



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2018.12.006
<http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2018.12.006>
Chinese Journal of General Surgery, 2018, 27(12):1531-1538.

· 专题研究 ·

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

何静¹, 王军¹, 杨涛²

(1. 山西医科大学公共卫生学院 流行病学教研室, 山西 太原 030001; 2. 山西医科大学附属大医院 血管外科, 山西 太原 030032)

摘要

目的: 探讨静脉血栓栓塞症(VTE)患者外周血嗜酸性粒细胞(EOS)绝对计数与血小板(PLT)计数、凝血功能指标、C反应蛋白(CRP)的潜在相关关系。

方法: 回顾性收集2014年4月—2017年6月收治的908例深静脉血栓形成(DVT)和肺血栓栓塞症(PE)患者的临床资料和入院初次血液学检查结果, 比较不同特征患者外周血EOS绝对计数、PLT计数、血浆凝血酶原时间(PT)、国际标准化比值(INR)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(D-D)、抗凝血酶III活性(AT-III)、CRP的变化, 并分析EOS绝对计数与其他指标的相关性。

结果: 不同性别、不同DVT分型、不同分期患者的外周血EOS绝对计数不同, 男性高于女性, 混合型患者高于周围型患者, 亚急性期和慢性期患者高于急性期患者(均 $P<0.05$); 所有其他指标也均在部分特征分组中存在明显差异(均 $P<0.05$)。EOS绝对计数与PLT计数、PT、INR、APTT、D-D、CRP存在相关关系, 且相关程度随着患者年龄的变化而变化(均 $P<0.05$)。

结论: EOS可通过多条途径激活和促进凝血, 同时影响抗凝系统, 最终导致血栓形成。不同类型VTE患者外周血EOS水平存在差异, EOS绝对计数与PLT、凝血功能指标、CRP表现出潜在的相关性, 提示外周血EOS在VTE的病情判断和预后评估中具有一定的临床意义。

关键词

静脉血栓栓塞; 嗜酸性细胞; 血小板; 血液凝固; C反应蛋白质
中图分类号: R654.3

Correlation of peripheral blood eosinophils with platelets, coagulation parameters and C-reactive protein in patients with venous thromboembolism

HE Jing¹, WANG Jun¹, YANG Tao²

(1. Department of Epidemiology, School of Public Health, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; 2. Department of Vascular Surgery, Dayi Hospital Affiliated to Shanxi Medical University, Taiyuan 030032, China)

Abstract

Objective: To investigate the potential correlation between absolute count of peripheral blood eosinophils

基金项目: 山西省科技厅软科学研究计划资助项目(2015041038-3)。

收稿日期: 2018-08-27; 修订日期: 2018-10-18。

作者简介: 何静, 山西医科大学公共卫生学院硕士研究生, 主要从事临床流行病学方面的研究。

通信作者: 王军, Email: 729143511@qq.com; 杨涛, Email: tao55555@sina.com

(EOS) and platelet (PLT) count, coagulation parameters, and C-reactive protein (CRP) in patients with venous thromboembolism (VTE).

Methods: The clinical data and results of hematological tests at the first time after admission of 908 patients with deep venous thrombosis (DVT) or pulmonary thromboembolism (PE) admitted from April 2014 to June 2017 were collected retrospectively. The differences of absolute peripheral blood EOS count along with PLT count, prothrombin time (PT), international normalized ratio (INR), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT), fibrinogen (FIB), D-dimer (D-D), antithrombin III (AT-III) activity, and CRP among patients with different characteristics were compared, and the correlations between peripheral blood EOS count and all other above variables were analyzed.

Results: The absolute peripheral blood EOS counts were significantly different between patients with different sex, different DVT classifications, different stages, which was in male patients significantly higher than that in female patients, in patients with mixed type significantly higher than that in patients with peripheral type, and in patient in subacute and chronic stage significantly higher than in patient in acute stage (all $P < 0.05$); all other studied parameters also showed significant differences between or among groups stratified by some of the predefined characteristics (all $P < 0.05$). The absolute peripheral blood EOS count was significantly correlated with PLT count, PT, INR, APTT, D-D, and CRP, and the degrees of correlation changed with the age of the patients (all $P < 0.05$).

Conclusion: EOS can induce thrombosis by activating the coagulation system through multiple pathways and meanwhile affecting the anticoagulant system. There are differences in peripheral blood EOS levels in VTE patients of different types, and peripheral blood EOS is potentially correlated with PLT count, coagulation parameters and CRP. The results suggest that peripheral blood EOS has certain clinical significance in the judgment of disease state and estimation of prognosis for VTE.

Key words Venous Thromboembolism; Oxyphil Cells; Blood Platelets; Blood Coagulation; C-Reactive Protein

CLC number: R654.3

嗜酸性粒细胞 (eosinophils, EOS) 增多与血栓形成密切相关, 国内外多个病例报告都报道了高嗜酸粒细胞增多综合征 (hypereosinophilic syndrome, HES) 患者并发肺血栓栓塞症 (pulmonary thromboembolism, PE) 和深静脉血栓形成 (deep venous thrombosis, DVT)^[1-6], 在 Churg-Strauss 综合征、寄生虫感染、过敏性哮喘等可出现 EOS 增多的疾病中, 血栓形成也常有报道^[7-9]。虽然 EOS 导致血栓形成的机制还未完全阐明, 但 EOS 增多的患者具有血栓形成倾向已得到了大部分学者的认可。

作为血栓形成类疾病中的一大类型—静脉血栓栓塞症 (venous thromboembolism, VTE), 其与 EOS 也存在着千丝万缕的联系。首先 EOS 增多是 VTE 发生的危险因素之一; 其次, 基于 EOS 的促血栓形成作用和炎症介导作用, 笔者认为即使是在 EOS 正常的 VTE 患者中, EOS 仍然参与了疾病的发生发展。

在冠心病和肺部疾病邻域, EOS 已经作为一

种具有临床价值的生物标志物被广泛研究^[7-10], 但于 VTE, EOS 在疾病发生发展中的指示作用还未被广泛探究, 值得进一步研究。本研究旨在探讨 VTE 患者外周血 EOS 与血小板 (PLT)、凝血功能指标、C-反应蛋白 (CRP) 的潜在关系, 同时初步探索 EOS 在 VTE 发生发展中的作用和临床意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2014年4月—2017年6月山西医科大学附属大医院血管外科收治的908例DVT或(和)PE患者。纳入标准:(1)符合《深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第3版)》^[11]中DVT诊断标准或(和)符合《肺血栓栓塞症诊治与预防指南(2018年)》^[12]中PE诊断标准;(2)新发生的DVT或PE;(3)年龄 ≥ 16 岁。排除标准:(1)为拔除滤器或复查而二次入院的DVT或PE患者;(2)病历资料不完整者。

1.2 研究方法

收集符合上述纳入及排除标准研究对象的病历资料,包括:(1)人口学特征;(2)临床特征,包括症状体征、患肢、累计范围、分型、分期、是否合并PE;(3)入院初次血液学检测结果,具体指标为:外周血EOS绝对计数、PLT计数、血浆凝血酶原时间(PT)、国际标准化比值(INR)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(D-D)、抗凝血酶III活性(AT-III)、CRP。比较不同类型患者外周血EOS绝对计数以及以上其他指标的差别,分析EOS绝对计数与PLT计数、PT、INR、APTT、TT、FIB、D-D、AT-III、CRP的相关性。

1.3 统计学处理

应用SPSS 22.0软件进行数据分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)或中位数(四分位间距)[$M(Q_n)$]表示,两组间的差异比较采用两独立样本比较的Wilcoxon秩和检验,多组间的差异比较采用多个独立样本比较的Kruskal-Wallis H 检验;计数资料以频数(百分比)[$n(\%)$]表示;相关性分析使用Spearman秩相关分析。以 $\alpha=0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 一般资料

患者908例中男422例(46.5%),女486例(53.5%);年龄16~92岁,平均(57.66 \pm 15.34)岁。将患者按年龄分为16~40岁、41~60岁、61~92岁3个组,45.2%的患者年龄>60岁;2例患者为单纯PE,12例患者为上肢DVT;DVT分型以周围型和混合型为主,分期主要为急性期。25例(2.8%)为EOS增多症,EOS绝对计数 $>0.5\times 10^9/L$ ^[13](表1)。

2.2 不同类型VTE患者外周血EOS绝对计数、PLT计数、凝血功能指标、CRP比较

外周血EOS绝对计数在不同性别、不同DVT分型、不同DVT分期患者间差异有统计学意义(均 $P<0.05$);PLT计数在不同性别、不同年龄组、不同疾病类型患者间差异有统计学意义(均 $P<0.05$);CRP在不同年龄组、不同DVT分型和分期患者间不同(均 $P=0.001$);不同类型患者凝血功能指标在均在部分因素分组中存在差异(均

$P<0.05$);D-D在不同性别、年龄组、疾病类型、DVT患肢、DVT分型和分期患者间差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)(表2)。

2.3 外周血EOS绝对计数与PLT计数、凝血功能指标、CRP的相关性分析

相关分析显示外周血EOS绝对计数与PLT计数、PT、INR、APTT、D-D、CRP存在相关关系(均 $P<0.01$);但由2.2可知各项指标受性别和年龄影响较大,所以分别将性别和年龄分层后进行相关性分析。性别分层结果显示:对于男性患者,EOS与PLT、PT、INR、D-D、CRP存在相关关系(均 $P<0.05$);在女性患者中,EOS与PLT、PT、INR、APTT、D-D存在相关关系(均 $P<0.01$)。年龄分层结果显示:16~40岁患者EOS与AT-III存在相关关系(均 $P<0.05$);41~60岁的患者EOS与PT、INR、APTT、D-D存在相关关系(均 $P<0.05$);而在61~92岁的患者中,EOS与PLT、PT、INR、APTT、D-D、CRP存在相关关系(均 $P<0.05$)(表3)。

表1 研究对象一般资料

项目	$n(\%)$
Table 1 The general data of the subjects	
性别($n=908$)	
男	422(46.5)
女	486(53.5)
年龄($n=908$)	
16~40岁	131(14.4)
41~60岁	367(40.4)
61~90岁	410(45.2)
疾病类型($n=908$)	
PE	2(0.2)
PE+DVT	199(21.9)
DVT	707(77.9)
DVT患肢($n=906$)	
上肢	12(1.3)
左下肢	463(51.1)
右下肢	242(26.7)
双下肢	189(20.9)
DVT分型($n=881$)	
周围型	406(46.1)
中央型	56(6.4)
混合型	419(47.5)
DVT分期($n=893$)	
急性期	594(66.5)
亚急性期	184(20.6)
慢性期	115(12.9)
EOS绝对计数($n=908$)	
$\leq 0.5\times 10^9/L$	883(97.2)
$> 0.5\times 10^9/L$	25(2.8)

表 2 不同类型患者外周血 EOS 绝对计数、PLT 计数、PT、INR、APTT、TT、AT-III、FIB、D-D、CRP 比较 [M (Q_u)]
Table 2 Comparison of absolute peripheral blood EOS count, PLT count, PT, INR, APTT, TT, AT-III, FIB, D-D, CRP between or among patients with different characteristics [M (Q_u)]

项目	EOS (× 10 ⁹ /L)	PLT (× 10 ⁹ /L)	PT (s)	INR	APTT (s)
性别 (n=908)					
男	0.11 (0.14)	194.00 (94.85)	11.70 (2.10)	1.09 (0.17)	32.40 (6.13)
女	0.07 (0.11)	215.55 (98.28)	11.60 (1.50)	1.07 (0.14)	30.95 (6.17)
Z	123 044.000	88 912.000	103 425.000	102 877.500	98 029.000
P	0.001	0.001	0.030	0.022	0.001
年龄 (n=908)					
16~40 岁	0.07 (0.12)	227.10 (99.50) ³⁾	12.00 (2.10)	1.11 (0.19)	31.40 (6.30)
41~60 岁	0.09 (0.13)	214.70 (102.70) ³⁾	11.60 (1.70)	1.07 (0.15)	31.60 (6.38)
61~92 岁	0.09 (0.12)	196.25 (85.43)	11.50 (1.67) ¹⁾	1.07 (0.15) ¹⁾	31.60 (5.90)
H	1.304	20.892	9.429	9.082	0.818
P	0.521	0.001	0.009	0.011	0.664
疾病类型 (n=906)					
DVT	0.09 (0.12)	211.00 (92.80)	11.60 (1.70)	1.07 (0.15)	31.70 (6.30)
PE+DVT	0.07 (0.14)	191.50 (114.30)	11.95 (1.80)	1.11 (0.15)	31.10 (6.25)
Z	64 411.000	61380.500	76 781.500	76 150.500	54 156.000
P	0.068	0.006	0.001	0.001	0.192
DVT 患肢 (n=906)					
左下肢	0.09 (0.13)	2019.90 (95.20)	11.60 (1.60)	1.07 (0.15)	31.30 (6.10)
右下肢	0.08 (0.13)	204.05 (99.65)	11.50 (1.60)	1.06 (0.15)	32.15 (6.68)
双下肢	0.09 (0.12)	203.00 (100.40)	11.90 (1.93)	1.10 (0.17)	31.80 (6.08)
上肢	0.05 (0.15)	174.00 (73.65)	11.65 (2.47)	1.08 (0.23)	30.70 (6.80)
H	1.724	2.341	4.787	4.977	1.770
P	0.632	0.505	0.188	0.173	0.621
DVT 分型 (n=881)					
周围型	0.10 (0.13)	209.60 (94.52)	11.30 (1.50)	1.05 (0.14)	31.60 (6.10)
中央型	0.10 (0.10)	218.80 (86.77)	11.50 (0.90)	1.07 (0.08)	31.40 (5.95)
混合型	0.08 (0.12) ¹⁾	201.30 (97.00)	11.90 (2.00) ¹⁾	1.10 (0.17) ¹⁾	31.50 (6.50)
H	6.514	3.852	50.545	50.454	1.020
P	0.039	0.146	0.001	0.001	0.601
DVT 分期 (n=893)					
急性期	0.08 (0.12)	205.10 (102.20)	11.70 (1.60)	1.08 (0.14)	31.50 (6.07)
亚急性期	0.10 (0.12) ¹⁾	212.20 (91.02)	11.60 (1.70)	1.07 (0.15)	31.25 (6.32)
慢性期	0.11 (0.15) ¹⁾	214.10 (79.30)	11.40 (3.10)	1.06 (0.28)	32.25 (7.32)
H	19.016	0.443	0.012	0.053	4.420
P	0.001	0.801	0.994	0.974	0.110

注: 1) 与第一行亚组差异有统计学意义; 2) 与第二行亚组差异有统计学意义; 3) 与第三行亚组差异有统计学意义

Note: 1) Statistically different with the subgroup of the first row; 2) Statistically different with the subgroup of the second row; 3) Statistically different with the subgroup of the third row

表 2 不同类型患者外周血 EOS 绝对计数、PLT 计数、PT、INR、APTT、TT、AT-III、FIB、D-D、CRP 比较 [M (Q_n)] (续)
 Table 2 Comparison of absolute peripheral blood EOS count, PLT count, PT, INR, APTT, TT, AT-III, FIB, D-D, CRP between or among patients with different characteristics [M (Q_n)] (continued)

项目	TT (s)	AT-III (%)	FIB (n/g)	D-D (ng/mL)	CRP (mg/L)
性别 (n=908)					
男	13.50 (1.80)	101.00 (22.00)	3.48 (1.48)	735.00 (1 092.50)	9.66 (28.62)
女	13.90 (2.10)	103.00 (21.50)	3.48 (1.36)	911.00 (2 197.00)	8.96 (42.12)
Z	66 331.000	70 575.000	91 682.500	85 304.500	20 138.000
P	0.001	0.001	0.755	0.007	0.853
年龄 (n=908)					
16~40 岁	13.20 (2.20) ³⁾	103.00 (21.00) ²⁾	3.89 (1.74)	921.00 (1 848.50)	27.62 (82.46)
41~60 岁	13.50 (2.10) ³⁾	105.00 (23.00)	3.40 (1.44) ¹⁾	758.00 (1 310.50) ¹⁾	7.87 (27.76) ¹⁾
61~92 岁	13.90 (1.85)	99.00 (21.00) ²⁾	3.45 (1.23) ¹⁾	813.00 (1 947.00)	8.20 (31.10) ¹⁾
H	16.628	33.319	10.776	7.406	16.917
P	0.001	0.001	0.005	0.025	0.001
疾病类型 (n=906)					
DVT	13.70 (1.90)	102.00 (22.00)	3.47 (1.44)	717.00 (1 012.50)	8.79 (37.39)
PE+DVT	13.70 (2.00)	99.00 (23.50)	3.53 (1.29)	1 172.50 (2 527.50)	13.80 (34.38)
Z	53 805.500	51 390.500	62 534.000	82 914.000	16 025.500
P	0.466	0.078	0.610	0.001	0.116
DVT 患肢 (n=906)					
左下肢	13.65 (2.00)	103.50 (21.00) ²⁾	3.59 (1.48)	884.50 (1 994.00)	16.20 (42.45)
右下肢	13.70 (1.80)	100.00 (23.75)	3.44 (1.19)	664.50 (927.50)	7.73 (20.00)
双下肢	13.90 (1.80)	101.00 (24.00)	3.38 (1.40)	907.00 (1 958.00)	7.14 (38.23)
上肢	13.60 (1.50)	99.00 (25.00)	4.29 (1.69)	515.00 (700.00)	14.10 (49.16)
H	2.047	11.590	4.958	8.895	3.928
P	0.563	0.009	0.175	0.031	0.269
DVT 分型 (n=881)					
周围型	14.00 (1.80)	101.00 (20.00)	3.33 (1.35)	483.00 (759.75) ³⁾	4.13 (10.16)
中央型	13.75 (2.25)	102.00 (19.75)	3.60 (1.42)	718.50 (1 373.50) ³⁾	10.50 (35.68)
混合型	13.50 (2.00) ¹⁾	103.00 (24.00)	3.62 (1.42)	1165.50 (2613.25)	21.05 (52.89) ¹⁾
H	13.557	0.169	7.104	122.811	50.938
P	0.001	0.919	0.029	0.001	0.001
DVT 分期 (n=893)					
急性期	13.50 (2.00)	102.00 (22.00)	3.64 (1.51) ³⁾	1 017.50 (2 206.00) ^{2), 3)}	18.40 (44.06)
亚急性期	13.95 (1.70) ¹⁾	104.00 (25.25)	3.43 (1.21) ³⁾	765.00 (1 129.50) ^{1), 3)}	5.59 (19.85) ¹⁾
慢性期	14.20 (1.80) ¹⁾	101.00 (18.00)	3.16 (0.98)	236.00 (516.00) ^{1), 2)}	3.47 (5.23) ¹⁾
H	19.546	0.598	19.599	101.401	36.208
P	0.001	0.742	0.001	0.001	0.001

注: 1) 与第一行亚组差异有统计学意义; 2) 与第二行亚组差异有统计学意义; 3) 与第三行亚组差异有统计学意义

Note: 1) Statistically different with the subgroup of the first row; 2) Statistically different with the subgroup of the second row; 3) Statistically different with the subgroup of the third row

表 3 外周血 EOS 绝对计数与 PLT 计数、PT、INR、APTT、TT、AT-III、FIB、D-D、CRP 的相关性分析

Table 3 Correlation of absolute peripheral blood EOS count with PLT count, PT, INR, APTT, TT, AT-III, FIB, D-D AND CRP

	PLT	PT	INR	APTT	TT	AT-III	FIB	D-D	CRP
EOS	0.099 ²⁾	-0.142 ³⁾	-0.145 ³⁾	0.136 ³⁾	0.005	-0.035	-0.034	-0.226 ³⁾	-0.140 ²⁾
男性	0.118 ¹⁾	-0.165 ³⁾	-0.171 ³⁾	0.068	-0.012	0.021	-0.007	-0.199 ³⁾	-0.181 ¹⁾
女性	0.118 ²⁾	-0.146 ³⁾	-0.147 ³⁾	0.161 ³⁾	0.072	-0.047	-0.055	-0.221 ³⁾	-0.113
16~40 岁	0.144	-0.108	-0.111	0.140	0.119	0.215 ¹⁾	-0.154	-0.024	-0.210
41~60 岁	0.080	-0.132 ¹⁾	-0.131 ¹⁾	0.134 ¹⁾	-0.055	-0.083	-0.023	-0.303 ³⁾	0.016
61~92 岁	0.116 ¹⁾	-0.168 ³⁾	-0.174 ³⁾	0.132 ¹⁾	0.025	-0.081	0.015	-0.206 ³⁾	-0.250 ¹⁾

注: 1) $P < 0.05$; 2) $P < 0.01$; 3) $P < 0.001$

Note: 1) $P < 0.05$; 2) $P < 0.01$; 3) $P < 0.001$

3 讨论

HES的表现之一为血栓形成,但即使机体内EOS计数没有达到HES的标准,如在寄生虫感染、过敏性疾病等短暂性EOS继发性增多的疾病中,血栓形成同样是其并发症之一。EOS增多的患者被认为处于血栓前状态,有易栓倾向^[14-19]。

EOS可以通过多条途径作用于机体的凝血和抗凝系统,一方面促进凝血,同时另一方面抑制抗凝,最终导致血栓的形成。Ames等^[14-15]连续对Churg-Strauss综合征和寄生虫感染中并发血栓的患者进行综述后提出了EOS导致血栓形成的机制。他们认为EOS主要通过6条途径来影响机体的凝血和抗凝系统,而这些作用都是基于EOS内的特殊颗粒蛋白—主要碱性蛋白(MBP)、嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(ECP)、嗜酸性粒细胞过氧化物酶(EPO_x)。MBP/ECP/ EPO_x 可以抑制凝血因子XII(FXII)的活化,从而可能导致纤维蛋白溶解减少。MBP/ECP可以中和肝素,导致肝素不能与抗凝血酶结合,从而使凝血因子X(FX)的活化不受抑制,凝血酶持续生成;此外,MBP/ECP还可以刺激血小板释放血小板因子4(PF4),PF4对肝素有高度的亲和力,可以与肝素结合,从而发挥与上述相同的作用。MBP/ECP可以与血栓调节蛋白(thrombomodulin, TM)结合,阻断TM介导的蛋白C活化作用,从而影响抗凝。 EPO_x 可以刺激内皮细胞表达组织因子,促进凝血系统的活化;另一方面, EOS储存并释放组织因子,从而促进凝血。通过上述各方面的作用,最终凝血酶不受抑制的持续生成,纤维蛋白不断生成,血栓形成。此外,还有一些机制在EOS导致血栓形成中可能发挥着作用。激活的EOS可以产生血小板活化因子(PAF),而PAF可以导致血小板的活化和聚集^[20-21]。EOS对内皮细胞具有毒性作用,可直接损伤内皮细胞^[22]。激活的EOS可以表达CD40配体(CD40L),CD40/CD40L系统在炎症、内皮细胞功能障碍、血小板活化和凝血激活方面都发挥着作用^[23-24]。尽管已经提出了EOS引起血栓形成的多种可能原因,但明确具体的机制目前仍不能确定。

Lippi等^[25]收集了2005—2008年Verona大学医院6 944例>15岁门诊患者的EOS计数、PLT计数、APTT、PT和FIB检测结果,分析EOS计数与PLT计数、APTT、PT和纤维蛋白原的潜在相关关系,

结果显示EOS增多(EOS 计数 $>0.60 \times 10^9/L$)的门诊患者与EOS计数处于正常范围的患者相比,PLT计数和FIB浓度明显升高。本研究以VTE患者为研究对象,探讨这一特殊群体中外周血EOS绝对计数的变化,以及EOS绝对计数与PLT计数、PT、INR、APTT、TT、AT-III、FIB、D-D、CRP的相关关系。

本研究结果表明,不同性别、不同DVT分型、不同DVT分期患者的外周血EOS绝对计数不同,男性患者高于女性患者,混合型患者高于周围型患者,亚急性期和慢性期患者高于急性期患者。相关性分析结果显示,在不调整任何因素的情况下,外周血EOS绝对计数与PLT计数、APTT呈正相关,与PT、INR、D-D、CRP呈负相关。性别分层后EOS计数与其他指标相关关系的方向和大小与粗相关分析相比没有较大的区别,提示外周血EOS绝对计数与6个指标间的相关关系不受性别的影响。年龄分层后的相关分析结果与粗相关分析结果存在差异,首先是16~40岁组患者的EOS计数表现出了与AT-III独特的相关性;其次是61~92岁组患者EOS计数与其他指标的相关系数增大。考虑年轻VTE患者外周血EOS绝对计数与AT-III的正相关关系可能是机体代偿作用导致的结果,所以对于合并有EOS增多的年轻VTE患者,警惕出血的发生是非常必要的。外周血EOS绝对计数在高年龄组患者中表现出与其他指标更强的相关性,在查找VTE病因和进行治疗时应该予以关注。

外周血EOS绝对计数与PLT计数和凝血功能指标的相关关系可以通过上述机制来部分说明,同时它们之间相关关系的存在也可以进一步证明EOS的致血栓机制。EOS可以刺激PLT的活化和聚集,导致PLT计数增多。EOS可使凝血因子X(FX)的活化不受抑制,凝血酶持续生成,导致PT缩短,INR减小。EOS可抑制FXII的活化,可能会导致APTT延长。EOS与CRP的相关关系可能与EOS参与介导炎症反应有关^[26],这与魏欣等^[27-28]在急性心肌梗死中的研究结果相似。

D-D和CRP都有助于VTE的早期诊断^[29],本研究中EOS绝对计数与D-D和CRP表现出负相关关系,与慢性期和亚急性期患者EOS计数高于急性期患者的结果相符,可能是由于急性期EOS浸润到血栓中导致外周血中绝对计数瞬时减少所致,但由于本研究并未对研究对象体内的血栓进行病理检测,所以猜想有待后续研究来证明。EOS与上述指标表现出的相关性和在不同分期患者中存在差

异共同提示了其在VTE的发生发展中具有一定作用,同时在判断VTE病情和预后情况中可能具有临床意义。

本研究从人群流行病学角度揭示了VTE患者外周血EOS绝对计数的变化特点及其与PLT计数、PT、INR、APTT、D-D、CRP存在相关关系,进一步验证了EOS与血栓形成密切相关,同时也说明EOS参与了VTE的发生发展。但研究无法阐明产生相关关系的具体机制,需要进行更深入的机制研究来明确,同时研究得出的相关系数均较小,需要更多中心、更大样本研究和更多亚组分析来进一步证明上述的相关关系;此外,EOS在VTE病情判断和预后评估中的临床价值还待进一步深入研究。

参考文献

- [1] Ishii T, Sternby NH, Hosoda Y. Hypereosinophilic multiple thrombosis[J]. *Vasa*, 1978, 7(3):303-308.
- [2] Chen TS, Xing LH, Wang SL, et al. Pulmonary embolism, deep vein thrombosis and recurrent bone cysts in a patient with hypereosinophilic syndrome [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2016, 27(7):831-834. doi: 10.1097/MBC.0000000000000501.
- [3] 王珊, 张雪, 汪畅, 等. 嗜酸性粒细胞增多综合征并发肺栓塞[J]. *临床皮肤科杂志*, 2014, 43(8):481-483.
Wang S, Zhang X, Wang Y, et al. Hypereosinophilic syndrome accompanied with pulmonary embolism: a case report[J]. *Journal of Clinical Dermatology*, 2014, 43(8):481-483.
- [4] 谭政, 许小毛, 杨鹤, 等. 特发性嗜酸性粒细胞增多症合并静脉血栓栓塞症2例并文献复习[J]. *中国医刊*, 2017, 52(5):19-23. doi:10.3969/j.issn.1008-1070.2017.05.007.
Tan Z, Xu XM, Yang H, et al. Idiopathic hypereosinophilic syndrome complicated with venous thromboembolism: A report of two cases and review of literature[J]. *Chinese Journal of Medicine*, 2017, 52(5):19-23. doi:10.3969/j.issn.1008-1070.2017.05.007.
- [5] Kanno H, Ouchi N, Sato M, et al. Hypereosinophilia with systemic thrombophlebitis[J]. *Hum Pathol*, 2005, 36(5):585-589. doi: 10.1016/j.humpath.2005.03.017.
- [6] Fujita K, Ishimaru H, Hatta K, et al. Hypereosinophilic syndrome as a cause of fatal thrombosis: two case reports with histological study[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2015, 40(2):255-259. doi: 10.1007/s11239-014-1151-9.
- [7] 石建静, 韩清华. 嗜酸性粒细胞与冠心病的关系[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2017, 15(24):3127-3129. doi:10.3969/j.issn.1672-1349.2017.24.012.
Shi JJ, Han QH. Relationship between eosinophils and coronary heart disease[J]. *Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio/Cerebrovascular Disease*, 2017, 15(24):3127-3129. doi:10.3969/j.issn.1672-1349.2017.24.012.
- [8] 陈蕾蕾. 外周血嗜酸性粒细胞与急性心肌梗死关系研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2018, 39(3):413-416. doi:10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2018.03.028.
Chen LL. Research Progress of the Relationship Between Peripheral Eosinophils and Acute Myocardial Infarction[J]. *Advances in Cardiovascular Diseases*, 2018, 39(3):413-416. doi:10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2018.03.028.
- [9] 傅晶, 米东辉, 靳蓉晖, 等. 嗜酸性粒细胞在慢性阻塞性肺病急性加重期的临床观察[J]. *中国实验诊断学*, 2018, 22(1):61-63. doi:10.3969/j.issn.1007-4287.2018.01.021.
Fu J, Mi DH, Jin RH, et al. Clinical observation of eosinophils in chronic obstructive pulmonary disease during acute exacerbation[J]. *Chinese Journal of Laboratory Diagnosis*, 2018, 22(1):61-63. doi:10.3969/j.issn.1007-4287.2018.01.021.
- [10] 金晓晴, 陈波, 王颖, 等. 外周血嗜酸性粒细胞对重症慢阻肺急性加重期患者疗效及预后评价的研究[J]. *武汉大学学报:医学版*, 2017, 38(3):475-478. doi:10.14188/j.1671-8852.2017.03.028.
Jin XQ, Chen B, Wang Y, et al. Relationship Between Blood Eosinophils and Prognosis or Treatment Outcomes of Severe AECOPD[J]. *Medical Journal of Wuhan University*, 2017, 38(3):475-478. doi:10.14188/j.1671-8852.2017.03.028.
- [11] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第三版)[J]. *中华普通外科杂志*, 2017, 32(9):807-812. doi:10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2017.09.032.
Vascular Surgery Group of Surgery Society of Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of deep venous thrombosis (the Third Edition)[J]. *Zhong Hua Pu Tong Wai Ke Za Zhi*, 2017, 32(9):807-812. doi:10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2017.09.032.
- [12] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组, 中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会, 全国肺栓塞与肺血管病防治协作组. 肺血栓栓塞症诊治与预防指南[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(14):1060-1087. doi:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.14.007.
Group of Pulmonary Embolism and Pulmonary Vascular Disease of Respiratory Society of Chinese Medical Association, Professional Committee of Pulmonary Embolism and Pulmonary Vascular Disease of Respiratory Doctor Branch of Chinese Medical Doctor Association, National pulmonary embolism and Vascular Disease Collaborative Group. Guidelines for diagnosis and treatment of pulmonary thromboembolism[J]. *National Medical Journal of China*, 2018, 98(14):1060-1087. doi:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.14.007.
- [13] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 嗜酸性粒细胞增多症诊断与治疗中国专家共识(2017年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2017,

- 38(7):561–565. doi:10.3760/cma.j.issn.0253–2727.2017.07.001.
- Lymphoma Group of Hematology Society of Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of eosinophilia (2017)[J]. Chinese Journal of Hematology, 2017, 38(7):561–565. doi:10.3760/cma.j.issn.0253–2727.2017.07.001.
- [14] Ames PR, Margaglione M, Mackie S, et al. Eosinophilia and thrombophilia in churg strauss syndrome: a clinical and pathogenetic overview[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2010, 16(6):628–636. doi: 10.1177/1076029609348647.
- [15] Ames PR, Aloj G, Gentile F. Eosinophilia and thrombosis in parasitic diseases: an overview[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2011, 17(1):33–38. doi: 10.1177/1076029609348314.
- [16] Maino A, Rossio R, Cugno M, et al. Hypereosinophilic syndrome, Churg-Strauss syndrome and parasitic diseases: possible links between eosinophilia and thrombosis[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2012, 10(5):670–675.
- [17] Sneebouter MMS, Majoor CJ, de Kievit A, et al. Prothrombotic state in patients with severe and prednisolone-dependent asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, 137(6):1727–1732. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.038.
- [18] Sherer Y, Salomon O, Livneh A, et al. Thromboembolism in a patient with transient eosinophilia and thrombocytopenia[J]. Clin Lab Haematol, 2000, 22(4):247–249.
- [19] Ames PR. Recurrent abdominal thrombosis despite heparin thromboprophylaxis in a patient with transient eosinophilia[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2011, 17(2):229–231. doi: 10.1177/1076029609343450.
- [20] Ojima-Uchiyama A, Masuzawa Y, Sugiura T, et al. Production of platelet-activating factor by human normodense and hypodense eosinophils[J]. Lipids, 1991, 26(12):1200–1203.
- [21] Chesney CM, Pifer DD, Byers LW, et al. Effect of platelet-activating factor (PAF) on human platelets[J]. Blood, 1982, 59(3):582–585.
- [22] Slungaard A, Vercellotti GM, Walker G, et al. Tumor necrosis factor alpha/cachectin stimulates eosinophil oxidant production and toxicity towards human endothelium[J]. J Exp Med, 1990, 171(6):2025–2041.
- [23] Gauchat JF, Henchoz S, Fattah D, et al. CD40 ligand is functionally expressed on human eosinophils[J]. Eur J Immunol, 1995, 25(3):863–865. doi: 10.1002/eji.1830250335.
- [24] Santilli F, Basili S, Ferroni P, et al. CD40/CD40L system and vascular disease[J]. Intern Emerg Med, 2007, 2(4):256–268. doi: 10.1007/s11739–007–0076–0.
- [25] Lippi G, Montagnana M, Salvagno GL, et al. Eosinophilia and first-line coagulation testing[J]. J Thromb Thrombolysis, 2009, 28(1):90–93. doi: 10.1007/s11239–008–0247–5.
- [26] Kita H. Eosinophils: multifunctional and distinctive properties[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2013, 161(Suppl 2):3–9. doi: 10.1159/000350662.
- [27] 魏欣, 王德昭, 陈步星, 等. 急性心肌梗死患者外周血嗜酸性粒细胞与超敏C 反应蛋白的相关性分析[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(11):1547–1549. doi:10.3969/j.issn.1672–9455.2015.11.021.
- Wei X, Wang DZ, Chen BX, et al. Association of eosinophils in peripheral blood and high sensitive C-reactive protein in patients with acute myocardial infarction[J]. Laboratory Medicine and Clinic, 2015, 12(11):1547–1549. doi:10.3969/j.issn.1672–9455.2015.11.021.
- [28] 张俊奇. 外周血嗜酸性粒细胞及hs-CRP与冠脉病变及预后的关系[D]. 太原: 山西医科大学, 2017.
- Zhang JQ. Relations of peripheral blood eosinophils and hs-CRP with pathological changes and prognosis of coronary arteries[D]. Taiyuan: Shanxi Medical University, 2017.
- [29] 黄子健, 霍景山. 深静脉血栓形成早期试验指标的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(6):913–918. doi:10.3978/j.issn.1005–6947.2016.06.024.
- Huang ZJ, Huo JS. Research progress in early test indexes of deep venous thrombosis[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(6):913–918. doi:10.3978/j.issn.1005–6947.2016.06.024.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 何静, 王军, 杨涛. 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]. 中国普通外科杂志, 2018, 27(12):1531–1538. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2018.12.006

Cite this article as: He J, Wang J, Yang T. Correlation of peripheral blood eosinophils with platelets, coagulation parameters and C-reactive protein in patients with venous thromboembolism[J]. Chin J Gen Surg, 2018, 27(12):1531–1538. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2018.12.006