

# 肝硬化门静脉血栓的血清学标志物

朱秀丽 陈 思

**【摘要】** 门静脉血栓 (PVT) 是肝硬化常见的并发症, 严重者可导致死亡。PVT 发病隐匿, 需要结合病史和典型的影像学特征, 并且排除门静脉癌栓、非肝硬化合并 PVT 等, 才能准确诊断。血清学检查可应用于 PVT 的辅助诊断, 高敏感度的血清学标志物可以提高诊断效率, 有助于准确评估病情, 从而进行早期干预, 改善预后。该文就肝硬化合并 PVT 的血清学标志物的研究进展作一综述。

**【关键词】** 门静脉血栓; 肝硬化; 血清学

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-534X. 2022. 02. 001

门静脉血栓 (PVT) 是指发生于门静脉主干、门静脉左右分支、脾静脉或肠系膜上静脉的血栓, 急性 PVT 可能引起肠系膜缺血, 严重者可导致肠坏死, 慢性 PVT 可导致门静脉闭塞或门静脉海绵样变性。PVT 是肝硬化常见的并发症, 可影响肝硬化患者的预后, 升高患者的病死率<sup>[1]</sup>。肝硬化合并 PVT 患者缺乏典型的临床症状, 发病隐匿, 通常需结合慢性肝病史和典型的影像学特征进行诊断, 还需注意与门静脉癌栓、非肝硬化合并 PVT 等相鉴别。血清学检查可用于肝硬化合并 PVT 的辅助诊断, 部分指标对于肝硬化合并 PVT 有较高的诊断价值, 并且具有创伤小、费用低、可短期内多次检测等优势。本文就目前已报道的肝硬化合并 PVT 的血清学标志物作一综述。

## 1 D- 二聚体

D- 二聚体是一种由纤溶系统介导的交联纤维蛋白分解产物, 其表达水平随着纤维蛋白溶解而升高, 可作为内源性纤溶指标, PVT 患者的 D- 二聚体水平可以预测疾病的进展和预后<sup>[2]</sup>。梅勇等<sup>[3]</sup>的研究表明, PVT 组的 D- 二聚体表达水平高于非 PVT 组, 多因素分析结果显示 D- 二聚体是肝硬化合并 PVT 的危险因素; 此外, 该研究结果指出, D- 二聚体联合 P- 选择素诊断肝硬化合并 PVT 的敏感度和特异度均较高。王力等<sup>[4]</sup>的研究结果显示 D- 二聚体联合 P- 选择素诊断 PVT 的敏感度为 82.0%,

特异度为 97.6%。Deng 等<sup>[5]</sup>对 52 例因 HBV 相关肝硬化门静脉高压而接受手术治疗的患者进行了一项前瞻性研究, 观察围手术期 D- 二聚体水平的动态变化, 结果显示术后 PVT 组的 D- 二聚体水平显著高于非 PVT 组, 这提示术后动态监测 D- 二聚体水平有助于 PVT 的早期诊断。顿少志<sup>[6]</sup>的研究显示, 肝硬化合并 PVT 患者的血清 D- 二聚体水平较高, 经抗凝治疗后, D- 二聚体水平随着血栓消失而有一定程度降低, 这提示 D- 二聚体可用于评估 PVT 患者的病情及抗凝疗效。

## 2 P- 选择素

P- 选择素是选择素家族的重要黏附分子之一, 其是一种敏感的炎性反应和血小板活化标志物, 可以通过介导血小板、内皮细胞黏附, 以及与白细胞的相互作用, 参与炎性反应和血栓形成的过程。抑制 P- 选择素表达及其与配体的结合和相互作用, 可使病理状态下血栓局部的白细胞聚集减少、细胞因子及组织因子表达均下调、纤维蛋白生成减少, 从而抑制血栓形成<sup>[7-8]</sup>。Wei 等<sup>[9]</sup>的研究纳入了 144 例因肝硬化门静脉高压行脾切除术的患者, 分为 PVT 组和非 PVT 组, 结果表明 P- 选择素在预测术后发生 PVT 方面具有重要价值, 且术后第 1 天和第 3 天的 P- 选择素水平对于 PVT 的早期诊断价值较高。Fei 等<sup>[10]</sup>的研究纳入了 137 例肝硬化失代偿期患者, 比较 D- 二聚体、P- 选择素和血小板计数诊断 PVT 的价值, 结果显示 D- 二聚体的敏感度最高, P- 选择素的特异度最高。此外, 多项研究结果均表明 P- 选择素诊断肝硬化合并 PVT 具有较高价值, 并且 P 选择素与 D- 二聚体联合诊断的价值高于两者单独诊断<sup>[3-4,11]</sup>。

