

- phenotype is an independent risk factor for cardiovascular disease in individuals with diabetes; The strong heart study[J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 40(11): 1984-1990.
- [12] Costacou T, Ferrell RE, Orchard TJ. Haptoglobin genotype a determinant of cardiovascular complication risk in type 1 diabetes[J]. Diabetes, 2008, 57(6): 1702-1706.
- [13] Cahill LE, Levy AP, Chiuev SE, et al. Haptoglobin genotype is a consistent marker of coronary heart disease risk among individuals with elevated glycosylated hemoglobin [J]. Am Coll Cardiol, 2013, 61(7): 728-737.
- [14] Ahmad A, Mohammad HS, Mohammad H, et al. Haptoglobin polymorphism in individuals with type 2 diabetic microangiopathy[J]. N Am J Med Sci, 2013, 5(9): 529-535.
- [15] Shi X, Sun L, Wang L, et al. Haptoglobin 2-2 genotype is associated with increased risk of type 2 diabetes mellitus in northern Chinese [J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2012, 16(6): 563-568.
- [16] Wobeto VP, Pinho PC, Souza JR, et al. Haptoglobin genotypes and refractory hypertension in type 2 diabetes mellitus patients[J]. Arq Bras Cardiol, 2011, 97(4): 338-345.
- [17] Ferreira LB, Lordelo GS, Melo JG, et al. Evidence for an association between haptoglobin and MnSOD gene polymorphisms in essential hypertension based on a Brazilian case-control study[J]. Mol Cells, 2010, 9(4): 2166-2175.
- [18] Chen YC, Lee CC, Huang CY, et al. Haptoglobin polymorphism as a risk factor for chronic kidney disease: a case-control study[J]. Am J Nephrol, 2011, 33(6): 510-514.
- [19] Luisa C, Carmela RP, Maria SS, et al. Haptoglobin binds the antiatherogenic protein apolipoprotein E—impairment of apolipoprotein E stimulation of both lecithin:cholesterol acyltransferase activity and cholesterol uptake by hepatocytes[J]. FEBS J, 2009, 276(21): 6158-6171.
- [20] Rabea A, Shany B, Shiri KL, et al. Correction of HDL dysfunction in individuals with diabetes and the haptoglobin 2-2 genotype[J]. Diabetes, 2008, 57(10): 2794-2800.
- [21] Asleh R, Marsh S, Shilkrot M, et al. Genetically determined heterogeneity in hemoglobin scavenging and susceptibility to diabetic cardiovascular disease[J]. Circ Res, 2003, 92(11): 1193-1200.
- [22] Moshe V, Levy AP. Is it time to screen for the haptoglobin genotype to assess the cardiovascular risk profile and vitamin E therapy responsiveness in patients with diabetes[J]. Curr Diab Rep, 2012, 12(3): 274-279.
- [23] Miriam L, Jeremy WD, Baek JH, et al. Human Hp1-1 and Hp2-2 phenotype-specific haptoglobin therapeutics are both effective in vitro and in guinea pigs to attenuate hemoglobin toxicity [J]. Antioxid Redox Signal, 2013, 19(14): 1619-1633.

(收稿日期: 2015-02-25 修回日期: 2015-04-15)

• 综 述 •

恶性肿瘤患者高凝状态的危险因素、发生机制及实验室检测

王 静^{1,2}综述, 张 侠^{1△}审校(1. 北京军区总医院肿瘤内科诊治中心 100007; 2. 山西医科大学第二临床医学院, 太原 030001)

【关键词】 恶性肿瘤; 高凝机制; 危险因素; 常规凝血检测; 血栓弹力图

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2015. 15. 064 文章标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)15-2284-04

高凝状态也称为血栓前状态,是指在多种生理及病理因素下引起的机体内皮细胞损伤、抗凝活性减低、纤溶活力降低等功能失调导致的血液凝固性增高,是机体血液凝固机制紊乱、动态失衡的状态,有利于血栓形成。Trousseau 教授 1865 年报道 1 例游走性血栓静脉炎为首发症状的胃癌患者,首次揭示了恶性肿瘤、高凝状态及血栓形成之间的相关性^[1]。静脉血栓栓塞症(VTE)作为恶性肿瘤重要的并发症之一,也是导致肿瘤患者死亡的第 2 位原因,其中深静脉血栓栓塞与肺血栓栓塞是实体恶性肿瘤最常见的并发症^[2]。本文就恶性肿瘤患者高凝状态的危险因素、相关发生机制及实验室指标检测等方面进行综述,以期减少血栓相关不良事件的发生。

