

外周血细胞在深静脉血栓形成中的作用研究进展

安震¹, 亓雪², 张军³, 张玥^{1*}

¹山东中医药大学附属医院周围血管病科, 山东济南 250014; ²山东中医药大学第二附属医院周围血管病科, 山东济南 250001; ³山东中医药大学第一临床医学院, 山东济南 250014

[中图分类号] R654.4 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.1166.2025.0120

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 安震, 亓雪, 张军, 等. 外周血细胞在深静脉血栓形成中的作用研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(6): 771-777.

[收稿日期] 2024-08-06 [录用日期] 2024-09-08 [上线日期] 2025-01-20

[摘要] 深静脉血栓形成(DVT)因其高发病率、高病死率已经成为威胁人类生命健康的重要疾病之一。目前公认的血栓形成的三大危险因素为血流滞缓、血管壁损伤和高凝状态,但其具体的细胞机制尚不完全清楚。近年来,随着对DVT发病机制研究的深入,越来越多的证据表明外周血中不同细胞的功能异常是其发病机制不可或缺的一部分。本文综述了外周血中中性粒细胞、单核细胞、淋巴细胞、血小板、红细胞对DVT发生发展的影响,并探讨了这些影响的潜在机制,以期对DVT的防治提供新的非抗凝靶点。

[关键词] 外周血细胞; 中性粒细胞; 单核细胞; 淋巴细胞; 深静脉血栓形成

Research progress on the role of peripheral blood cells in deep vein thrombosis

An Zhen¹, Qi Xue², Zhang Jun³, Zhang Yue^{1*}

¹Department of Peripheral Vascular Diseases, the Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong 250014, China

²Department of Peripheral Vascular Diseases, the Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong 250001, China

³The First Clinical School of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong 250014, China

*Corresponding author, E-mail: zhangyue771@163.com

This work was supported by the Shandong Province Medical and Health Science and Technology Project (202304111444)

[Abstract] Deep venous thrombosis (DVT) has become one of the important diseases threatening human life and health due to its high incidence and mortality rates. The three generally recognized major risk factors for thrombosis are blood flow stasis, vascular wall injury, and hypercoagulability. However, the specific cellular mechanisms remain incompletely understood. In recent years, with the in-depth study of the pathogenesis of DVT, accumulating evidence has demonstrated that dysfunctional peripheral blood cells play an indispensable role in its pathogenesis. This review summarizes the impacts of neutrophils, monocytes, lymphocytes, platelets, and red blood cells in peripheral blood on the occurrence and development of DVT, and explores the potential mechanisms of these impacts, aiming to provide new non-anticoagulation targets for the prevention and treatment of DVT.

[Key words] peripheral blood cells; neutrophils; monocytes; lymphocytes; deep venous thrombosis

深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)是指血液在深静脉内发生异常凝结,从而引起静脉阻塞、血液回流障碍的一种疾病^[1]。随着年龄的增长, DVT的发病率逐渐增高, 60岁以上人群的发病率高达1%, 已经成为仅次于冠心病和卒中的第3位

常见的心血管类疾病^[2]。DVT急性期容易并发肺栓塞(pulmonary embolism, PE), 严重者可导致猝死, 已成为住院患者死亡的重要原因之一。据报道, 约30%的近端DVT可发展为PE^[3]。此外, 20%~50%的DVT患者后期可出现血栓形成后综合征, 主要表现

[基金项目] 山东省医药卫生科技项目(202304111444)

[作者简介] 安震, 硕士研究生, 主治医师, 主要从事中西医结合治疗周围血管疾病方面的研究

[通信作者] 张玥, E-mail: zhangyue771@163.com

为患肢长期肿胀、沉重、乏力、静脉性跛行，甚至发展为慢性溃疡，严重影响患者的肢体功能和生存质量^[4]。

160多年前，Virchow首次提出血栓形成的三大危险因素，即血流滞缓、血管壁损伤和高凝状态^[5]；然而，在当时具体的细胞机制尚不清楚。最新的研究结果表明，DVT始于一系列事件，包括内皮激活、血小板和白细胞的募集，以及组织因子(tissue factor, TF)的表达等，这些事件可进一步激活凝血系统以捕获更多的血细胞，从而加速血栓的形成^[5-6]。因此，血液中的细胞成分在DVT中发挥着重要作用。本文综述外周血细胞中的中性粒细胞、单核细胞、淋巴细胞、血小板和红细胞在DVT中的作用及其靶向防治DVT的潜力，以期为临床治疗DVT提供更多靶点。

1 白细胞在DVT中的作用

白细胞是机体发挥免疫、防御作用的主要的细胞亚群，根据其形态、功能和来源部位的不同可分为粒细胞、单核细胞和淋巴细胞3大类，其中粒细胞又可根据胞质中颗粒染色表现的不同分为中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞。近年来关于白细胞亚群与DVT关系的研究主要集中在中性粒细胞、单核细胞和淋巴细胞3个细胞亚群。

