

· 论 著 ·

# 尿素对静脉血栓栓塞症患者预后不良的评估价值研究\*

张海燕, 郭青青, 周永梅, 周湘红, 冉飞<sup>△</sup>

贵州省人民医院检验科, 贵州贵阳 550002

**摘要:**目的 分析尿素(Urea)对静脉血栓栓塞症患者预后不良的评估价值,为临床诊疗提供依据。方法 收集 2020 年 1—12 月在该院住院治疗的静脉血栓栓塞症患者 299 例,记录其临床资料、实验室指标等数据,根据预后情况分为治愈组 71 例、好转组 200 例和未愈组 28 例。分析各组患者临床资料及实验室指标的差异,将有差异的指标进行 Logistic 回归分析预后不良的独立危险因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各指标对静脉血栓栓塞症患者预后不良的预测价值。结果 3 组患者在年龄、肿胀、糖尿病、凝血酶原时间(PT)、血小板计数(PLT)、淋巴细胞计数(LYM)、中性粒细胞计数(NEUT)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、Urea、肌酐(Cr)、肾小球滤过率估计值(eGFR)、胱抑素 C(Cys-C)、尿酸(UA)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、乳酸脱氢酶(LD)、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、 $\alpha$ -羟丁酸脱氢酶(HBDH)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、间接胆红素(UBIL)、清蛋白(ALB)和白球比例(A/G)的差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析显示 Urea( $OR: 1.36, 95\%CI: 1.064 \sim 1.729$ )、LD( $OR: 1.004, 95\%CI: 1.001 \sim 1.006$ )、HBDH( $OR: 1.002, 95\%CI: 1.000 \sim 1.005$ )是静脉血栓栓塞症患者预后不良的独立危险因素( $P < 0.05$ )。ROC 曲线分析发现,LD(AUC: 0.657, 95%CI: 0.516~0.799)和 HBDH(AUC: 0.654, 95%CI: 0.516~0.792)对静脉血栓栓塞症患者预后不良的预测价值一般,而 Urea(AUC: 0.819, 95%CI: 0.723~0.916)具有较好的预测价值( $P < 0.01$ ),其特异度为 87.9%,灵敏度为 64.0%,最佳截断值为 8.13 U/L。结论 LD、HBDH 和 Urea 是静脉血栓栓塞症患者预后不良独立危险因素,且 Urea 对静脉血栓栓塞症患者预后不良具有较好的预测价值,可用于静脉血栓栓塞症的辅助诊疗和预后评估。

**关键词:** 静脉血栓; 预后不良; 危险因素

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.21.014

**中图法分类号:** R543.6; R446.1

**文章编号:** 1673-4130(2023)21-2626-06

**文献标志码:** A

## Value of Urea in evaluating the poor prognosis of patients with venous thromboembolism\*

ZHANG Haiyan, GUO Qingqing, ZHOU Yongmei, ZHOU Xianghong, RAN Fei<sup>△</sup>

Department of Clinical Laboratory, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang, Guizhou 550002, China

**Abstract: Objective** To analyze the evaluation value of Urea in the poor prognosis of patients with venous thromboembolism, and provide the basis for clinical diagnosis and treatment. **Methods** Collect 299 patients with venous thromboembolism who were hospitalized in the Guizhou Provincial People's Hospital from January to December 2020, record their clinical data, laboratory indicators, and other data. According to the prognosis, they were divided into a cured group of 71 cases, an improved group of 200 cases, and an unhealed group of 28 cases. Analyze the differences in clinical data and laboratory indicators among each group of patients, and perform logistic regression analysis on independent risk factors for poor prognosis of different indicators. Use the receiver operating characteristic (ROC) curve to analyze the predictive value of each indicator for poor prognosis of venous thrombosis patients. **Results** In the three groups of patients, age, swelling, diabetes, Prothrombin time (PT), platelet count (PLT), lymphocyte count (LYM), neutrophil count (NEUT), neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), Urea, creatinine (Cr), estimated glomerular filtration rate (eGFR), cystatin C (Cys-C), uric acid (UA), Asparagus cochinchinensis aminotransferase (AST), Lactate dehydrogenase (LD) Creatine kinase (CK), Creatine kinase Isozyme (CK-MB),  $\alpha$ -Hydroxybutyrate Dehydrogenase (HBDH), total bilirubin (TBIL), direct bilirubin (DBIL), indirect bilirubin (UBIL), the albumin (ALB) and globulin ratio (A/G) were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that Urea ( $OR: 1.36, 95\%CI: 1.060 \sim 1.730$ ), LD ( $OR: 1.004, 95\%CI: 1.001 \sim 1.006$ ) and HBDH ( $OR: 1.002, 95\%$

