

• 临床研究 •

血清 PAI-1、sCD40L 与 ICU 患者下肢深静脉血栓形成的关系研究

刘尧, 朱冰楠

【摘要】目的 探讨血清纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)、可溶性细胞表面分化抗原 40 配体(sCD40L)与重症监护病房(ICU)患者下肢深静脉血栓形成(LEDVT)的关系。**方法** 回顾性分析 2022 年 1 月至 2023 年 10 月湖州市第一人民医院收治的 120 例 ICU 患者的临床资料, 患者治疗前完成血清 PAI-1 及 sCD40L 检查。依据住 ICU 期间 LEDVT 发生情况将患者分为发生组和未发生组, 分析血清 PAI-1、sCD40L 与患者并发 LEDVT 的关系。**结果** 并发 LEDVT 41 例, 发生率为 34.17%。发生组治疗前血清 PAI-1、sCD40L 水平平均高于未发生组, 年龄 ≥ 60 岁及肥胖占比高于未发生组(均 $P < 0.05$)。经多因素 Logistic 回归分析发现, 治疗前血清 PAI-1、sCD40L 过表达及肥胖是 ICU 患者并发 LEDVT 的危险因素(均 $P < 0.05$)。血清 PAI-1、sCD40L 对 ICU 患者 LEDVT 的发生存在正向交互作用, 二者均过表达时 LEDVT 发生风险是二者均低表达时的 10.857 倍。**结论** 血清 PAI-1、sCD40L 可能参与了 LEDVT 的发生, 二者同时过表达将增加 ICU 患者并发 LEDVT 风险。

【关键词】 重症; 深静脉血栓; 纤溶酶原激活物抑制剂-1; sCD40L

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.05.006

【中图分类号】 R654.3 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2024)05-0585-04

重症监护病房(intensive care unit, ICU)患者受长期制动、血管损伤和/或血液高凝状态等诸多因素影响, 下肢深静脉容易形成血栓, 即下肢深静脉血栓形成(lower extremities deep venous thrombosis, LEDVT)^[1]。患者一旦并发 LEDVT 可引起肺栓塞, 增加病死风险, 但受到治疗过程中机械通气、镇静镇痛等干扰, 并发 LEDVT 患者症状表现常不典型, 常规诊疗措施在早期筛选方面仍有不足^[2]。有研究指出, 深静脉血栓的发生机制主要与血管内皮、血小板功能及炎症反应有关^[3]。积极探寻相关生物学标志物与并发 LEDVT 的关系或有助于 LEDVT 的早期防治。血清纤溶酶原激活物抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)属于纤溶系统重要组成部分, 其血清水平异常会影响血管内皮功能状态, 与炎症因子及血栓状态有关^[4]。可溶性细胞表面分化抗原 40 配体(soluble cell surface differentiation antigen 40 ligand, sCD40L)是炎症反应及免疫调节的重要介质, 可导致血管内皮细胞促炎反应^[5]。本研究探讨血清 PAI-1、sCD40L 与 ICU 患者并发 LEDVT 的

关系, 以便在为临诊疗提供参考, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2022 年 1 月至 2023 年 10 月湖州市第一人民医院 ICU 收治的 120 例患者的临床资料, 其中男 67 例, 女 53 例; 年龄 48 ~ 75 岁, 平均(61.5 $\pm$ 4.5)岁; 原发疾病: 呼吸系统疾病 45 例, 脑血管疾病 44 例, 骨折 31 例。纳入标准: (1)存在短期可能直接威胁生命安全的疾病, 被送入 ICU 接受治疗; (2)年龄 ≥ 18 岁; (3)入 ICU 后完成双下肢超声及其他相关检查; (4)病例资料保存完整, 无缺失。排除标准: (1)住 ICU 期间因非下肢深静脉血栓导致肺栓塞的其他原因病死; (2)入院时已并发下肢深静脉血栓、血栓性静脉炎及局部肢体异常; (3)入院前长期服用抗凝、抗血小板及细胞毒性药物; (4)入院前合并血液系统疾病或凝血功能障碍; (5)妊娠期或哺乳期妇女; (6)转入 ICU 前长期卧床或入 ICU 后长期制动或昏迷。本研究获得湖州市第一人民医院医学科研与临床伦理委员会批准, 所有研究对象均法定代理人同意参加本研究并签署书面知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血清 PAI-1、sCD40L 检测 采集患者入院时

