞炎性蛋白1 α

Analysis of the predictive value of neutrophil extracellular traps and inflammatory protein levels for lower extremity deep vein thrombosis after total knee arthroplasty

ZHENG Guilian^{1a}, GENG Xiaohui^{1b}, ZHANG Shasha^{2a}, WANG Qian^{2b}, GAO Wenxiang^{2c}

Author Affiliations:^{1a}Department of radiology, ^{1b}Renovation Department, Zhengzhou Hospital, Luoyang Bone-setting Hospital, Henan Orthopaedic Hospital, Zhengzhou, Henan, 450000, China; ^{2a}Department of Laboratory, ^{2b}ICU, ^{2c}Department of Knee Joint Disease, Luoyang Orthopaedic Hospital of Henan Province, Henan Orthopaedic Hospital, Zhengzhou, Henan 450000, China

Abstract: **Objective** To investigate the predictive value of neutrophil extracellular traps (NETs) and inflammatory protein levels on lower extremity deep vein thrombosis (DVT) after total knee arthroplasty. **Methods** A total of 110 patients with total knee arthroplasty from January 2018 to June 2019 at Luoyang Orthopaedic Hospital in Henan Province were selected and divided into 36 cases in the observation group (patients with DVT) and 74 cases in the control group (patients without DVT) according to whether they were accompanied by DVT. The levels of serum NETs (absorbance), inflammatory proteins [C-reactive protein (CRP), macrophage inflammatory protein 1 α (MIP-1 α)] before, 1 d and 3 d after surgery were compared between the two groups, and the factors influencing DVT formation after total knee arthroplasty were analyzed by logistic regression, and the subject operating characteristic (ROC) curves were analyzed for serum NETs, CRP, and MIP-1 α on DVT The predictive value of DVT formation. **Results** There were statistically significant differences in age, body mass index (BMI), and proportion of comorbid medical diseases between the two groups ($P < 0.05$). The levels of serum NETs [(0.52 \pm 0.16), (0.26 \pm 0.08)], CRP [(35.27 \pm 11.74) mg/L, (19.64 \pm 6.55) mg/L], and MIP-1 α [(38.09 \pm 12.68) ng/L, (21.07 \pm 7.02) ng/L] in the observation group at 1 d and 3 d postoperatively were higher than those in the control group [(0.38 \pm 0.13), (0.37 \pm 0.13)], [(25.28 \pm 8.42) mg/L, (13.16 \pm 4.37) mg/L], [(26.63 \pm 8.84) ng/L, (15.22 \pm 5.10) ng/L], with statistically significant differences ($P < 0.05$). Age, comorbid medical disease, BMI, and serum NETs, CRP, and MIP-1 α levels at 3 d postoperatively were significant influencing factors for DVT formation after total knee arthroplasty ($P < 0.05$). The results of ROC curves for each index to predict postoperative DVT formation showed that serum CRP at 3 d postoperatively had the highest sensitivity (0.833) in predicting DVT formation, while the combined assay at 3 d postoperatively had the highest specificity, accuracy, Jorden index, and AUC values of 0.784, 0.791, 0.590, and 0.883, respectively, in predicting DVT formation. **Conclusions** NETs, CRP, and MIP-1 α are highly expressed in patients with DVT after total knee arthroplasty, which are significantly correlated with DVT occurrence, and have a predictive value for DVT occurrence. In particular, the combined detection of the three have higher predictive efficacy, and targeting NETs, CRP, and MIP-1 α may provide a new idea for the prevention and treatment of DVT.

Key words: Venous thrombosis; Arthroplasty, replacement, knee; Postoperative complications; Lower extremity; Neutrophil extracellular trap; C-reactive protein; Macrophage inflammatory protein 1 α