\* 基金项目:贵州省卫生健康委科学技术基金(gzkwj2022-177)。

作者简介:张海燕,女,主管技师,主要从事医学检验相关工作研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: 996437736@qq.com。

CI:1.000—1.005) were independent risk factors for poor prognosis in patients with venous thrombosis ( $P < 0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that Urea (OR:1.36, 95%CI:1.064—1.729), LD (OR:1.004, 95%CI:1.001—1.006), and HBDH (OR:1.002, 95%CI:1.000—1.005) were independent risk factors for poor prognosis in patients with venous thrombosis ( $P < 0.05$ ). ROC analysis found that LD (AUC:0.657, 95%CI:0.516—0.799) and HBDH (AUC:0.654, 95%CI:0.516—0.792) have average predictive value for poor prognosis in patients with venous thrombosis, while Urea (AUC:0.819, 95%CI:0.723—0.916) had good predictive value ( $P < 0.01$ ), with a specificity of 87.9%, sensitivity of 64.0%, and optimal cut off value of 8.13 U/L. **Conclusion** LD, HBDH and Urea are independent risk factors for poor prognosis in patients with venous thrombosis, and Urea has a good predictive value for poor prognosis in patients, can be used for auxiliary diagnosis and prognosis evaluation of venous thrombosis.

**Key words:** venous thrombosis; poor prognosis; risk factors

静脉血栓栓塞症(VTE)是指静脉血管内凝血系统激活而形成血栓引起静脉回流障碍的血栓性疾病,包括肺血栓栓塞症(PE)和深静脉血栓(DVT),与遗传、感染、大手术或肿瘤等多种病理因素相关,具有发病隐匿、早期诊断难、并发症多、致残致死率高等特点<sup>[1-2]</sup>。VTE患者因其基础疾病、发病环境、自身情况等不同而在临床表现、危险因素和预后方面存在差异。本文主要通过分组研究VTE患者临床资料及实验室指标的差异,分析尿素(Urea)对VTE患者预后不良的评估价值。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择2020年1—12月在本院住院治疗的VTE患者299例为研究对象,其中男136例,女163例,平均(57.33±17.33)岁。所有患者经CTA、增强CT、静脉造影、血管成像或超声等任意一种检查明确报告静脉血栓形成。排除慢性血栓、未住院治疗或病例资料不完整的患者。根据VTE患者出院时的病情评估,将其分为治愈组71例、好转组200例及未愈组28例,其中未愈组患者病情预后不良,包括病情危重未愈及死亡患者。

**1.2 研究指标** 通过医院信息(HIS)系统和实验室信息(LIS)系统收集研究对象资料,包括一般资料:性别、年龄;临床资料:主诉、现病史、既往史、辅助检查、诊断、结局;实验室指标包括入院早期的血常规:白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(NEUT)、淋巴细胞计数(LYM)、血小板计数(PLT)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血小板与淋巴细胞比值(PLR);凝血功能:凝血酶原时间(PT)、部分活化凝血酶时间

(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB);生物化学:Urea、肌酐(Cr)、肾小球滤过率估值(eGFR)、胱抑素C(Cys-C)、尿酸(UA)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、乳酸脱氢酶(LD)、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、 $\alpha$ -羟丁酸脱氢酶(HBDH)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、间接胆红素(UBIL)、总蛋白(TP)、清蛋白(ALB)、球蛋白(GLB)、白球比例(A/G),所有实验室指标均是患者入院早期空腹状态下采集标本,在仪器性能验证和质量控制合格后,使用配套试剂检测。

**1.3 统计学处理** 采用SPSS19.0统计学软件进行数据分析,计数资料以例数或百分率表示,3组间差异采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法;计量资料采用Kolmogorov-Smirnov进行正态性检验,符合正态分布用 $\bar{x} \pm s$ 表示,3组间比较采用单因素方差分析,偏态分布资料用 $M(Q)$ 表示,3组间比较用Kruskal-Wallis秩和检验。采用多因素Logistic回归分析静脉血栓患者预后不良的独立危险因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线的曲线下面积(AUC)评价其诊断价值,以 $AUC \geq 0.8$ 为具有较高的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 VTE患者各指标的差异** 3组患者年龄、肿胀、糖尿病、PT、PLT、LYM、NEUT、NLR、Urea、Cr、eGFR、Cys-C、UA、AST、LD、CK、CK-MB、HBDH、TBIL、DBIL、UBIL、ALB和A/G的差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 3组患者各指标的差异分析( $\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$ 或 $M(Q)$ )

