

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.01.025

❖ 临床研究 ❖

产褥期深静脉血栓发生的危险因素及血清 CD40L 水平与凝血、血小板功能及炎症反应的相关性

黄聪, 李建辉, 王艳君

(攀枝花市中西医结合医院妇产科, 四川 攀枝花 617000)

【摘要】目的: 探讨产褥期深静脉血栓(DVT)发生的危险因素及血清 CD40 配体(CD40L)水平与凝血、血小板功能及炎症反应的相关性。**方法:** 选取 298 名产褥期产妇为研究对象,依据是否并发 DVT 分为观察组($n = 178$)和对照组($n = 120$)。比较两组对象剖宫产率、血清 CD40L 水平与凝血指标[部分活化凝血酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、D 二聚体(D-D)、纤维蛋白原(FIB)]、血小板功能指标[血小板活化因子(PAF)、P-选择素(P-selectin)、血管性血友病因子(vWF)]及炎症因子指标[肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-10(IL-10)、C 反应蛋白(CRP)]; Logistic 多因素回归分析产褥期并发 DVT 的危险因素; pearson 分析血清 CD40 水平与 APTT、PT、DD、FIB、PAF、P-selectin、vWF、TNF- α 、IL-10、CRP 水平的关系。**结果:** 观察组剖宫产率及血清 CD40L、DD、FIB、PAF、P-selectin、vWF、TNF- α 、IL-10、CRP 水平高于对照组($P < 0.05$), APTT、PT 水平低于对照组($P < 0.05$)。多因素回归分析显示,剖宫产率、CD40L、APTT、PT、DD、FIB、PAF、P-selectin、vWF、TNF- α 、IL-10、CRP 为产褥期并发 DVT 的独立危险因素($P < 0.05$)。相关分析显示,CD40L 水平与 DD、FIB、PAF、P-selectin、vWF、TNF- α 、IL-10、CRP 呈正相关($P < 0.05$),与 APTT、PT 呈负相关($P < 0.05$)。**结论:** 剖宫产率、CD40L、DD、FIB、PAF、P-selectin、vWF、TNF- α 、IL-10、CRP 升高及 APTT、PT 降低是产褥期并发 DVT 的危险因素,且血清 CD40L 水平与凝血、血小板功能及炎症反应有一定的相关性,临床应对其水平进行监测,并给予针对性的干预。

【关键词】 深静脉血栓;产褥期;CD40 配体;凝血功能;血小板功能;炎症因子

【中图分类号】 R714.46 **【文献标志码】** A

Risk factors of deep vein thrombosis during puerperium and correlation of serum CD40 ligand level with blood coagulation, platelet function and inflammatory response

HUANG Cong, LI Jian-hui, WANG Yan-jun

(Department of Obstetrics and Gynecology, Panzhihua Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Panzhihua 617000, Sichuan, China)

【Abstract】Objective: To analyze the risk factors of deep vein thrombosis (DVT) during puerperium, and the correlation of serum CD40 ligand (CD40L) level with blood coagulation, platelet function and inflammatory response. **Methods:** This study retrospectively reviewed 178 patients with DVT in puerperium (observation group) and 120 parturients without DVT in puerperium (control group). The cesarean section rate, serum CD40L level, blood coagulation indicators [activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), D-dimer (D-D), fibrinogen (FIB)], platelet function indicators [platelet activating factor (PAF), P-selectin, von Willebrand factor (vWF)], and inflammatory factors [tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-10 (IL-10), C-reactive protein (CRP)] were detected. Multivariate Logistic regression analysis was performed to screen the independent risk factors of puerperal DVT. Pearson correlation analysis was performed to analyze the correlation of serum CD40 level with APTT, PT, D-D, FIB, PAF, P-selectin, vWF, TNF- α , IL-10 and CRP levels. **Results:** Cesarean section rate and serum CD40L, DD, FIB, PAF, P-selectin, vWF and TNF- α , IL-10 and CRP in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$), and the levels of APTT and PT were lower than those in the control group ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that the proportion of cesarean section, CD40L, APTT, PT, D-D, FIB, PAF, P-selectin, vWF, TNF- α , IL-10 and CRP were independent risk factors for DVT in puerperium ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that CD40L level was positively correlated with D-D, FIB, PAF, P-selectin, vWF, TNF- α , IL-10 and CRP, but negatively correlated with APTT and PT ($P < 0.05$). **Conclusion:** Increased proportion of cesarean section, CD40L, D-D, FIB, PAF, P-selectin, vWF, TNF- α , IL-10 and CRP, shortened APTT and PT are risk factors for DVT in puerperium. The

level of serum CD40L is correlated with coagulation, platelet function and inflammatory response. Therefore, it should be monitored, and targeted intervention should be carried out.