1.1 中性粒细胞 中性粒细胞是最丰富的白细胞亚群，构成了人体对抗病原体的第一道防线。当病原体侵入机体时，中性粒细胞可释放中性粒细胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)；作为一种细胞外结构，NETs可限制病原体的传播并将其杀灭。但当NETs过度产生时可能会成为自身抗原和损伤相关分子模式的来源，直接损伤组织，使补体活性增强，炎症反应加重，从而加快DVT的进展^[7-8]。近年来在患者和动物模型的静脉血栓中发现NETs的证据越来越多，NETs对DVT形成的影响也越来越受到关注^[9-10]。

NETs是由无细胞DNA(cell-free deoxyribonucleic acid, cfDNA)和组蛋白组成的网状复合物，嵌入了许多颗粒蛋白，如中性粒细胞弹性蛋白酶、髓过氧化物酶、组织蛋白酶G和其他活性物质^[11-12]。NETs促进DVT发生的机制之一是形成支架来捕获血小板、红细胞和其他物质，如纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)和TF等^[13]，这种支架不仅是DVT形成的结构基础，而且可提高纤维蛋白支架在血栓中的稳定性^[14]。研究表明，中性粒细胞分泌的肽基精氨酸脱氨酶4可促进纤维蛋白原的瓜氨酸化，导致纤维蛋白的纤维变薄，孔隙率降低，网络密度增高^[15]。此外，在纤维蛋白中添加组蛋白DNA复合物可使纤维变厚，

同时提高其稳定性和韧性^[16]。Locke和Longstaff^[17]发现，在凝血因子FⅧ的催化下，组蛋白共价结合到纤维蛋白中，可增强纤维蛋白的抗溶解能力。此外，NETs还可直接与某些凝血因子结合引发凝血反应，促进DVT的发生。NETs带负电荷的表面可触发FⅧ的激活，进而通过与纤维蛋白直接作用促进DVT的发生^[18]。

NETs支架上的成分本身也会影响血栓的形成。Brill等^[19]发现，早期输注小牛胸腺组蛋白的未分级混合物可提高小鼠血浆血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)水平并促进DVT的发生。NETs中的组蛋白H₃可通过促进血小板依赖性细胞外囊泡的释放促进血小板活化和凝血酶生成，并促进小鼠DVT的发生^[20]。组蛋白H₃和H₄对内皮细胞和平滑肌细胞具有高度的细胞毒性，可通过Toll样受体(Toll-like receptors, TLR)2和TLR4诱导血小板聚集，并可通过减少血栓调节蛋白依赖性蛋白C的活化来增加血浆凝血酶的产生^[21]。同时，组蛋白还可诱导血管内皮细胞及巨噬细胞中TF的表达和激活，从而启动凝血过程。Zhang等^[22]发现，组蛋白可诱导巨噬细胞的裂解和磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS)的暴露，进而激活TF，触发凝血级联反应。

1.2 单核细胞 与中性粒细胞一样，单核细胞也是DVT开始时募集到血管壁的较丰富的白细胞亚群。一项回顾性研究发现，单核细胞计数增高与老年髌部骨折患者DVT的发生风险独立相关^[23]。单核细胞可通过多种途径促进DVT的发生，其中最明确的作用是通过呈递TF来启动凝血过程^[24]。在DVT形成的早期，以中性粒细胞的募集和浸润为主，其次是单核细胞。中性粒细胞中炎症小体激活能诱导单核细胞释放TF^[25]。TF是启动外源性凝血途径的起始因子，在机体凝血过程中发挥核心作用。TF是一种跨膜糖蛋白，具有高促凝活性，在生理情况下主要位于内皮下的血管壁细胞中，不与血液直接接触；当血管壁损伤后或在炎症刺激下，单核细胞上的TF表达上调，并以高亲和力与血液中的凝血因子Ⅶ结合，从而激活凝血级联反应，促进DVT的发生^[26]。

除在DVT的启动中发挥作用外，单核细胞也是参与血栓溶解最重要的白细胞。随着病程的延长，单核细胞逐渐替代中性粒细胞在血栓组织中占据主导地位。单核细胞最初出现在血栓边缘，随着血栓的溶解，其在血栓组织中的分布逐渐变得均匀^[25]。动物实验发现，与腹腔注射磷酸盐缓冲盐水相比，腹腔注射单核细胞趋化蛋白-1能使DVT大鼠血栓显著减少，下腔静脉再通率升高7倍以上^[27]。单核细胞可通过多种途径参与静脉血栓的溶解。首先，单

