

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.15.026

D-二聚体、P-选择素及血管内皮生长因子与下肢骨折患者 深静脉血栓形成的关系*

刘晨¹ 卞泗善^{2△} 孔鹏² 左凯¹ 杜青凤¹

(1 山东中医药大学中医学院 山东 济南 250013; 2 山东中医药大学附属医院微创骨科 山东 济南 250011)

摘要 目的:探究 D-二聚体(D-D)、P-选择素及血管内皮生长因子(VEGF)与下肢骨折患者深静脉血栓(DVT)形成的关系。**方法:**选取 2017 年 2 月至 2019 年 10 月期间我院诊治的 80 例下肢骨折并发 DVT 患者作为 DVT 组,选择同期治疗的 95 例下肢骨折但未并发 DVT 患者作为无 DVT 组。比较两组患者的各项临床资料,采用多因素 Logistic 回归分析下肢骨折患者 DVT 发生的危险因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 D-D、P-选择素、VEGF 对下肢骨折患者 DVT 的诊断价值。**结果:**与无 DVT 组相比,DVT 组血清 D-D、P-选择素和 VEGF 水平明显升高($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示血清 D-D、P-选择素、VEGF 是下肢骨折患者 DVT 发生的危险因素($OR=1.996, 2.335, 1.743, P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示血清 D-D、P-选择素、VEGF 诊断下肢骨折患者 DVT 的曲线下面积(AUC)分别为 0.771、0.790、0.812,血清 D-D、P-选择素、VEGF 联合诊断下肢骨折患者 DVT 的 AUC 为 0.945。**结论:**下肢骨折合并 DVT 患者血清 D-D、P-选择素、VEGF 水平明显升高,并且血清 D-D、P-选择素和 VEGF 是下肢骨折患者发生 DVT 的危险因素,三者联合检测在下肢骨折患者发生 DVT 的诊断和预测中具有一定临床意义。

关键词:D-二聚体;P-选择素;血管内皮生长因子;下肢骨折;深静脉血栓

中图分类号:R683 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)15-2926-05

The Relationship between D-dimer, P-selectin and Vascular Endothelial Growth Factor and Deep Vein Thrombosis in Patients with Lower Extremity Fracture*

LIU Chen¹, BIAN Si-shan^{2△}, KONG Peng², ZUO Kai¹, DU Qing-feng¹

(1 College of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jin'an, Shandong, 250013, China;

2 Department of Minimally Invasive Orthopaedics, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jin'an, Shandong, 250011, China)

ABSTRACT Objective: To explore the relationship between D-dimer (D-D), P-selectin, vascular endothelial growth factor(VEGF) and deep vein thrombosis (DVT) in patients with lower extremity fracture. **Methods:** 80 patients with lower extremity fracture complicated with DVT were selected as DVT group from February 2017 to October 2019, 95 patients with lower extremity fracture without DVT who were treated at the same time were selected as non DVT group. The clinical datas between the two groups were compared. The risk factors of DVT in patients with lower extremity fracture were analyzed by multivariate Logistic regression. The diagnostic value of serum D-D, P-selectin and VEGF in patients with lower extremity fracture was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** Compared with the non DVT group, the levels of serum D-D, P-selectin and VEGF were significantly increased in DVT group ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that serum D-D, P-selectin and VEGF were risk factors for DVT in patients with lower extremity fracture ($OR=1.996, 2.335, 1.743, P<0.05$). The results of ROC curve analysis showed that area under curve(AUC) of serum D-D, P-selectin and VEGF were 0.771, 0.790 and 0.812 respectively, the AUC of DVT in patients with lower limb fracture diagnosed by combination of serum D-D, P-selectin and VEGF were 0.945. **Conclusion:** The levels of serum D-D, P-selectin and VEGF in patients with lower extremity fracture complicated with DVT are significantly increased and serum D-D, P-selectin and VEGF are the main risk factors of DVT in patients with lower extremity fracture. The combined detection of the three has a certain clinical significance in the diagnosis and prediction of DVT in patients with lower extremity fracture.