1 肿瘤高凝状态的危险因素

肿瘤患者 VTE 发生率较高,除与肿瘤自身相关外,还与肿瘤有关治疗、患者身体状况及基础合并疾病等密切相关。总结归类主要有以下 3 个方面:(1)肿瘤因素包括肿瘤的分期、肿块的组织来源、解剖位置等。远处转移患者的 VTE 发病率是

局限期患者的数倍,肿瘤的恶性程度越高,凝血指标异常愈明显。不同类型肿瘤发生 VTE 的风险亦不同,血液系统肿瘤、消化道肿瘤、肺癌、妇科肿瘤及脑癌的 VTE 风险较高,而乳腺癌、前列腺癌等生长缓慢的生殖系统肿瘤发生 VTE 风险较低。(2)与患者密切相关的危险因素,包括高龄、性别、肥胖、种族、既往 VTE 病史、基础疾病,尤其是肾脏和肝脏疾病等,其中既往 VTE 病史使再次血栓的风险增加,上述变化在肿瘤患者中更显著^[3]。此外,伴有皮肤、呼吸道、腹腔及血液等感染的恶性肿瘤患者发生 VTE 的概率是非感染者的 3 倍^[4]。(3)肿瘤治疗的相关治疗措施,如放疗、手术、生物学治疗(如抗血管新生药物、红细胞生成素、集落刺激因子)、激素治疗、肠外营养者、中心静脉置管及输血等,上述因素均会增加肿瘤患者 VTE 的风险。手术、中心静脉置管可能与局部组织损伤、血管内皮损伤、炎症因子释放、血液动力学改变导致高凝状态。胸腹部肿瘤(胰腺、食道、肝、胃、胆管)术前高凝高凝状态可能与淋巴管及神经侵犯、肿瘤的进展分期相关,其中胰腺癌高凝

△ 通讯作者, E-mail: zxl@hotmai. com。

状态风险最大;但术后,高凝状态从术前的 40% 提高至术后 1 周的 86%,并且在手术切除后至少持续 1 个月,这可能与术后及放化疗过程中的制动相关^[5-6]。一些靶向治疗药物,如贝伐单抗、舒尼替尼及索拉非尼等虽药物毒性较低,但能活化血小板、内皮细胞,增加 VTE 风险。化疗加重高凝状态形成血栓的机制主要有:细胞毒性药物作用于肿瘤细胞,凋亡溶解后释放炎症因子、促凝物质;化疗药物损伤血管内皮细胞,启动促凝机制;此外,化疗药物如环磷酰胺、甲氨蝶呤、5-氟尿嘧啶及吉西他滨等诱导活化单核细胞及肿瘤细胞表面的组织因子,同时下调纤溶水平,导致蛋白 C 系统缺乏,抗凝血酶减少,有助于高凝状态形成^[7-8]。