基金项目: 湖州市公益性应用研究项目(2022GYB39)

作者单位: 313000 浙江省湖州, 湖州市第一人民医院

通信作者: 刘尧, Email: ddhyc169@163.com

空腹外周静脉血 5 ml, 离心处理 (3 000 r/min, 离心 15 min, 离心半径 10.0 cm) 后, 取血清并采用酶联免疫吸附法检测血清 PAI-1、sCD40L 水平。试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司, 具体操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.2.2 并发 LEDVT 的判定 患者转入 ICU 后依据具体症状给予对症治疗, 对患者深静脉血栓发生风险进行评估, 并给予针对性的干预措施, 同时进行超声检查排除 LEDVT, 此后每隔 3 ~ 4 天行常规超声排查。一旦患者出现下肢肿胀、皮温升高等表现, 立即行彩色多普勒超声明确。当超声检查显示患者相应管腔增宽, 原本的无回声腔内出现强弱不等的实性回声; 探头加压且管腔不能完全被压扁; 完全阻塞时静脉内无血流信号, 部分阻塞时表现为充盈缺损^[6]。符合上述标准则诊断并发 LEDVT。根据是否发生 LEDVT 将患者分为发生组和未发生组, 对于合并 LEDVT 的患者, 在外科医师会诊后, 予低分子肝素钠 150 U/kg 皮下注射 (2 次/d) 直至转出 ICU, 同时根据患者具体病情追加下腔静脉滤网置入治疗。

1.2.3 基线资料收集 查阅患者一般基线资料, 包括年龄 (≥ 60 岁、 < 60 岁)、性别、基础性疾病 (高血压、2 型糖尿病、高脂血症)、原发疾病 (呼吸系统疾病、脑血管疾病、骨折)、肥胖 (体质量指数 ≥ 28.0 kg/m²)、深静脉血栓病史、吸烟史、酗酒史、机械通气、深静脉置管、治疗前序贯器官衰竭 (sequential organ failure assessment, SOFA) 评分及住 ICU 时间。SOFA 评分内容涉 6 个系统或器官, 依据器官功能障碍程度依次计 0 ~ 4 分, 0 分为无障碍, 1、2 分为器官功能障碍, 3、4 分为器官功能衰竭, 总分 0 ~ 24 分, 总分越高表明器官功能障碍越严重。

1.3 统计方法 采用 SPSS 25.0 统计软件进行分析。计量资料经 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验, 符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示, 经 Bartlett 方差齐性检验, 两组比较采用独立样本 t 检验; 计数资料以例数 (%) 描述, 组间比较采用 χ^2 检验。影响因素分析采用多因素 Logistic 回归分析; 使用相对超危险度比 (RERI)、归因比 (AP)、交互作用指数 (SI) 分析各项目间的交互作用。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 LEDVT 发生情况 120 例患者转入 ICU 后均为卧床状态, 治疗期间并发 LEDVT 共 41 例, 发生率为 34.17% (41/120)。

2.2 两组患者治疗前血清 PAI-1、sCD40L 及基线资料比较 发生组治疗前血清 PAI-1、sCD40L 水平, 年龄 ≥ 60 岁及肥胖占比均高于未发生组 (均 $P < 0.05$); 两组其他基线资料差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 见表 1。

2.3 患者并发 LEDVT 的影响因素分析 以患者 LEDVT 发生情况作为因变量 (1=发生, 0=未发生), 将治疗前血清 PAI-1、sCD40L、年龄、肥胖情况作为自变量, 经多因素 Logistic 回归分析发现, 治疗前血清 PAI-1、sCD40L 水平过表达及肥胖是 ICU 患者并发 LEDVT 的影响因素 (均 $P < 0.05$), 见表 2。