Key words: D-dimer; P-selectin; Vascular endothelial growth factor; Lower extremity fracture; Deep vein thrombosis

Chinese Library Classification(CLC): R683 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)15-2926-05

* 基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(2015WS0631)

作者简介:刘晨(1994-),男,硕士研究生,研究方向:骨科疾病临床与基础研究,E-mail: sdzyylc2013@163.com

△ 通讯作者:卞泗善(1973-),男,博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:骨科临床与基础研究,E-mail: 915368613@qq.com

(收稿日期:2020-12-26 接受日期:2021-01-22)

前言

深静脉血栓(Deep venous thrombosis, DVT)主要是指在深静脉中血液异常凝集形成血块并对下肢静脉血液回流造成阻塞的一种疾病,是下肢骨折患者中较为常见的一类并发症^[1]。早期 DVT 并没有明显的临床症状,但随着血栓不断扩张,会诱导肺栓塞和脑栓塞的发生^[2]。病情严重患者易发生猝死及呼吸衰竭^[3]。已有研究报道显示 DVT 的形成与深静脉凝血功能异常密切相关,D-二聚体(D-dimer,D-D)是血液中纤维蛋白的降解产物,在血栓性疾病的诊断中应用较为广泛,在静脉血栓栓塞症和肺栓塞的临床诊断中具有较高的特异度和敏感度^[4-6]。P-选择素主要分布于血管内皮细胞,在增加血管通透性的同时能够促进炎症反应的发生,与肺动脉血栓以及门静脉血栓等血栓疾病的发生密切相关^[7,8]。血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor,VEGF)属于生长因子家族蛋白,作用于血管内皮细胞,可促进细胞增殖,在视网膜静脉血栓以及动脉栓塞的发病过程中表达上调且对以上疾病的诊断有重要的临床价值^[9,10]。目前 DVT 的诊断主要以静脉造影和静脉彩超为主,但是两种诊断方式均无法对 DVT 进行反复监测,在诊断的准确度和特异度上也存在一定的局限性^[11,12],因此,发展更为准确、特异且高效的 DVT 诊断方法显得尤为必要。本研究通过检测下肢骨折患者 D-D、P-选择素及 VEGF 水平,旨在探讨其与患者 DVT 形成的关系,现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 2 月至 2019 年 10 月期间我院诊治的 80 例下肢骨折并发 DVT 患者纳入 DVT 组,纳入标准:(1)患者的下肢 CT 诊断结果显示为骨折;(2)术后经彩色多普勒超声确诊 DVT^[13];(3)临床资料完整;(4)无自身免疫性疾病;(5)无全身感染性疾病。排除标准:(1)肝肾功能损伤者;(2)合并肿瘤患者;(3)既往存在血栓形成史者;(4)病情不稳定且出血量大者;(5)入院前 3 个月内接受过抗血栓药物治疗者。DVT 组男性 45 例,女性 35 例。年龄 22-65 岁,平均年龄(45.69±8.96)岁。平均体质指数(Body mass index,BMI)为(22.18±4.35)kg/m²。10 例有吸烟史,70 例无吸烟史。骨盆骨折 9 例,股骨骨折 54 例,胫腓骨骨折 17 例。同时选择 95 例下肢骨折但未并发 DVT 患者作为对照,并将其纳入无 DVT 组。其中男性 51 例,女性 44 例。年龄 22-63 岁,平均年龄(44.97±8.33)岁。平均 BMI 为(21.67±4.01)kg/m²。8 例有吸烟史,87 例无吸烟史。骨盆骨折 18 例,股骨骨折 48 例,胫腓骨骨折 29 例。两组在性别、年龄和 BMI 等一般资料上比较,组间差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

采集患者的空腹静脉血 5 mL,5000 rpm 离心 30 min 后保留上清液置于冰箱中用于后续检测,离心半径为 13.5 cm。采用血细胞自动分析仪(桂林优利特医疗电子有限公司,型号:URIT-2981)检测患者的白细胞计数(White blood cell count, WBC)、淋巴细胞计数(Lymphocyte count, LYM)、中性粒细胞计数(Neutrophil count, NEU)、单核细胞计数(Monocyte count,

