

静脉血栓栓塞症（VTE）的形成机制及其预防研究现状

伊鑫¹, 李海峰^{1,2*}

¹大理大学临床医学院 云南大理

²大理大学第二附属医院 云南昆明

【摘要】 静脉血栓栓塞症（VTE）包括深静脉血栓形成（DVT）和肺栓塞（PE），是一种高发病率、高致死率的血栓性疾病。其发病机制涉及血液成分异常、血管内皮损伤、炎症-免疫激活及遗传易感性等，多种因素交互作用导致凝血-纤溶失衡。目前预防策略基于风险评估，以机械和药物预防为核心。未来研究将聚焦于构建多维度风险预测模型与精准分层干预，以降低 VTE 的疾病负担。

【关键词】 静脉血栓栓塞症；形成机制；风险评估；预防策略

【收稿日期】 2025 年 5 月 23 日

【出刊日期】 2025 年 6 月 25 日

【DOI】 10.12208/j.ijcr.20250282

The formation mechanism of venous thromboembolism (VTE) and the current status of its prevention

Xin Yi¹, Haifeng Li^{1,2*}

¹School of Clinical Medicine, Dali University, Dali, Yunnan

²The Second Affiliated Hospital of Dali University, Kunming, Yunnan

【Abstract】 Venous thromboembolism (VTE), including deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE), is a highly prevalent and lethal thrombotic disease. Its pathogenesis involves abnormalities in blood components, endothelial damage, inflammatory-immune activation, and genetic susceptibility, with multiple factors interacting to lead to coagulation-fibrinolytic imbalance. Current prevention strategies are based on risk assessment, with mechanical and pharmacological interventions at the core. Future research will focus on developing multidimensional risk prediction models and precise stratified interventions to reduce the burden of VTE.

【Keywords】 Venous thromboembolism; Mechanism of formation; Risk assessment; Prevention strategies

引言

德国病理学家 Virchow 于 1856 年提出的血管内皮损伤、血液瘀滞和血液高凝状态三大血栓形成因素，至今仍是动、静脉血栓形成的理论基石^[1]。随着 VTE 诊断率的逐年上升，其作为全球重大公共卫生问题的地位愈发凸显。2021 年我国新发 PE 超 20 万例，人群总体发病率为 14.19/10 万人（单纯 PE 8.58/10 万人，PE+DVT 5.61/10 万人），男性发病率（14.43/10 万人）略高于女性（13.95/10 万人）^[2]。本文综述了 VTE 的形成机制及其预防措施，以期为临床实践提供科学依据。

1 VTE 的形成机制

深静脉瓣膜袋因解剖特点易致血流瘀滞，在瘀滞、血管损伤等因素作用下，内皮细胞抗凝功能下降并启

动凝血：受损内皮细胞释放的组织因子（TF）与因子 VII 结合激活为 VIIa，进而激活因子 X 生成 Xa，促使凝血酶原转化为凝血酶；TF 持续高表达时，大量凝血酶激活因子 XI，经因子 IX 进一步激活因子 X 产生更多凝血酶，形成以内源性途径为核心的正反馈；此外，支架植入等接触性激活可通过 FXII 及激肽系统轻微激活 XI，最终内、外源性途径生成的凝血酶激活 XIIIa，使纤维蛋白单体交联为稳定凝块。

近年来，VTE 形成机制的研究聚焦于炎症、中性粒细胞胞外陷阱（NETs）、微小 RNA（miRNA）、细胞外囊泡（EVs）及凝血因子 V 甲基化等关键因素，这些机制有望成为未来治疗干预的重要靶点。

1.1 炎症因子

IFN γ 、IL-1 β 、IL-6、IL-9、IL-17、CCL2 和 TGF β

作者简介：伊鑫（2001-）女，汉族，云南曲靖人，硕士，研究方向：呼吸与重症医学；

*通讯作者：李海峰，男，主任医师，研究方向：呼吸与重症医学。

通过激活促炎信号通路诱导炎症反应,促进血栓形成;而TNF- α 在血栓溶解过程中通过诱导基质金属蛋白酶(MMPs)的表达与激活,促进胶原降解及纤维蛋白溶解^[3]。血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)在白细胞与血管内皮细胞的黏附及迁移过程中发挥关键作用,其在内皮细胞炎症区域的表达水平显著升高^[4]。Bertin等人揭示了NK细胞通过分泌IFN γ 刺激NETs的释放,促进血栓形成^[5]。IL-17A通过增强血小板活化和聚集、促进中性粒细胞浸润以及诱导内皮细胞活化等途径推动血栓形成,IL-9通过JAK2/STAT3通路促进血小板功能来促进VTE形成^[3]。NLRP3/IL-1/NF- κ B信号通路调节IL-1和TNF- α 等,这些因子可能是由于血流减缓、血管内皮受损以及组织因子表达增加所致的前血栓状态的重要标志^[4]。Bochenek等发现,TGF β 1通过TGF β RI信号通路,可促进纤维化及内皮功能障碍,进而影响血栓的溶解过程^[3]。另有研究指出,TM是评估内皮损伤的重要标志物,NF- κ B信号通路的激活可增加血浆TM水平和血栓大小^[4]。