2.4 血清 PAI-1、sCD40L 对 ICU 患者并发 LEDVT 的交互作用 以患者治疗前血清 PAI-1、sCD40L 整体水平的平均值为界限, $>$ 均值为高表达 (+), $\leq$ 均值为低表达 (-)。调整混杂因素后, 治疗前血清 PAI-1、sCD40L 对 ICU 患者 LEDVT 发生存在正向交互作用, 二者均高表达时 ICU 患者并发 LEDVT 是二者均低表达时的 10.857 倍, 二者同时高表达致 ICU 患者 LEDVT 发生风险是其他未知因子 (其 $OR=1$) 的 8.251 倍 ($RERI=8.251$), 协同效应为二者单独存在产生效应之和的 6.138 倍 ($SI=6.138$), 二者共存的 ICU 患者 LEDVT 发生风险中, 有 76.00% ($AP=76.00\%$) 是由二者交互作用引起的, 见表 3。

3 讨论

LEDVT 是 ICU 患者肺血栓栓塞症栓子的主要来源, 尽管目前临床针对 ICU 患者积极采取抗凝治疗后可一定程度预防 LEDVT 的发生, 但 ICU 中新诊断的 LEDVT 发生率仍较高。本研究 120 例 ICU 患者转住 ICU 治疗期间并发 LEDVT 共 41 例, 发生率为 34.17%, 证实 ICU 患者确实存在较高的风险并发 LEDVT。急需找到早期与之相关的生物标志物。

正常情况下人体静脉血管内皮始终保持较强的纤溶能力, 这对抑制静脉血栓的形成有重要意义, 其中 PAI-1 水平对维持纤维蛋白溶解系统活性发挥主

表 1 两组患者治疗前血清 PAI-1、sCD40L 及基线资料比较

基线资料		发生组 (n=41)	未发生组 (n=79)	$\chi^2(t)$ 值	P 值
性别[例(%)]	男	24(58.54)	43(54.43)	0.18	> 0.05
	女	17(41.46)	36(45.57)		
年龄[例(%)]	≥60 岁	33(80.49)	22(27.85)	30.13	< 0.05
	< 60 岁	8(19.51)	57(72.15)		
基础性疾病[例(%)]	高血压	18(43.90)	23(29.11)	0.09	> 0.05
	2 型糖尿病	13(31.71)	15(18.99)	2.44	> 0.05
	高脂血症	12(29.27)	18(22.78)	1.64	> 0.05
原发疾病[例(%)]	呼吸系统疾病	14(34.15)	31(39.24)	0.30	> 0.05
	脑血管疾病	15(36.59)	27(34.18)		
	骨折	12(29.27)	21(26.58)		
肥胖[例(%)]	是	23(56.10)	8(10.13)	29.77	< 0.05
	否	18(43.90)	71(89.87)		
深静脉血栓病史[例(%)]	有	9(21.95)	16(20.25)	0.05	> 0.05
	无	32(78.05)	63(79.75)		
吸烟史[例(%)]	有	17(41.46)	30(37.97)	0.14	> 0.05
	无	24(58.54)	49(62.03)		
酗酒史[例(%)]	有	15(36.59)	26(32.91)	0.16	> 0.05
	无	26(63.41)	53(67.09)		
机械通气[例(%)]	是	16(39.02)	21(26.58)	1.96	> 0.05
	否	25(60.98)	58(73.42)		
深静脉置管[例(%)]	是	28(68.29)	43(54.43)	2.15	> 0.05
	否	13(31.71)	36(45.57)		
治疗前 SOFA 评分(分)		7.82±0.78	7.56±0.86	(1.62)	> 0.05
住 ICU 时间(d)		9.54±2.16	8.92±2.38	(1.40)	> 0.05
治疗前血清 PAI-1(ng/L)		37.46±3.09	34.55±2.48	(5.22)	< 0.05
治疗前血清 sCD40L(ng/L)		100.32±7.52	95.83±6.78	(3.31)	< 0.05

注:PAI-1 为血清纤溶酶原激活物抑制剂-1,sCD40L 为可溶性细胞表面分化抗原 40 配体,SOFA 为序贯器官衰竭,ICU 为重症监护病房

要作用^[7]。sCD40L 是一种血小板衍生配体,能够促进血小板聚集与激活,是炎症反应、动脉粥样硬化斑块不稳定和血栓形成的重要介质^[8]。基于上述背景,深入探讨血清 PAI-1、sCD40L 水平与 ICU 患者并发