基金项目: 安徽省自然科学基金青年项目 (1308085QH146)

作者单位: 230001 安徽合肥, 中国科学技术大学附属第一医院 (安徽省立医院) 消化内科

### 3 基质金属蛋白酶-9

基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 在组织损伤、愈合和修复过程中发挥着重要作用, 可通过释放血管内皮生长因子 (VEGF) 参与血管生成, 研究表明其与深静脉血栓形成、动脉粥样硬化、胰腺癌、慢性阻塞性肺疾病等有关<sup>[12-15]</sup>。研究显示肝硬化失代偿期合并 PVT 患者的血清 MMP-9 表达水平较高, 在血栓消失后其水平降低, 且抗凝治疗前后的 MMP-9 水平差异有统计学意义, 这提示 MMP-9 可以作为 PVT 的标志物<sup>[6,16]</sup>。Li 等<sup>[17]</sup>研究了 MMP-9 在不同病情严重程度的慢性乙型肝炎患者中的表达及其与炎性反应的相关性, 结果显示 MMP-9 在不同的炎性反应等级 (包括 G0、G1、G2、G3 和 G4) 和不同纤维化阶段 (包括 S0、S1、S2、S3 和 S4) 的表达水平有差异, 但均高于健康体检者, 这提示 MMP-9 可能在肝脏的病理进程中发挥着重要作用, 且与炎性反应密切相关。因此, MMP-9 监测不仅适用于 PVT 患者, 而且应扩大监测对象范围, 如应用于慢性肝炎患者等。

### 4 血脂

脂蛋白 a 是由与载脂蛋白 a 共价连接的低密度脂蛋白颗粒组成的大分子, 其与纤溶酶原具有较强的结构同源性, 因此可能抑制纤维蛋白溶解, 脂蛋白 a 高表达可能会促进血栓形成<sup>[18-19]</sup>。多项研究表明, 脂蛋白 a 的表达水平与血栓形成有关<sup>[20-22]</sup>。Shi 等<sup>[23]</sup>的一项前瞻性研究纳入了 77 例因肝硬化门静脉高压行脾切除术的患者, 多因素分析结果显示术后第 3 天的血清脂蛋白 a 水平是 PVT 的独立危险因素, 其诊断 PVT 的敏感度为 87.0%, 特异度为 88.9%; 该研究结果提示肝硬化患者行脾切除术后第 3 天的血清脂蛋白 a 水平是 PVT 形成的有效预测因子。研究表明, 肝癌患者的脂蛋白 a 表达水平高于健康人群, 其中合并 PVT 的患者脂蛋白 a 水平高于非 PVT 患者, 这提示脂蛋白 a 可以作为肝癌患者是否合并 PVT 的预测因子<sup>[24]</sup>。

Habib 等<sup>[25]</sup>的研究表明高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 与肝功能密切相关。研究发现, 终末期肝病模型 (MELD) 联合 HDL-C 可以更好地判断肝硬化合并 PVT 患者 1 年内的预后<sup>[26-27]</sup>。一项回顾性研究纳入了 117 例肝硬化合并 PVT 患者, 结果发现 HDL-C 水平随肝功能恶化而显著降低, HDL-C 预测患者 1 年病死率的 ROC 曲线下面积为 0.744; 此外, 该研究通过多元逻辑回归模型发现