MON)和红细胞计数(Red blood cell count, RBC)。采用全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特科技有限公司,型号:AU5800)检测血清肌酐、尿酸和纤维蛋白原水平。血清 D-D、P-选择素和 VEGF 水平检测采用酶联免疫吸附法,分别使用 D-D 检测试剂盒(美国 Abcam 科技有限公司,货号 ab196269)、P-选择素检测试剂盒(美国 Abcam 科技有限公司,货号 ab100631)和 VEGF 检测试剂盒(美国 Abcam 科技有限公司,货号 ab222510)对血清 D-D、P-选择素和 VEGF 水平进行检测,实验操作严格按照仪器操作规程和试剂盒说明书进行。

1.3 统计学分析

采用 SPSS20.0 统计学软件对数据进行分析。平均年龄和 BMI 等计量资料采用均值±标准差的方式来表示,采用独立样本 t 检验。性别比例和吸烟史等计数资料以百分比的方式来表示,采用 χ^2 检验,应用多因素 Logistic 回归模型分析下肢骨折患者 DVT 发生的危险因素,采用受试者工作特征(Receiver operating characteristic, ROC)曲线分析各指标对下肢骨折患者 DVT 的诊断价值, $P<0.05$ 则表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床资料比较

两组患者的性别比例、年龄、BMI、吸烟史、WBC、NEU、LYM、MON、RBC、血清肌酐、尿酸、纤维蛋白原和骨折类型比较,组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。DVT 组血清 D-D、P-选择素和 VEGF 水平明显高于无 DVT 组,组间差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体数据见表 1。

2.2 下肢骨折患者 DVT 发生的多因素 Logistic 回归分析

以是否发生 DVT 作为因变量(是=1,否=0),表 1 中具有统计学意义的变量作为自变量(均为原值输入)进行多因素 Logistic 回归分析($\alpha_{入}=0.05, \alpha_{出}=0.10$),结果显示,血清 D-D、P-选择素、VEGF 是下肢骨折患者 DVT 发生的危险因素(OR=1.996、2.335、1.743, $P<0.05$)。具体数据见表 2。

2.3 各指标对下肢骨折患者 DVT 的诊断价值

ROC 曲线分析结果显示血清 D-D、P-选择素、VEGF 和 D-D+P-选择素+VEGF 诊断下肢骨折患者 DVT 的曲线下面积(area under curve, AUC)分别为 0.771 (95%CI:0.770~0.783)、0.790 (95%CI:0.789~0.799)、0.812 (95%CI:0.801~0.894)和 0.945 (95%CI:0.904~0.978),见图 1。血清 D-D、P-选择素、VEGF 和 D-D+P-选择素+VEGF 诊断下肢骨折患者 DVT 的灵敏度、特异度见表 3。

3 讨论

DVT 是下肢骨折较为严重的并发症之一,近年来下肢骨折患者 DVT 的发生率呈逐步上升趋势,对患者的生命健康造成了严重影响^[14]。DVT 具有较高的隐蔽性,病情的早期阶段难以发现,随着病情逐渐恶化,DVT 逐步扩张,此时的患者治疗难度较大并且病情容易急剧恶化而导致死亡^[15]。因此寻找与下肢骨折患者 DVT 发生密切相关的生物标志物分子,并将其应用于下肢骨折患者 DVT 发生的诊断和预测中显得尤为必要。

血栓由血小板、白细胞和红细胞以及不溶性纤维蛋白沉积形成^[16]。D-D 是纤维蛋白的水解产物,能够间接反映纤维蛋白

表 1 两组患者临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical data between the two groups