表 2 ICU 患者并发 LEDVT 的多因素 Logistic 回归分析

变量	OR 值	95%CI	P 值
治疗前血清 PAI-1	1.462	1.176 ~ 1.819	< 0.05
治疗前血清 sCD40L	1.098	1.016 ~ 1.186	< 0.05
年龄≥60 岁	3.420	0.982 ~ 11.911	> 0.05
肥胖	5.379	1.370 ~ 21.128	< 0.05

注:PAI-1 为血清纤溶酶原激活物抑制剂-1,sCD40L 为可溶性细胞表面分化抗原 40 配体,ICU 为重症监护病房,LEDVT 为下肢深静脉血栓形成

表 3 血清 PAI-1、sCD40L 对 ICU 患者并发 LEDVT 的交互作用

血清 PAI-1/sCD40L	下肢深静脉血栓		OR 值	95%CI		RERI	AP	SI
	未并发	并发		下限	上限			
-/-	32	7	1	-	-	8.251	76.00%	6.138
+/-	17	8	2.151	0.666	6.949			
-/+	22	7	1.455	0.447	4.733			
+/+	8	19	10.857	3.395	34.717			

注:PAI-1 为血清纤溶酶原激活物抑制剂-1,sCD40L 为可溶性细胞表面分化抗原 40 配体,ICU 为重症监护病房,LEDVT 为下肢深静脉血栓形成,RERI 为相对超危险度比,AP 为归因比,SI 为交互作用指数

LEDVT 的关系或可为 LEDVT 的早期预防提供新思路。本研究结果显示,治疗前血清 PAI-1、sCD40L 水平过表达是 ICU 患者并发 LEDVT 的危险因素(均 $P < 0.05$)。分析认为,PAI-1 是纤维蛋白溶解酶原活化的重要生理抑制因子,可通过组织型纤维酶原激活剂(t-PA)/PAI-1 相互作用调节整个纤溶过程^[9]。ICU 患者治疗前血清 PAI-1 水平高会造成 t-PA/PAI-1 失衡,导致纤维蛋白溶解系统活性降低,损伤血管内皮功能,继而阻碍纤溶酶原转化纤溶酶降解纤维蛋白,促进纤维蛋白(纤维蛋白是血栓主要的组成部分)沉积于血管壁,导致 LEDVT 发生^[10-11]。sCD40L

可由多种免疫细胞产生,但主要由活化的血小板分泌,sCD40L具有促进血管内皮细胞活化作用,促炎、促凝效果较强。ICU患者血清sCD40L越高则越容易造成血管内皮细胞损伤,造成机体大量分泌白细胞介素-1 β 、白细胞介素-18等炎症因子,诱导内皮细胞和单核细胞的凝血III因子表达,合成过多凝血酶,将纤维蛋白原转化为不溶性纤维蛋白网络,从而导致LEDVT发生率增加^[12-13]。

ICU患者并发LEDVT的因素复杂,不仅存在单一因素的直接作用,也存在不同因素的交互作用。本研究发现,血清PAI-1、sCD40L对ICU患者并发LEDVT存在正向交互作用;二者均过表达时ICU患者LEDVT发生风险是二者低表达时的10.857倍,协同效应为二者单独存在产生效应之和的6.138倍。这提示血清PAI-1、sCD40L对ICU患者并发LEDVT的影响不仅存在直接作用还存在正向的交互作用。分析其可能的交互作用机制,人体体液循环中的sCD40L主要来自活化的血小板和淋巴细胞,其作为sCD40L受体蛋白胞外段的可溶性蛋白,具有促血栓和促炎双重特性,水平异常升高会导致sCD40/sCD40L系统紊乱,继而促进黏附分子、化学趋化因子、炎症细胞因子及基质金属蛋白酶类表达,损伤血管内皮细胞^[14]。而血管内皮细胞对人体纤溶系统具有调节作用,参与蛋白C系统的抗凝,以及纤溶酶原活化剂的合成与释放;同时,内皮细胞提供了纤溶成分相互作用的场所。当sCD40/sCD40L系统紊乱会造成重症患者内皮细胞损伤,影响纤溶成分正常的装配进程及活性,导致内源性纤溶蛋白溶解作用明显降低及t-PA/PAI-1系统失衡,继而导致血清PAI-1水平升高,最终导致血小板过度聚集形成血栓^[15]。因此,早期检测血清PAI-1、sCD40L水平或可为临床评估ICU患者LEDVT风险提供参考。

