

成曦,孙宝兰,苏张瑶,等. 血栓调节蛋白在大鼠深静脉血栓模型中的表达及其意义[J]. 中国实验动物学报, 2019, 27(2): 193-199.

Cheng X, Sun BL, Su ZY, et al. Expression and significance of thrombomodulin in a rat model of deep-vein thrombosis [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2019, 27(2): 193-199.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2019.02.011

血栓调节蛋白在大鼠深静脉血栓模型中的表达及其意义

成曦^{1#}, 孙宝兰^{1#}, 苏张瑶¹, 张玉泉^{2*}

(1. 南通大学医学院, 南通 226001; 2. 南通大学附属医院妇产科, 南通 226001)

【摘要】 目的 观察大鼠深静脉血栓(DVT)形成及消退的自然演变过程中血栓调节蛋白(TM)的表达及意义。方法 将SD大鼠随机分为模型组($n=60$)和对照组($n=6$),模型组采用“狭窄法”建立DVT模型,对照组采用“假手术法”。建模后分别于1 h、4 h、6 h、12 h、24 h、3 d、7 d、14 d、21 d、28 d共10个时间点处死。检测大鼠血栓重量/长度比值、血浆中可溶性TM浓度、血栓组织及下腔静脉内皮中TM mRNA的表达。结果 1)血栓重量/长度比值在造模早期(1、4、6、12 h)较低,四组间比较差异无显著性($P>0.05$);在造模后24 h、3 d、7 d稳定在一个较高的水平($P>0.05$);造模后14 d开始降低,但与其与21、28 d结果差异无显著性($P>0.05$)。2)ELISA结果显示,血浆中可溶性TM均较对照组高,差异有显著性($P<0.01$),随时间推移总体逐渐升高。3)实时荧光定量PCR结果显示,血栓TM mRNA表达随时间推移总体呈逐渐升高的趋势。血管内皮TM mRNA表达在1、4、6、12 h较对照组高($P<0.01$);在24 h、3 d、7 d较对照组低($P<0.01$);14、21、28 d与对照组相比,差异无显著性($P>0.05$)。4)血栓重量/长度比值和内皮TM mRNA呈负相关($r=-0.92, P<0.01$);而血栓TM mRNA和血浆可溶性TM呈正相关($r=0.96, P<0.01$)。结论 内皮TM mRNA的表达变化可以反映DVT的病情进展,具有良好的预后作用。

【关键词】 血栓调节蛋白;深静脉血栓;血栓形成;血栓消退;大鼠

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2019)02-0193-07

Expression and significance of thrombomodulin in a rat model of deep-vein thrombosis

CHENG Xi^{1#}, SUN Baolan^{1#}, SU Zhangyao¹, ZHANG Yuquan^{2*}

(1. Medical College of Nantong University, Nantong 226001, China. 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001)

Corresponding author: ZHANG Yuquan. E-mail: jsnt_zhangyuquan@163.com

【Abstract】 Objective To observe the expression and explore the significance of thrombomodulin(TM) in the formation and regression of deep vein thrombosis (DVT) in rats. **Methods** Sprague-Dawley rats were divided randomly into two groups: model ($n=60$) and control ($n=6$) groups. A DVT model was established by stenosis (“stenosis method”) in the model group and a sham operation was performed in the control group. The rats were killed at 1, 4, 6, 12, 24 h as well as 3, 7, 14, 21 and 28 days after modeling. The weight:length ratio of thrombi, plasma concentration of soluble TM, expression of TM mRNA in the thrombi and inferior vena cava (IVC) endothelium were measured. **Results** The

【基金项目】江苏省医学创新团队;南通市重点学科。

Funded by Jiangsu Province Medical Innovation Team, and Nantong Key Discipline.

【作者简介】成曦(1991—),女,博士研究生,研究方向:静脉血栓。Email: 1375072047@qq.com;孙宝兰(1974—),女,副主任技师,博士,研究方向:静脉血栓。Email: lanbao0218@163.com。*共同第一作者