Clinical data	DVT group(n=80)	Non DVT group(n=95)	χ^2/t	<i>P</i>
Gender(male/female)	45/35	51/44	0.115	0.734
Age(years)	45.69± 8.96	44.97± 8.33	0.550	0.583
BMI(kg/m ²)	22.18± 4.35	21.67± 4.01	0.806	0.421
Smoking history(%)	10(12.50)	8(8.42)	0.783	0.376
WBC(× 10 ⁹ /L)	8.83± 2.85	9.67± 3.12	1.846	0.067
NEU(× 10 ⁹ /L)	6.12± 1.97	6.45± 2.30	1.007	0.315
LYM(× 10 ⁹ /L)	3.26± 1.05	4.49± 1.25	1.305	0.194
MON(× 10 ⁹ /L)	0.48± 0.15	0.51± 0.18	1.161	0.247
RBC(× 10 ¹² /L)	5.06± 1.63	5.39± 1.93	1.210	0.228
Serum creatinine(mmol/L)	86.31± 14.15	83.44± 12.27	1.437	0.153
Serum uric acid(mmol/L)	4.35± 0.71	4.48± 0.66	1.252	0.212
Serum fibrinogen(g/L)	3.18± 1.03	2.93± 0.77	1.838	0.068
Serum D-D(ng/mL)	259.71± 42.58	168.35± 24.76	17.671	0.000
Serum P-selectin(ng/mL)	49.75± 8.16	24.47± 3.60	27.238	0.000
Serum VEGF(pg/mL)	481.39± 78.92	379.16± 55.76	10.006	0.000
Fracture types			5.236	0.073
Pelvic fracture	9	18		
Femoral fracture	54	48		
Tibia and fibula fracture	17	29		

表 2 下肢骨折患者 DVT 发生的多因素 Logistic 回归分析

Table 2 Multivariate Logistic regression analysis of DVT in patients with lower limb fracture

Variable	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI	
						Lower limit	Upper limit
D-D	0.692	0.106	12.318	0.003	1.996	1.238	3.186
P-selectin	0.847	0.135	16.461	0.000	2.335	1.581	3.188
VEGF	0.797	0.016	14.063	0.001	1.743	1.327	2.939

表 3 各指标对下肢骨折患者 DVT 的诊断价值分析

Table 3 Diagnostic value analysis of each index on DVT in patients with lower limb fracture

Index	Sensitivity(%)	Specificity(%)
D-D	80.15	79.36
P-selectin	82.61	80.73
VEGF	84.55	82.79
D-D+P-selectin+VEGF	91.79	92.68

水平,是血栓形成的重要标志物分子^[17]。本研究发现 DVT 组患者的血清 D-D 水平明显升高,表明血清 D-D 水平升高可能与下肢骨折患者 DVT 的发生密切相关。分析其原因,D-D 主要是由纤维蛋白水解而成,因此血清 D-D 水平升高则表明血清当中的纤维蛋白水平较高,纤维蛋白彼此交联形成网状结构,使得血液处于高凝状态,造成 DVT 形成^[18]。进一步研究发现血清 D-D 是下肢骨折患者 DVT 发生的主要危险因素之一,分析其

原因,由于正常机体内的纤溶和凝血过程处于动态平衡,当患者发生骨折时会对机体的凝血系统产生刺激并激活凝血系统,使得纤溶和凝血系统之间的动态平衡发生紊乱,凝血系统的激活促使血清 D-D 水平升高,当患者体内纤溶和凝血系统的平衡一直无法恢复,并且血清 D-D 水平长期处于高水平状态则容易诱发 DVT^[19,20]。

P- 选择素参与炎症反应和血栓形成过程,P- 选择素的表

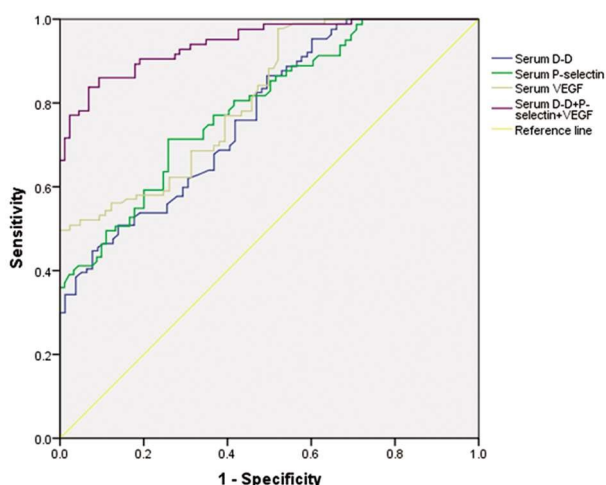


图1 各指标诊断下肢骨折患者DVT的ROC曲线

Fig.1 ROC curve of DVT in patients with lower extremity fracture diagnose by each index