【Key words】 Deep vein thrombosis; Puerperium; CD40 ligand; Blood coagulation function; Platelet function; Inflammatory factor

深静脉血栓 (deep venous thrombosis, DVT) 是血液在深静脉内凝结引起回流障碍^[1], 是产褥期并发症之一, 以下肢多见, 会引起患者下肢疼痛、肿胀, 且血栓易脱落。当静脉血栓破裂时血栓随血液进入肺, 引起肺栓塞, 是导致产褥期死亡的主要原因^[2]。据报道^[3]显示, 产褥期 DVT 发生率为 0.61% ~ 1.50%, 死亡率达 9% ~ 50%。由于孕产妇妊娠期生理特点, 加之分娩过程中凝血活性物质激活, 血液粘稠度增加, 导致抗凝-凝血-纤溶机制失衡, 增加静脉血栓风险。而产褥期妇女下肢浮肿、酸胀明显, 且产后长时间卧床休息, 导致产褥期 DVT 症状易被忽视, 因此漏诊率高。同时患者既往不良生活方式和分娩并发症, 可能改变凝血-抗凝-纤溶系统, 增加 DVT 风险。因此, 分析产褥期 DVT 危险因素至关重要。同时, 相关研究^[4]认为, DVT 发生发展与内皮损伤、凝血系统及炎症因子等密切相关。而部分报道^[5-6]显示, CD40 配体 (CD40L) 参与凝血系统、血小板功能和炎症反应的调节, 但对产褥期 DVT 血清 CD40L 与凝血、血小板功能及炎症程度相关性鲜有报道。本研究旨在探讨产褥期 DVT 发生的危险因素及血清 CD40L 水平与凝血、血小板功能及炎症反应的相关性。

表 1 两组对象一般资料比较 ($\bar{x} \pm s, n(\%)$)

项目	观察组 (n=178)	对照组 (n=120)	χ^2 值	P 值
年龄 (岁)	29.45 ± 6.22	30.15 ± 6.40	0.108	0.914
孕周 (周)	37.62 ± 5.40	37.75 ± 5.46		
发病部位			0.018	0.893
左肢	95 (53.37)	65 (54.17)		
右肢	83 (46.63)	55 (45.83)		
BMI (kg/m ²)	22.17 ± 2.34	22.06 ± 2.25	0.404	0.686
吸烟史			0.099	0.753
有	12 (6.74)	7 (5.83)		
无	166 (93.26)	113 (94.17)		
口服避孕药史			0.236	0.627
有	19 (10.61)	15 (12.50)		
无	159 (89.33)	105 (87.50)		
流产史			0.590	0.442
有	23 (12.92)	12 (10.00)		
无	155 (87.08)	108 (90.00)		
妊娠高血压			0.207	0.649
有	16 (8.99)	9 (7.50)		
无	162 (91.01)	111 (92.50)		
妊娠糖尿病			0.015	0.902
有	11 (6.18)	7 (5.83)		
无	167 (93.82)	113 (94.17)		

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月至 2021 年 1 月攀枝花市中西医结合医院 298 名产褥期产妇为研究对象, 依据是否并发 DVT 分为观察组 (n = 178) 和对照组 (n = 120)。两组一般资料比较, 差异无统计学意义 (P > 0.05)。见表 1。纳入标准: (1) 符合产褥期 DVT 诊断, 并经超声和临床诊断确诊^[7]; (2) 年龄 21 ~ 38 岁; (3) 临床资料完整。排除标准: (1) 器质性疾病; (2) 血液系统疾病者; (3) 由于外伤或感染等引起的 DVT 者; (4) 临床资料不完整。本研究经院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集 包括年龄、孕周、发病部位、体质指数 (BMI)、吸烟史、口服避孕药史、流产史、合并症等。