【通信作者】张玉泉(1964—),男,教授,主任医师,博士,妇科肿瘤、围产医学、静脉血栓。Email: jsnt_zhangyuquan@163.com

weight:length ratio of thrombi was low in the early stage of modeling (1, 4, 6, 12 h), showing no significant difference among the four subgroups ($P > 0.05$). The model was stable at a higher level 24 h, 3 days and 7 days after modeling ($P > 0.05$). It began to decrease 14 days after modeling, but there was no significant difference among the results at 14, 21 or 28 days ($P > 0.05$). The ELISA showed that the concentration of soluble TM was significantly higher than that in the control group ($P < 0.01$), and that the level of soluble TM in plasma increased gradually. The real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction showed that the mRNA expression of TM in thrombi increased gradually over time. Expression of TM mRNA in IVC endothelium was significantly higher at 1, 4, 6 and 12 h than that in the control group ($P < 0.01$) and significantly lower than that in the control group at 24 h, 3 days and 7 days ($P < 0.01$). There was no significant difference in expression of TM mRNA at 14, 21, or 28 days compared with that in the control group ($P > 0.05$). A negative correlation between the weight:length ratio of thrombi and expression of TM mRNA in the IVC endothelium was determined ($r = -0.92$, $P < 0.01$). However, expression of TM mRNA in thrombi was positively correlated with the levels of soluble TM in plasma ($r = 0.96$, $P < 0.01$). **Conclusions** Our findings suggest that TM is involved in the entire process of the formation and regression of thromb, and the changes in endothelial TM expression may reflect the occurrence and development of deep vein thrombosis, and is of a good prognostic significance.

【Keywords】 thrombomodulin; deep vein thrombosis; thrombi; regression; rats

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT)是一类严重危害人类健康的常见疾病,因其可引起致命性肺栓塞被临床医师广泛关注,科学合理的 DVT 动物模型有助于研究深静脉血栓的作用机制、诊断及治疗^[1-3]。深静脉血栓形成与内皮细胞损伤密切相关,内皮细胞具有分隔血小板和凝血因子与促凝的内皮下细胞外基质,并具有抗凝血酶和促进纤维蛋白溶解的作用^[3-4]。血栓调节蛋白(thrombomodulin, TM)属于一种跨膜糖蛋白,存在于所有血管内皮细胞表面,不仅是重要的抗凝辅助因子,也是血管内皮细胞受损的特异分子标志之一。TM 分为膜型 TM 和可溶性 TM (soluble thrombomodulin, sTM)两种存在形式,膜型 TM 存在于细胞表面,sTM 是膜型 TM 经蛋白酶裂解脱落形成的一种可溶形式^[5]。在多种内皮细胞损伤性疾病中,可在血浆、尿液、关节滑液中检测到 sTM 升高,其表达水平与内皮细胞损伤程度、病变血管范围和病情轻重严重程度呈正相关^[5-9]。虽然已有研究表明^[10],TM 在肺栓塞中表达明显增加^[10],但它在 DVT 中的作用尚不清楚。因此,本研究拟在大鼠 DVT 模型的基础上观察血栓形成和消退过程中 TM 的表达,为临床 DVT 的防治提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

清洁级 SD 雄性大鼠 10 ~ 12 周龄 66 只,体重 250 ~ 300 g,购于南通大学医学院实验动物中心

【SCXK(苏)2014-0001】,饲养于南通大学实验动物中心屏障环境中【SYXK(苏)2017-0046】。饲养期间给予大鼠无菌饲料饮用水(均由南通大学医学院实验动物中心提供)。饲养环境:昼夜各 12 h 交替,湿度恒定,温度 20 ~ 25℃。无菌手术在南通大学实验动物中心屏障动物实验设施完成【SYXK(苏)2017-0046】。本实验由南通大学实验动物伦理委员会审批通过(20170930-001)。

1.1.2 试剂与仪器

TM ELISA 试剂盒购买自美国 AMEKO 公司,TRIzol 试剂购买于美国 Invitroge 公司,逆转录试剂盒均购买于日本 TaKaRa 公司。荧光定量 PCR 仪(StepOne)、冷冻离心机(Fresco 17)、普通 PCR 仪(2720)、超微量分光光度计(One Drop)。

1.2 方法

1.2.1 分组

将 SD 大鼠(66 只)随机分成实验组(每个时间点 6 只, $n = 10 \times 6$ 只)和对照组($n = 6$ 只)。

1.2.2 模型建立

术前 12 h 禁食,不限饮水,称量大鼠体重,将 0.3% 的戊巴比妥钠按 30 mg/kg 经腹腔注射麻醉。固定好大鼠,进行腹部手术区备皮及消毒。在大鼠腹部正中做一 2 cm 切口,逐一打开皮肤层、筋膜层、肌肉层,显露和分离左肾静脉以下的下腔静脉分支至髂静脉水平。用 5-0 爱惜康缝线逐一结扎左肾静脉以下的下腔静脉分支至髂静脉水平。结扎下腔静脉分支后,在结扎点穿过 5-0 爱惜康缝线,另取 1 根 4-0 爱惜康缝线与下腔静脉主干并排,5-0