达水平上调是血栓形成前期的主要特征^[21]。本研究发现DVT组患者的血清P-选择素水平明显升高,表明血清P-选择素水平升高可能与下肢骨折患者DVT的发生有一定联系。分析其原因,由于患者发生下肢骨折过程中会诱导血小板活化,促进血小板中沉默信息调节因子2相关酶1(sirtuin1, SIRT1)信号通路的活化,Lou Z等人^[22]的研究发现P-选择素是SIRT1信号通路的下游靶基因,因此血小板中SIRT1信号通路的活化会上调P-选择素的表达,进而促进DVT的发生。进一步研究发现血清P-选择素是下肢骨折患者DVT发生的主要危险因素之一,分析其原因,在下肢骨折的刺激下,血小板大量表达P-选择素并且定位于血小板的细胞膜上,细胞膜上的P-选择素能够介导血小板与中性粒细胞、单核巨噬细胞和内皮细胞之间的相互作用,促进单核巨噬细胞分泌组织并活化机体中的凝血系统,导致DVT的发生^[23,24]。

VEGF主要分布于血管内皮细胞当中,参与血管内皮细胞的增殖和趋化功能,缺氧状态下,血管内皮细胞的增殖受到VEGF的调控^[25,26]。本研究发现DVT组患者的血清VEGF水平明显升高,表明血清VEGF水平升高可能与下肢骨折患者DVT的发生密切相关。分析其原因,由于下肢骨折并发DVT患者局部病灶当中会形成缺氧环境,此时的血管内皮细胞增殖受到抑制,为逆转缺氧条件对血管内皮细胞增殖的抑制效应,机体大量释放VEGF并作用于血管内皮细胞,促进血管内皮细胞的增殖以抵抗缺氧环境对机体造成的损伤^[27,28]。进一步研究发现血清VEGF是下肢骨折患者DVT发生的主要危险因素之一,分析其原因,由于VEGF能够上调一氧化氮的产生,一氧化氮作用于鸟苷酸环化酶并激活其活性,使得环状鸟苷酸大量合成,已有研究显示环状鸟苷酸是血小板凝聚的主要促进因子,是凝血系统的重要调节因子^[29]。因此下肢骨折作为外界刺激会诱导VEGF的表达上调,通过促进一氧化氮的生成促进鸟苷酸环化酶的活化,使得机体大量生成环状鸟苷酸,环状鸟苷酸作用于血小板并促进血小板之间的相互凝聚,最终导致DVT的形成^[30]。

结果还显示,D-D、P-选择素、VEGF联合诊断下肢骨折患者DVT的价值较高,AUC为0.945,灵敏度、特异度分别为91.79%、92.68%,明显优于D-D、P-选择素、VEGF单独检测的价值,提示检测下肢骨折患者的血清D-D、P-选择素、VEGF水平,可以作为临床预测DVT发生的重要手段。

综上所述,下肢骨折合并DVT患者血清D-D、P-选择素、VEGF水平升高,并且血清D-D、P-选择素和VEGF是下肢骨折患者发生DVT的危险因素,且三者联合检测在下肢骨折患者发生DVT的诊断和预测中具有一定临床意义。

参考文献(References)