综上所述,血清PAI-1、sCD40L过表达是ICU患者并发LEDVT的危险因素,且二者间存在协同作用,可协同增加ICU患者LEDVT的发生风险。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 刘尧:实验操作、论文撰写、数据整理、统计学分析;

朱冰楠:研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

- [1] 王自军,朱丽丽,孟盈,等.ICU深静脉血栓形成高危患者DVT发生的危险因素分析[J].临床急诊杂志,2020,21(5):397-401.
- [2] 张红玲,许佑冬,刘正东.急性脑出血患者ICU期间下肢深静脉血栓发生的危险因素分析[J].中华神经医学杂志,2020,19(5):488-492.
- [3] PANGMY,ZHAOFL,YUPY,etal.The significance of coagulation and fibrinolysis-related parameters in predicting postoperative venous thrombosis in patients with breast cancer[J].Gland Surg,2021,10(4):1439-1446.
- [4] 田霜,刘海林,钟雪晴.血清纤溶酶原激活物抑制剂1水平对非酒精性脂肪性肝病的诊断价值[J].现代中西医结合杂志,2020,29(6):585-588,593.
- [5] 马建华,张乐,马建娥,等.sCD40L、sICAM-1及炎症因子与T2DM患者血管病变相关性分析[J].临床和实验医学杂志,2020,19(11):1191-1195.
- [6] 吴庆华,寇镭.下肢深静脉血栓形成的诊断和治疗[J].中华全科医师杂志,2012,11(2):89-92.
- [7] 周文来,田琳,李充沛,等.深静脉血栓形成患者外周血sEPCR、PAI-1水平与D-D水平的相关性及其诊断价值[J].血栓与止血学,2022,28(5):1167-1171.
- [8] 王晓萌,黄诗玫,周炜,等.多普勒超声参数联合血清sCD40L在产褥期下肢深静脉血栓评估中的应用价值[J].疑难病杂志,2022,21(5):502-506.
- [9] 杨妹,邢柏.脓毒性休克患者血清纤溶酶原激活物抑制剂-1与谵妄的相关性[J].中国急救医学,2021,41(12):1017-1022.
- [10] 程永红,张熊,李毅.血浆t-PA、PAI-1、D-D和vWF:Ag水平检测在下肢关节置换术后并发下肢深静脉血栓形成中的价值研究[J].陕西医学杂志,2018,47(5):665-667.
- [11] 雷芳,杨瑞利,韩双,等.血栓弹力图、GMP-140、PAI-1联合检测对创伤合并弥散性血管内凝血的诊断价值分析[J].检验医学与临床,2022,19(20):2760-2763.
- [12] 李明,孙海玲,刘娟利,等.IL-35对可溶性CD40配体诱导血管内皮细胞损伤的影响[J].基础医学与临床,2022,42(11):1716-1720.
- [13] 郭攀.血清sCD40L、CCL3水平联合下肢CT静脉成像对髋部骨折术后下肢深静脉血栓的诊断价值[J].浙江医学,2023,45(17):1847-1850,1861.
- [14] 李永星,王琰,吴清华,等.外周血sCD40L、sLOX-1在冠状动脉慢血流型心绞痛患者的机制[J].中国循证心血管医学杂志,2020,12(4):476-479.
- [15] 郭俊,许强宏.脓毒症患者血栓调节蛋白和纤溶酶原激活物抑制剂-1及内皮细胞损伤程度的研究初探[J].中华内科杂志,2021,60(2):143-146.

收稿日期:2024-01-15

(本文编辑:孙海儿)