缝线方结打结之后,谨慎抽出并排的 4-0 缝线,并开始计时。逐层关腹,消毒皮肤。术后 1 h、4 h、6 h、12 h、24 h、3 d、7 d、14 d、21 d、28 d 后,继续上述麻醉、固定、消毒步骤,逐层开腹,使用负压管进行腹主动脉采血 2 mL。将大鼠置于冰上,下腔静脉管壁较薄,透过管壁可见血栓呈暗红色,使用游标卡尺原位测定血栓长度(mm)。剪下左肾静脉以下的下腔静脉分支至髂静脉水平,剥离动脉及附属组织筋膜。肉眼观察下腔静脉内血栓形成情况,再经 HE 染色确定。将剩余静脉及血栓使用电子天平进行称重(g),称重完成后将下腔静脉内皮与血栓分离。对照组大鼠采用上述方法开腹分离下腔静脉主干及分支后,仅穿过缝线,不结扎血管,其余处理过程相同。

1.2.3 ELISA 检测血浆中 TM 表达

将负压管与含枸橼酸钠溶液的抗凝管相连,抽血完毕,将抗凝管上下颠倒混匀,以 4000 r/min 离心 5 min,收集上清液,存入 -80℃ 冰箱待测。采用 ELISA 测定血浆 sTM 值,严格按照大鼠 TM 的 ELISA 试剂盒要求操作。

1.2.4 实时荧光定量 PCR 反应

在大鼠的内皮和血栓样本中分别加入 1 mL TRIzol 匀浆,依次经氯仿、异丙醇等抽提法提取总 RNA,采用分光光度计测定总 RNA 浓度及纯度。以 Oligo(dT)₁₅ 为引物进行逆转录,以 β -actin 作为内参

照,PCR 反应条件为:预变性 95℃ 5 min;变性 95℃ 15 s,退火 60℃ 60 s,延伸 95℃ 15 s,共 45 个循环;60~95℃ 每上升 0.3℃ 收集荧光绘制溶解曲线。其中引物序列如下:TM 上游 5'-GAT TTT CAG ACG CTG CCG ATA G-3',下游 5'-CAG AGT TCG TTG CAC AAT TGA G-3'; β -actin 上游:5'-TGT CAC CAA CTG GGA CGA TA-3';下游 5'-GGG GTG T TG AAG GTC TCA AA-3', $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算 TM mRNA 相对表达。实验重复检测 3 次。

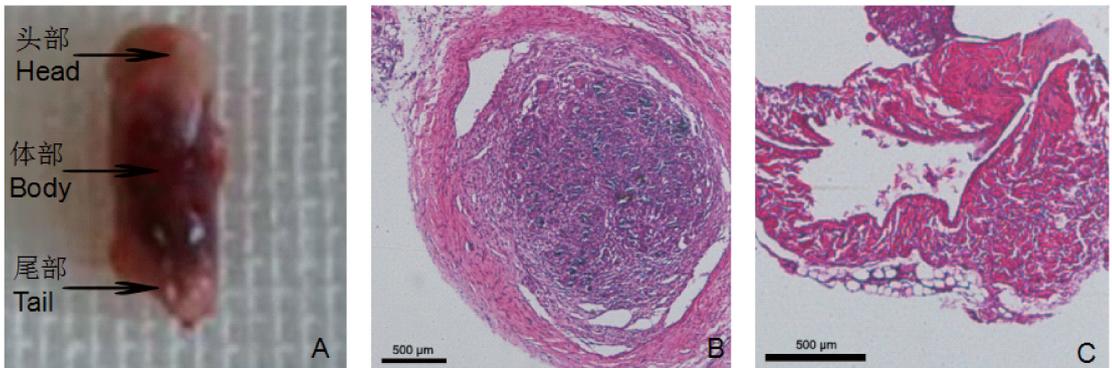
1.3 统计学处理

采用 SPSS 17.0 软件进行统计学处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,相关性分析采用 Pearson 相关分析法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 实验动物存活率和成栓率