HDL-C 水平与患者病死率独立相关<sup>[28]</sup>。

### 5 VEGF

VEGF 是血管内皮细胞特异性的肝素结合生长因子, 可在体内诱导血管新生, 能够通过刺激内皮细胞促进血小板黏附和活化<sup>[29]</sup>。近年来, 关于 VEGF 与 PVT 关系的报道越来越多。刘军等<sup>[30]</sup>收集了 146 例肝硬化门静脉高压患者的血清及组织标本, 发现脾切除术后 PVT 组的血清和组织 VEGF 水平均高于非 PVT 组, 这提示 VEGF 可能参与了 PVT 的形成过程。姚运海等<sup>[31]</sup>通过回归分析发现血清 VEGF 水平是肝硬化合并 PVT 的独立危险因素。Kim 等<sup>[32]</sup>的研究表明, 肝癌合并 PVT 患者的血清 VEGF 水平显著高于非 PVT 者。

### 6 纤维蛋白原

纤维蛋白原 (FIB) 主要由肝脏合成, 是一种具有凝血功能的蛋白质, 对血栓性疾病的诊断及预后预测具有重要价值<sup>[33]</sup>。周磊<sup>[34]</sup>的研究显示 FIB 是肝硬化合并 PVT 的独立危险因素, FIB 水平升高会增高发生 PVT 的风险。但有学者得出不同的结论, 如解敬伟等<sup>[35]</sup>的研究显示, 肝硬化患者血浆 FIB 水平随肝功能恶化程度的加重而呈下降趋势, 相关性分析结果显示肝功能分级与 FIB 呈负相关, 且 PVT 的形成与 FIB 呈负相关; 此外, PVT 组血浆 FIB 水平明显低于非 PVT 组, D-二聚体与 FIB 联合检测诊断 PVT 的敏感度为 83.33%, 特异度为 78.82%, 均高于单项检测, 这与方翔等<sup>[36]</sup>的研究结论相符, 可能的原因是肝硬化失代偿期患者肝细胞受损严重甚至坏死, 导致 FIB 合成减少, 消耗增加。上述研究表明 FIB 可通过不同途径增高发生血栓的风险, FIB 高表达与血栓形成有关, 且部分 FIB 低表达的患者也可能患有严重的血栓栓塞性疾病, 目前相关致病机制尚未明确<sup>[37]</sup>。

### 7 白细胞

白细胞参与了外源性血栓的形成过程。研究表明白细胞增多可增高发生血栓的风险<sup>[38-39]</sup>。Reiter 等<sup>[40]</sup>研究显示, 发生深静脉血栓的患者白细胞水平明显升高, 可能原因是血栓形成及随后的静脉壁损伤会引发全身炎症反应综合征。多项研究表明, 肝硬化合并 PVT 组的白细胞计数高于非 PVT 组, 这提示外周血白细胞计数升高会增高肝硬化患者发生 PVT 的风险<sup>[34,36]</sup>。Lu 等<sup>[41]</sup>回顾性分析了 124 例行血运重建术的肝硬化患者, 发现术前白细胞计数较低、术前门静脉主干直径较大且无胃底静脉曲张

张的患者在围手术期发生 PVT 的风险较高。另有研究表明,脾切除术后短期内发生 PVT 的危险因素包括术前白细胞计数较低、术后血小板计数升高,以及凝血酶原时间 (PT) 延长,这可能是由于脾切除术后患者的血小板、红细胞和白细胞计数在短时间内迅速升高,血液处于高凝状态,从而增高了术后发生血栓的风险<sup>[42-43]</sup>。

## 8 凝血因子Ⅷ

凝血因子Ⅷ是由血管内皮细胞、肾小球内皮细胞及肝窦内皮细胞合成分泌的,在凝血酶的激活下可参与血栓的形成过程。研究显示,凝血因子Ⅷ高表达是发生深静脉血栓的危险因素,且与复发性深静脉血栓有关<sup>[44]</sup>。与健康受试者相比,肝硬化患者门脉循环中凝血因子Ⅷ的表达水平升高,可诱发高凝状态,增高发生 PVT 的风险<sup>[45-46]</sup>。Praktiknjo 等<sup>[47]</sup>检测了 20 例行经颈静脉肝内门体分流术的肝硬化患者的门静脉和体循环中凝血因子Ⅷ的表达水平,发现其高表达可能与 PVT 形成有关。