指标	治愈组( $n=71$ )	好转组( $n=200$ )	未愈组( $n=28$ )	统计值	$P$
年龄(岁)	61.80±18.29	54.82±16.62	64.46±16.14	$F=7.25$	$<0.01$
住院时间(d)	11.90±7.36	10.97±10.05	8.21±9.29	$F=1.55$	0.22
男	31(43.66)	88(44.00)	17(60.71)	$\chi^2=2.89$	0.24
肿胀	24(33.80)	104(52.00)	14(50.00)	$\chi^2=7.04$	$<0.05$

续表 1 3 组患者各指标的差异分析[ $\bar{x} \pm s$  或  $n(\%)$  或  $M(Q)$ ]

指标	治愈组( $n=71$ )	好转组( $n=200$ )	未愈组( $n=28$ )	统计值	$P$
疼痛	29(40.85)	77(38.50)	8(28.57)	$\chi^2=1.32$	0.52
高血压	27(38.03)	56(28.00)	9(32.14)	$\chi^2=2.50$	0.29
糖尿病	14(19.72)	18(9.00)	2(7.14)	$\chi^2=6.52$	<0.05
手术史	32(45.07)	96(48.00)	9(32.14)	$\chi^2=2.51$	0.29
PT(s)	11.3(2.10)	11.15(1.70)	12.95(4.18)	$H=6.92$	<0.05
APTT(s)	27.5(5.60)	26.90(5.60)	29.65(7.53)	$H=3.64$	0.16
TT(s)	17.7(1.80)	17.40(1.80)	18.1(4.43)	$H=3.99$	0.13
FIB(g/L)	3.94(1.77)	3.73(1.99)	3.28(2.27)	$H=3.23$	0.20
WBC( $\times 10^9/L$ )	6.97(3.80)	7.43(4.10)	9.28(5.08)	$H=5.92$	0.05
PLT( $\times 10^9/L$ )	203(104.00)	212(108.00)	155(137.50)	$H=10.11$	<0.01
LYM( $\times 10^9/L$ )	1.31(0.70)	1.33(0.80)	0.78(0.91)	$H=13.87$	<0.01
NEUT( $\times 10^9/L$ )	4.55(4.00)	5.20(3.80)	7.54(6.03)	$H=9.17$	<0.01
NLR	3.80(3.90)	3.93(4.10)	7.19(13.70)	$H=15.52$	<0.01
PLR	171.80(127.30)	153.35(133.00)	168.30(100.97)	$H=1.43$	0.49
Urea(mmol/L)	5.19(3.11)	4.49(2.74)	8.24(8.07)	$H=21.69$	<0.01
Cr( $\mu\text{mol/L}$ )	67.0(26.00)	64.0(29.75)	85.5(68.25)	$H=9.86$	<0.01
eGFR( $\text{mL}/\text{min}/1.73\text{ m}^2$ )	94.0(31.00)	98.0(32.75)	82.5(59.55)	$H=10.23$	<0.01
Cys-C( $\text{mg}/\text{L}$ )	1.17(0.50)	1.16(0.49)	1.80(0.97)	$H=13.63$	<0.01
UA( $\mu\text{mol/L}$ )	305.0(151.00)	316.5(152.00)	386.5(258.00)	$H=6.42$	<0.05
ALT(U/L)	20(17.00)	19(19.75)	21(23.00)	$H=0.65$	0.72
AST(U/L)	21(15.00)	20(11.75)	34.5(43.00)	$H=10.70$	<0.01
LD(U/L)	226(75.50)	225(88.75)	303.5(267.75)	$H=10.17$	<0.01
CK(U/L)	64(72.00)	62(73.0)	111(283.0)	$H=6.74$	<0.05
CK-MB(U/L)	16(8.75)	17(13.75)	31(43.00)	$H=9.69$	<0.01
HBDH(U/L)	174.5(60.50)	182(79.00)	207.5(259.75)	$H=6.94$	<0.05
TBIL( $\mu\text{mol/L}$ )	12.6(9.00)	11.6(6.50)	23(12.03)	$H=25.08$	<0.01
DBIL( $\mu\text{mol/L}$ )	6.5(5.30)	5.2(3.00)	11.5(12.03)	$H=32.6$	<0.01
UBIL( $\mu\text{mol/L}$ )	6.4(6.20)	6(4.90)	11.5(14.00)	$H=13.39$	<0.01
TP(g/L)	63.43 $\pm$ 8.09	65.66 $\pm$ 8.76	62.70 $\pm$ 11.27	$F=2.18$	0.12
ALB(g/L)	35.81 $\pm$ 5.53	38.06 $\pm$ 5.58	33.70 $\pm$ 8.13	$F=7.78$	<0.01
GLB(g/L)	27.60 $\pm$ 4.72	27.93 $\pm$ 5.07	28.99 $\pm$ 6.91	$F=0.73$	0.49
A/G	1.33 $\pm$ 0.26	1.40 $\pm$ 0.28	1.22 $\pm$ 0.41	$F=4.83$	<0.01