下肢深静脉血栓形成(DVT)是全膝关节置换术后的常见并发症之一,若无任何形式的预防措施,DVT的发生率高达50%~60%,可能诱发肺栓塞等,威胁病人生命安全,因此早期识别DVT的危险因素,并预测DVT发生风险意义重大。动物学研究表明,给予肽酰基精氨酸脱亚氨酶4破坏中性粒细胞外陷阱(NETs),可降低动脉损伤小鼠动脉内膜损伤的程度与急性血栓并发症的发生,提示NETs与急性血栓类疾病的发生有关^[1]。C反应蛋白(CRP)、巨噬细胞炎性蛋白1 α (MIP-1 α)是两种炎性蛋白^[2]。根据以往资料,低CRP与高CRP病人外周血脂蛋白相关凝血抑制物水平差异有统计学意义,提示CRP与凝血功能有关,而MIP-1 α 被证实与糖尿病微血管病变、血栓形成密切相关^[3-4]。但NETs、CRP、MIP-1 α 在全膝关节置换术后下肢DVT中的研究较少。基于此,本研究首次探讨NETs、CRP、MIP-1 α 对全膝关节置换术后下肢DVT预测价值,旨在为临床提供参

考依据,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取河南省洛阳正骨医院2018年1月至2019年6月全膝关节置换术病人110例,根据是否伴有DVT分为观察组36例(DVT病人)及对照组74例(无DVT病人)。所有病人术后均出现下肢疼痛、皮肤颜色异常等疑似DVT症状,DVT诊断标准参照中华医学会制定的《深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第二版)》^[5]。确诊后给予常规抗DVT治疗。入组者均对该研究知情,自愿签署知情同意书。该研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 纳入、排除标准 纳入标准:于该院行全膝关节置换术病人;观察组符合DVT诊断标准;围手术期无发热等感染迹象或感染疾病;无认知功能障碍;检测配合度良好;入组前3个月无急性脑梗死、心肌梗死。排除标准:合并白血病患者;长期应用免

疫调节剂及影响凝血功能药物者;有精神病史者;术后伤口有红肿或浅表感染者;凝血功能异常者。

1.3 标本采集与检测 (1)主要试剂、仪器:低温高速离心机、超净工作台(美国 Thermo);低速离心机(日本 KUBOTA);移液器(法国 Gilson);anti-MPO monoclonal capture antibody(美国 ABD Serotec);peroxidase substrate (ABTIS)、显色剂(TMB)、peroxidase-labeled anti-DNA monoclonal antibody(德国 Roche);CRP试剂盒(艾美捷科技有限公司);MIP-1 α 试剂盒(上海康朗生物科技有限公司)。

(2)两组术前 12 h 均给予低分子肝素(深圳赛保尔生物药业有限公司,国药准字 H20060190)100 U/kg,皮下注射,术后每日皮下注射 1 次,100 U/kg,共注射 3 次。术前、术后 1 d、术后 3 d 分别采集空腹肘部静脉血 5 mL,3 000 r/min,离心 15 min,上清置入 EP 管中,保存于 -80 °C。采用 MPO-DNA 复合物的捕获酶联免疫吸附法检测 NETs。96 孔板中,加入 75 μ g 浓度为 5 mg/L anti-MPO monoclonal capture antibody 于每孔,4 °C 冰箱中过夜。次日取出 96 孔板,弃去孔内液,加入 300 μ L 洗涤液,重复 3 次。加入 1% 牛血清白蛋白(BSA)125 μ L 于每孔进行封闭。弃去孔内液,加入 300 μ L 洗涤液,重复 3 次。每孔加入 20 μ L 血清与 80 μ L 含有 peroxidase-labeled anti-DNA monoclonal antibody 的反应缓冲液(稀释比为 1:25),室温下,300 r/min 摇 96 孔板 2 h。弃去孔内液,加入 300 μ L 洗涤液,重复 3 次。加入 100 μ L 显色剂,室温下避光反应 0.5 h,加入终止液,405 nm 波长位置记录吸光度。