实验过程中,模型组和对照组均无大鼠的意外死亡,模型组和对照组的大鼠存活率为 100%。对照组无血栓形成,模型组造模后 1 h 成栓率为 33.3%(2/6),4 h、6 h、12 h、24 h、3 d、7 d、14 d 成栓率为 100%(6/6),21、28 d 成栓率分别为 66.7%(4/6),50%(3/6)。大鼠下腔静脉产生的血栓头部为白色血栓,中间为混合血栓,尾部为红色血栓,见图 1。



注:A.肉眼观下腔静脉血栓形态;B.下腔静脉内有血栓形成;C.下腔静脉内无血栓形成。

图 1 典型下腔静脉血栓形态及 HE 染色切片结果

Note. A. Gross appearance of an inferior vena cava thrombus. B. A cross section of the inferior vena cava thrombosis. C. No thrombosis in the inferior vena cava.

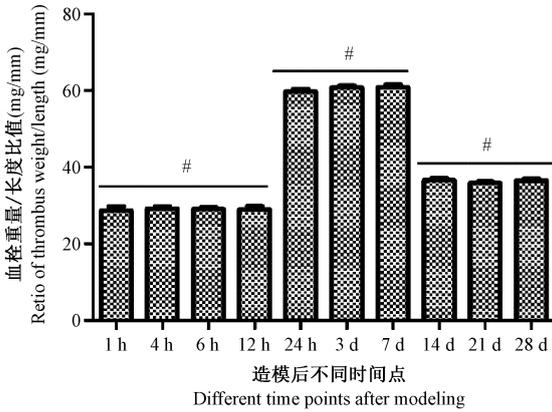
Figure 1 Typical gross appearance of a thrombus and microscopic image of the inferior vena cava thrombosis(HE staining)

2.2 血栓重量/长度比值变化

血栓重量/长度比值在造模后 4 h 最低[(28.65 ± 1.01) g/mm],造模后 7 d 达高峰[(60.78 ± 0.73) g/mm]。在造模后 1、4、6、12 h 血栓重量/长度比值

较低,分别为[(29.15 ± 0.56)、(28.65 ± 1.01)、(29.01 ± 0.50)、(28.94 ± 0.89) g/mm],四组间比较差异无显著性($P > 0.05$)。在造模后 24 h、3 d、7 d 血栓重量/长度比值达到高峰,分别为[(59.66 ±

0.64)、(60.73 ± 0.49)、(60.78 ± 0.73) g/mm], 但又稳定在一定范围内, 三组间比较差异无显著性 ($P > 0.05$)。造模后 14 d 开始, 血栓重量/长度比值开始下降, 在 21 d 已出现部分大鼠下腔静脉血栓的完全消退, 但 14、21、28 d 血栓重量/长度比值仍然稳定在一定范围内, 分别为 [(36.56 ± 0.62)、(35.84 ± 0.42)、(36.49 ± 0.46) g/mm], 三组间比较差异无显著性 ($P > 0.05$)。见图 2。



注: 组间比较, $^{\#}P > 0.05$ 。

图 2 造模后不同时间点血栓重量/长度比值

Note. Comparison between groups, $^{\#}P > 0.05$.

Figure 2 Thrombus weight/length ratio at different time points after modeling

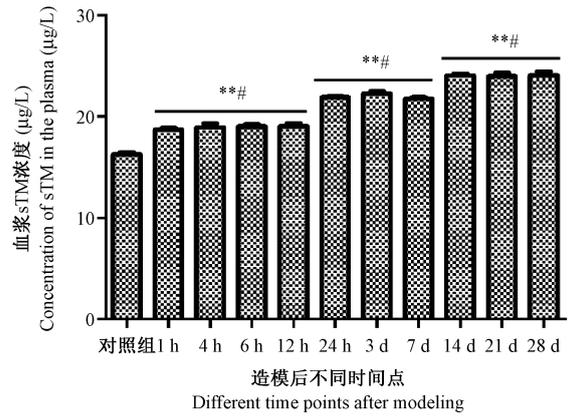
2.3 ELISA 检测结果

血浆中 sTM 均较对照组高, 差异有显著性 ($P < 0.01$)。血浆中 sTM 在对照组中浓度最低 [(16.26 ± 0.20) μg/L], 在造模后 28 d 达高峰 [(24.07 ± 0.34) μg/L]。造模后 1、4、6、12 h 内血浆中 sTM 浓度逐渐增加, 分别为 [(18.70 ± 0.19)、(18.94 ± 0.37)、(19.00 ± 0.23)、(19.03 ± 0.31) μg/L], 组间比较差异无显著性 ($P > 0.05$); 虽然 sTM 值在 24 h、3 d、7 d 后仍然有所升高并在小范围波动 [(21.88 ± 0.14)、(22.26 ± 0.23)、(21.75 ± 0.14) μg/L], 但三组间比较差异无显著性 ($P > 0.05$); sTM 在 14、21、28 d 稳定在最高水平 [(24.04 ± 0.21)、(23.97 ± 0.33)、(24.07 ± 0.34) μg/L], 三组间比较差异无显著性 ($P > 0.05$)。见图 3。