2.2 VTE 患者预后不良的危险因素 本研究中,进一步将治愈组和好转组归为预后良好患者,而未愈组包含 5 例死亡和 23 例未愈,为预后不良的患者,占比 9.36%,将上述差异有统计学意义的指标纳入多因素 Logistic 回归分析,结果显示 Urea( $OR:1.36, 95\%$

$CI:1.064\sim 1.729$ )、LD( $OR:1.004, 95\%CI:1.001\sim 1.006$ )、HBDH( $OR:1.002, 95\%CI:1.000\sim 1.005$ )是 VTE 患者预后不良的独立危险因素( $P<0.05$ ),见表 2。

表 2 多因素 Logistic 回归分析

变量	$B$	$SE$	$Wals$	$P$	$OR$	95% $CI$
年龄	0.031	0.03	1.075	0.3	1.032	0.973~1.095
肿胀	-0.59	1.023	0.333	0.564	0.554	0.075~4.113
糖尿病	1.197	1.635	0.536	0.464	3.31	0.134~81.591

续表 2 多因素 Logistic 回归分析

变量	B	SE	Wals	P	OR	95%CI
PT	-0.015	0.263	0.003	0.954	0.985	0.588~1.650
PLT	-0.007	0.007	1.301	0.254	0.993	0.980~1.005
LYM	0.942	1.245	0.573	0.449	2.566	0.223~29.466
NEUT	-0.016	0.135	0.015	0.903	0.984	0.755~1.282
NLR	0.195	0.125	2.43	0.119	1.215	0.951~1.553
Urea	0.305	0.124	6.057	<0.05	1.356	1.064~1.729
CR	0.001	0.005	0.036	0.849	1.001	0.991~1.011
eGFR	0.035	0.035	0.991	0.320	1.035	0.967~1.109
CYS-C	0.871	1.046	0.693	0.405	2.389	0.307~18.555
UA	-0.006	0.004	2.381	0.123	0.994	0.987~1.002
AST	-0.006	0.007	0.613	0.434	0.994	0.981~1.008
LD	0.004	0.001	6.728	<0.01	1.004	1.001~1.006
CK	0.001	0.000	2.342	0.126	1.001	1.000~1.002
CKMB	0.000	0.002	0.083	0.773	1.000	0.997~1.004
HBDH	0.002	0.001	4.498	<0.05	1.002	1.000~1.005
ALB	0.150	0.112	1.798	0.180	1.162	0.933~1.446
A/G	-3.250	2.282	2.028	0.154	0.039	0.000~3.398
常量	-15.803	8.608	3.370	0.066	-	-

注：-表示无数据。

**2.3 VTE 患者预后不良的预测价值** 采用 ROC 曲线分析发现, LD(AUC: 0.657, 95% CI: 0.516~0.799) 和 HBDH(AUC: 0.654, 95% CI: 0.516~0.792) 对 VTE 患者预后不良的预测价值一般, 而 Urea(AUC: 0.819, 95% CI: 0.723~0.916) 具有较好的预测价值 ( $P < 0.01$ ), 其特异度为 87.9%, 灵敏度为 64.0%, 最佳截断点为 8.13U/L, 见图 1、表 3。