核细胞作为血液中体积最大的白细胞,能够直接吞噬静脉血栓中的红细胞、血小板、基质碎片和其他细胞残留物。其次,单核细胞能表达纤溶酶和胶原分解酶,以分解血栓中的纤维蛋白和胶原^[28]。单核细胞浸润血栓组织并衍化为巨噬细胞时会分泌尿激酶型纤溶酶原激活物(urokinase-type plasminogen activator, u-PA)以分解纤维蛋白^[29]。同时,单核细胞可通过白细胞介素(interleukin, IL)-6信号转导途径上调基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)-9的表达,进而促进静脉血栓中胶原的溶解^[30]。

单核细胞来源的巨噬细胞表型的变化可能是决定其在血栓形成和溶解平衡中作用的关键因素。单核细胞浸润血栓组织时会衍化为巨噬细胞。巨噬细胞在响应血栓组织中细胞因子的刺激时会发生极化,表现出不同的形态和功能特征,即促炎M1型巨噬细胞和抗炎M2型巨噬细胞。其中M1型巨噬细胞主要通过分泌肿瘤坏死因子- α 、IL-6、IL-12、IL-1 β 等促炎细胞因子加重炎症反应,促进血栓形成;M2型巨噬细胞主要通过分泌精氨酸酶1、甘露糖受体及抑炎因子IL-10、IL-12等减轻炎症反应,促进血栓溶解和组织修复^[31]。在DVT过程中,两种类型的巨噬细胞经历交替的转化,其比例可随疾病的进展而不断变化。在血栓形成早期,M1型巨噬细胞占主导地位,以促进血栓形成作用为主;随着血栓的成熟,M2巨噬细胞逐渐占据主导地位,可加速血栓的溶解。

1.3 淋巴细胞 淋巴细胞是白细胞中体积最小的亚群,由淋巴器官产生,是机体免疫应答的重要组成部分。根据发生来源、形态和功能的不同,淋巴细胞可分为T淋巴细胞、B淋巴细胞和自然杀伤(natural killer, NK)细胞3种^[32]。

NK细胞是关键的效应淋巴细胞,具有先天免疫与适应性免疫的特性。Bertin等^[33]采用下腔静脉限流的方式诱导小鼠DVT,结果发现,NK细胞耗竭组小鼠下腔静脉内的血栓较对照组明显变小,提示NK细胞在DVT的形成过程中发挥了重要作用。该研究进一步发现,NK细胞可通过产生 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)诱导NETs的形成,进而促进DVT的发生。此外,有学者发现,NK细胞亚群比例失调可能是DVT的发病原因之一,如Alhabibi等^[34]发现,与健康对照组相比,DVT患者的CD56^{dim}/CD16⁺ NK细胞比例明显降低,CD56⁺/CD16⁺ NK细胞比例明显增高,其具体机制尚不完全清楚。

作为适应性免疫系统的重要组成部分,T淋巴细胞与DVT的形成和溶解关系密切。有研究发现,静脉壁局部的无菌性炎症可导致CD4⁺和CD8⁺记忆T细胞以非抗原依赖的方式被激活,在DVT诱导过程

中迅速浸润血栓组织和静脉壁,并原位产生IFN- γ ,进而通过募集单核细胞、中性粒细胞等促进DVT的形成,并在血栓溶解过程中始终停留在病变局部,使DVT的消退延迟^[35]。与此相反,Mukhopadhyay等^[36]发现,CD4⁺和CD8⁺ T细胞耗竭可通过减少巨噬细胞数量,降低u-PA的表达和MMP-9的活性,使小鼠静脉血栓的消退延迟。Shahneh等^[37]通过动物实验也得出了相同的结论:调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)耗竭后,小鼠静脉血栓的溶解明显延迟,并伴随着u-PA减少、纤溶酶原激活物抑制剂-1 mRNA的表达增加和血栓内胶原沉积减少;人为增加Tregs数量后,血栓溶解明显加速。进一步研究发现,Tregs可通过基质细胞蛋白SPARC控制单核细胞的募集、分化和MMP的活性,从而影响DVT的溶解^[37]。因此,T细胞在DVT中的作用较为复杂,不同的T细胞亚群可能在DVT的形成和消退过程中发挥着不同的作用。

B细胞也是适应性免疫的重要组成部分,主要参与体液免疫,近年来也有学者对其在DVT中的作用进行了研究。如Hasselwander等^[38]发现,与野生型小鼠相比,B细胞缺陷型小鼠在造模后48 h下腔静脉血栓形成明显增强,同时伴随着中性粒细胞数量增加和纤维蛋白原浓度增高。另一项研究发现,在未暴露于任何已知风险因素的小鼠中,B细胞的缺乏可导致明显的血管内皮功能障碍,且与循环血液中中性粒细胞数量增加有关^[39]。因此,B细胞可参与DVT的形成过程。B细胞缺乏可通过增加中性粒细胞数量来诱导血管内皮功能障碍、增高纤维蛋白原的浓度,从而间接促进DVT的形成。