1.2 中性粒细胞外陷阱(NETs)

在DVT的形成过程中,NETs贯穿了从内皮细胞激活损伤、血小板激活聚集、凝血因子激活、纤溶系统抑制到炎症与血栓形成相互促进的多个环节。内皮细胞释放的IL-1 β 、IL-8和ROS等细胞因子可直接激活中性粒细胞,促进NETs形成,NETs进一步激活内皮细胞,诱导血小板释放TXA2和P-选择素,激活VCAM-1和ICAM-1,从而增强中性粒细胞与内皮细胞的相互作用,共同促进VTE的形成^[5-6];血小板具有止血、抗炎及免疫功能,NETs可促进血小板聚集,且其组蛋白通过激活TLR2和TLR4受体实现血小板激活,同时诱导vWF释放,介导血小板黏附和聚集^[7];另一方面,NETs中的组蛋白诱导内皮细胞和单核细胞表达TF激活外源性凝血途径,同时通过激活因子XII或释放polyP促进内在凝血途径激活,并借助蛋白酶裂解TFPI推动凝血酶和纤维蛋白生成^[8]。最后,NETs与红细胞的高亲和力有助于解释红细胞在静脉血栓中募集的机制^[7]。

1.3 细胞外囊泡(Extracellular vesicles, EVs)

EVs携带多种生物活性物质,如TF和PS,这些成分赋予EV促凝特性^[9];内皮细胞与vWF的相互作用可促进TF相关EVs在血栓部位沉积,加速凝血级联反应;此外,活化的血小板释放EVs,转移花生四烯酸,诱导其他血小板激活,上调促炎信号分子表达,进而激活凝血反应并诱导炎症和细胞凋亡。

1.4 微小RNA(MicroRNA)

内皮细胞中的miRNAs通过调节炎症介质的产生在VTE形成中发挥双重作用,其中miRNA-150通过靶向SRCIN1促进内皮祖细胞的增殖、迁移和归巢,促进血栓溶解^[10];miR-9、miR-411、miR-29c-3p、miR-125a-5p、miR-205、miR-143-3p、miR-150和miR-3120等通过多种机制调节内皮祖细胞的迁移和血管生成,miR-21、miR-195、miR-204-5p、miR-296-5p、miR-342-3p和miR-361-5p通过促进内皮祖细胞增殖和减轻细胞损伤,抑制血栓形成,miR-5189-3p可通过Notch信号通路抑制VECs的凋亡^[11]。相反,miR-122、miR-195-5p、miR-206、miR-338-5p、miR-383-5p、miR-525p-5p和let-7e-5p等可通过作用于各自靶蛋白,促进炎症因子释放,导致血管内皮细胞功能障碍,进而加剧血管微环境的缺氧、缺血,加速VTE形成^[11]。部分miRNAs(如miR-126-3p)可通过靶向调控血小板相关蛋白的表达来调节血小板聚集,在小鼠模型中抑制miR-126-3p表达可减少血小板聚集^[12]。同时,miRNAs也参与凝血因子的调节,Li等^[12]研究发现miR-223不仅能够抑制TF的促凝活性,而且能部分阻断TNF- α 诱导的内皮细胞中TF促凝活性增加;miRNA还可精准调控凝血因子XI的表达,miR-181a-5p导致mFXI和F11 mRNA水平显著降低^[13]。

1.5 纤溶酶原激活物抑制剂-1(Plasminogen Activator Inhibitor-1)

生理条件下,PAI-1通过调节纤溶活性,维持体内纤溶与凝血的平衡^[14]。PAI-1异常升高抑制纤溶酶原活化,导致纤维蛋白降解受阻,进一步引起了DVT^[15]。关于PAI-1编码基因的研究较多的是位于其启动子区域的-675bp处^[14],该处存在一个鸟嘌呤G的缺失或插入,表现为4G/4G、4G/5G、5G/5G3种多态性。研究揭示,PAI-1的4G4G基因型及携带4G等位基因可调控PAI-1基因表达,进而扰动凝血与纤溶平衡,且4G4G基因型风险更高^[15];一项meta分析显示,PAI-1 4G/5G多态性与DVT风险增加有关^[15],在亚洲人群中更为明显。