(3)通过酶联免疫吸附法检测血清 CRP、MIP-1 α 水平。实验开始前,各试剂均应平衡至室温;试剂或样品配制时,均需充分混匀,并尽量避免起泡。分别设空白孔、标准孔、待测样品孔。空白孔加标准品&样品稀释液 100 μ L,余孔分别加标准品或待测样品 100 μ L。给酶标板覆膜,37 °C 孵育 90 min。弃去孔内液体,甩干,不用洗板,每孔中加入生物素化抗体工作液 100 μ L(在使用前 20 min 内配制),给酶标板加上覆膜,37 °C 温育 1 h。弃去液体,洗板 3 次,每次浸泡 30 s,大约 350 微升/孔,甩干并在吸水纸上轻拍将孔内液体拍干。每孔加酶结合物工作液(临用前 20 min 内配制,避光放置)100 μ L,加上覆膜,37 °C 温育 30 min。弃去孔内液体,甩干,洗板 5 次。每孔加显色剂(TMB)90 μ L,酶标板加上覆膜 37 °C 避光孵育 15 min。每孔加终止液 50 μ L,终止反应,此时蓝色立转黄色。立即用酶标仪在 450 nm 波长测量各孔的吸光度。分别以标准品浓度为横坐标,吸光度为纵坐标绘制标准曲线,根据样本吸

光度在曲线上计算出各指标浓度。

1.4 观察指标 (1)比较两组一般资料。(2)比较两组血清 NETs、CRP、MIP-1 α 水平。(3)分析全膝关节置换术后下肢 DVT 的危险因素。(4)分析血清 NETs、CRP、MIP-1 α 单独及联合预测下肢 DVT 的效能参数。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计学软件处理数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较行两独立样本 t 检验,计数资料用例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,采用 logistic 逐步回归法分析 DVT 发生的影响因素,受试者工作特征(ROC)曲线及曲线下面积(AUC)分析各指标预测 DVT 的价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料 两组年龄、体质质量指数(BMI)、合并内科疾病比例差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组全膝关节置换术病人一般资料比较

资料	对照组 ($n=74$)	观察组 ($n=36$)	$\chi^2(t)$ 值	P 值
年龄/例(%)			5.29	0.021
≤60岁	44(59.46)	13(36.11)		
>60岁	30(40.54)	23(63.89)		
性别/例(%)			0.04	0.843
男	50(67.57)	25(69.44)		
女	24(32.43)	11(30.56)		
手术时间/(min, $\bar{x} \pm s$)	120.75 \pm 20.41	126.14 \pm 22.28	(1.26)	0.210
术中失血量/(mL, $\bar{x} \pm s$)	246.20 \pm 82.05	239.77 \pm 78.36	(0.39)	0.696
术中输血/例(%)	3(17.57)	2(5.56)	0.00	>0.999
止血带应用时间/(min, $\bar{x} \pm s$)	63.34 \pm 8.53	65.11 \pm 10.19	(0.96)	0.341
合并内科疾病/例(%)	21(28.38)	23(63.89)	12.73	<0.001
体质质量指数/例(%)			8.24	0.004
≤24 kg/m ²	60(81.08)	19(52.78)		
>24 kg/m ²	14(18.92)	17(47.22)		

2.2 两组血清 NETs、CRP、MIP-1 α 水平 观察组术后 1 d、术后 3 d 血清 NETs、CRP、MIP-1 α 水平高于对照组($P < 0.05$),见表 2。

2.3 全膝关节置换术后下肢 DVT 的影响因素 以全膝关节置换术后是否有下肢 DVT 作为因变量(0=否,1=是),年龄(1=≤60 岁,2=>60 岁)、合并内科疾病(0=无,1=有)、BMI(1=≤24 kg/m²,2=>24 kg/m²)、术后 3 d 血清 NETs、CRP、MIP-1 α 水平作为自变量(多重共线性诊断结果提示术后 1 d、3 d 血清 NETs、CRP、MIP-1 α 水平可能存在多重共线性,同时术后

表2 两组全膝关节置换术病人血清 NETs、CRP、MIP-1 α 水平 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	NETs(吸光度)	CRP/(mg/L)	MIP-1 α /(ng/L)
对照组	74			
术前		0.19 \pm 0.06	10.58 \pm 2.69	10.90 \pm 2.81
术后1 d		0.38 \pm 0.13	25.28 \pm 8.42	26.63 \pm 8.84
术后3 d		0.37 \pm 0.13	13.16 \pm 4.37	15.22 \pm 5.10
观察组	36			
术前		0.20 \pm 0.08	10.26 \pm 2.34	11.34 \pm 3.15
术后1 d		0.52 \pm 0.16	35.27 \pm 11.74	38.09 \pm 12.68
术后3 d		0.26 \pm 0.08	19.64 \pm 6.55	21.07 \pm 7.02
组间 <i>t</i> , <i>P</i> 值				
术前		0.73, 0.465	0.61, 0.543	0.74, 0.461
术后1 d		4.91, <0.001	5.11, <0.001	5.51, <0.001
术后3 d		5.47, <0.001	6.16, <0.001	4.97, <0.001