2 血小板在DVT中的作用

血小板是从骨髓成熟的巨核细胞分裂出来并释放到血液中的无核小细胞,主要参与机体的止血和凝血过程。血小板表面含有多种糖蛋白受体(如GP II b/III a、GP I b/IX)和非糖蛋白受体(如ADP、血栓素A₂受体)。此外,血小板内还散在着 α 颗粒(含有P-选择素、vWF等)和致密颗粒(含有ATP、ADP、血清素等)。血小板通过其表面受体黏附在血管内皮上并释放其颗粒内容物,引起血小板聚集,参与机体的止、凝血过程^[40]。多年来,血小板一直是临床治疗动脉血栓性疾病的主要临床靶点,而其在静脉血栓中的作用常常被忽视。事实上,病理学研究证实,血小板是静脉血栓组织中除纤维蛋白和红细胞以外的最重要的细胞成分^[41-42]。Gonzalez等^[43]对髋部骨折的患者进行研究发现,与血小板正常者相比,术前血小板增多的患者发生DVT的概率明显增高。此外,Xiong等^[44]发现,血小板计数和血小板压积增

高,平均血小板体积、血小板分布宽度和血小板大细胞比例降低是老年全关节置换患者术前发生DVT的独立危险因素。Mathews等^[45]通过动物实验发现,血小板计数较高的小鼠在DVT过程中具有更高的血栓负荷。由此可见,血小板与DVT的关系密切,但其机制尚不完全清楚。

近年来,血小板在DVT中的作用得到了进一步研究。血小板可与静脉壁相互作用,促进DVT的发生,而血小板与vWF的相互作用对DVT的形成也至关重要。血流限制、缺氧、静脉内皮炎症等均可导致vWF的局部表达增加。在循环中,vWF除了作为凝血因子Ⅷ的载体蛋白发挥作用外,其A1结构域还可与血小板受体糖蛋白GPⅠb相互作用,从而诱导血小板的黏附^[46]。在基于下腔静脉狭窄的静脉血栓形成小鼠模型中,诱导野生型小鼠下腔静脉狭窄6h后,在狭窄远端处可观察到血小板积聚,48h内所有的野生型小鼠均发生DVT;相比之下,在vWF^{-/-}小鼠的下腔静脉中只观察到少数单个血小板,且vWF^{-/-}小鼠均未发生DVT,提示vWF诱导的血小板黏附和聚集对DVT的发生至关重要^[47]。近年来的研究表明,高水平的平足蛋白(podoplanin, PDPN)可激活血小板,与DVT的发生有关^[48-49]。PDPN是一种表达于血管壁的高度保守的黏蛋白型跨膜蛋白,在缺氧过程中其表达明显上调^[50]。C型凝集素样受体2(C-type lectin-like receptor 2, CLEC-2)是在血小板表面表达的一种蛋白质受体,PDPN为该受体唯一已知的内源性配体^[51]。在下腔静脉狭窄模型中,血小板特异性CLEC-2耗竭的小鼠发生DVT的概率明显降低,而将野生型血小板输注到CLEC-2敲除小鼠可使其DVT的发生率明显增高;进一步研究发现,CLEC-2缺乏与下腔静脉狭窄6h后静脉壁血小板积聚减少有关^[52]。体外研究发现,表达高水平PDPN的人恶性细胞株在体外可通过CLEC-2触发血小板活化;而该研究的体内研究表明,在静脉血栓形成的2个小鼠模型中注射PDPN可激活血小板,增加血小板计数,促进血栓的形成^[50]。上述研究结果表明,PDPN与CLEC-2结合可促进血小板活化,在DVT的形成中发挥重要作用。

此外,血小板在DVT形成过程中可充当免疫细胞介质的作用。动物实验发现,血小板耗竭在小鼠下腔静脉狭窄模型中具有保护作用,重要的是血小板耗竭伴随着白细胞数量的减少,提示在DVT形成过程中,血小板对白细胞的募集具有重要作用^[53]。血小板活化后,暴露在血小板表面的P-选择素与内皮细胞或免疫细胞上的P-选择素糖蛋白配体-1结合,从而使血小板能够与内皮细胞结合,募集循环中的中性粒细胞、单核细胞和淋巴细胞,并在损伤部位

启动炎症反应^[54]。此外,活化的血小板还可通过从颗粒中释放可溶性介质(包括趋化因子、血清素、高迁移率组蛋白B1等)来促进中性粒细胞的募集和活化^[55]。研究发现,血小板源性转化生长因子-β₁缺乏可抑制DVT小鼠血栓中中性粒细胞和单核细胞的募集和积聚^[56]。Zhou等^[57]在DVT患者血涂片中检出血小板-中性粒细胞聚集体(platelet-neutrophil aggregates, PNAs),且DVT患者的PNAs水平明显高于健康对照组。PNAs的形成可导致血小板和中性粒细胞相互激活以及细胞因子的释放,并促进这些细胞在炎症部位的聚集,促进DVT的发生。Li等^[58]发现,血小板因子4在DVT患者的血浆样本中明显上调,且可通过介导中性粒细胞产生NETs,从而促进DVT的发生。此外,还有研究发现,血小板来源的微囊泡、血小板衍生微粒等也与DVT的发生密切相关^[59-60]。