1.6 DNA甲基化

血液中的整体DNA甲基化水平与VTE存在关联,尤其在男性患者中,高甲基化水平可能与VTE早期复发有关,Ohanna C等的研究指出,DNA甲基化标记是无端VTE性别偏倚复发的潜在危险因素,可能通过调节囊泡运输和基因表达影响复发风险^[16]。一项关于Fuchs内皮角膜营养不良(FECD)的研究发现,凝血

因子 V 基因启动子区域的低甲基化可能解除对其基因表达的抑制, 导致其蛋白水平升高^[17]。

2 VTE 的风险评估

当前临床 VTE 风险评估工具呈多元化发展, Caprini 量表已广泛验证, 适用于内、外科住院患者, 但其部分危险因素针对外科患者, 在内科应用存在局限; Padua 量表由 Padua 大学多学科团队研制, 是内科住院患者 VTE 风险评估的最佳工具; Khorana 评分表针对化疗患者, 但其对肺癌患者的风险分层效果不佳, 国内学者李蓉^[18]等在此基础上开发出更适合中国癌症患者的改良版; COMPASS-CAT、ONKOTEV 等评分工具也在特定患者群体中显示出良好的预测效能。未来亟需深化研究验证既有模型并迭代优化, 以构建更精准的 VTE 风险评估体系。

3 VTE 的预防策略

VTE 的预防策略主要包括药物预防和机械预防。根据美国血液学会 (ASH) 指南, 出血风险高的患者优先选择机械预防, 而无出血高风险的患者则推荐药物预防。

3.1 药物预防

在 VTE 药物预防领域, 低分子量肝素 (LMWH) 和普通肝素 (UFH) 作为无禁忌症患者的标准方案, 因不透过胎盘而适用于妊娠期, 且 LMWH 在降低肝素诱导性血小板减少症及骨质疏松风险上更具优势; 维生素 K 拮抗剂 (VKA) 如华法林通过抑制 VKORC1, 干扰凝血因子合成, 仍是晚期肾衰竭、抗磷脂综合征及费用敏感患者的首选, 但需与肠外抗凝剂重叠使用至少 5 天, 并严格监测 INR 至 2.0-3.0^[19]; 直接口服抗凝药 (DOACs) 靶向因子 Xa 或凝血酶, 具备半衰期短、出血风险低及可逆转等特性, 但因可透过胎盘、孕期使用存在新生儿出生缺陷风险, 且在慢性血栓栓塞性肺动脉高压患者中血栓复发率高, 导致适用人群受限^[1]。随着对 VTE 形成机制的深入研究, 凝血因子 XI (FXI) 经组织因子和接触途径在血栓形成中发挥关键作用, 其抑制剂 FXIa 可在减少 VTE 并发症的同时避免增加出血风险, 突破传统抗凝局限^[20]; 其中, 因子 XIa 抑制剂 Milvexian 在健康人群及肝肾功异常个体中耐受性良好, 于膝关节置换术后 VTE 预防及中风二级预防 II 期临床试验中展现出显著疗效与潜力, 但其临床价值仍需 III 期试验进一步验证^[20]。

3.2 机械预防

目前 VTE 的机械预防措施主要包括梯度弹力袜、间歇充气加压装置 (IPC) 和腔静脉滤器 (IVC)。

梯度弹力袜通过在腿部提供压缩梯度来减少静脉瘀滞, 其治疗应从术前开始, 持续至患者出院并恢复日常活动能力; 若患者腿部过大或形状不规则, 或存在严重外周动脉疾病、对材料过敏等禁忌证, 应避免使用^[19]。IPC 通过加压静脉系统可减少静脉淤滞并清除血管内促血栓因子, 其在妇科恶性肿瘤手术和颅内神经外科手术中被广泛应用, 尤其在药物预防禁忌时是首选方法, 也可与药物联合使用。在神经外科手术中, IPC 可从术前开始, 持续至肝素治疗开始。需注意, IPC 应在患者卧床时持续使用以确保效果, 而在活动期间则不宜使用。IVC 适用于急性近端 DVT 或 PE 患者, 尤其适用于存在活动性出血、危及生命的出血风险或需中断抗凝进行紧急手术而无法接受全剂量抗凝治疗者。临床中, 一旦患者恢复全剂量抗凝且无再次大出血应尽早移除 IVC 以降低并发症风险。

4 总结与展望

VTE 作为全球性健康问题, 其发病率和致死率居高不下, 给全球健康带来了沉重负担。其防治面临诸多挑战, 包括高风险人群广泛、形成机制复杂、预防措施落实率低、缺乏理想的生物标志物以及临床风险评估模型不完善等。未来研究应聚焦于开展多中心、大样本的前瞻性队列研究, 结合高质量的荟萃分析, 深入探究 VTE 形成机制的相互作用, 整合多组学数据以构建精准医学模型和临床决策支持系统, 制定个体化预防策略, 并开展新型药物临床试验。同时, 应强化 VTE 防控管理, 实施综合性预防策略, 以加快患者康复, 改善临床结局。