2 肿瘤高凝状态的发病机制

2.1 肿瘤细胞分泌促凝物质增加 组织因子(TF)即凝血因子Ⅲ,是一种相对分子质量为 47×10^3 ,含 263 个氨基酸的跨膜糖蛋白,与人凝血因子 VIIa(FVIIa)相结合形成 FVIIa-组织因子复合物启动外源性凝血,后者激活 FIX,继而启动凝血瀑布机制,使内外源性凝血相互关联、促进。在正常生理情况下,TF 不存在于循环血液中,主要常见于肾、肺、脑及胎盘等组织细胞中,此外血管内皮细胞、白细胞中也含有大量的 TF。TF 的高度表达及活性增强通常由原癌基因 K-ras 的突变和抑癌基因 PTEN、p53 等丢失失活诱导,是肿瘤患者高凝状态形成的最重要机制^[9]。此外,肿瘤细胞还可以通过分泌促炎性细胞因子及促血管生成因子,如肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、血管内皮生长因子(VEGF)等,诱导肿瘤相关巨噬细胞、单核细胞及血管内皮细胞表达并上调 TF,促进高凝状态、肿瘤生长和血管形成,进而使肿瘤侵袭性增加^[10]。研究发现,稳定状态肺癌肿瘤细胞系中,小细胞肺癌 TF 表达水平低于非小细胞肺癌,但对高度恶性进展期小细胞肺癌细胞系,其 TF 表达水平明显高于非小细胞肺癌,同时伴有癌细胞黏附能力、基质金属蛋白-2 及金属基质蛋白-9 水平的升高。由此可见,TF 通过多种途径,参与肿瘤血管的生成、肿瘤的侵袭转移及肿瘤相关血栓的形成。癌促凝物质(CP)是一种维生素 K 依赖性蛋白,是肿瘤细胞合成的相对分子质量为 68×10^3 含有 674 个氨基酸的半胱氨酸蛋白酶,其通过裂解 FX 重链 21 位 Tyr 和 22 位 Asp 间的肽键,不依赖 FVII 直接激活 FX,促进凝血酶及血栓形成。CP 能促进血小板释放二磷酸腺苷、反应活性氧、血栓素 A2 等物质活化血小板(PLT);另一方面其通过提高血小板膜上 GPIIb/GPIIb/IIIa 等多种糖蛋白分子的数量和活性,促进 PLT 与胶原纤维血管性血友病因子的黏附,对血栓有促进和稳定作用。黏蛋白是肿瘤细胞分泌另一种促凝物质,其进入循环血液后直接激活凝血酶原,转化为凝血酶直接激活凝血系统。

2.2 抗凝及纤溶系统活性物质的改变

2.2.1 血液凝固调控变化 血管内皮细胞在防止血液凝固蔓延中起重要作用,其抗凝主要通过以下 3 种途径:(1)内皮细胞合成并在膜上表达凝血酶调节蛋白(TM)与抗凝血酶结合或者通过蛋白 C 系统灭活已活化的凝血因子。(2)内皮细胞合成、分泌组织因子途径抑制物(TFPI)、抗凝血酶,同时合成、释放前列环素(PGI₂)和一氧化氮从而抑制血小板聚集。(3)血管内皮细胞还能合成、分泌组织型纤溶酶原激活物(t-PA),降解已形成的纤维蛋白,阻止血栓延伸。临床研究发现,蛋白 C、蛋白 S 和 TM 低表达可见于结肠癌患者^[11];内皮细胞蛋白 C 受体(ERCP)能够抑制 PC 活化,导致凝血酶生成增多,使肿瘤转移、血栓生成风险增多,其高表达可见于多数实体肿瘤^[12]。

相关动物实验模型也证实了活化蛋白 C 在抑制肿瘤细胞浸润和转移过程中的作用^[13]。208 例门诊肿瘤患者回顾性的临床研究显示,化疗早期血浆中活化蛋白 C 依赖性凝血酶的动态变化往往提示 VTE 发生的风险增加,其能预测 VTE 危险分层,提高肿瘤血栓预防^[14]。由此可见,抗凝系统改变在肿瘤进展中发挥不可缺少的作用,且抗凝血酶Ⅲ、蛋白 S、蛋白 C 低表达的肿瘤患者更易发生静脉栓塞。

2.2.2 纤溶活性降低 健康人体内存在多种物质可以激活、抑制纤溶系统,主要包括组织型纤溶酶源激活物(t-PA)、尿激酶型纤溶酶原激活物(u-PA)、纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)和抗纤溶酶及其特殊受体,肿瘤细胞能表达所有上述纤溶调节活性物质。相关研究证实,PAI-1 除肿瘤细胞表达外,正常内皮细胞、血小板也分泌,其通过抑制 t-PA、u-PA 二者活性,使纤维蛋白与凝血酶之间的活化和抑制失衡,干扰血栓正常溶解过程,其表达亢进易形成高凝状态,并且参与肿瘤细胞自身增殖、侵袭及肿瘤微环境形成^[8]。此外,PAI-1 还能直接抑制内皮细胞表面 Fas 配体裂解,进而阻断肿瘤细胞凋亡信号转导,同时通过抑制 u-PA 使肿瘤细胞基质降解减少,促进肿瘤组织微环境血管生成,从而加快肿瘤转移^[15]。此外,机体抗凝、纤溶过程中绝大多数酶类物质激活需要 Ca²⁺ 的参与,肿瘤的侵袭转移也与之密不可分,肿瘤患者 Ca²⁺ 水平的变化对血液高凝状态、肿瘤进展的影响值得关注。