3 红细胞在DVT中的作用

红细胞是血液中数量最多的一类细胞,主要负责运送氧。传统观点认为,在DVT过程中,红细胞总是被动地包埋在纤维蛋白网络中,与DVT的发生并无直接关系。近年来越来越多的证据表明,红细胞也参与了DVT发生的病理过程。Febra等^[61]发现,红细胞分布宽度增加与急性期DVT明显相关。骨科手术患者输注红细胞是术后发生DVT的独立危险因素^[62]。红细胞压积(hematocrit, Hct)水平与老年髌骨骨折患者术前DVT的发生相关^[63]。此外,红细胞形状和功能的改变也与DVT的发生有关,如镰状细胞病是脊柱手术患者发生DVT的危险因素^[64]。上述研究均提示红细胞与DVT的关系密切,可能是DVT潜在的治疗靶点。

近年来研究发现,红细胞可能通过影响血液黏度、促进凝血酶生成、与血小板相互作用等多种途径参与DVT的发生。如血液黏度主要取决于血液中红细胞的数量和体积,因此,红细胞数量增加、Hct水平升高等均可导致血液黏度增加^[65]。根据Poiseuille定律,血液黏度的增加可增高血管壁的流动阻力和剪切应力,而这可能会激活内皮细胞,导致黏附受体表达,以及白细胞、血小板的募集,这是DVT启动的关键步骤^[66]。此外,血液黏度可通过增高血管壁的剪切应力,诱导一氧化氮的生成,从而促进血管扩张和血流速度的降低甚至停滞,这也是DVT的主要触发因素之一^[66]。

红细胞除了影响血液黏度之外,还可促进凝血酶的生成,这可能与红细胞衍生的细胞外微泡及红细胞表面的PS的异常暴露有关。细胞外微泡是红细胞在衰老过程中脱落到血浆中的膜性细胞外结构,

可作为细胞间通信的信使^[67]。有研究发现,细胞外微泡可通过激活FⅩII和前激肽释放酶2个独立的途径导致FⅩ激活,进而促进凝血酶的产生^[68]。一项对输血相关血栓并发症的研究发现,细胞外微泡的含量越高,其促凝活性越强^[67]。PS是一种氨基磷脂,能够包裹并保护细胞,同时可促进细胞之间的交流。PS在衰老红细胞的识别中可发挥重要作用,是一种“吃我”信号^[69]。正常生理情况下,PS通常位于红细胞磷脂双层的内层,在剪切应力增高等病理条件下,会激活位于红细胞膜上的Piezo1离子通道蛋白,导致细胞内钙离子水平升高^[70]。细胞内钙离子水平升高可增强膜磷脂转运酶的活性,使红细胞外膜上PS的外化增加;PS外化增加可提供更多的促凝位点,并促进凝血酶的产生^[71]。一般情况下,虽然仅0.5%~0.6%的红细胞群体表达PS,但在病理条件下,红细胞对凝血酶生成的贡献度可高达40%^[68]。

此外,红细胞可通过与血小板相互作用促进DVT的发生。红细胞可将循环中的血小板边缘化,使近壁血小板浓度增加3~5倍,这增加了血小板与内皮相互作用的可能性,有利于血小板在病变局部的黏附和聚集^[72]。此外,从溶血或受损红细胞中释放的血红蛋白及ADP可明显增强血小板的活化和聚集^[69]。

4 总结与展望

外周血细胞与DVT的发生发展关系密切。中性粒细胞主要通过释放NETs促进DVT的发生,因此,抑制NETs的产生可能为DVT的治疗提供新的思路。单核细胞在DVT的形成和溶解过程中均发挥重要作用,因此,调节单核细胞向促进血栓溶解表型的转化可能为DVT的治疗提供一种新的策略。淋巴细胞与DVT的关系较为复杂,其具体机制尚待进一步研究。血小板主要通过与静脉壁中细胞因子相互作用以及充当免疫介质的作用参与DVT的发生。但抗血小板药物在DVT中的临床应用仍存在争议,应进行大规模临床研究以验证其防治DVT的有效性。红细胞主要通过数量和压积的变化、PS的异常暴露,以及与血小板的相互作用等方式参与DVT的病理过程。因此,减少红细胞PS的异常暴露,开发红细胞与血小板相互作用的拮抗剂等可能是防治DVT的有效手段。

目前,抗凝仍然是治疗DVT的主要手段^[73],但抗凝治疗有出血的风险。同时,合并出血性疾病的DVT患者存在抗凝禁忌证,而且即使是规范抗凝后,仍有部分患者出现血栓的蔓延和复发。外周血细胞参与了DVT从形成到消退的各个阶段,为DVT的治疗提供了多个新的非抗凝靶点。因此,开发针对外