参考文献

- [1] 崔咏诗, 邓莉, 彭礼飞. 静脉血栓栓塞症抗凝靶点的研究现状与前景[J]. 实用心脑血管病杂志, 2023, 31(04): 1-7.
- [2] Zhen K, Tao Y, Xia L, et al. Epidemiology of pulmonary embolism in China, 2021: a nationwide hospital-based study [published correction appears in Lancet Reg Health West Pac. 2025 Jan 16;54:101472.
- [3] Najem MY, Couturaud F, Lemarié CA. Cytokine and chemokine regulation of venous thromboembolism. J Thromb Haemost. 2020;18(5):1009-1019.
- [4] Abuduhaliq R, Abudouwayiti A, Juan S, MaheMuti A. Study on the Mechanism of NLRP3/IL-1/ NF-κB Signaling Pathway and Macrophage Polarization in the Occurrence and

- Development of VTE. *Ann Vasc Surg.* 2023;89:280-292.
- [5] Zapponi KCS, Orsi FA, Cunha JLR, et al. Neutrophil activation and circulating neutrophil extracellular traps are increased in venous thromboembolism patients for at least one year after the clinical event. *J Thromb Thrombolysis.* 2022;53(1):30-42.
- [6] Yao M, Ma J, Wu D, et al. Neutrophil extracellular traps mediate deep vein thrombosis: from mechanism to therapy. *Front Immunol.* 2023;14:1198952. Published 2023 Aug 23.
- [7] Navarrete S, Solar C, Tapia R, Pereira J, Fuentes E, Palomo I. Pathophysiology of deep vein thrombosis. *Clin Exp Med.* 2023;23(3):645-654.
- [8] Schulman S, Makatsariya A, Khizroeva J, Bitsadze V, Kapanadze D. The Basic Principles of Pathophysiology of Venous Thrombosis. *Int J Mol Sci.* 2024;25(21):11447. Published 2024 Oct 24.
- [9] Zifkos K, Dubois C, Schäfer K. Extracellular Vesicles and Thrombosis: Update on the Clinical and Experimental Evidence. *Int J Mol Sci.* 2021;22(17):9317. Published 2021 Aug 27.
- [10] 李孝成,陈俞宏,韦征霞.微小RNA-150及靶基因SRC激酶信号抑制剂1在下肢深静脉血栓中的表达及作用机制[J].血管与腔内血管外科杂志,2024,10(03):338-344.
- [11] Fang C, Huang F, Yao M, et al. Advances in microRNA regulation of deep vein thrombosis through venous vascular endothelial cells (Review). *Mol Med Rep.* 2024;29(6):96.
- [12] 彭玲,周超.循环微RNA参与静脉血栓栓塞的形成机制及其诊断价值[J].上海医学,2020,43(10):628-633.
- [13] 李磊,袁启东,彭喜涛,等.microRNA在深静脉血栓形成领域中的研究进展[J].中国比较医学杂志,2024,34(11):169-176.
- [14] Wang R, Tang LV, Hu Y. Genetic factors, risk prediction and AI application of thrombotic diseases. *Exp Hematol Oncol.* 2024;13(1):89. Published 2024 Aug 27.
- [15] 张建军,靳志雄,胡常晖,等.PAI-1基因多态性与血小板聚集率交互作用对下肢深静脉血栓形成的影响[J].现代检验医学杂志,2023,38(06):48-53.
- [16] Bezerra OCL, Rodger M, Munsch G, et al. Sex-specific DNA methylation marks associated with sex-biased risk of recurrence in unprovoked venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* Published online January 21, 2025.
- [17] Westin IM, Landfors M, Giannopoulos A, et al. DNA methylation changes and increased mRNA expression of coagulation proteins, factor V and thrombomodulin in Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Cell Mol Life Sci.* 2023;80(3):62. Published 2023 Feb 11.
- [18] 李蓉,张静,杨鑫.基于Khorana评分改良的癌症患者并发静脉血栓评估工具[J].护理学杂志,2023,38(12):25-29.
- [19] Duffett L. Deep Venous Thrombosis. *Ann Intern Med.* 2022;175(9):ITC129-ITC144.
- [20] Birchansky J, Frishman WH. Milvexian: A Focus on a New Oral Anticoagulant that Targets Factor XIa for Thromboembolism Prophylaxis. *Cardiol Rev.* 2025;33(1):93-97.

版权声明: ©2025 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS