

- arctic population[J]. Cephalalgia, 2011, 31(9):992-998.
- [15] Friedman DI, Dye TD. Migraine and the environment[J]. Headache, 2009, 49(6):941-952.
- [16] Shuster LT, Faubion SS, Sood R, et al. Hormonal manipulation strategies in the management of menstrual migraine and other hormonally related headaches[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2011, 11(2):131-138.
- [17] MacGregor EA, Hackshaw A. Prevalence of migraine on each day of the natural menstrual cycle[J]. Neurology, 2004, 63:351-353.
- [18] Paul TG, Davies C, Panayiotopoulos P. Migraine triggered seizures and epilepsy triggered headache and migraine attacks; a need for reassessment[J]. Headache Pain, 2011, 12:287-288.
- [19] Brennan KC. Reduced threshold for cortical spreading depression in female mice[J]. Ann Neurol, 2007, 61(6):603-606.
- [20] Kruuse C, Thomsen LL, Birk S, et al. Migraine can be induced by sildenafil without changes in middle cerebral artery diameter[J]. Brain, 2003, 126:241-245.
- [21] Neut D, Fily A, Cuvellier JC, et al. The prevalence of triggers in paediatric migraine: a questionnaire study in 102 children and adolescents[J]. Headache Pain, 2012, 13(1):61-65.
- [22] Andress-Rothrock D, King W, Rothrock J. An analysis of migraine triggers in a clinic-based population[J]. Headache, 2010, 50(8):1366-1370.
- [23] Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack[J]. Cephalalgia, 2007, 27(5):394-402.
- [24] Zivadinov R, Willheim K, Sepic-Grahovac D. Migraine and tension-type headache in Croatia: a population-based survey of precipitating factors[J]. Cephalalgia, 2003, 23(5):336-343.
- [25] Martin PR, MacLeod C. Behavioral management of headache triggers: avoidance of triggers is an inadequate strategy[J]. Clin Psychol Rev, 2009, 29(6):483-487.

(收稿日期:2012-02-04 修回日期:2012-02-23)

• 综 述 •

静脉血栓栓塞生物标志物的研究进展

李 炯¹综述, 唐 博²审校

(1. 重庆市渝北区人民医院胸心血管外科 401120; 2. 重庆医科大学附属第二医院血管外科 400010)

关键词: 静脉血栓栓塞; 生物标志物; D-二聚体; 炎性细胞因子; 凝血因子Ⅷ; 凝血酶; P-选择素

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.22.042

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)22-2326-03

静脉血栓栓塞(VTE)是临床常见的血管疾病,由于其有较高的发病率、复发率和致死率,已经成为一个重要的公共健康问题。约 1/3 的首发深静脉血栓(DVT)和肺栓塞(PE)的患者可以在 10 年内出现复发^[1]。VTE 生物标志物的发现有助于早期鉴别高危或低危的初发和复发患者,并采取相应的临床诊断和治疗评价。本综述着重探讨一些与 VTE 有关的生物标志物,包括已明确的 D-二聚体、凝血因子Ⅷ,以及新近发现的 P-选择素、内源性凝血酶和有争议的其他相关炎性因子。

1 D-二聚体

D-二聚体是一种交联纤维蛋白降解产物,是凝血酶合成的纤维蛋白凝块被纤溶酶降解后立即形成的,能全面反映血液凝固及纤维蛋白溶解活性。只要机体血管内有新鲜血栓形成或纤维蛋白溶解过程,D-二聚体含量就会升高。因此,检测 D-二聚体可以作为诊断 VTE 的一种常用方法,同时也是可疑 VTE 诊断性治疗的可靠评价指标。在初筛可疑 DVT 或 PE 的各项指标中,D-二聚体是公认的最佳生物指标。若 D-二聚体指标检测为阴性,即可安全地排除 DVT 及 PE,可靠性达 95%。若结合使用不同类型商用的 D-二聚体检测试剂,其阴性预测值几乎为 100%。然而,由于其缺乏特异性,D-二聚体测定必须结合其他综合手段(如临床评价和影像学检查)来确诊 VTE。

D-二聚体含量升高也可暗示机体存在高凝状态。Doukettis 等^[2]进行的一项病例对照研究结果表明,474 例患者初发 DVT 后 6 月内其体内 D-二聚体含量超过正常对照组 70%,血

栓形成风险增加 2.2 倍。Cushman 等^[3]开展的以人群为基础的队列研究结果提示,D-二聚体检测可作为预测将来发生 VTE 的一个独立危险因素。同时,Verhovsek 等^[4]进行的前瞻性队列研究表明,D-二聚体还可以作为终止口服抗凝治疗的患者预测 VTE 复发的一个合适随访指标。Cosmi 等^[5]测定了无诱因发生 VTE 的患者停用口服抗凝药物后 1 个月时体内 D-二聚体的含量,结果显示含量在正常水平(≤ 500 ng/mL)的受试者,VTE 复发的可能性非常低。同样,Eichinger 等^[6]报道首次发生无明显诱因的和体内 D-二聚体水平低于 250 ng/mL 的 VTE 患者,停止口服抗凝药 3 周后,VTE 的复发率极低,2 年后 VTE 的复发率仅为 3.7%,相对而言,体内 D-二聚体水平较高的患者复发率为 11.5%。Soto 等^[7]研究也证明 D-二聚体水平越高,VTE 的复发风险也就越大,尤其是在如 Leiden 因子或凝血酶原因子变异的先天性血栓形成倾向患者中,其 VTE 复发率为对照组的 8.3 倍。Palareti^[8]进行的一项无诱因 VTE 患者口服维生素 K 拮抗剂治疗的前瞻性干预研究中,停止抗凝治疗后 1 个月检测这些患者体内 D-二聚体含量,发现结果正常的患者不需要重新开始抗凝治疗,而结果偏高的患者需要重新开始抗凝治疗或者继续停止服药。在平均 1.4 年的随访期中,作者发现中断抗凝治疗 1 个月, D-二聚体较高的患者 VTE 的复发率也明显增加,但这种风险可以通过重新开始抗凝治疗降低。从研究数据发现,在决定抗凝治疗持续时间上 D-二聚体可能是一个比较可靠的指标,对高水平 D-二聚体的

患者来说长期抗凝治疗是有益的^[8]。

因此,D-二聚体含量的测定对诊断疑似 VTE 病例已成为常规的参考指标,而且还能反映血液的高凝状态,并能用于指导预防 VTE 复发口服抗凝药物治疗的持续时间。

2 可溶性 P-选择素

P-选择素是细胞黏附分子选择素家族成员之一,其主要存在于血小板的 α 颗粒和内皮细胞的 Weibel-Palade 小体。在血小板和内皮细胞激活之后,P-选择素移位到细胞表面,其中一部分以可溶解形式释放到血浆中。P-选择素通过和自身受体——P-选择素糖蛋白配体 1(PSGL-1)结合定位于白细胞。大量研究表明 P-选择素在血液凝固和血栓形成中起重要作用。P-选择素受体 PSGL-1 也表达于血小板,并可介导血小板与血管内皮间的相互作用,促进纤维蛋白形成及血栓形成。此外,P-选择素及其受体间的相互作用还可通过一系列机制诱导促凝状态,这些机制包括激活白细胞中促凝微粒的生成,上调单核细胞组织因子的表达,诱导磷脂酰丝氨酸的裸化和增加单核细胞中表层依赖凝血酶的生成等^[9]。

新近的研究表明 P-选择素对预测血栓形成具有重要的临床意义,可溶性 P-选择素(sP-selectin)含量升高可作为预测 VTE 的一个独立危险因素。Ramacciotti 等^[10]观察发现 sP-selectin 含量在急性 VTE 时是升高的。Rectenwald 等^[11]的研究报告表明急性 DVT 患者的 sP-selectin 水平明显高于对照组,sP-selectin 的测定值可用于证实 DVT 的存在,其敏感性、特异性和安全性和 D-二聚体一致。因而,sP-selectin 可作为一种评估疑似 VTE 患者的新的生物标志物。

Blann 等^[12]进行的血栓形成倾向研究中,随访了 89 例发生 DVT 患者至少 6 个月的 sP-selectin 血清含量,结果显示这些患者的血清 sP-selectin 含量明显高于正常人群。Ay 等^[13]研究也提示癌症患者血清 sP-selectin 含量和发生 VTE 风险密切相关。根据这项研究,与无 VTE 的癌症患者相比,伴有 VTE 的癌症患者 sP-selectin 含量更高。

大量的基础和临床研究证据表明 sP-selectin 是一个具有明显促凝特性的生物标志物,它能够反映受试者血栓栓塞的状态。但是,通过检测 sP-selectin 含量来评估 VTE 风险的临床可行性需要更多的标准化和干预性试验来加以完善。

3 炎症细胞因子

既往大量的研究已经证实动脉粥样硬化,动脉血栓形成与炎症之间有明显的联系。动脉血栓形成与 VTE 是否有相同的危险因素还需要更多的实验加以证实^[14]。高龄、肥胖、妊娠、恶性肿瘤以及手术都是 VTE 的常见危险因素,同时在这些状态下体内炎症因子的含量也明显升高,例如 C-反应蛋白(CRP)、白介素(IL)1、6、8、10、12 和肿瘤坏死因子(TNF),其中 CRP 含量升高更加显著。CRP 能诱导单核细胞合成组织因子,导致外源性凝血途径的激活从而促使静脉血栓形成。Fox 等^[15]评估了 CRP 含量在 VTE 诊断中的敏感性和特异性,结果显示其敏感性为 77%,特异性为 66%。因此,CRP 测定对 VTE 诊断的预测价值并不优于 D-二聚体。一些病例对照研究进一步探讨了 CRP 水平与 VTE 之间的相互关系。Kanz 等^[16]研究发现,CRP、IL-6 等炎症细胞因子水平与 VTE 总是呈正相关。但在这项研究中,所得数据没有用体质量指数加以校正。在后续更多的实验研究中,校正体质量指数后的数据显示,VTE 和 CRP、IL-6 以及 CRP、IL-6 的基因多态性没有