2.3 其他肿瘤相关改变凝血活性的细胞因子 肿瘤实质是原癌基因和抑癌基因改变、细胞异常增生形成新的蛋白分子,机体产生肿瘤免疫应答和炎症反应,肿瘤细胞产生释放某些促炎性细胞因子和趋化因子如 VEGF、TNF- α 、IL-1 β ,诱导血管内皮细胞、单核细胞和巨噬细胞 TF 高表达,同时释放基质金属蛋白酶、氧自由基,增加内皮黏附分子表达,下调 TFPI、TM 表达,造成血管内皮细胞损伤,血小板激活,上调 PAI-1 途径、抑制 PC 途径,从而启动凝血,促进 VTE,上述途径也是肿瘤细胞透过血管内皮细胞浸润转移的重要机制。VEGF 作为一类较强的血管生长因子,能增大血管内皮细胞间隙,从而增加血管内皮通透性,在肿瘤血管生长过程中起着重要的作用;此外,其亦是巨噬细胞、内皮细胞的趋化因子,上调 TF 表达,同时诱导内皮细胞分泌 vWF,促进 PLT 的黏附。VEGF 的过度表达可见于多种恶性肿瘤,如胃癌、肺癌、卵巢癌、结肠癌等^[16]。临床已有抗 VEGF 的肽类疫苗用于卵巢癌抗血管生成,并且能够产生高效价的抗 VEGF 抗体^[17]。

2.4 体内相关细胞的激活 临床中可见多数恶性肿瘤合并 PLT 增多,进而导致血栓疾病,晚期恶性肿瘤中更普遍。肿瘤细胞能直接或间接接触发 PLT 的黏附、聚集与释放一系列反应,形成 PLT、白细胞-纤维蛋白微血栓,上述血栓包裹物能帮助肿瘤细胞逃避自然杀伤细胞的攻击,并为其远处种植转移提供基质^[18]。此外,PLT 可以分泌、释放内部颗粒和生长因子,如血小板衍生生长因子、转化生长因子(TGF)、VEGF、凝血酶、纤维蛋白原等,促进肿瘤血管生成及肿瘤生长。PDGF 是一种以 α 颗粒的形式储存于血小板中的促有丝分裂因子,能刺激特定细胞群分裂增殖;还能募集周细胞进而刺激肿瘤血管的发生,在肝脏受损时,巨噬细胞、血小板、受损的内皮细胞均可分泌 PDGF,可以通过抑制其受体进而抑制肿瘤生长^[19]。凝血系统被激活以后,经过一系列多种凝血因子参与的复杂酶促反应后,由凝血酶和纤维蛋白承担最后的重要环节,亦为肿瘤进展提供了必要支持。纤维蛋白形成微血栓后包裹于肿瘤细胞周围,使肿瘤组织免受免疫系统的攻击,同时刺激血管生成。凝

血酶除能激活血小板、促进纤维蛋白形成外,还能协同 TF 帮助肿瘤细胞侵袭转移,同时上调 TF、原癌基因 c-myc 的表达。相关临床试验证实,凝血酶抑制剂阿加曲班通过抑制凝血酶导致的 TF、VEGF 高表达,有效预防乳腺癌骨转移^[20]。上述可见,凝血纤溶机制的异常与肿瘤生物学进展之间的相互作用值得深入探讨,有利于明确治疗靶点,及早进行干预预防,抑制肿瘤转移。

