

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.19.004

文章编号: 1005-8982(2020)19-0023-06

MicroRNA-374a-5p 水平与混合型深静脉血栓形成患者临床特征的关系及在预后判断中的价值*

霍艳兵, 彭琪, 彭星华, 赵忠良

(邯郸市第一医院 血管外科, 河北 邯郸 056002)

摘要:目的 探讨 microRNA-374a-5p (miR-374a-5p) 水平与混合型深静脉血栓形成 (DVT) 患者临床特征的关系及在预后判断中的价值。**方法** 选取 2015 年 1 月—2016 年 12 月邯郸市第一医院收治的混合型 DVT 患者 80 例作为研究对象, 均采用胫前静脉入路溶栓治疗, 以患者治疗前 miR-374a-5p 表达水平中位数为临界值分为高表达组和低表达组, 每组 40 例。以同期 60 例健康体检者 miR-374a-5p 表达水平作为参照。比较高表达组和低表达组患者一般资料, 治疗后患肢肿胀程度、血栓清除率、静脉通畅度评分, 治疗期间并发症发生情况, 以及远期随访血栓后综合征 (PTS) 发生率。**结果** DVT 患者中 miR-374a-5p 表达水平高于健康人群 ($P < 0.05$); 高表达组患者年龄、首发症状至就诊时间大于或长于低表达组, 有骨科疾病手术史者比例高于低表达组 ($P < 0.05$)。治疗后两组患者患、健侧大小腿周径差减小, 但两组患者大小腿消肿率及患肢静脉通畅度评分、血栓清除率差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 高表达组和低表达组并发症发生率分别为 15.0% 和 17.5%, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 术后随访 2 年, 高表达组 PTS 发生率为 55.0% (22/40), 高于低表达组的 32.5% (13/40), 且高表达组患者 PTS 严重程度高于低表达组 ($P < 0.05$)。**结论** miR-374a-5p 在混合型 DVT 患者中存在高表达, 且其高低表达者间在年龄、首发症状至就诊时间及骨科疾病手术史方面存在差异, miR-374a-5p 高表达会增加患者远期 PTS 发生率及加重严重程度。

关键词: 深静脉血栓形成; 导管溶栓; microRNA-374a-5p; 预后

中图分类号: R658.3; R364.15

文献标识码: A

Clinical characters and prognostic values of microRNA-374a-5p in patients with mixed deep vein thrombosis*

Yan-bing Huo, Qi Peng, Xing-hua Peng, Zhong-liang Zhao

(Department of Vascular Surgery, Handan First Hospital, Handan, Hebei 056002, China)

Abstract: Objective To investigate and analyze the clinical characters and prognostic values of miR-374a-5p in the patients with mixed DVT. **Methods** The median of miR-374a-5p expression level before treatment was used as the critical value to divide patients into high expression group and low expression group, with 40 cases in each group. At the same time, the expression levels of miR-374a-5p in 60 healthy subjects were used as control group. Both groups of patients were treated with anterior tibial vein thrombolysis, the general information and degree of swelling of the affected limb, thrombus clearance, venous patency, complications during treatment, and the incidence of long-term follow-up PTS were compared between the two groups. **Results** The expression level of miR-374a-5p in patients with DVT was significantly higher than the healthy controls ($P < 0.05$). The age, first symptom to treatment time of the high expression group was significantly greater than those of the low expression group, and the proportion of patients with orthopedic diseases in the high expression group was significantly higher than that in the

收稿日期: 2020-04-10

* 基金项目: 邯郸市科学技术研究与发展计划 (No: 1723208066-7)

low expression group ($P < 0.05$). After treatment, the difference of the diameter between the healthy side and the leg was reduced in both groups, but the rate of apocatastasis and the venous patency scores of the affected leg and the rate of thrombus removal were not statistically significant ($P > 0.05$). The incidence of complications was 15.0% and 17.5%, respectively ($P > 0.05$). After two years of follow-up, the incidence of PTS in the high expression group was 55.0% (22/40), which was significantly higher than that in the low expression group 32.5% (13/40), and the severity of PTS in the high expression group was significantly greater than that in the low expression group ($P < 0.05$). **Conclusion** miR-374a-5p is highly expressed in patients with mixed DVT, and its expression is different in age, first symptom to treatment time and surgical history of orthopedic diseases. High expression of miR-374a-5p will increase the incidence of long-term PTS rate and severity in patients.