周血细胞治疗靶点的药物可作为DVT抗凝治疗的有效补充,具有广阔的临床应用前景。

【参考文献】

- [1] 陈玉萍,文映红,祁云.利伐沙班抗凝治疗对人工膝关节置换术后下肢深静脉血栓形成的影响[J].解放军医学杂志,2024,49(11):1302-1310.
- [2] Duffett L. Deep venous thrombosis[J]. Ann Intern Med, 2022, 175(9): ITC129-ITC144.
- [3] Ghorbani A, Greathouse J, Bakhshaei S, et al. Persistent peril: recurrent deep vein thrombosis and pulmonary embolism in a patient with protein S deficiency despite optimal anticoagulation therapies[J]. Cureus, 2024, 16(5): e60517.
- [4] Sun XX, Ling H, Zhang L, et al. Development and validation of a risk prediction model and prediction tools for post-thrombotic syndrome in patients with lower limb deep vein thrombosis[J]. Int J Med Inform, 2024, 187: 105468.
- [5] Borgel D, Bianchini E, Lasne D, et al. Inflammation in deep vein thrombosis: a therapeutic target? [J]. Hematology, 2019, 24(1): 742-750.
- [6] Campos J, Brill A. The role of bone marrow-derived cells in venous thromboembolism[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2020, 128: 105850.
- [7] Masucci MT, Minopoli M, Del Vecchio S, et al. The emerging role of neutrophil extracellular traps (NETs) in tumor progression and metastasis[J]. Front Immunol, 2020, 11: 1749.
- [8] Hidalgo A, Libby P, Soehnlein O, et al. Neutrophil extracellular traps: from physiology to pathology[J]. Cardiovasc Res, 2022, 118(13): 2737-2753.
- [9] Chen JW, Hsu CC, Su CC, et al. Transient bacteremia promotes catheter-related central venous thrombosis through neutrophil extracellular traps[J]. Thromb Haemost, 2022, 122(7): 1198-1208.
- [10] Campos J, Ponomaryov T, de Prendergast A, et al. Neutrophil extracellular traps and inflammasomes cooperatively promote venous thrombosis in mice[J]. Blood Adv, 2021, 5(9): 2319-2324.
- [11] Varjú I, Kolev K. Networks that stop the flow: a fresh look at fibrin and neutrophil extracellular traps[J]. Thromb Res, 2019, 182: 1-11.
- [12] Klopff J, Brostjan C, Eilenberg W, et al. Neutrophil extracellular traps and their implications in cardiovascular and inflammatory disease [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(2): 559.
- [13] Laridan E, Martinod K, de Meyer SF. Neutrophil extracellular traps in arterial and venous thrombosis[J]. Semin Thromb Hemost, 2019, 45(1): 86-93.
- [14] Li W, Wang Z, Su C, et al. The effect of neutrophil extracellular traps in venous thrombosis[J]. Thromb J, 2023, 21(1): 67.
- [15] Varjú I, Tóth E, Farkas ÁZ, et al. Citrullinated fibrinogen forms densely packed clots with decreased permeability[J]. J Thromb Haemost, 2022, 20(12): 2862-2872.
- [16] Komorowicz E, Farkas VJ, Szabó L, et al. DNA and histones impair the mechanical stability and lytic susceptibility of fibrin formed by staphylocoagulase[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1233128.
- [17] Locke M, Longstaff C. Extracellular histones inhibit fibrinolysis through noncovalent and covalent interactions with fibrin[J]. Thromb Haemost, 2021, 121(4): 464-476.
- [18] Englert H, Rangaswamy C, Deppermann C, et al. Defective NET clearance contributes to sustained FXII activation in COVID-19-associated pulmonary thrombo-inflammation[J]. EBioMedicine,