2.4 实时荧光定量 PCR 检测结果

2.4.1 血栓 TM mRNA 表达

血栓 TM mRNA 随时间推移总体呈逐渐升高的趋势, 造模后 1 h 表达量最低 (1.02 ± 0.17), 造模后 14 d 表达量最高 (3.87 ± 0.47)。造模后 1、4、6、12 h 血栓 TM mRNA 表达量稳定在一较低水平, 分



注: 与对照组相比, $^{**}P < 0.01$; 组间比较, $^{\#}P > 0.05$ 。

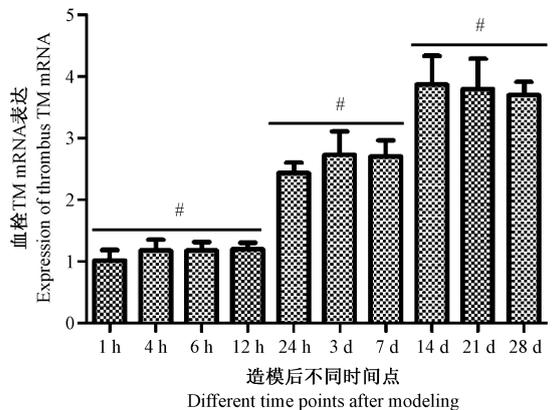
图 3 造模后不同时间点血浆 sTM 浓度

Note. Compared with the control group, $^{**}P < 0.01$.

Comparison between groups, $^{\#}P > 0.05$.

Figure 3 Plasma sTM concentration at different time points after modeling

别为 (1.02 ± 0.17)、(1.18 ± 0.17)、(1.15 ± 0.14)、(1.20 ± 0.11), 四组间比较差异无显著性 ($P > 0.05$); 血栓 TM mRNA 表达在 24 h 快速升高, 但与其与 3、7 d 的 TM mRNA 表达无显著性差异 [(2.44 ± 0.16)、(2.73 ± 0.39)、(2.70 ± 0.26), $P > 0.05$]; 14、21、28 d 内皮 TM mRNA 表达进一步升高, 分别为 (3.87 ± 0.47)、(3.80 ± 0.49)、(3.70 ± 0.21), 三组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见图 4。



注: 组间比较, $^{\#}P > 0.05$ 。

图 4 造模后不同时间点血栓 TM mRNA 表达

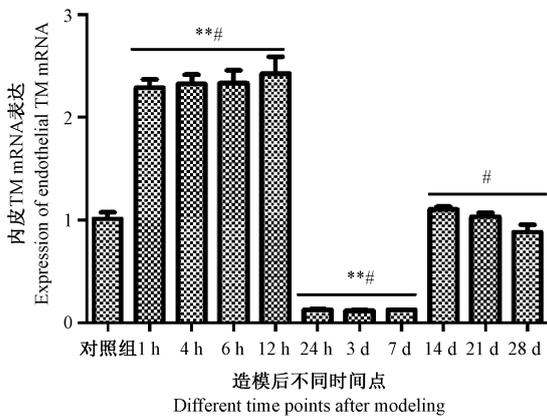
Note. Comparison between groups, $^{\#}P > 0.05$.