Keywords: venous thrombosis; catheter thrombolysis; microRNA-374a-5p; prognosis

下肢深静脉血栓形成 (deep venous thrombosis, DVT) 是临床常见的血栓疾病。急性期 DVT 如未得到有效治疗, 会因血栓机化引发下肢深静脉血栓后综合征 (postthrombotic syndrome, PTS), 严重影响预后^[1]。临床治疗 DVT 的常用方法是溶栓治疗, 导管直接接触血栓 (catheter-directed thrombolysis, CDT) 联合抗凝治疗通过导管直接接触血栓, 增加血栓处药物浓度^[2-3]。microRNA 是一类内源性且高度保守的非编码单链 RNA^[4], DVT 患者外周血和单个核细胞中 microRNA-374a-5p (miR-374a-5p) 存在异常表达, 提示相关 microRNA 可能参与 DVT 的病理生理过程^[5]。因此, 本研究拟分析 miR-374a-5p 表达水平与下肢 DVT 患者临床特征的关系及在预后判断中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 1 月—2016 年 12 月邯郸市第一医院收治的下肢 DVT 患者 80 例, 以患者治疗前 miR-374a-5p 表达水平的中位数为临界值分为高表达组和低表达组, 每组 40 例。同时以同期本院 60 例健康体检者的 miR-374a-5p 表达水平作为参照 (健康组)。所有患者采用胫前静脉入路溶栓治疗。收集所有研究对象的临床资料, 包括性别、年龄、发病时间、发病部位、疾病史等信息。本研究经医院医学伦理委员会批准, 患者签署知情同意书。

纳入标准: ①所有患者下肢深静脉造影诊断为下肢 DVT, 且分型符合混合型诊断标准^[6]: 血栓累及整条肢体, 包括累及髂静脉、股总静脉及股浅静脉, 合并累及腘静脉或膝下静脉; ②不存在抗凝溶栓治疗和介入手术治疗禁忌证; ③第 1 次发病, 就诊时间均在发病 2 周内; ④无严重心、肝、肺、肾功能不全; ⑤年龄 ≥ 18 周岁; ⑥签署知情同意书。排除标准: ①慢

性或亚急性下肢 DVT 者; ②双侧下肢均存在 DVT 且分型不属于混合型者; ③伴有严重精神疾病, 恶性肿瘤, 严重心、肝、肺、肾功能不全或伴有代谢性疾病者; ④患有肺动脉栓塞者; ⑤临床资料不完整或未签署知情同意书者。

1.2 仪器与试剂

Aegisy 滤器 [先健科技 (深圳) 有限公司], 交换导丝 (日本泰尔茂公司), 4 F VER 导管 (美国强生公司), UniFuse 溶栓导管 (深圳宏泽渊博科技有限公司)。总 RNA 提取试剂盒、逆转录试剂盒 [赛默飞世尔 (中国) 公司], PCR 试剂盒 (Sigma-Aldrich 中国公司)。

1.3 治疗方法

1.3.1 滤器置入 所有患者取平卧位, 以健侧腹股沟处股总静脉体表投影处为穿刺点, 使用 1% 利多卡因局部麻醉后, 应用 Seldinger 穿刺法顺行穿刺健侧股静脉, 置入 4 F 鞘管造影, 明确髂静脉及下腔静脉通畅, 内无明确漂浮血栓, 管径无异常, 明确肾静脉开口位置及无双下腔静脉征象。选择大小适宜滤器, 通过交换导丝置换滤器置入鞘管, 将滤器输送到预定位置, 释放固定后造影确认滤器位置及形态。在术后 2 周内将滤器取出。