1.2.2 观察指标 (1) 剖宫产率、凝血指标、血小板功能指标、炎症细胞因子水平: 分娩 24 h 后取晨起静脉血 5 mL, 3 000rpm 离心 10 min, 采用全自动凝血分析仪 (达承医疗设备有限公司, CS-5100CS-5100, 试剂配套) 测定部分活化凝血酶时间 (APTT)、凝血酶原时间 (PT)、D 二聚体 (D-D)、纤维蛋白原 (FIB) 水平; ELISA 测定 P-选择素 (P-selectin)、血管性血友病因子 (vWF)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-10 (IL-10)、C 反应蛋白 (CRP)、CD40L 水平 (试剂盒购于上海西唐); (2) 产褥期并发 DVT 的危险因素; (3) CD40L 水平与凝血指标、血小板功能指标、炎症细胞因子水平的相关性。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 行单因素方差分析或 LSD-t 检验; 计数资料以 [n(%)] 表示, 行 χ^2 检验; 危险因素采用 Logistic 多因素回归分析; 相关性采用 Pearson 相关分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组对象剖宫产率、CD40L、凝血指标、血小板功能指标、炎症细胞因子水平比较

观察组剖宫产率及血清 CD40L、DD、FIB、PAF、P-selectin、vWF、TNF- α 、IL-10、CRP 水平高于对照组 (P < 0.05), APTT、PT 水平低于对照组 (P < 0.05)。见表 2。

表 2 两组对象剖宫产率、凝血指标、血小板功能指标、炎症细胞因子水平比较[$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

项目	观察组($n=178$)	对照组($n=120$)	t/χ^2 值	P 值
剖宫产	55(30.90)	18(15.00)	9.796	0.002
CD40L(ng/mL)	5.50 \pm 1.32	2.92 \pm 0.26	21.125	<0.001
APTT(s)	22.36 \pm 7.33	26.57 \pm 8.60	4.532	<0.001
PT(s)	11.92 \pm 3.34	14.65 \pm 4.41	6.072	<0.001
DD(μ g/L)	1213.46 \pm 50.28	447.36 \pm 20.50	158.211	<0.001
FIB(g/L)	5.30 \pm 1.44	3.41 \pm 0.50	13.821	<0.001
PAF(pg/mL)	15.52 \pm 3.44	6.48 \pm 2.03	25.899	<0.001
P-selectin(%)	29.46 \pm 6.77	13.52 \pm 3.36	23.877	<0.001
vWF(U/L)	157.76 \pm 16.88	103.28 \pm 12.45	30.237	<0.001
TNF- α (ng/L)	41.39 \pm 10.36	15.70 \pm 4.28	25.714	<0.001
IL-10(ng/L)	28.69 \pm 5.36	7.96 \pm 2.04	40.421	<0.001
CRP(mg/L)	25.86 \pm 8.07	5.69 \pm 1.43	27.080	<0.001

2.2 产褥期并发 DVT 的危险因素

将表 1 中的影响 DVT 发生的因素设为变量进行赋值,多因素回归分析显示,剖宫产率、CD40L、APTT、PT、DD、FIB、PAF、P-selectin、vWF、TNF- α 、IL-10、CRP 为产褥期并发 DVT 的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 产褥期并发 DVT 的危险因素

变量	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95% CI
剖宫产率	0.377	0.105	12.892	<0.001	1.458	1.187~1.791
CD40L	0.391	0.106	13.606	<0.001	1.478	1.201~1.820
APTT	0.289	0.114	6.427	0.012	1.335	1.068~1.669
PT	0.306	0.112	7.465	0.007	1.358	1.090~1.691
DD	0.311	0.102	8.297	0.002	1.365	1.117~1.667
FIB	0.328	0.113	8.425	0.004	1.388	1.112~1.732
PAF	0.337	0.114	8.739	0.003	1.401	1.120~1.751
P-selectin	0.351	0.108	10.563	<0.001	1.420	1.149~1.755
vWF	0.366	0.110	11.071	<0.001	1.442	1.162~1.789
TNF- α	0.371	0.113	10.779	<0.001	1.449	1.161~1.808
IL-10	0.344	0.119	8.356	0.004	1.411	1.117~1.781
CRP	0.335	0.112	8.947	0.003	1.398	1.122~1.741

2.3 CD40L 水平与凝血指标、血小板功能指标、炎症细胞因子水平的相关性

相关分析显示,CD40L 水平与 DD、FIB、PAF、P-selectin、vWF、TNF- α 、IL-10、CRP 呈正相关($P < 0.05$),与 APTT、PT 呈负相关($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 CD40L 水平与凝血指标、血小板功能指标、炎症细胞因子水平的相关性

指标	CD40L	
	r 值	P 值
APTT	-3.214	<0.001
PT	-3.519	<0.001
DD	4.013	<0.001
FIB	3.845	<0.001
PAF	3.679	<0.001
P-selectin	3.519	<0.001
vWF	3.622	<0.001
TNF- α	3.716	<0.001
IL-10	3.380	<0.001
CRP	3.709	<0.001