注: NETs 为中性粒细胞胞外陷阱, CRP 为 C 反应蛋白, MIP-1 α 为巨噬细胞炎性蛋白 1 α 。

1d 由于创伤、疼痛产生的应激反应可能会对各指标变化造成较大影响, 故将术后 1 d 血清 NETs、CRP、MIP-1 α 水平予以剔除, 进行 logistic 逐步回归分析, 结果显示, 年龄、合并内科疾病、BMI、术后 3 d 血清 NETs、CRP、MIP-1 α 水平是全膝关节置换术后下肢 DVT 的独立影响因素 ($P < 0.05$), 见表 3。

表3 全膝关节置换术后下肢深静脉血栓形成(DVT)的影响因素

变量	β 值	标准误	Wald χ^2 值	<i>P</i> 值	OR 95%CI
年龄	0.913	0.332	7.563	0.013	2.492(1.300, 4.776)
合并内科疾病	0.636	0.268	5.632	0.034	1.889(1.117, 3.194)
BMI	1.267	0.404	9.835	0.002	3.499(1.608, 7.837)
术后 3 d NETs	1.469	0.406	13.092	<0.001	4.344(1.961, 9.629)
术后 3 d CRP	1.694	0.509	11.076	<0.001	5.440(2.006, 14.756)
术后 3 d MIP-1 α	1.586	0.488	10.563	<0.001	4.884(1.877, 12.711)
常量	-6.489	1.753	13.702	<0.001	0.002

注: BMI 为体质量指数, NETs 为中性粒细胞胞外陷阱, CRP 为 C 反应蛋白, MIP-1 α 为巨噬细胞炎性蛋白 1 α 。

2.4 血清 NETs、CRP、MIP-1 α 单独及联合检测对下肢 DVT 的预测价值 术后 3 d 血清 CRP 预测下肢 DVT 的灵敏度最高, 而术后 3 d 联合检测预测下肢 DVT 的特异度、准确度、约登指数和 AUC 值最高, 见表 4。

3 讨论

全膝关节置换术后 DVT 发生率较高, 如何防治

表4 各指标单独及联合检测对全膝关节置换术病人术后下肢深静脉血栓形成(DVT)预测的效能参数

指标	临界值	约登指数	灵敏度	特异度	准确度	AUC 95%CI
NETs	0.33	0.465	0.722	0.743	0.736	0.768(0.678, 0.843)
CRP	14.95	0.414	0.833	0.581	0.664	0.773(0.684, 0.848)
MIP-1 α	18.57	0.397	0.667	0.730	0.709	0.737(0.645, 0.817)
联合检测		0.590	0.806	0.784	0.791	0.883(0.808, 0.937)

注: AUC 为曲线下面积, NETs 为中性粒细胞胞外陷阱, CRP 为 C 反应蛋白, MIP-1 α 为巨噬细胞炎性蛋白 1 α 。

DVT 成为临床研究的热点与难点。刘宏伟等^[6]报道指出, 高龄、患有糖尿病是 DVT 发生的相关危险因素。该研究显示, 除以上因素外, 血清 NETs、CRP、MIP-1 α 水平是全膝关节置换术后下肢 DVT 的重要影响因素, 与 DVT 发生密切相关, 可为临床针对性筛查 DVT 高危人群提供参考。