- [1] Kafeza M, Shalhoub J, Salooja N, et al. A systematic review of clinical prediction scores for deep vein thrombosis [J]. *Phlebology*, 2017, 32 (8): 516-531
- [2] Ly-Pen D, Penedo-Alonso R, Sánchez-Pérez M. Comparison of the Accuracy of Emergency Department-Performed Point-of-Care Ultrasound in the Diagnosis of Lower-Extremity Deep Vein Thrombosis [J]. *J Emerg Med*, 2018, 55(5): 716-717
- [3] Ochoa Chaar CI, Aurshina A. Endovascular and Open Surgery for Deep Vein Thrombosis[J]. *Clin Chest Med*, 2018, 39(3): 631-644
- [4] 沈薇,周景艺,顾怡,等. 血栓相关凝血标志物在诊断深静脉血栓患者中的应用[J]. *血栓与止血学*, 2018, 24(6): 905-908
- [5] 白红晓,邓群,罗景怡. D-二聚体和C-反应蛋白预测肿瘤患者静脉血栓栓塞症复发的价值 [J]. *中华航海医学与高气压医学杂志*, 2019, 26(3): 251-254
- [6] 杜左萍,纪红,杜维桓,等. 老年肺栓塞患者血清D-二聚体、血小板平均体积和同型半胱氨酸检测的临床价值 [J]. *血栓与止血学*, 2018, 24(3): 391-393
- [7] Schutzman LM, Rigor RR, Khosravi N, et al. P-Selectin Is Critical for De Novo Pulmonary Arterial Thrombosis Following Blunt Thoracic Trauma[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2019, 86(4): 583-591
- [8] Wei Y, Shao J, Shen H, et al. The inhibitory role of recombinant P-selectin glycoprotein ligand immunoglobulin G on portal vein thrombosis based on a novel rat model [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17 (5): 3589-3597
- [9] Campa C, Alivernini G, Bolletta E, et al. Anti-VEGF Therapy for Retinal Vein Occlusions[J]. *Curr Drug Targets*, 2016, 17(3): 328-336
- [10] Touyz RM, Herrmann SMS, Herrmann J. Vascular toxicities with VEGF inhibitor therapies-focus on hypertension and arterial thrombotic events[J]. *J Am Soc Hypertens*, 2018, 12(6): 409-425
- [11] Zuker-Herman R, Ayalon Dangur I, Berant R, et al. Comparison between two-point and three-point compression ultrasound for the diagnosis of deep vein thrombosis [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2018, 45 (1): 99-105
- [12] Mustafa J, Asher I, Sthoeger Z. Upper Extremity Deep Vein Thrombosis: Symptoms, Diagnosis, and Treatment [J]. *Isr Med Assoc J*, 2018, 20(1): 53-57
- [13] Hanley M, Steigner ML. ACR Appropriateness Criteria® Suspected Lower Extremity Deep Vein Thrombosis[J]. *J Am Coll Radiol*, 2018, 15(11): 413-417
- [14] Mioc ML, Prejbeanu R, Vermesan D, et al. Deep vein thrombosis following the treatment of lower limb pathologic bone fractures-a comparative study[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2018, 19(1): 213