3 讨论

近年来,产褥期 DVT 呈上升趋势,产褥期妇女因血容量增加,静脉血管张力降低,导致血流缓慢;同时体内 FIB 增加,导致血液呈高凝状态,从而增加 DVT 的风险^[8]。另外,分娩时胎盘早剥、羊水栓塞等均会增加血栓,导致产妇静脉曲张及瘀血等,甚至肺栓塞,因此预防产褥期 DVT 至关重要^[9]。

徐佳^[10]研究显示,剖宫产可增加产褥期发生 DVT 的风险。本研究显示,观察组剖宫产率比例高于对照组($P < 0.05$),APTT、PT 水平低于对照组($P < 0.05$)。回归分析显示,剖宫产率比例是产褥期并发 DVT 的因素($P < 0.05$),考虑与剖宫产增加羊水栓塞、产后出血及产后感染有关,进而增加 DVT 风险。研究^[11]证实,血小板活化和炎症细胞浸润与 DVT 和心脑血管疾病发生相关。CD40L 是局部浸润趋化因子,能够促进炎症细胞浸润及血小板活化,参与血栓发生^[12]。目前多数研究^[13-14]显示,脑梗死、心肌梗死患者外周血 CD40L、CD40 呈高表达。而本研究结果显示,观察组 CD40L 高于对照组($P < 0.05$),表明 CD40L 的升高与产褥期 DVT 发生有关;多因素研究发现,CD40L 升高为产褥期并发 DVT 的独立危险因素($P < 0.05$),原因可能是 CD40-CD40L 结合可诱导血管内皮细胞粘附分子表达,刺激趋化因子的释放,参与动脉粥样硬化斑块形成。重组 CD40L 的 T 细胞可激活动脉粥样硬化斑块相关细胞,导致血栓形成;同时病灶内巨噬细胞可激活 CD40 释放 CD40L,促进血栓形成^[15]。

血液高凝状态是产褥期 DVT 诱因,而 APTT、PT、DD、FIB 为凝血功能指标。血液处于高凝状态时,APTT、PT 缩短,而 FIB 可激活纤溶系统代偿性,水解血栓内纤维蛋白后得到 DD,因此 DD 水平呈高表达。本研究单因素分析发现,观察组 APTT、PT 低于对照组($P < 0.05$),DD、FIB 高于对照组($P < 0.05$),与赵春荣等^[16]研究结果相符,说明产褥期并发 DVT 可能存在高凝状态、凝血功能和纤溶系统代偿性亢进,且多因素回归分析显示,APTT、PT 降低和 DD、FIB 升高为产褥期并发 DVT 的独立危险因素($P < 0.05$),原可能是血液呈高凝状态,凝血功能亢进,血小板粘聚性增强,易导致 DVT。同时 CD40L 能够活化血小板,激活炎症反应。PAF、P-selectin、vWF 是调节血小板功能分子,其中 PAF 可促进血小板的聚集;P-selectin 在血小板活化中起粘附作用;vWF 能促进血小板活化、聚集^[17]。而 TNF- α 、IL-10、CRP 是可介导炎症反应的细胞因子^[18]。观察组 PAF、P-selectin、vWF、TNF- α 、IL-10、CRP 高于对照组($P < 0.05$),表明产褥期并发 DVT 存在血小板活化及炎症因子的激活,且多因素回归分析显示,

PAF、P-selectin、vWF、TNF- α 、IL-10、CRP 升高为产褥期并发 DVT 的危险因素 ($P < 0.05$), 进一步说明血小板活化及炎症反应激活参与 DVT 的发生。血小板活化及炎症因子激活可刺激组织因子产生, 进而启动机体血栓因子, 损伤血管内膜, 促进血栓形成。相关分析显示, CD40L 水平与 DD、FIB、PAF、P-selectin、vWF、TNF- α 、IL-10、CRP 呈正相关性 ($P < 0.05$), 与 APTT、PT 呈负相关性 ($P < 0.05$), 提示随着 CD40L 水平的升高, 血液的高凝性和纤溶亢进更加严重, 而升高的 CD40L 可通过血小板活化和炎症反应引起高凝性和纤溶性亢进。

综上所述, 剖宫产术比例、CD40L、DD、FIB、PAF、P-selectin、vWF、TNF- α 、IL-10、CRP 升高及 APTT、PT 降低是产褥期并发 DVT 的危险因素, 且血清 CD40L 水平与凝血、血小板功能及炎症反应有一定相关性, 临床应对其水平进行监测, 并进行针对性干预, 以降低产褥期并发 DVT。但本研究纳入例数较少, 可对结果造成偏倚, 下一步将扩大样本量进一步论证 CD40L 与凝血和血小板功能指标及炎症细胞因子水平的相关性, 以期为临床提供充足论证。

参考文献

[1] 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.