NETs 由活化的中性粒细胞释放及组蛋白、中性粒细胞胞内颗粒组成的细胞外小段 DNA 结构, 具有抗微生物特性, 在结扎小鼠下腔静脉血栓小鼠模型外周循环中的表达高于正常小鼠^[7-8]。而预先通过脱氧核糖核酸酶降解 DNA 成分去除 NETs 后, 小鼠静脉血栓形成明显改善^[9]。该研究显示, DVT 病人术后 1 d、术后 3 d 血清 NETs 水平高于无 DVT 病人, 表明 NETs 与 DVT 发生有关, 调控 DVT 高风险人群 NETs 或从基因水平靶向 NETs 有助于预防 DVT 的发生。薛龙等^[10]研究发现, 术后 NETs 水平与全膝关节置换术后下肢 DVT 具有相关性, 支持该研究结论。NETs 在静脉内皮细胞表面大量聚集之后, 可启动与内皮细胞、血小板间的反应, 并结合 XII 因子和 VWF 等, 促进纤维蛋白形成、红细胞与血小板聚集, 加快血液凝固, 且 NETs 还能对静脉血栓形成提供纤维样骨架结构, 故可影响 DVT 的发生^[11-12], 可为临床预测 DVT 的发生提供量化参考。

CRP 系细胞膜糖蛋白, 主要由肝脏合成。郑春莲等^[13]报道显示, DVT 病人治疗前 CRP 较高, 而治疗后 CRP 降低, 并伴有病情的改善, 提示 CRP 与 DVT 有关。该研究显示, DVT 病人术后 1 d、术后 3 d 血清 CRP 水平高于无 DVT 病人, 表明 CRP 与 DVT 发生有关, 调控 CRP 或从基因水平靶向 CRP, 可能为 DVT 的防治提供了一个潜在新思路。佟冰渡等^[14]研究发现, DVT 病人自术后第 3 天开始, CRP 持续高于非 DVT 病人, 从侧面论证了该研究结论。CRP 可刺激诱导机体单核细胞分泌组织因子、炎症递质, 损伤血管内皮, 介导血小板凝聚, 并引起人体内皮细胞合成凝血因子, 启动凝血瀑布样反应, 从而影响 DVT 的发生^[15-16], 可为临床预测 DVT 发生选取合

适的指标提供参考。

MIP-1 α 主要由成纤维细胞、单核细胞等产生,参与炎症反应^[17-18]。注射MIP-1 α 抗体诱导MIP-1 α 的耗竭,可减小小鼠模型的血栓,提示MIP-1 α 可能与血栓形成有关^[19]。该研究显示,MIP-1 α 在DVT中表达高于无DVT病人,表明MIP-1 α 可影响DVT的发生,抑制MIP-1 α 表达有助于减少高风险人群DVT的发生。且术后3 d MIP-1 α 预测DVT发生的AUC达0.737,截断值>18.57 ng/L时,灵敏度为0.667,特异度为0.730,可为临床提供量化的参考信息。结合文献分析,MIP-1 α 可趋化单核细胞、T细胞、中性粒细胞向损伤部位迁移,诱发炎症反应与血小板在损伤部位的聚集,从而增加DVT发生风险。

现阶段全膝关节置换术后DVT的评估常采用超声检查、凝血功能检查等,但多在发生后方可明确,不利于DVT的预防。有研究报道,MIP-1 α 预测老年卧床静脉血栓栓塞症的AUC为0.739^[20],与该研究MIP-1 α 的AUC相似。且该研究还发现,NETs、CRP、MIP-1 α 能预测DVT的发生,且在术后3 d进行三者的联合预测具有更高的特异度、准确度、约登指数和AUC值,可防患于未然,尽早采取有针对性的预防措施,以减少或避免DVT的发生,为临床预防DVT提供客观数据与循证支持,而选择术后3 d各指标变化进行预测,也在一定程度降低了术后早期由于创伤引起的各指标应激性升高而导致的假阳性率升高的可能。但不足之处在于,纳入样本量较少,可能造成数据的偏倚,仍需后续增加病例数进行进一步地验证、完善。

综上所述,NETs、CRP、MIP-1 α 在全膝关节置换术后DVT病人中呈高表达,与DVT发生显著相关,并对DVT发生具有一定的预测价值,尤其是三者联合检测具有更高的预测效能。靶向NETs、CRP、MIP-1 α 可能为防治DVT提供了一个新思路。