## 9 PT

PT 是指在缺乏血小板的血浆中加入过量的组织因子后,凝血酶原转化为凝血酶,导致血浆凝固所需的时间。PT 是反映外源性凝血系统功能的指标,也是临床上抗凝治疗的监测指标。传统观点认为肝硬化失代偿期患者凝血因子合成减少,PT 延长,机体处于低凝状态,不易发生血栓;但 Tripodi 等<sup>[48]</sup>的研究发现 PT 延长时,部分肝硬化患者处于高凝状态,发生静脉血栓的风险增高。因此,有学者认为肝硬化患者不是单纯处于低凝或高凝状态,而是在体内凝血因子减少的情况下,再次达到一个脆弱的平衡状态,一旦失去平衡,便可能发生血栓或出血<sup>[49]</sup>。研究表明,在脾切除术后患者中,PT 延长与 PVT 的发生有关<sup>[42]</sup>。一项大型队列研究表明,肝硬化患者 PT 延长会增高发生 PVT 的风险<sup>[50]</sup>。

研究表明,C 反应蛋白、IL 家族、TNF 等可能与 PVT 的发生有关<sup>[51-52]</sup>,但相关报道较少,且部分研究结果缺乏统计学意义,有待更多研究进一步探究。综上所述,通过检测肝硬化患者发生 PVT 的血清学标志物,可以更准确地评估病情及预后。期待今后多开展长期、多中心的研究,以筛选出更为精准的血清学标志物。

## 参 考 文 献

1 中华医学会消化病学分会肝胆疾病学组. 肝硬化门静脉血栓管理专家共识(2020年,上海)[J]. 中华消化杂志, 2020, 40(11): 721-

730.  
2 Malaguamera M, Latteri S, Bertino G, et al. D-dimer plasmatic levels as a marker for diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma patients with portal vein thrombosis[J]. Clin Exp Gastroenterol, 2018, 11: 373-380.  
3 梅勇, 周志林, 杨旭辉, 等. P-选择素和 D-二聚体对肝硬化门静脉血栓形成的早期预测作用研究[J]. 现代消化及介入诊疗, 2020, 25(9): 1231-1234.  
4 王力, 刘桂杰, 陈砚鑫, 等. P-选择素、D-二聚体早期诊断门静脉血栓形成的价值[J]. 中国现代普通外科进展, 2009, 12(11): 951-953.  
5 Deng MH, Liu B, Fang HP, et al. Predictive value of D-dimer for portal vein thrombosis after portal hypertension surgery in hepatitis B virus-related cirrhosis[J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(48): 6588-6592.  
6 顿少志. 肝硬化失代偿期门静脉血栓形成患者治疗前后血清 D-D 和 MMP-9 水平变化研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2014.  
7 赵亚鹏, 金佩佩, 周同, 等. P-选择素及其细胞黏附与血栓形成[J]. 细胞生物学杂志, 2007, 29(1): 22-26.  
8 董嘉尧, 罗美华, 周成宇, 等. P-选择素与深静脉血栓的相关性研究进展[J]. 海南医学, 2016, 27(8): 1285-1288.  
9 Wei Y, Chen X, Shen H, et al. P-selectin level at first and third day after portal hypertensive splenectomy for early prediction of portal vein thrombosis in patients with cirrhosis[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2018, 24(9 Suppl): 76S-83S.  
10 Fei Y, Zong GQ, Chen J, et al. Evaluation of the value of D-dimer, P-selectin, and platelet count for prediction of portal vein thrombosis after devascularization[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2016, 22(5): 471-475.  
11 魏锋, 王大禹, 魏云海, 等. P-选择素和 D-二聚体预测联合血常规对术后门静脉血栓的预防作用研究[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2017, 23(2): 125-128.  
12 丛金鹏, 郝文嘉, 于文成. MMP-9 与 TIMP-1 及其在慢性阻塞性肺疾病中的作用[J]. 青岛大学医学院学报, 2015, 51(2): 241-243, 246.  
13 周小涛. MMP-2、MMP-9 在大鼠深静脉血栓形成过程的表达及意义的实验研究[D]. 南昌: 南昌大学, 2016.  
14 李洋. NGAL 和 MMP-9/NGAL 与症状性颈动脉粥样硬化及其作为他汀类药物治疗作用的血清学标志物研究[D]. 青岛: 青岛大学, 2020.  
15 张小博, 李艳会, 李开良, 等. VEGF、MMP-2、MMP-9 在胰腺癌中的表达及临床意义[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(2): 327-329.  
16 张振, 张海涛, 张其坤, 等. 右旋糖酐联合低分子肝素钙预防门静脉高压症脾切除术后 PVT 及对 P-sel、MMP-9、D-D 三者的影响[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2019, 28(6): 668-672.  
17 Li Y, Liu H, Xu L. Expression of MMP-9 in different degrees of chronic hepatitis B and its correlation with inflammation[J]. Exp Ther Med, 2018, 16(5): 4136-4140.  
18 Berg K. A new serum type system in man-the LP system[J]. Acta Pathol Microbiol Scand, 1963, 59: 369-382.  
19 Boffa MB, Marcovina SM, Koschinsky ML. Lipoprotein(a) as a risk factor for atherosclerosis and thrombosis: mechanistic insights from animal models[J]. Clin Biochem, 2004, 37(5): 333-343.  
20 Palabrica TM, Liu AC, Aronovitz MJ, et al. Antifibrinolytic activity