1.3.2 置管 在患肢踝关节上方位置扎上止血带后穿刺足背静脉并注射造影剂, 明确胫前静脉位置, 顺行造影引导下穿刺胫前静脉成功后置入 5 F 血管鞘, 造影明确血栓位置, 应用 4 F VER 导管及超滑导丝通过血栓段, 更换交换导丝, 于近心端置入溶栓导管, 溶栓导管长度选择 30 cm, 导管头端突出血栓近心端约 1 cm。

1.3.3 溶栓药置入及监测 固定溶栓管位置后, 针对患者具体情况经溶栓管注入 20 万 u ~ 50 万 u 尿激酶于血栓内。术毕加压包扎股静脉穿刺点 24 h, 常规包扎患侧胫前区溶栓管置入部位。术后微泵每天泵入尿

激酶 50 万 u ~ 75 万 u, 分 2、3 次泵入, 并于 1 h 内泵入完毕。溶栓治疗过程中, 对患者患肢行溶栓管造影 1 次 / 2 d, 并根据造影结果调整溶栓管位置。监测患者血浆纤维蛋白原、凝血酶时间、D-二聚体及活化部分凝血活酶时间等指标, 经溶栓管造影确定血栓溶解完全后拔除溶栓管, 并根据患者血栓溶解情况回收滤器, 若经 1 个月治疗, 评估患者仍有并发肺动脉栓塞 (pulmonary embolism, PE) 风险则将滤器转化为永久型。患者出院后继续口服华法林 0.5 ~ 1.0 年, 保持国际标准化比值 (NR) 为 2.0 ~ 3.0。对患者进行定期随访, 随访期为 2 年。

1.4 miR-374a-5p 表达量测定

混合型 DVT 患者和健康组分别于入院治疗前、体检时清晨抽取空腹静脉血 5 ml, 即刻 3 500 r/min 离心 15 min, 取上清液, 置入 -30℃ 冰箱冷冻保存。采用总 RNA 提取试剂盒提取外周血中总 RNA, 使用紫外分光光度计测定提取的总 RNA 浓度, 样品 A260/A280 \geq 1.80 视为合格。然后采用逆转录试剂盒将总 RNA 进行逆转录, 分别得到模板单链 cDNA, 然后参照 PCR 试剂盒操作步骤对 cDNA 进行 PCR。设置的 PCR 反应条件为: 95℃ 预变性 5 min, 95℃ 变性 40 s, 60℃ 退火 20 s, 72℃ 延伸 15 s; 连续循环 40 次。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 miR-374a-5p 的相对表达量^[7]。

1.5 考察指标

1.5.1 治疗前后患者患肢肿胀程度 分别于治疗前后测量患者髌骨上侧 20 cm 处及髌骨下侧 15 cm 处周径, 作为患侧与健侧下肢大小腿周径, 患肢消肿率 = (术前患健侧肢体周径之差 - 术后患健侧肢体周径之差) / 术前患健侧肢体周径之差 \times 100%^[8]。

1.5.2 患者血栓清除率及评分 通过造影比较两组患者术后血栓清除效果, 分为 3 级^[9]。3 级: 患肢症状或体征完全消失, 血栓清除率 $>$ 95%, 深静脉血流通畅, 评分为 3 分; 2 级: 患肢症状或体征明显好转, 血栓清除率为 50% ~ 95%, 评分为 2 分; 1 级: 患肢症状或体征无明显好转甚至恶化, 血栓清除率 $<$ 50%, 评分为 1 分。

1.5.3 治疗前后患者静脉通畅度评分 采用 Moneta 评分评估患者静脉通畅度, 涉及静脉包括下腔静脉、髂总静脉、髂外静脉、股总静脉、股浅静脉上下段和腘静脉, 完全通畅、部分通畅和未通畅分别记为 0、1、2 分^[9]。