参考文献

- [1] 刘青,叶鹏,FRANCK G,等. 肽酰基精氨酸脱亚氨酶4和中性粒细胞胞外诱捕网形成在实验性动脉粥样硬化和动脉损伤中的作用:浅表糜烂的影响[J]. 中华高血压杂志, 2018, 26(5):463.
- [2] RELSTER MM, HOLM A, PEDERSEN C. Plasma cytokines eotaxin, MIP-1 α , MCP-4, and vascular endothelial growth factor in acute lower respiratory tract infection [J]. *APMIS*, 2017, 125(2): 148-156.
- [3] KAN HW, HSIEH JH, CHIEN HF, et al. CD40-mediated HIF-1 α expression underlying microangiopathy in diabetic nerve pathology [J]. *Dis Model Mech*, 2018, 11(4): 033647. DOI: 10.1242/dmm.033647.
- [4] LIBERALE L, HOLY EW, AKHMEDOV A, et al. Interleukin-1 β mediates arterial thrombus formation via NET-associated tissue factor [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(12):2072.
- [5] 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(第二版) [J]. 中华普通外科杂志, 2012, 27(7): 605-607.
- [6] 刘宏伟,刘璐,李军,等. 创伤性截瘫患者康复早期下肢深静脉血栓形成特点及影响因素[J]. 中国康复理论与实践, 2018, 24(2):191-195.
- [7] BERTIN FR, RYS RN, MATHIEU C, et al. Natural killer cells induce neutrophil extracellular trap formation in venous thrombosis [J]. *J Thromb Haemost*, 2019, 17(2):403-414.
- [8] BOONE BA, MURTHY P, MILLER-OCUIN J, et al. Chloroquine reduces hypercoagulability in pancreatic cancer through inhibition of neutrophil extracellular traps [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1):678.
- [9] HEESTERMANS M, SALLOUM-ASFAR S, SALVATORI D, et al. Role of platelets, neutrophils, and factor XIII in spontaneous venous thrombosis in mice [J]. *Blood*, 2016, 127(21):2630-2637.
- [10] 薛龙,乔梁,陆万里,等. 全膝关节置换术后血清中性粒细胞胞外陷阱水平与深静脉血栓形成的相关性[J]. 中华骨科杂志, 2016, 36(7):422-428.
- [11] MENG H, YALAVARTHI S, KANTHI Y, et al. In vivo role of neutrophil extracellular traps in antiphospholipid antibody-mediated venous thrombosis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(3):655-667.
- [12] YAGO T, LIU Z, AHAMED J, et al. Cooperative PSGL-1 and CXCR2 signaling in neutrophils promotes deep vein thrombosis in mice [J]. *Blood*, 2018, 132(13):1426-1437.
- [13] 郑春莲,杨建科,童小东,等. 下肢深静脉血栓形成患者血清IL-6、D二聚体和C反应蛋白的表达特征及干预后的变化[J]. 血栓与止血学, 2018, 24(5):815-816, 820.
- [14] 佟冰渡,高娜,刘佳,等. 膝关节置换术患者C反应蛋白变化及对下肢深静脉血栓风险评估的影响[J]. 中华现代护理杂志, 2018, 24(29):3490-3494.
- [15] 王宝,孙媛,宋康,等. 应激性高血糖对颅脑损伤患者炎症状态和外周血乳酸、MMP-9水平以及28天死亡率的影响[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2019, 11(1):39-43.
- [16] 段圣杰,尚进林,琚小红,等. 急性脑梗死患者血清内皮素、IL-10及hs-CRP水平与神经功能缺损的相关性研究[J]. 中华生物医学工程杂志, 2018, 24(2):116-120.
- [17] BAKKE SS, AUNE MH, NIYONZIMA N, et al. Cyclodextrin reduces cholesterol crystal-induced inflammation by modulating complement activation [J]. *J Immunol*, 2017, 199(8):2910-2920.
- [18] THOMAS AM, GEROGIANNI A, MCADAM MB, et al. Complement component c5 and tlr molecule cd14 mediate heme-induced thromboinflammation in human blood [J]. *J Immunol*, 2019, 203(6):1571-1578.
- [19] LAURANCE S, BERTIN FR, EBRAHIMIAN T, et al. Gas6 promotes inflammatory (ccr2hi ccr1lo) monocyte recruitment in venous thrombosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(7):1315-1322.
- [20] 田丁元,党连生. MIP-1 α 、DFR对老年卧床静脉血栓栓塞症的预测价值[J]. 天津医药, 2019, 47(9):966-970.

(收稿日期:2020-03-04,修回日期:2020-06-15)