- 2021, 67: 103382.
- [19] Brill A, Fuchs TA, Savchenko AS, *et al.* Neutrophil extracellular traps promote deep vein thrombosis in mice[J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10(1): 136-144.
- [20] Eustes AS, Ahmed A, Swamy J, *et al.* Extracellular histones: a unifying mechanism driving platelet-dependent extracellular vesicle release and thrombus formation in COVID-19[J]. *J Thromb Haemost*, 2024, 22(9): 2514-2530.
- [21] Yao M, Ma J, Wu D, *et al.* Neutrophil extracellular traps mediate deep vein thrombosis: from mechanism to therapy[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1198952.
- [22] Zhang Y, Wu C, Li L, *et al.* Extracellular histones trigger disseminated intravascular coagulation by lytic cell death[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(12): 6800.
- [23] Wang Z, Zhou Q, Liu H, *et al.* Association between monocyte count and preoperative deep venous thrombosis in older patients with hip fracture: a retrospective study[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2022, 28: 10760296221100806.
- [24] Colling ME, Tourdot BE, Kanthi Y. Inflammation, infection and venous thromboembolism[J]. *Circ Res*, 2021, 128(12): 2017-2036.
- [25] Lu MJ, Zhang JQ, Nie ZY, *et al.* Monocyte/macrophage-mediated venous thrombus resolution[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1429523.
- [26] Eslamifar Z, Behzadifard M, Soleimani M, *et al.* Coagulation abnormalities in SARS-CoV-2 infection: overexpression tissue factor [J]. *Thromb J*, 2020, 18(1): 38.
- [27] Ali T, Humphries J, Burmand K, *et al.* Monocyte recruitment in venous thrombus resolution[J]. *J Vasc Surg*, 2006, 43(3): 601-608.
- [28] Henke PK, Nicklas JM, Obi A. Immune cell-mediated venous thrombus resolution[J]. *Res Pract Thromb Haemost*, 2023, 7(8): 102268.
- [29] Mukhopadhyay S, Johnson TA, Duru N, *et al.* Fibrinolysis and inflammation in venous Thrombus resolution[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1348.
- [30] Obi AT, Sharma SB, Elflin MA, *et al.* Experimental venous thrombus resolution is driven by IL-6 mediated monocyte actions [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 3253.
- [31] Luo M, Zhao F, Cheng H, *et al.* Macrophage polarization: an important role in inflammatory diseases[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1352946.
- [32] Ning Z, Liu Y, Guo D, *et al.* Natural killer cells in the central nervous system[J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 341.
- [33] 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.
- [34] Alhabibi AM, Wahab MA, Sakr AK, *et al.* The diagnostic utility of natural killer cell subsets in deep vein thrombosis[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2023, 19: 779-787.
- [35] Luther N, Shahneh F, Brähler M, *et al.* Innate effector-memory T-cell activation regulates post-thrombotic vein wall inflammation and thrombus resolution[J]. *Circ Res*, 2016, 119(12): 1286-1295.
- [36] Mukhopadhyay S, Gabre J, Chabasse C, *et al.* Depletion of CD4 and CD8 positive T cells impairs venous Thrombus resolution in mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5): E1650.
- [37] Shahneh F, Grill A, Klein M, *et al.* Specialized regulatory T cells control venous blood clot resolution through SPARC[J]. *Blood*, 2021, 137(11): 1517-1526.
- [38] Hasselwander S, Xia N, Mimmler M, *et al.* B lymphocyte-deficiency in mice promotes venous thrombosis[J]. *Heliyon*, 2022, 8(11): e11740.
- [39] Xia N, Hasselwander S, Reifenberg G, *et al.* B lymphocyte-deficiency in mice causes vascular dysfunction by inducing neutrophilia[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(11): 1686.
- [40] Navarrete S, Solar C, Tapia R, *et al.* Pathophysiology of deep vein thrombosis[J]. *Clin Exp Med*, 2023, 23(3): 645-654.
- [41] Yamashita A, Asada Y. Underlying mechanisms of thrombus formation/growth in atherothrombosis and deep vein thrombosis [J]. *Pathol Int*, 2023, 73(2): 65-80.
- [42] Silver MJ, Kawakami R, Jolly MA, *et al.* Histopathologic analysis of extracted thrombi from deep venous thrombosis and pulmonary embolism: Mechanisms and timing[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2021, 97(7): 1422-1429.
- [43] Gonzalez CA, van Rysselberghe NL, Maschhoff C, *et al.* Outcomes of patients with preoperative thrombocytosis after hip fracture surgery[J]. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev*, 2024, 8(4): e23.00159.
- [44] Xiong X, Li T, Yu S, *et al.* Association between platelet indices and preoperative deep vein thrombosis in elderly patients undergoing total joint arthroplasty: a retrospective study[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2023, 29: 10760296221149699.
- [45] Mathews R, Setthavongsack N, Le-Cook A, *et al.* Role of platelet count in a murine stasis model of deep vein thrombosis[J]. *Platelets*, 2024, 35(1): 2290916.
- [46] Michels A, Lillcrap D, Jacob M. Role of von Willebrand factor in venous thromboembolic disease[J]. *JVS Vasc Sci*, 2021, 3: 17-29.
- [47] Brill A, Fuchs TA, Chauhan AK, *et al.* Von Willebrand factor-mediated platelet adhesion is critical for deep vein thrombosis in mouse models[J]. *Blood*, 2011, 117(4): 1400-1407.
- [48] Shirai T, Tsukiji N, Sasaki T, *et al.* Cancer-associated fibroblasts promote venous thrombosis through podoplanin/CLEC-2 interaction in podoplanin-negative lung cancer mouse model[J]. *J Thromb Haemost*, 2023, 21(11): 3153-3165.
- [49] Luo J, Zhou J, Luo JZ, *et al.* Inhibiting MMP13 attenuates deep vein thrombosis in a mouse model by reducing the expression of pdpn [J]. *Curr Med Sci*, 2024, 44(2): 369-379.
- [50] Wang X, Liu B, Xu MQ, *et al.* Blocking podoplanin inhibits platelet activation and decreases cancer-associated venous thrombosis[J]. *Thromb Res*, 2021, 200: 72-80.
- [51] Sun L, Wang Z, Liu ZY, *et al.* C-type lectin-like receptor 2: roles and drug target[J]. *Thromb J*, 2024, 22(1): 27.
- [52] Payne H, Ponomaryov T, Watson SP, *et al.* Mice with a deficiency in CLEC-2 are protected against deep vein thrombosis[J]. *Blood*, 2017, 129(14): 2013-2020.
- [53] 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]. *J Exp Med*, 2012, 209(4): 819-835.
- [54] Martinod K, Deppermann C. Immunothrombosis and thromboinflammation in host defense and disease[J]. *Platelets*, 2021, 32(3): 314-324.
- [55] Mereweather LJ, Constantinescu-Bercu A, Crawley JTB, *et al.* Platelet-neutrophil crosstalk in thrombosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1266.
- [56] Zhang S, Li Y, Zhang J, *et al.* Platelet-derived TGF- β_1 promotes deep vein thrombosis[J]. *Thromb Haemost*, 2024, 124(7): 641-648.
- [57] Zhou J, Xu E, Shao K, *et al.* Circulating platelet-neutrophil