1.5.4 患者并发症发生情况 观察两组患者感染、皮

肤黏膜出血、穿刺点血肿、血尿血便等并发症发生情况, 比较两组患者总并发症发生率。

1.5.5 治疗后患者 PTS 发生率及严重程度 采用 Villalta 评分表征 PTS, Villalta 评分内容包括肌肉抽筋、皮肤瘙痒、疼痛、沉重感及感觉异常 5 项症状, 以及浅静脉扩张、色素沉着、胫前水肿、皮色发红、脂质硬化 6 项体征, 根据患者症状和体征的严重程度分为无、轻度、中度、重度, 评分分别为 0、1、2、3 分, 将 5 项症状和 6 项体征分值相加作为 Villalta 评分总分, 根据 Villalta 评分总分判定 PTS 严重程度, 总分 $<$ 5 分表示未发生 PTS, 5 ~ 9 分表示轻度 PTS, $>$ 9 ~ 14 表示中度 PTS, $>$ 14 分表示重度 PTS。若患肢发生过溃疡则判定为重度 PTS^[10]。

1.6 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用独立 t 检验、配对 t 检验或单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD- t 检验; 计数资料以例 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验, 等级资料以等级表示, 比较用秩和检验; $P <$ 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组 miR-374a-5p 相对表达量比较

高表达组、低表达组和健康组 miR-374a-5p 相对表达量分别为 (1.75 \pm 0.18)、(1.31 \pm 0.23) 和 (1.02 \pm 0.25), 3 组比较, 差异有统计学意义 ($F = 109.698$, $P = 0.000$), 进一步两两比较, 高表达组高于低表达组和健康组 ($P <$ 0.05), 低表达组高于健康组 ($P <$ 0.05)。

2.2 两组患者临床资料比较

高表达组和低表达组患者性别构成比、发病明显诱因、患健侧大腿周径差、患健侧小腿周径差、静脉通畅度评分比较, 差异无统计学意义 ($P >$ 0.05); 高表达组患者年龄、首发症状至就诊时间大于或长于低表达组 ($P <$ 0.05), 且高表达组患者骨科疾病手术史比例高于低表达组 ($P <$ 0.05)。见表 1。

2.3 两组患者治疗前后患肢肿胀程度比较

治疗后高表达组和低表达组患者患健侧大、小腿周径差较治疗前均减小 ($P <$ 0.05), 但两组患者治疗后大、小腿周径差及消肿率比较, 差异无统计学意义 ($P >$ 0.05)。见表 2。

表 1 两组患者临床资料比较 (n=40)

组别	男/女/例	年龄/(20~34岁/ >34~59岁/>59~72岁)/例	发病明显诱因(长时间制动/分娩/药物/不明原因)/例	患健侧大腿周径差/(cm, $\bar{x} \pm s$)	患健侧小腿周径差/(cm, $\bar{x} \pm s$)	静脉通畅度评分($\bar{x} \pm s$)	首发症状至就诊时间(<3 d/3~8 d/>8~12 d)/例	骨科疾病手术史(是/否)/例
高表达组	25/15	8/12/20	16/8/8/8	5.55 ± 0.36	4.93 ± 0.31	8.94 ± 1.32	3/14/23	5/35
低表达组	23/17	21/10/9	20/5/6/9	5.51 ± 0.34	4.94 ± 0.29	8.92 ± 1.28	15/8/17	0/40
χ^2/t 值	0.220	10.182	1.481	0.511	0.149	0.069	10.536	5.333
P 值	0.639	0.006	0.687	0.611	0.882	0.945	0.005	0.021

表 2 两组患者治疗前后患肢肿胀程度比较 (n=40, $\bar{x} \pm s$)

组别	患健侧大腿周径差/cm				患健侧小腿周径差/cm				大腿消肿率/%	小腿消肿率/%
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值		
高表达组	5.55 ± 0.36	1.72 ± 0.11	177.181	0.000	4.93 ± 0.31	1.71 ± 0.12	72.701	0.000	73.20 ± 8.62	68.25 ± 5.85
低表达组	5.51 ± 0.34	1.71 ± 0.14	177.299	0.000	4.94 ± 0.29	1.70 ± 0.15	73.106	0.000	75.25 ± 8.25	67.52 ± 5.56
t 值	0.511	0.355			0.149	0.329			1.087	0.572
P 值	0.611	0.723			0.882	0.743			0.281	0.569