3 高凝状态实验室检查

凝血过程是多种凝血因子相继被激活的瀑布级联反应,肿瘤患者体内凝血、抗凝及纤溶系统调节失衡是导致高凝状态根本原因。目前常用传统评估凝血功能指标包括:(1)活化部分凝血酶原时间(APTT)、止血缺陷筛查实验凝血酶原时间(PT)及国际标准化比率(INR),是内外源性凝血途径最常用的敏感筛选试验,上述时间缩短多提示高凝状态存在,但并无确切的相关性。(2)血小板计数及功能检测如血小板聚集试验、PLT 黏附试验、血小板活性因子定量测定 PLT 膜糖蛋白、 β -血小板球蛋白、P-选择素等。其中,PLT 计数因其有较高的特异性,成为临床基本筛查项目。(3)抗凝及纤溶系统活化标志物包括纤维蛋白原(FIB)、TF 等凝血因子活化标志物;抗凝血酶-III、血浆蛋白 C、血浆蛋白 S、组织因子途径抑制物等抗凝活化标志物;组织型纤溶酶原活化剂、尿激酶型纤溶酶原活化剂、D-二聚体、纤维蛋白原降解产物(FDP)等纤溶活化标志。研究发现,双侧静脉血栓形成和 D-二聚体大于 $3.8 \mu\text{g/mL}$ 与癌存在有关,虽仍需前瞻性研究,仍提示 D-二聚体升高在提示静脉血栓、肿瘤发生的特异性^[21]。(4)血管性血友病因子和血栓调节蛋白能反映血管内皮损伤。上述指标虽能从微观上精确定量凝血过程中活性组分,但只能部分、片段地描述记录,且检测过程中干扰因素较多,存在检测标准化的问题,如 PT、APTT 仅反映的是血液凝固初始阶段,此时仅有 5% 的凝血酶生成。D-二聚体、PLT、FIB 与肿瘤高凝状态的相关性显著高于余常规凝血检测指标。

血栓弹力图(TEG)是近年常用的凝血状态检测方法,以细胞学基础为模式,高岭土为激活剂,短时间内用少量全血模拟体内凝血和纤溶过程,动态全面地记录血流动力学、凝血因子、纤维蛋白与血小板之间的相互作用的变化过程,近 2 年在我国广泛用于心血管手术、肝移植术及监测抗凝治疗。其通过图形描记曲线读出相关信息,共产生近 20 个参数,其中最常用的为:R 时间、 α 角度、凝集时间(K 值)、MA 值、纤溶指标 LY30 等 5 个指标。MA 值反映血凝块的最大强度,由 80% 血小板和 20% 纤维蛋白因素决定,同时反应了血小板数量、质量及功能^[22]。R 时间主要反映凝血因子质和量,国内相关研究显示,R 时间与 APTT、PT 均有明显相关性,且对 APTT 即内源性凝血因子的贡献较大^[23-24]。在低剂量华法林治疗时,R 值虽然明显增加,仍在正常参考范围值内,但 INR 明显增高并超出参考范围,与上述文献结论一致^[25]。血小板质和量的严重异常也会导致 R 值、 α 角、MA 值异常,也符合 TEG 各个参数之间相互影响和关联的结论。Toukh 等^[26]前瞻性临床研究中,32 例前列腺癌患者被分成 A 组(11 例根治性治疗复发观察组)、B 组(10 例转移性 ADT 组)、C 组(11 例激素耐受组)、D 组(对照组),TEG 提示 22 例患者(68.8%)存在高凝状态,并且 B 组均提示高凝状态,同时 B 组 TF-MPS 明显升高,但常规凝血指标均正常;在随后 1 年随访中,22 例患者中有 7 例(31.8%)发生血栓相关不良事件。国外文献报道,肺癌患者术前 TEG 凝血功能检测发现大部分的患者并非高凝状态,肺癌

晚期初诊患者仅 42.2% 存在凝血功能异常,明显低于常规凝血检测提示的 94.4% 的异常率^[27-28]。上述研究说明,肿瘤高凝状态 TEG 检测的灵敏度和特异性优于常规凝血检测,并可能有助于血栓的危险分层。