- aggregates as risk factor for deep venous thrombosis[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2019, 57(5): 707-715.
- [58] Li W, Chi D, Ju S, *et al.* Platelet factor 4 promotes deep venous thrombosis by regulating the formation of neutrophil extracellular traps[J]. *Thromb Res*, 2024, 237: 52-63.
- [59] Snir O, Wilsgård L, Latysheva N, *et al.* Plasma levels of platelet-derived microvesicles are associated with risk of future venous thromboembolism[J]. *J Thromb Haemost*, 2022, 20(4): 899-908.
- [60] Signorelli SS, Oliveri Conti G, Fiore M, *et al.* Platelet-derived microparticles (MPs) and thrombin generation velocity in deep vein thrombosis (DVT): results of a case-control study[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2020, 16: 489-495.
- [61] Febra C, Spinu V, Ferreira F, *et al.* Predictive value for increased red blood cell distribution width in unprovoked acute venous thromboembolism at the emergency department[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2023, 29: 10760296231193397.
- [62] Sheth BK, Yakkanti R, Ravipati K, *et al.* Red blood cell transfusions and risk of postoperative venous thromboembolism[J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2022, 30(13): e919-e928.
- [63] Li DY, Lu DX, Yan T, *et al.* The association between the hematocrit at admission and preoperative deep venous thrombosis in hip fractures in older people: a retrospective analysis[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(1): 353.
- [64] Menon HJ, Khanna AP, Patel YB. Incidence of deep venous thrombosis and sickle cell disease in patients undergoing spinal surgery in south gujarat, India: a prospective observational study[J]. *Malays Orthop J*, 2022, 16(2): 63-69.
- [65] Grenier JMP, El Nemer W, de Grandis M. Red blood cell contribution to thrombosis in polycythemia vera and essential thrombocythemia[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(3): 1417.
- [66] Nader E, Skinner S, Romana M, *et al.* Blood rheology: key parameters, impact on blood flow, role in sickle cell disease and effects of exercise[J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 1329.
- [67] Hashemi Tayer A, Amirizadeh N, Ahmadinejad M, *et al.* Procoagulant activity of red blood cell-derived microvesicles during red cell storage[J]. *Transfus Med Hemother*, 2019, 46(4): 224-230.
- [68] Noubououssie DF, Henderson MW, Mooberry M, *et al.* Red blood cell microvesicles activate the contact system, leading to factor IX activation *via* 2 independent pathways[J]. *Blood*, 2020, 135(10): 755-765.
- [69] Wang P, Zheng L, Yan S, *et al.* Understanding the role of red blood cells in venous thromboembolism: a comprehensive review[J]. *Am J Med Sci*, 2024, 367(5): 296-303.
- [70] Ko Y, Kim EH, Kim D, *et al.* Butylparaben promotes phosphatidylserine exposure and procoagulant activity of human red blood cells *via* increase of intracellular calcium levels[J]. *Food Chem Toxicol*, 2023, 181: 114084.
- [71] Bian YY, Chung HY, Bae ON, *et al.* Titanium dioxide nanoparticles enhance thrombosis through triggering the phosphatidylserine exposure and procoagulant activation of red blood cells[J]. *Part Fibre Toxicol*, 2021, 18(1): 28.
- [72] Byrnes JR, Wolberg AS. Red blood cells in thrombosis[J]. *Blood*, 2017, 130(16): 1795-1799.
- [73] 王乐, 郭晓钟, 祁兴顺. 肝硬化门静脉血栓的临床评估与治疗: 当前观点[J]. *解放军医学杂志*, 2023, 48(1): 18-26.

(责任编辑: 张小利)

解放军医学杂志®