2.4 两组患者静脉通畅度评分和血栓清除率比较

治疗后高表达组和低表达组患者患肢静脉通畅度评分均较治疗前低, 但两组治疗后静脉通畅度评分及血栓清除率评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

2.5 两组患者并发症发生情况比较

治疗期间, 高表达组并发症发生率为 15.0%, 与低表达组的 17.5% 比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.092, P = 0.762$)。见表 4。

2.6 两组患者治疗后 PTS 发生率及严重程度比较

术后随访 2 年, 高表达组和低表达组 PTS 发生率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 高表达组高于低表达组。且高表达组患者 PTS 严重程度高于低表达组 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 3 两组患者静脉通畅度和血栓清除率评分比较

(n=40, $\bar{x} \pm s$)

组别	静脉通畅度评分				血栓清除率评分
	治疗前	治疗后	t 值	P 值	
高表达组	8.94 ± 1.32	3.38 ± 0.61	28.395	0.000	2.68 ± 0.15
低表达组	8.92 ± 1.28	3.39 ± 0.64	28.539	0.000	2.66 ± 0.12
t 值	0.069	0.072			0.658
P 值	0.945	0.943			0.512

表 4 两组患者并发症发生情况比较 [n=40, 例 (%)]

组别	感染	皮肤黏膜出血	穿刺点血肿	血尿血便	并发症
高表达组	2 (5.0)	1 (2.5)	1 (2.5)	2 (5.0)	6 (15.0)
低表达组	2 (5.0)	2 (5.0)	2 (5.0)	1 (2.5)	7 (17.5)

表 5 两组患者治疗后 PTS 发生率及严重程度比较

(n=40)

组别	PTS 例 (%)	轻度/例	中度/例	重度/例
低表达组	13 (32.5)	11	1	1
高表达组	22 (55.0)	9	4	9
χ^2/U 值	4.114		2.480	
P 值	0.043		0.013	

3 讨论

抗凝治疗是以往临床上治疗 DVT 的标准疗法, 可以有效缓解血栓蔓延及肺栓塞发生、发展进程, 但对预防 PTS 发生及提高深静脉通畅度效果不佳。目前国内 DVT 诊治指南推荐的 DVT 治疗首选方案是 CDT 治疗。目前临床 CDT 常用置管部位有健侧股静脉、大小隐静脉、患侧股静脉等。经健侧股静脉入路置管溶栓穿刺简单, 但其属于逆行置管, 容易损伤深静脉瓣膜; 且瓣膜对导丝通过股静脉的阻碍较大, 置管难

度较高且置管成功率较低,大大提高 PTS 的发生风险。而经皮腔前、后静脉置管属于逆行置管,不易损伤深静脉瓣膜,且操作简便^[11]。

MicroRNA 是一种由 20 ~ 25 个核苷酸组成的人体内源性非编码小分子 RNA,也是生物体内重要的一种转录后调控因子,可参与调节胚胎发育、细胞分化凋亡等多种生物学过程^[4]。周兰庭等^[12]报道多种疾病如脑梗死、心肌梗死、帕金森病、肿瘤、糖尿病等患者外周血中 microRNA 表达异于健康人群。外周血 microRNA 有望成为疾病诊断治疗以及预后判断的新型生物学标志物。miR-374a-5p 作为 microRNA 的重要亚型,在 DVT 患者外周血中存在异常表达,可能是 DVT 治疗的一种新靶点^[5]。本研究结果显示,高表达组患者 miR-374a-5p 相对表达量高于低表达组患者和健康组,高表达组患者年龄、首发症状至就诊时间大于或长于低表达组,且高表达组患者具有骨科疾病手术史的比例高于低表达组。可能是由于老年患者相比于年轻患者,不仅凝血功能更加亢进,血管壁老化现象也更加明显,而血管壁老化会进一步改变管内血液流变状态^[13]。而患有骨科疾病或有相关疾病手术史患者卧床时间增加,这些因素会加剧患者血管痉挛状态和改变血液流速,时间一久容易发生下肢静脉回流瘀滞,从而增加 PTS 发生的可能性。另外,时效性是影响 DVT 的治疗效果及术后复发的重要因素之一,早发现早治疗有利于及时干预和治疗,故缩短首发症状至就诊时间显得十分重要^[14]。

本研究结果显示,治疗后两组患者患侧大、小腿周径差均减小、患肢静脉通畅度评分均降低,但两组患者大小腿周径差减小程度、消肿率以及患肢静脉通畅度和血栓清除率无差异;治疗期间高表达组和低表达组并发症发生率无差异。术后随访 2 年,高表达组 PTS 发生率高于低表达组,且两组患者 PTS 严重程度有差异。说明 miR-374a-5p 表达量对于患者近期疗效无影响,但 miR-374a-5p 表达量仍可能会影响患者远期 PTS 发生率,提示 miR-374a-5p 仍是影响 DVT 发生发展的重要因素。CELOTTO 等^[15]研究结果证实 miR-374a-5p 在机体炎症反应过程中发挥重要作用。PAN 等^[16]研究发现,miR-374a-5p 会通过炎症因子 IL-10 mRNA 3'UTR 位点发生结合,使得 IL-10 表达受到抑制,进一步引发炎症造成血管内皮细胞受损,从而参与 DVT 的发生和发展。SEBASTIANI 等^[17]研究结果显示,miR-374a-5p 水平与 DVT 严重程度呈正相

关,miR-374a-5p 作为与 DVT 严重程度相关的生物学指标,可以调控患者发病时的炎症因子表达水平,从而加剧患肢炎症反应,导致预后不良^[18]。SPIEZIA 等^[19]报道溶栓、导管溶栓等治疗方法可以改善 DVT 患者术后近期临床症状及血栓栓塞情况,但术后远期 PTS 发生情况仍主要取决于患者恢复过程中患肢血栓自身溶解、机化和再通过程,而静脉血栓溶解再通过程由众多因子、细胞和机制参与和调节。DERNOWSEK 等^[20]报道 miR-374a-5p 等 microRNA 可以通过广泛参与和调控血管内皮细胞迁移及成血管分化等途径影响静脉血栓溶解再通过程,其对比研究发现 miR-374a-5p 可促进血管内皮细胞归巢,而下调 miR-374a-5p 可促进血管内皮细胞对血栓的溶解再通。

综上所述,miR-374a-5p 在混合型 DVT 患者中高表达,且高、低表达者在年龄、首发症状至就诊时间及骨科疾病手术史中存在差异,miR-374a-5p 高表达会增加患者远期 PTS 发生率及严重程度。

参 考 文 献:

- [1] SCHAEFER J K, JACOBS B, WAKEFIELD T W, et al. New biomarkers and imaging approaches for the diagnosis of deep venous thrombosis[J]. *Current Opinion in Hematology*, 2017, 24(3): 274-281.
- [2] BERENCSI A, DOSA E, NEMES B, et al. Endovascular treatment of acute iliofemoral deep venous thrombosis - our results with catheter-directed thrombolysis and angioJet[J]. *Magyar Sebeszet*, 2017, 70(1): 24-32.
- [3] KUO T T, HUANG C Y, HSU C P, et al. Catheter-directed thrombolysis and pharmacomechanical thrombectomy improve midterm outcome in acute iliofemoral deep vein thrombosis[J]. *Journal of the Chinese Medical Association*, 2017, 80(2): 72-79.
- [4] SAMBANDAN S, AKBALIK G, KOCHEN L, et al. Activity dependent spatially localized miRNA maturation in neuronal dendrites[J]. *Science*, 2017, 355(6325): 634-637.
- [5] DOUMATEY A P, HE W J, GAYE A, et al. Circulating miR-374a-5p is a potential modulator of the inflammatory process in obesity[J]. *Scientific Reports*, 2018, 8(1): 7680.
- [6] 中国中西医结合学会周围血管疾病专业委员会. 下肢深静脉血栓形成诊断及疗效标准(2015年修订稿)[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2016, 22(5): 520-521.
- [7] 李小辉, 韩兴涛, 杨金辉, 等. miR-503-5p 通过干扰 Rb/E2F 信号通路抑制膀胱癌 T24 和 EJ 细胞的增殖[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2017, 33(10): 1360-1364.
- [8] 何永福, 普福顺, 余荣, 等. 髂静脉受压综合征并下肢深静脉血栓形成的临床综合性腔内治疗的效果分析[J]. *世界临床医学*, 2016, 10(24): 39-45.
- [9] 陈玉桃, 吕畅, 陈少敏, 等. 多种方法预防 ICU 长期住院患者下肢深静脉血栓形成的效果评价[J]. *中国全科医学*, 2017, 20(3):