TEG 因其试剂统一、检测过程易规范化和标准化,有较好的重复性,逐渐广泛应用于临床和科研中。但其也存在一定局限性:(1)检测时需开机预热,在低温状态下无法反映真实的凝血状况。(2)体内凝血过程是从内皮细胞损伤、血小板黏附聚集开始,TEG 无法反映上述相互作用情况。(3)国内 TEG 的检查费用相对较高,肿瘤相关的 TEG 研究较少,还需进一步探讨。

综上所述,恶性肿瘤患者的高凝状态形成是多因素导致的动态变化过程,并且与肿瘤本身有密切关系。由于基础疾病、肿瘤本身、抗肿瘤治疗如手术、介入、放疗、化疗、生物治疗等使血栓形成前期的高凝状态更为显著。针对上述状态,传统凝血检测和 TEG 常用于临床检测,但目前的指标并没有完全涵盖肿瘤高凝危险因素,且尚无统一的肿瘤高凝状态评判标准,期待进一步临床研究完善肿瘤高凝状态筛检优化流程,减少血栓相关不良事件的发生。

参考文献

- [1] Fukumoto K, Taniguchi T, Usami N, et al. The preoperative plasma D-dimer level is an independent prognostic factor in patients with completely resected non-small cell lung cancer[J]. Surg Today, 2014, 45(1): 63-67.
- [2] Noble S, Pasi J. Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis[J]. Br J Cancer, 2010, 102(S1): 2-9.
- [3] Mandalà M, Barni S, Prins M, et al. Acquired and inherited risk factors for developing venous thromboembolism in cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a prospective trial[J]. Ann Oncol, 2010, 21(4): 871-876.
- [4] Schmidt M, Horvath-Puho E, Thomsen RW, et al. Acute infections and venous thromboembolism [J]. J Intern Med, 2012, 271(6): 608-618.
- [5] Thorson CM, Van Haren RM. Pre-existing hypercoagulability in patients undergoing potentially curative cancer resection. Surgery[J]. 2014, 155(1): 134-144.
- [6] Thorson CM, Van Haren RM. Persistence of hypercoagulable state after resection of intra-abdominal malignancies [J]. J Am Coll Surg, 2013, 216(4): 580-590.
- [7] Ryden L, Grabau D, et al. Evidence for tissue factors phosphorylation and its correlation with protease activated receptor expression and prognosis of primary breast cancer[J]. Cancer, 2010, 126(10): 2330-2340.
- [8] Nicole H, Margarethe H, Rainer S, et al. Inducible expression of tissue factor in small-cell lung cancer: impact on morphology and matrix metalloproteinase secretion [J]. Cancer Res Clin Oncol, 2012, 138(4): 695-703.
- [9] Konala VM, Sprandio J, Henry DH. A case of lung cancer and hypercoagulability, complicated by suspected heparin-induced thrombocytopenia[J]. Community Oncol, 2011, 8(5): 233-236
- [10] Ay C, Dunkler D, Pirker R, et al. High D-dimer levels are

associated with poor prognosis in cancer patients [J]. *Haematologica*, 2012, 97(8): 1158-1164.

[11] Sierko E. Expression of protein C, protein S and thrombomodulin in human colorectal cancer [J]. *Thromb Res*, 2010, 125(3): 71-75.

[12] Sluis GL, Brüggemann LW, Esmon CT. Endogenous activated protein C is essential for immune-mediate cancer cell elimination from the circulation [J]. *Cancer Lett*, 2011, 306(1): 106-110.

[13] Sluis GL, Büller HR. The role of activated protein C in cancer progression [J]. *Thromb Res*, 2010, 125(4): 138-142.

[14] Ferroni P, Martini F. Early changes of a novel APC-dependent thrombin generation assay during chemotherapy independently predict venous thromboembolism in cancer patients—a pilot study [J]. *Support Care Cancer*, 2012, 20(11): 2713-2720.

[15] Gramling MW, Church FC. Plasminogen activator inhibitor-1 is an aggregate response factor with pleiotropic effects on cell signaling in vascular disease and the tumor microenvironment [J]. *Thromb Res*, 2010, 125(5): 377-381.

[16] Liu CZ, Zhang L, Chang XH, et al. Overexpression and immunosuppressive functions of transforming growth factor, vascular endothelial growth factor and interleukin-10 in epithelial ovarian cancer [J]. *Chin J Cancer Res*, 2012, 24(2): 130-137.