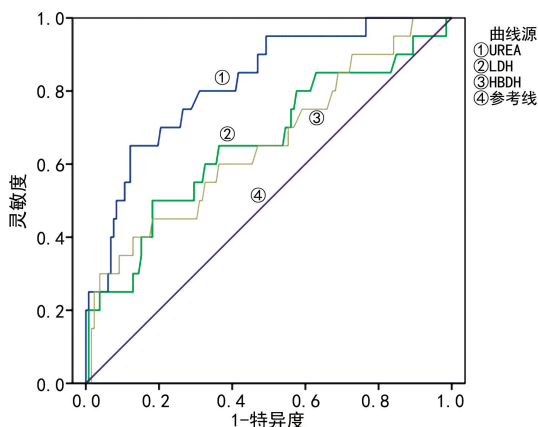


图 1 患者预后不良的 ROC 曲线

表 3 患者预后不良的 ROC 曲线分析

变量	AUC	95%CI	P
UREA	0.819	0.723~0.916	<0.01
LD	0.657	0.516~0.799	<0.05
HBDH	0.654	0.516~0.792	<0.05

### 3 讨 论

VTE 是临床常见的凝血系统疾病, 已成为影响成人健康的全球性医疗保健问题, 每年影响近 1 000 万人<sup>[3]</sup>。约 55%~60% 的 VTE 与住院相关或发生在出院后的 90 d 内<sup>[4]</sup>, 研究显示超过 10% 的住院死亡患者与肺栓塞有关<sup>[5]</sup>。VTE 可发生于内外科住院患者<sup>[6-7]</sup>, 也可发生于无基础疾病的人群<sup>[8]</sup>, 同时也可发生于成人或儿童<sup>[9-10]</sup>。因此, VTE 具有发生率高、发病谱广、影响范围大等特点, 对其进行研究, 具有重要临床意义。

本研究单因素分析发现 VTE 患者有 23 个指标存在显著差异, 将这些指标纳入 Logistic 回归分析发现, LD(OR: 1.004, 95% CI: 1.001~1.006)、HBDH(OR: 1.002, 95% CI: 1.000~1.005) 是 VTE 患者预后不良的独立危险因素 ( $P < 0.05$ )。HBDH 是一种心肌酶, 常用于心肌梗死的诊断, MA 等<sup>[11]</sup> 研究认为血清羟丁酸脱氢酶 > 182 U/L 是胫骨干骨折患者术前发生 DVT 的独立危险因素。而 LD 是无氧糖酵解的关键酶, 催化乳酸和丙酮酸的相互转化<sup>[12]</sup>。本研究表明, LD 是静脉血栓患者预后不良的独立危险因素。许多研究证实了这点。KUMAR 等<sup>[13]</sup> 进行了前瞻性研究, 发现高水平的 LD 与 DVT 的高发生率相关, 可作为新型冠状病毒感染 (COVID-19) 患者 DVT 发生的预测指标。MOLL 等<sup>[14]</sup> 研究表明重症 COVID-19 住院患者呈现出明显的高凝状态, 其 LD 水平

显著高于普通患者。ARACHCHILLAGE 等<sup>[15]</sup>在静脉-静脉体外膜肺氧合(VV-ECMO)治疗重症 COVID-19 患者的多中心观察性研究中,发现 VV-ECMO 开始时 LD 水平升高与血栓形成风险增加相关。VTE 已是 COVID-19 住院患者的常见并发症,其病理生理机制尚不清楚,可能与 COVID-19 患者的高炎症和高凝状态有关<sup>[16]</sup>。在肿瘤患者中,CONTEDEUCA 等<sup>[17]</sup>在一项转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)的前瞻性研究中,发现 LD 与患者 VTE 的发生率相关。OTASEVIC 等<sup>[18]</sup>研究发现淋巴瘤并发 VTE 患者的 LD 水平显著升高,且与 VTE 的预后相关。在骨折患者中,DING 等<sup>[19]</sup>关于中青年髌骨骨折并发 DVT 的研究表明,LD 水平异常的发生率在 DVT 和非 DVT 两组患者间存在显著差异,是 DVT 形成的独立危险因素。这些研究表明,LD 和 HBDH 在血栓的发生和发展中具有重要意义。