Figure 4 Thrombus TM mRNA expression at different time points after modeling

2.4.2 内皮 TM mRNA 表达

对照组内皮 TM mRNA 也有一定的表达 (1.02

± 0.15), 在造模后 12 h 达到最高峰 (2.43 ± 0.40), TM mRNA 表达在造模后 3 d 到达最低水平 (0.12 ± 0.02)。造模后 1、4、6、12 h 内皮 TM mRNA 表达较对照组高, 分别为 (2.29 ± 0.21)、(2.33 ± 0.22)、(2.33 ± 0.30)、(2.43 ± 0.40), 与对照组相比, 差异有显著性 ($P < 0.01$), 但四组间比较差异无显著性 ($P > 0.05$); 内皮 TM mRNA 表达在 24 h、3 d、7 d 较对照组低 (0.13 ± 0.02)、(0.12 ± 0.02)、(0.13 ± 0.01), 与对照组相比, 差异有显著性 ($P < 0.01$), 但三组间比较差异无显著性 ($P > 0.05$); 14、21、28 d 内皮 TM mRNA 值较为稳定, 分别为 (1.10 ± 0.07)、(1.0 ± 0.10)、(0.89 ± 0.17), 与对照组相比差异无显著性 ($P > 0.05$)。见图 5。



注: 与对照组相比, ** $P < 0.01$; 组间比较, # $P > 0.05$ 。

图 5 造模后不同时间点内皮 TM mRNA 表达

Note. Compared with the control group, ** $P < 0.01$.

Comparison between groups, # $P > 0.05$.

Figure 5 Endothelial TM mRNA expression at different time points after modeling

2.5 相关性分析

由以上结果可见, 血栓重量/长度比值、血浆 sTM、血栓 TM mRNA 和内皮 TM mRNA 呈现出相同的三个时间分期 (1 ~ 12 h、24 h ~ 7 d、14 ~ 28 d)。其中, 血栓重量/长度比值和内皮 TM mRNA 变化趋势相反, 相关性分析结果显示, 血栓重量/长度比值和内皮 TM mRNA 呈显著负相关 ($r = -0.92$, $P < 0.01$); 血浆 sTM 和血栓 TM mRNA 总体均呈逐渐升高趋势, 相关性分析结果显示, 血栓 TM mRNA 和血浆 sTM 呈正相关 ($r = 0.96$, $P < 0.01$)。

3 讨论

本研究采用“狭窄法”建立大鼠深静脉血栓模型, 选取建模后 10 个时间点模拟血栓形成及稳定的

整个过程。以血栓重量/长度比值衡量血栓演变过程, 探讨 DVT 自然演变过程中 TM 的表达及意义。

3.1 大鼠 DVT 模型研究现状

大鼠血栓模型较多, 包括肠系膜上静脉, 下腔静脉, 股总静脉等^[11]。大鼠下腔静脉属于大静脉, 便于观察, 且既往研究发现大鼠下腔静脉模型成栓率较高, 最高可达 100%^[12-13]。下腔静脉血栓的造模方法主要包括“完全结扎法”、“狭窄法”、“FeCl₃ 注射法”和“电刺激法”^[14-15]。由于“狭窄法”操作简单且贴近人体自然血栓形成, 不影响大鼠存活, 故本研究最终选择采用大鼠下腔静脉“狭窄法”造模, 时间点的选择参考白云城^[12]、付健等^[13]研究。本实验结果说明使用“狭窄法”造模, 大鼠血栓形成和消退时间早晚不一; 血栓最早在 1 h 形成, 最晚在 2 h 开始形成; 血栓最早在造模后 21 d 消退, 造模后 28 d 仍有大鼠的血栓未完全消退, 最晚消退时间我们将在后期进一步研究。建模后大鼠 DVT 最快在 1 h 形成, 此结论与 Aghouria 等^[16]研究结论相符。大鼠 DVT 开始形成与完全消退时间早晚不一与大鼠个体差异及对血栓性疾病遗传易感性不一相关。

如果将血栓看成柱体, 血栓重量/长度比值代表血栓密度和横截面积的乘积, 血栓横截面积与血栓患者病情严重情况密切相关, 而密度与血栓演变过程中机化、再通等有关, 血栓重量/长度比值能更客观全面衡量血栓病理变化。本研究中使用栓子重量/长度比值衡量血栓演变过程, 与刘海平等^[17]、Sun 等^[18]衡量血栓形成和消退方法一致。本研究结果显示, 模型组大鼠造模后血栓重量/长度比值在造模早期 (1、4、6、12 h) 较低, 差异无统计学意义, 为血栓形成期。在造模后 24 h、3 d、7 d 血栓重量/长度比值有了较大提高, 但又稳定在一定范围内, 为血栓稳定期。造模后 14 d 开始, 血栓重量/长度比值开始下降, 在 21 d 已出现部分大鼠下腔静脉血栓的完全消退, 但 14、21、28 d 血栓重量/长度比值差异无显著性, 为血栓消退期。