[17] Wang B, Kaumaya PT. Immunization with synthetic VEGF peptides in ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2010, 119(12): 564-570.

[18] Jain S. Platelets: linking hemostasis and cancer [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(12): 2362-2367.

[19] Chen PH, Chen X, He X. Platelet-derived growth factors and their receptors: Structural and functional perspectives [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1834(10): 2176-2186.

[20] Asanuma K, Wakabayashi H, Okamoto T, et al. The thrombin inhibitor, argatroban, inhibits breast cancer metastasis to bone [J]. *Breast Cancer*, 2013, 20(3): 241-246.

[21] Chevallier GM, Bulabois B. Identification of patients at high risk of cancer after a venous thromboembolic disease [J]. *J Mal Vasc*, 2013, 38(3): 172-177.

[22] Ajith S, Bartolomeu N, Luis TDL, et al. TEG and ROTEM in trauma: similar test but different results [J]. *World J Emerg Surg*, 2012, 7(S1): 3.

[23] 谭延国, 张岩. TEG 血栓弹力图同常规凝血实验的关系及 TEG 血小板图实验的临床应用 [J]. *中国实验诊断学*, 2012, (1): 81-85.

[24] 马学斌, 杨明. TEG 血栓弹力图同常规凝血实验的相关性研究 [J]. *国际检验医学杂志*, 2013, 12(24): 3335-3337.

[25] Pietri L, Montalti R. Thromboelastographic changes in liver and pancreatic cancer surgery: hyper-coagulability. Hypercoagulability or normocoagulability [J]. *EJA*, 2010, 27(7): 608-616.

[26] Toukh M, Siemens DR. Thromboelastography identifies hypercoagulability and predicts thromboemb [J]. *Thromb Res*, 2014, 33(1): 88-95.

[27] Cotton BA, Minei KM, Radwan ZA, et al. Admission rapid thrombelastography predicts development of pulmonary embolism in trauma patients [J]. *Trauma Acute Care Surg*, 2012, 72(6): 1470.

[28] 杨震, 姜丹丹. 血栓弹力图在晚期肺癌初诊患者凝血功能状态评估中的应用 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2012, 4(2): 155-157.

(收稿日期: 2015-02-28 修回日期: 2015-04-20)

• 综 述 •

关节镜下前交叉韧带重建术研究进展

荆安龙¹综述, 黄伟²审校 (1. 重庆市合川区人民医院骨科 401520; 2. 重庆医科大学附属第一医院骨科 400016)

【关键词】 前交叉韧带; 重建术; 研究进展
DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2015. 15. 065 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)15-2287-03

前交叉韧带 (ACL) 是膝关节内的重要稳定性结构, 根据其进入胫骨的位置, 分为前内侧束和后外侧束。随着运动损伤的增多和诊断技术的不断发展, ACL 损伤在临床上越来越常见。新西兰一项流行病学研究发现, 在各个年龄阶段中, ACL 损伤每年的发病率为 35/10 万, 且在运动员和运动量大的年轻人中发病率较高^[1-2]。ACL 损伤可能导致膝关节不稳, 增加膝关节的松弛度, 使患者活动受限, 同时加速骨关节炎的发生和发展进程^[3]。因此, ACL 重建被推荐用于治疗 ACL 损伤, 尤其是对年龄较轻且运动要求较大的患者。在美国每年约

有 20 万例 ACL 损伤, 其中约 10 万例需要行 ACL 重建术^[4]。随着关节技术的不断发展, 关节镜下 ACL 重建术具有手术时间短、创伤小、恢复快等优点, 是目前进行 ACL 重建术的主要方法。本文对关节镜下 ACL 重建术最新研究进展做一综述, 以期为临床治疗 ACL 损伤提供指导和帮助。

1 ACL 的解剖及功能
了解 ACL 的解剖及功能是进行 ACL 重建术的基础。ACL 由纵行的纤维束组成, 由滑膜包裹, 分为前内侧束和后外侧束, ACL 胫骨止点位于髁间嵴前方前外侧凹陷处, 呈扇形张