显著的统计学意义。在 2 个大型的前瞻性研究中也并没有找到这些危险因素增加诱发 VTE 的证据。因此,炎症细胞因子含量升高并不能作为诱发 VTE 的独立危险因素。

4 凝血因子Ⅷ

凝血因子是一组参与凝血过程的血浆因子。关于各种凝血因子可能诱发 VTE 的风险已经有大量的研究。有学者^[17-18]研究结果均显示,Ⅷ因子含量的升高是原发性 VTE 的一个危险因素。Guzmán 和 Salazar^[19]研究表明,Ⅷ因子含量的升高也是 VTE 复发的危险因素,但其风险的增加不是线性关系,仅在Ⅷ因子水平超过正常大约 230%~250%时呈线性,他报道抗凝治疗结束后 2 年内 VTE 再发风险接近 30%。同样地,Cosmi 等^[20]研究报道在中断抗凝治疗后,Ⅷ因子是复发性 VTE 的一个独立危险因素。

目前认为Ⅷ因子的含量是由基因决定的,其中一个主要的决定因素是 A、B、O 血型系统,非 O 型血个体比 O 型血个体的Ⅷ因子含量高。Vormittag 等^[21]对低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 基因的多态性进行了研究,其结果显示此基因不仅与Ⅷ因子含量相关,还与 VTE 诱发风险有关,且并不随血型和血管性血友病因子含量而变化。

大量的实验结果表明Ⅷ因子可以成为一种原发性和复发性 VTE 诱发的风险预测指标。然而,由于缺乏适当的干预试验来指导抗凝治疗的持续时间,因此,Ⅷ因子对 VTE 诊断和治疗的关键性作用仍然受到广泛质疑。

5 凝血酶

凝血酶是一种由凝血酶前体形成的蛋白质水解酶,它能催化纤维蛋白原变成纤维蛋白而促使血液凝固,是凝血过程中的关键酶。凝血酶的生成能够在血浆中通过荧光显色被测量出来,并能在 TG 曲线上标示,进而推测出各种其他参数。

Van Veen 等^[22]报道具有 VTE 危险因素的一类患者,包括如凝血因子Ⅷ、IX、XI 含量升高的患者,蛋白 C 和 S 缺乏的患者,X 因子 R506Q 突变的患者,口服避孕药的女性以及正在进行激素替代治疗的患者,其凝血酶生成均明显升高。在 Ay 等^[23]进行的对癌症患者 2 年随访 VTE 发生情况的研究结果显示,测量凝血酶生成有助于评价癌症患者发生 VTE 的风险。Sonnevli 等^[24]研究也发现,凝血酶生成与 VTE 的复发密切相关。

Hron 等^[25]研究了 VTE 复发和凝血酶生成峰值的关系,结果显示凝血酶生成峰值低于 300 nM 的患者相对于那些凝血酶生成峰值高于 400 nM 的患者具有更低的复发风险。因此,凝血酶含量的测定,对预测 VTE 的复发和指导抗凝的时间具有潜在的临床应用价值。但这还需要更多的临床实验来加以验证。

综上所述,虽然多种生物标志物具有潜在的预测原发性或复发性 VTE 发生的能力,但目前的研究结果却不令人满意,只有 D-二聚体广泛地应用于临床,因此,还需要更多的相关研究来评估其他生物标志物在 VTE 中的临床应用价值,使其发挥诊断 VTE 和指导抗凝治疗疗程的作用。

参考文献:

- [1] Schulman S, Lindmarker P, Holmstrom M, et al. Post-thrombotic syndrome, recurrence, and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with