3.2 TM 与 DVT 疾病关系的探讨

ELISA 结果显示, 血栓自然演变过程中, 各时间点的血浆中 sTM 浓度与对照组相比均有统计学差异, 此结果说明 TM 作为一种重要的抗凝及抗纤维沉积的因子, 在血栓自然演变的整个过程中均起着重要作用。深静脉血栓疾病本身就是一个动态变化的过程, 血栓形成、稳定和消退是一个炎症与免疫反应共同参与的过程, 在此过程中有多种细胞因

子如:TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 等的参与,sTM 与这些因子共同作用,影响血栓形成和消退^[4,17-18]。

PCR 结果显示,血栓自然演变过程中血栓 TM mRNA 表达总体呈逐渐升高的趋势,与血浆 sTM 浓度呈正比。TM 主要由血管内皮细胞产生,约 99% 以上的血管内皮细胞表达 TM,此外,胎盘滋养层细胞、血小板、巨核细胞、单核细胞、中性粒细胞、平滑肌细胞、肿瘤细胞等表面也可以表达 TM。大鼠 DVT 模型中的下腔静脉血栓属于混合血栓,包含血小板、红细胞、成纤维细胞等多种成分^[4]。膜型 TM 可以在血小板、中性粒细胞等多种细胞表面表达^[5],sTM 是膜型 TM 经蛋白酶裂解脱落形成的一种可溶形式^[8],血栓 TM mRNA 表达和血浆中 sTM 总体均呈升高趋势,血栓当中的膜型 TM 越多,脱落到血浆中的 sTM 也越多。此外,随着血栓内新生血管增加,内皮细胞上表达的膜型 TM 也逐渐增加。

内皮 TM mRNA 在血栓演变过程中呈现出与血栓重量/长度比值相反的变化趋势,两者呈显著负相关。血栓形成期(造模后 1~12 h)血管壁周围少量炎症因子刺激血管内皮,导致内皮损伤,内皮上膜型 TM 大量生成,内皮 TM mRNA 表达明显增加。血栓稳定期(造模后 24 h~3 d)肿瘤坏死因子 α 等多种炎症因子可以下调 TM mRNA 的表达^[19-20],故内皮 TM mRNA 表达显著降低,且肺动脉高压大鼠模型中也观察到类似的 TM mRNA 降低现象。血栓消退期(造模后 14~28 d)内皮 TM mRNA 表达水平较低,与对照组相比无统计学差异,提示内皮 TM 具有良好的预后作用。

分析以上结果,我们推测:TM 作为内皮损伤标记物,血栓形成期,血管内皮损伤,内皮细胞开始合成并释放 TM;血栓稳定期,内皮 TM 合成受阻,血栓中大量膜型 TM 脱落至血浆;血栓消退期,内皮细胞损伤基本恢复,内皮细胞已不产生或仅产生少量 TM,血栓中产生 TM 较多。

本研究通过建立大鼠下腔静脉血栓模型观察 DVT 自然演变过程中 TM 的表达及意义,采用血栓重量/长度比值衡量血栓演变,发现内皮 TM mRNA 表达与血栓重量/长度比值成反比,其含量随着血栓的病理进展而改变,在形成期较高,稳定期达低峰,消退期稳定,说明内皮 TM mRNA 的表达变化可以反映 DVT 的病情进展,具有良好的预后作用。在后期的研究中,我们将对 TM 在 DVT 演变过程中的功能作用及其分子机制做深入探讨。

参 考 文 献(References)