- of apolipoprotein(a) in vivo: human apolipoprotein(a) transgenic mice are resistant to tissue plasminogen activator mediated thrombolysis[J]. *Nat Med*, 1995, 1(3): 256-259.
- 21 Danik JS, Buring JE, Chasman DI, et al. Lipoprotein(a), polymorphisms in the *LPA* gene, and incident venous thromboembolism among 21483 women[J]. *J Thromb Haemost*, 2013, 11(1): 205-208.
- 22 Szilágyi S, Péter A, Magyar MT, et al. Recurrent arterial thrombosis associated with the antithrombin basal variant and elevated lipoprotein(a) plasma level in an adolescent patient[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2012, 34(4): 276-279.
- 23 Shi Z, Zhang M, Dong X, et al. Serum lipoprotein(a) on postoperative day 3: a strong predictor of portal and/or splenic vein thrombosis in cirrhotic patients with splenectomy[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2020, 26: 1076029620912020.
- 24 Malaguarna G, Catania VE, Francaviglia A, et al. Lipoprotein(a) in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis[J]. *Aging Clin Exp Res*, 2017, 29(Suppl 1): 185-190.
- 25 Habib A, Mihas AA, Abou-Assi SG, et al. High-density lipoprotein cholesterol as an indicator of liver function and prognosis in noncholestatic cirrhotics[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2005, 3(3): 286-291.
- 26 罗永亮. MELD 评分联合血清高密度脂蛋白胆固醇水平评估肝硬化合并门静脉血栓患者预后的价值 [D]. 广州: 南方医科大学, 2020.
- 27 邢浩. 高密度脂蛋白胆固醇预测肝硬化门静脉血栓病人的预后的回顾性研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2020.
- 28 Gao B, Xiao J, Zhang M, et al. High-density lipoprotein cholesterol for the prediction of mortality in cirrhosis with portal vein thrombosis: a retrospective study[J]. *Lipids Health Dis*, 2019, 18(1): 79.
- 29 Carmeliet P. VEGF as a key mediator of angiogenesis in cancer[J]. *Oncology*, 2005, 69 Suppl 3: 4-10.
- 30 刘军, 胡洪生, 吴红伟, 等. VEGF 在门静脉高压患者术后门静脉系统血栓形成过程中的表达及意义 [J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2021, 28(1): 63-66.
- 31 姚运海, 罗艳, 朱京乐, 等. 肝硬化合并门静脉血栓患者外周血管内皮生长因子的检测及意义 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2020, 36(9): 1966-1969.
- 32 Kim SJ, Choi IK, Park KH, et al. Serum vascular endothelial growth factor per platelet count in hepatocellular carcinoma: correlations with clinical parameters and survival[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2004, 34(4): 184-190.
- 33 Cheng J, Fu Z, Zhu J, et al. The predictive value of plasminogen activator inhibitor-1, fibrinogen, and D-dimer for deep venous thrombosis following surgery for traumatic lower limb fracture[J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9(5): 3385-3392.
- 34 周磊. 肝硬化合并门静脉血栓形成的危险因素分析 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2014.
- 35 解敬伟, 田玉晶, 谢丽娟, 等. 肝硬化门静脉血栓患者血浆纤维蛋白原、D-二聚体水平及其对病情及预后的价值研究 [J]. *川北医学院学报*, 2020, 35(3): 424-427.
- 36 方翔, 李敏. 肝硬化门静脉血栓形成的危险因素分析 [J]. *安徽医学*, 2018, 39(5): 595-598.
- 37 de Moerloose P, Boehlen F, Neerman-Arbez M. Fibrinogen and the risk of thrombosis[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2010, 36(1): 7-17.