- 318-322.
- [10] KAHN S R , PARTSCH H , VEDANTHAM S , et al. Definition of post-thrombotic syndrome of the leg for use in clinical investigations: a recommendation for standardization[J]. *Journal of Thrombosis & Haemostasis*, 2009, 7(5): 879-883.
- [11] MICHIELS J J, MICHIELS J M, HANNIE M, et al. Duplex ultrasound, clinical score, and D-Dimer to rule in and out deep venous thrombosis (DVT) and postthrombotic syndrome (PTS): bridging the gap between DVT and PTS in the primary care and hospital setting[J]. *Global Journal of Medical Research*, 2014, 14(4): 29-45.
- [12] 周兰庭, 冯雁婷, 戴景兴, 等. miRNA 调控脂肪干细胞分化的研究进展 [J]. *中国修复重建外科杂志*, 2017, 20(12): 1506-1511.
- [13] 陈弘, 钱爱民, 孟庆友, 等. 经皮穿刺胫前静脉入路导管溶栓治疗下肢深静脉血栓形成 [J]. *中国血管外科杂志 (电子版)*, 2014, 41(1): 23-25.
- [14] 柏骏, 曲乐丰, 职康康, 等. 多静脉入路腔内微创治疗下肢深静脉血栓和血栓后综合征单中心研究 [J]. *上海医学*, 2013, 15(9): 762-766.
- [15] CELOTTO G, GIANNELLA A, LBIERO M, et al. miR-30c-5p regulates macrophage-mediated inflammation and pro-atherosclerosis pathways[J]. *Cardiovascular Research*, 2017, 113(13): 1627-1635.
- [16] PAN Y Z, SHU X, SUN L C, et al. miR-196a-5p modulates gastric cancer stem cell characteristics by targeting Smad4[J]. *International Journal of Oncology*, 2017, 50(6): 1965-1976.
- [17] SEBASTIANI G, VENTRIGLIA G, STABILINI A, et al. Regulatory T-cells from pancreatic lymphnodes of patients with type-1 diabetes express increased levels of microRNA miR-125a-5p that limits CCR2 expression[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 6897-6903.
- [18] GARERI C, IACONETTI C, SORRENTINO S, et al. miR-125a-5p modulates phenotypic switch of vascular smooth muscle cells by targeting ETS-1[J]. *Journal of Molecular Biology*, 2017, 429(12): 1817-1828.
- [19] SPIEZIA L, CAMPELLO E, VALLE F D, et al. ABO blood group and the risk of post-thrombotic syndrome[J]. *Annals of Hematology*, 2018, 97(6): 1057-1060.
- [20] DERNOWSEK J A, PEREIRA M C, FORNARI T A, et al. Posttranscriptional interaction between miR-450a-5p and miR-28-5p and STAT1 mRNA triggers osteoblastic differentiation of human mesenchymal stem cells[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2017, 118(11): 256-262.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 霍艳兵, 彭琪, 彭星华, 等. MicroRNA-374a-5p 水平与混合型深静脉血栓形成患者临床特征的关系及在预后判断中的价值 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(19): 23-28.