- warfarin for 6 weeks or 6 months[J]. *Thromb Haemost*, 2006, 4(4): 734-742.
- [2] Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, et al. Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women: patient level meta-analysis[J]. *BMJ*, 2011, 342: 611.
- [3] Cushman M, Douketis J, Tosetto A, et al. Patient-level meta-analysis: effect of measurement timing, threshold, and patient age on ability of D-dimer testing to assess recurrence risk after unprovoked venous thromboembolism [J]. *Ann Intern Med*, 2010, 153(8): 523-531.
- [4] Verhovsek M, Douketis JD, Yi Q, et al. D-dimer to predict recurrent disease after stopping anticoagulant therapy for unprovoked venous thromboembolism [J]. *Ann Intern Med*, 2008, 149(7): 481-490.
- [5] Cosmi B, Legnani C, Cini M, et al. D-dimer and residual vein obstruction as risk factors for recurrence during and after anticoagulation withdrawal in patients with a first episode of provoked deep-vein thrombosis [J]. *Thromb Haemost*, 2011, 105(5): 837-845.
- [6] Eichinger S, Heinze G, Jandek LM, et al. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism; the vienna prediction model [J]. *Circulation*, 2010, 121(14): 1630-1636.
- [7] Soto MJ, Grau E, Gadelha T, et al. Clinical significance of a negative D-dimer level in patients with confirmed venous thromboembolism. findings from the RIETE registry [J]. *J Thromb Haemost*, 2011, 9(2): 407-410.
- [8] Palareti G. Bleeding with anticoagulant treatments [J]. *Hamostaseologie*, 2011, 31(4): 237-242.
- [9] del Conde I, Nabi F, Tonda R, et al. Effect of P-selectin on phosphatidylserine exposure and surface-dependent thrombin generation on monocytes [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(5): 1065-1070.
- [10] Ramacciotti E, Blackburn S, Hawley AE, et al. Evaluation of soluble P-selectin as a marker for the diagnosis of deep venous thrombosis [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2011, 17(4): 425-431.
- [11] Rectenwald JE, Myers DD, Hawley AE, et al. D-dimer, P-selectin, and microparticles; novel markers to predict deep venous thrombosis. a pilot study [J]. *Thromb Haemost*, 2005, 94(6): 1312-1317.
- [12] Blann AD, Marwah SS, Cogley AJ, et al. Increased levels of soluble P-selectin correlate with iron overload in sickle cell disease [J]. *Br J Biomed Sci*, 2007, 64(3): 124-126.
- [13] Ay C, Simanek R, Vormittag R, et al. High plasma levels of soluble P-selectin are predictive of venous thromboembolism in cancer patients; results from the vienna cancer and thrombosis study (CATS) [J]. *Blood*, 2008, 112(7): 2703-2708.
- [14] Prandoni P. Links between arterial and venous disease [J]. *J Inter Med*, 2007, 262: 341-350.
- [15] Fox EA, Kahn SR. The relationship between inflammation and venous thrombosis. A systematic review of clinical studies [J]. *Thromb Haemost*, 2005, 94(2): 362-365.
- [16] Kanz R, Vukovich T, Vormittag R, et al. Thrombosis risk and survival in cancer patients with elevated C-reactive protein [J]. *J Thromb Haemost*, 2011, 9(1): 57-63.
- [17] Giraldo EA, Petrinjac-Nenadic R. The "cord sign" in cerebral venous thrombosis associated with high plasma levels of factor VIII [J]. *Neurocrit Care*, 2011, 15(1): 186-189.
- [18] Ota S, Yamada N, Ogihara Y, et al. High plasma level of factor VIII: an important risk factor for venous thromboembolism [J]. *Circ J*, 2011, 75(6): 1472-1475.
- [19] Guzmán N, Salazar LA. Frequency of prothrombotic risk factors in patients with deep venous thrombosis and controls; their implications for thrombophilia screening in Chilean subjects [J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2010, 14(5): 599-602.
- [20] Cosmi B, Legnani C, Cini M, et al. D-dimer and factor VIII are independent risk factors for recurrence after anticoagulation withdrawal for a first idiopathic deep vein thrombosis [J]. *Thromb Res*, 2008, 122(5): 610-617.
- [21] Vormittag R, Bencur P, Ay C, et al. Low-density lipoprotein receptor-related protein 1 polymorphism 663 C>T affects clotting factor VIII activity and increases the risk of venous thromboemboli [J]. *J Thromb Haemost*, 2007, 5(3): 497-502.
- [22] van Veen JJ, Gatt A, Makris M. Thrombin generation testing in routine clinical practice; are we there yet? [J]. *Br J Haematol*, 2008, 142(6): 889-903.
- [23] Ay C, Dunkler D, Simanek R, et al. Prediction of venous thromboembolism in patients with cancer by measuring thrombin generation; results from the vienna cancer and thrombosis study [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(15): 2099-2103.
- [24] Sonnevli K, Tchaikovski SN, Holmström M, et al. Thrombin generation and activated protein C resistance in the absence of factor V Leiden correlates with the risk of recurrent venous thromboembolism in women aged 18-65 years [J]. *Thromb Haemost*, 2011, 106(5): 901-907.
- [25] Hron G, Kollars M, Binder BR, et al. Identification of patients at low risk for recurrent venous thromboembolism by measuring thrombin generation [J]. *JAMA*, 2006, 296(4): 397-402.