- 38 Tefferi A, Gangat N, Wolanskyj A. The interaction between leukocytosis and other risk factors for thrombosis in essential thrombocythemia[J]. *Blood*, 2007, 109(9): 4105.
- 39 Ohyashiki K, Kiguchi T, Ito Y, et al. Leukocytosis is linked to thrombosis at diagnosis, while JAK2 V617F mutation is associated with thrombosis during the course of essential thrombocythemia[J]. *Int J Hematol*, 2008, 87(4): 446-448.
- 40 Reiter M, Bucek RA, Koca N, et al. Deep vein thrombosis and systemic inflammatory response: a pilot trial[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2003, 115(3-4): 111-114.
- 41 Lu S, Hu G, Chen S, et al. Risk factors of portal vein thrombosis after devascularization treatment in patients with liver cirrhosis: a nested case-control study[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 9583706.
- 42 Li MX, Zhang XF, Liu ZW, et al. Risk factors and clinical characteristics of portal vein thrombosis after splenectomy in patients with liver cirrhosis[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2013, 12(5): 512-519.
- 43 Kinjo N, Kawanaka H, Akahoshi T, et al. Risk factors for portal venous thrombosis after splenectomy in patients with cirrhosis and portal hypertension[J]. *Br J Surg*, 2010, 97(6): 910-916.
- 44 Kraaijenhagen RA, in't Anker PS, Koopman MM, et al. High plasma concentration of factor VIII c is a major risk factor for venous thromboembolism[J]. *Thromb Haemost*, 2000, 83(1): 5-9.
- 45 Violi F, Ferro D, Basili S, et al. Ongoing prothrombotic state in the portal circulation of cirrhotic patients[J]. *Thromb Haemost*, 1997, 77(1): 44-47.
- 46 Delahousse B, Labat-Debelleix V, Decalonne L, et al. Comparative study of coagulation and thrombin generation in the portal and jugular plasma of patients with cirrhosis[J]. *Thromb Haemost*, 2010, 104(4): 741-749.
- 47 Praktiknjo M, Trebicka J, Carnevale R, et al. Von Willebrand and factor VIII portosystemic circulation gradient in cirrhosis: implications for portal vein thrombosis[J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2020, 11(2): e00123.
- 48 Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, et al. An imbalance of pro- vs anti-coagulation factors in plasma from patients with cirrhosis[J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(6): 2105-2111.
- 49 左怀文, 沙启梅, 孙姣, 等. 肝硬化食管静脉曲张患者门静脉血栓形成的危险因素分析 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(1): 63-67.
- 50 Nery F, Chevret S, Condat B, et al. Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1,243 patients with cirrhosis: results of a longitudinal study[J]. *Hepatology*, 2015, 61(2): 660-667.
- 51 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.
- 52 Reitsma PH, Rosendaal FR. Activation of innate immunity in patients with venous thrombosis: the Leiden Thrombophilia Study[J]. *J Thromb Haemost*, 2004, 2(4): 619-622.

(收稿日期: 2021-05-27)

(本文编辑: 周骏)