[2] Chen PW, Liu PY. Postpartum deep vein thrombosis resolved by catheter-directed thrombolysis: A case report [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(24): e16052.

[3] 赵晓娟. 尿激酶静脉溶栓联合肝素抗凝治疗产褥期妇女并发下肢深静脉血栓形成 [J]. *血栓与止血学*, 2019, 25(6): 998-999.

[4] 李亚庆, 和光宇, 王为民, 等. 尿激酶静脉溶栓联合肝素抗凝治疗妊娠及产褥期妇女并发下肢深静脉血栓的临床研究 [J]. *中国医师杂志*, 2018, 38(1): 133-135.

[5] Tahir S, Wagner AH, Dietzel S, et al. Endothelial CD40 Mediates Microvascular von Willebrand Factor-Dependent Platelet Adhesion Inducing Inflammatory Venothrombosis in ADAMTS13 Knockout Mice [J]. *Thromb Haemost*, 2020, 120(3): 466-476.

[6] 张博, 万翔. 冠心病患者体内 CD40 配体, CXC 配体表达与炎症

反应, 斑块性质的相关性研究 [J]. *海南医学院学报*, 2018, 24(10): 13-16.

[7] 李晓强, 王深明. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南 (第二版) [J]. *中华普通外科杂志*, 2012, 27(7): 605-607.

[8] Lestak K, Pouncey AL, Gwozdz A, et al. Midterm outcomes in postpartum women following endovenous treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis [J]. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*, 2020, 8(2): 167-173.

[9] Hunt BJ, Parmar K, Horspool K, et al. The DiPEP (Diagnosis of PE in Pregnancy) biomarker study: An observational cohort study augmented with additional cases to determine the diagnostic utility of biomarkers for suspected venous thromboembolism during pregnancy and puerperium [J]. *Br J Haematol*, 2018, 180(5): 694-704.

[10] 徐佳. 产褥期下肢深静脉血栓的临床分析及护理 [J]. *血栓与止血学*, 2017, 23(2): 165-166.

[11] 党瑞红, 李晓慧, 董莉, 等. 血清血小板活化因子、活化 T 细胞核因子 c1 水平与冠心病、冠状动脉病变严重程度及冠心病类型的关系研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2019, 27(9): 27-32.

[12] Kojok K, Mohsen M, El Kadiry AEH, et al. Aspirin Reduces the Potentiating Effect of CD40L on Platelet Aggregation via Inhibition of Myosin Light Chain [J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(3): e013396.

[13] Jiang RH, Xu XQ, Wu CJ, et al. The CD40/CD40L system regulates rat cerebral microvasculature after focal ischemia/reperfusion via the mTOR/S6K signaling pathway [J]. *Neurol Res*, 2018, 40(9): 717-723.

[14] Yuan M, Zhang L, You F, et al. MiR-145-5p regulates hypoxia-induced inflammatory response and apoptosis in cardiomyocytes by targeting CD40 [J]. *Mol Cell Biochem*, 2017, 431(1-2): 123-131.

[15] 杜果城, 赵纪春, 张茂春, 等. 可溶性细胞表面分化抗原 40 配体在下肢深静脉血栓形成患者外周血中的表达 [J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2018, 25(12): 1454-1458.

[16] 赵春荣, 赵春萍, 罗英, 等. 产后深静脉血栓患者血清 CD40 配体含量与凝血、血小板功能及炎症反应程度的相关性 [J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(20): 96-98.

[17] 何静, 王军, 杨涛, 等. 静脉血栓栓塞症患者外周血嗜酸性粒细胞与血小板、凝血功能指标、C-反应蛋白的相关性分析 [J]. *中华普通外科杂志*, 2018, 27(12): 43-50.

[18] Chen VG, Fonseca VMGD, Amaral JB, et al. Inflammatory markers in palatine tonsils of children with obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2020, 86(1): 23-29.

(收稿日期: 2021-10-02

修回日期: 2021-10-30)