- [15] Kruger PC, Eikelboom JW, Douketis JD, et al. Deep vein thrombosis: update on diagnosis and management [J]. *Med J Aust*, 2019, 210(11): 516-524
- [16] Bronić A, Coen Herak D, Margetić S, et al. Croatian Society of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine: National recommendations for blood collection, processing, performance and reporting of results for coagulation screening assays prothrombin time, activated partial thromboplastin time, thrombin time, fibrinogen and D-dimer [J]. *Biochem Med*, 2019, 29(2): 20503
- [17] Keller K, Beule J, Balzer JO, et al. D-Dimer and thrombus burden in acute pulmonary embolism [J]. *Am J Emerg Med*, 2018, 36 (9): 1613-1618
- [18] Globler N, Tainter CR, Brennan J, et al. Use of the d-dimer for Detecting Pulmonary Embolism in the Emergency Department [J]. *J Emerg Med*, 2018, 54(5): 585-592
- [19] Godier A, Parmar K, Manandhar K, et al. An in vitro study of the effects of t-PA and tranexamic acid on whole blood coagulation and fibrinolysis[J]. *J Clin Pathol*, 2017, 70(2): 154-161
- [20] Favresse J, Lippi G, Roy PM, et al. D-dimer: Preanalytical, analytical, postanalytical variables, and clinical applications [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2018, 55(8): 548-577
- [21] Garabet L, Ghanima W, Monceyron Jonassen C, et al. Effect of thrombopoietin receptor agonists on markers of coagulation and P-selectin in patients with immune thrombocytopenia [J]. *Platelets*, 2019, 30(2): 206-212
- [22] Lou Z, Du K, Wang T, et al. Resveratrol suppresses P-selectin, PS-GL-1, and VWF through SIRT1 signaling pathway [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2017, 49(9): 848-850
- [23] Patel MS, Miranda-Nieves D, Chen J, et al. Targeting P-selectin glycoprotein ligand-1/P-selectin interactions as a novel therapy for metabolic syndrome[J]. *Transl Res*, 2017, 183(10): 1-13
- [24] 王国胜, 续斌, 高健, 等. 利伐沙班联合血塞通在预防老年髋部术后深静脉血栓形成中的疗效及对血液高凝状态的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(15): 2924-2927
- [25] Buczek-Thomas JA, Rich CB, Nugent MA. Hypoxia Induced Heparan Sulfate Primes the Extracellular Matrix for Endothelial Cell Recruitment by Facilitating VEGF-Fibronectin Interactions[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(20): 5065
- [26] 王蔚, 李学东, 刘光旭, 等. 两种血管内皮生长因子抑制剂对血管内皮细胞功能的抑制作用比较 [J]. *眼科新进展*, 2019, 39(10): 920-923
- [27] Cheng J, Yang HL, Gu CJ, et al. Melatonin restricts the viability and angiogenesis of vascular endothelial cells by suppressing HIF-1 α /ROS/VEGF[J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43(2): 945-955
- [28] 钱淑霞, 沈宇斐, 张晓玲, 等. 2 型糖尿病对脑梗死患者血小板衍生内皮细胞生长因子和血管内皮细胞生长因子的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(7): 783-785
- [29] Ma Q, Zhang W, Zhu C, et al. FUNDC2 regulates platelet activation through AKT/GSK-3 β /cGMP axis[J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(11): 1672-1679
- [30] 张辉. 血管内皮生长因子对老年骨折病人围手术期下肢深静脉血栓的影响[J]. *安徽医药*, 2019, 23(7): 1396-1399

(上接第 2905 页)

- [22] 李培哲, 吕绪昆, 高恒岭, 等. 体质量指数对直肠癌腹腔镜全直肠系膜切除术患者的影响[J]. *中国医师进修杂志*, 2019, 42(1): 6-9
- [23] Merkow RP, Bilimoria KY, McCarter MD, et al. Effect of body mass index on short-term after colectomy for cancer [J]. *J Am Coll Surg*, 2009, 208(1): 53-61
- [24] Ishii M, Hamabe A, Okita K, et al. Efficacy of indocyanine green fluorescence angiography in preventing anastomotic leakage after laparoscopic colorectal cancer surgery[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2020, 35 (2): 269-275
- [25] Higashino N, Matsuda T, Hasegawa H, et al. Outcomes of Laparoscopic Surgery in Colorectal Cancer Patients With Dialysis [J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(4): 2165-2170
- [26] Araujo RLC, Figueiredo MN, Sanctis MA, et al. Decision making process in simultaneous laparoscopic resection of colorectal cancer and liver metastases. Review of literature [J]. *Acta Cir Bras*, 2020, 35 (3): 308-309
- [27] Sebastián-Tomás JC, Domingo-Del Pozo C, Gómez-Abril SÁ, et al. Laparoscopic staged colon-first resection for metastatic colorectal cancer: Perioperative and midterm outcomes from a single-center experience[J]. *J Surg Oncol*, 2020, 122(7): 1453-1461
- [28] 王永鹏, 佟昕, 张庆彤, 等. 腹腔镜直肠癌前切除术中转开腹影响因素的多因素分析[J]. *中国微创外科杂志*, 2016, 16(8): 694-697, 719