- [1] 张青云,丁萌,陈磊,等.不同溶栓途径在急性下肢深静脉血栓形成中的应用评价[J].中国医药导报,2017,14(29):111-114.
Zhang QY, Ding M, Chen L, et al. Application evaluation of different approaches for catheter-directed thrombolysis in acute lower-extremity deep venous thrombosis[J]. Chin Med Herald, 2017, 14(29): 111-114.
- [2] 张纪媛,郭丹青,何惠.下肢深静脉血栓患者外周血小板 p-选择素、D 二聚体及超敏 C 反应蛋白的表达及临床意义[J].中国医药导报,2014,11(20):34-36.
Zhang JY, Guo DQ, He H. Clinical value of cluster of differentiation 62 platelet, D-dipolymer and hypersensitive C-reactive protein from peripheral blood of lower deep venous thrombosis[J]. Chin Med Herald, 2014, 11(20): 34-36.
- [3] Alessio AM, Beltrame MP, Nascimento MC, et al. Circulating progenitor and mature endothelial cells in deep vein thrombosis[J]. Int J Med Sci, 2013, 10(12): 1746-1754.
- [4] 李玉林.病理学[M].9版.北京:人民卫生出版社,2018:49-54.
Li YL. Pathology [M]. 9th edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2018: 49-54.
- [5] Turner RJ, Bloemenkamp KW, Bruijn JA, et al. Loss of thrombomodulin in placental dysfunction in preeclampsia[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2016, 36(4): 728-735.
- [6] Huang YH, I CC, Kuo CH, et al. Thrombomodulin promotes corneal epithelial wound healing[J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0122491.
- [7] Loghmani H, Conway EM. Exploring traditional and non-traditional roles for thrombomodulin[J]. Blood, 2018, 132(2): 148-158.
- [8] 王霞.血栓调节蛋白在相关疾病中作用的研究进展[J].山东医药,2015,55(34):104-105.
Wang X. Advances in the role of thrombomodulin in related diseases[J]. Shandong Med J, 2015, 55(34): 104-105.
- [9] Urano T, Castellino FJ, Suzuki Y. Regulation of plasminogen activation on cell surfaces and fibrin[J]. J Thromb Haemost, 2018, 16(8): 1487-1497.
- [10] 李海燕,郑有光,杨晓芬,等.兔急性多发微小肺血栓栓塞症后血清血栓调节蛋白的变化[J].中国老年学杂志,2015,31(15):2929-2930.
Li HY, Zheng YG, Yang XF, et al. Changes of serum thrombomodulin after acute multiple pulmonary thromboembolism in rabbits[J]. Chin J Gerontol, 2015, 31(15): 2929-2930.
- [11] 王阳,陈建立,陈俊卯,等.肠系膜上静脉血栓形成大鼠模型的建立[J].中国比较医学杂志,2017,27(7):64-69.
Wang Y, Chen JL, Chen JM, et al. Establishment of a rat model of superior mesenteric vein thrombosis[J]. Chin J Comp Med, 2017, 27(7): 64-69.
- [12] 白云城,赵学凌,周如丹,等.大鼠下腔静脉血栓模型的建立及手术技巧[J].南京医科大学学报,2014,34(03):394

- 399.
- Bai YC, Zhao XL, Zhou RD, et al. Rat inferior vena cava thrombosis model and surgical techniques [J]. J Nanjing Med Univ, 2014, 34(03): 394-399.
- [13] 付健, 唐博, 陈以宽, 等. 新型大鼠下腔静脉血栓模型的建立及血栓溶解演变过程研究[J]. 解放军医学杂志, 2015, 40(8): 610-615.
- Fu J, Tang B, Chen YK, et al. Reproduction of a new inferior vena cava thrombosis model and study of the evolutionary process of thrombolysis in rats[J]. Med J Chin PLA, 2015, 40(8): 610-615.
- [14] Diaz JA, Obi AT, Wroblewski SK, et al. Critical review of mouse models of venous thrombosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012, 32(3): 556-562.
- [15] Brandt M, Schönfelder T, Schwenk M, et al. Deep vein thrombus formation induced by flow reduction in mice is determined by venous sidebranches [J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2014, 56(2): 145-152.
- [16] Aghourian MN, Lemarié CA, Blostein MD. In vivo monitoring of venous thrombosis in mice [J]. J Thromb Haemost, 2012, 10(3): 447-452.
- [17] 刘海平, 赵学凌, 吴雪梅, 等. 巨噬细胞炎性蛋白 1 α 在小鼠深静脉血栓模型中的表达及其意义[J]. 重庆医学, 2013, 42(4): 367-372.
- Liu HP, Zhao XL, Wang XM, et al. The expression and significance of macrophage inflammatory protein 1 α in mice deep vein thrombosis[J]. Chongqing Med J, 2013, 42(4): 367-372.
- [18] Sun Y, Mao P, Lu J, et al. Localized lower extremity ischemic preconditioning prevents against local thrombus formation [J]. Vasa, 2015, 44(4): 285-288.
- [19] 赖斌, 魏玉杰, 刘惠亮, 等. TNF- α 对血栓调节蛋白表达活性的影响及其作用机制的探讨[J]. 心脏杂志, 2016(1): 16-19.
- Lai B, Wei YJ, Liu HL, et al. Effect of TNF- α on expression and activity of thrombomodulin and its mechanism [J]. Chin Heart J, 2016(1): 16-19.

[收稿日期] 2018-11-21