血清 Urea 是肾功能的评价指标,但本研究发现 Urea 不仅是 VTE 预后不良的独立危险因素(OR: 1.36, 95% CI: 1.06~1.73),而且进一步 ROC 曲线分析发现 Urea 对 VTE 患者预后不良具有较好的预测价值(AUC: 0.819, 95% CI: 0.723~0.916,  $P < 0.01$ ),最佳截断值为 8.13 U/L 时,其特异度为 87.9%,灵敏度为 64.0%。JOHNSON 等<sup>[20]</sup>研究表明,Urea 水平升高与晚期癌症患者发生 VTE 有关。RAJ 等<sup>[21]</sup>在一项回顾性队列研究 COVID-19 患者并发 VTE 中发现,Urea  $\geq 20$  mg/dL 对深 VTE 形成具有统计学意义。ZHANG 等<sup>[22]</sup>研究也认为 Urea 与 COVID-19 患者 VTE 的形成具有相关性。KIM 等<sup>[23]</sup>研究显示,在急性缺血性中风患者中,VTE 组患者 Urea/Cr  $> 15$  的比例显著高于非 VTE 组,是急性脑卒中患者 VTE 形成的独立危险因素。总之,Urea 不仅与 VTE 的形成有关,也与 VTE 患者的预后相关,对 VTE 的诊疗具有重要的临床意义。

综上所述,VTE 患者存在多种血清学指标的异常,其中 LD、HBDH 和 Urea 是患者预后不良的独立危险因素,且 Urea 对预后不良的预测价值较高,可用于 VTE 的辅助诊疗。对于有该类指标异常的 VTE 患者,应给予早期关注和预防,以降低 VTE 的发生率,减少 VTE 对患者的危害。

本研究存在一些局限性,首先本文属于回顾性研究,只通过数据分析表明 LD、HBDH 和 Urea 是 VTE 预后的独立危险因素,并不能证明其是如何参与 VTE 的发生与发展。其次,该研究是单中心研究,纳入样本量较少,可能存在研究数据的偏倚,有待于纳入较大样本量的多中心研究。

## 参考文献

[1] NICKLAS J M, GORDON A E, HENKE P K. Resolution

of deep venous thrombosis: proposed immune paradigms [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6): 2080.

- [2] BENINCASA G, COSTA D, INFANTE T, et al. Interplay between genetics and epigenetics in modulating the risk of venous thromboembolism: a new challenge for personalized therapy [J]. *Thromb Res*, 2019, 177: 145-153.
- [3] KHAN F, TRITSCHLER T, KAHN S R, et al. Venous thromboembolism [J]. *Lancet*, 2021, 398(10294): 64-77.
- [4] HUNT B J. Preventing hospital associated venous thromboembolism [J]. *BMJ*, 2019, 365: 14239.
- [5] SWEET P H, ARMSTRONG T, CHEN J, et al. Fatal pulmonary embolism update: 10 years of autopsy experience at an academic medical center [J]. *JRSM Short Rep*, 2013, 4(9): 2042533313489824.
- [6] HISADA Y, MACKMAN N. Cancer-associated pathways and biomarkers of venous thrombosis [J]. *Blood*, 2017, 130(13): 1499-1506.
- [7] RUSKIN K J. Deep vein thrombosis and venous thromboembolism in trauma [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2018, 31(2): 215-218.
- [8] KOVACS M J, KAHN S R, WELLS P S, et al. Patients with a first symptomatic unprovoked deep vein thrombosis are at higher risk of recurrent venous thromboembolism than patients with a first unprovoked pulmonary embolism [J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(9): 1926-1932.
- [9] HEIT J A. The epidemiology of venous thromboembolism in the community [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(3): 370-372.
- [10] MONAGLE P, NEWALL F. Management of thrombosis in children and neonates: practical use of anticoagulants in children [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2018, 2018(1): 399-404.
- [11] MA J, QIN J, SHANG M, et al. Incidence and risk factors of preoperative deep venous thrombosis in closed tibial shaft fracture: a prospective cohort study [J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2022, 142(2): 247-253.
- [12] XIAO W, LIU W, YIN L, et al. Serum hydroxybutyrate dehydrogenase as an early predictive marker of the severity of acute pancreatitis: a retrospective study [J]. *BMC Gastroenterol*, 2020, 20(1): 393.
- [13] KUMAR G, PATEL D, ODEH T, et al. Incidence of venous thromboembolism and effect of anticoagulant dosing in hospitalized covid-19 patients [J]. *J Hematol*, 2020, 10(4): 162-170.
- [14] MOLL M, ZON R L, SYLVESTER K W, et al. Vte in icu patients with covid-19 [J]. *Chest*, 2020, 158(5): 2130-2135.
- [15] ARACHCHILLAGE D J, RAJAKARUNA I, SCOTT I, et al. Impact of major bleeding and thrombosis on 180-day survival in patients with severe covid-19 supported with venovenous extracorporeal membrane oxygenation in the united kingdom: a multicentre observational study [J]. *Br J Haematol*, 2022, 196(3): 566-576.

- [7] ZHU M L, YIN Y L, PING S, et al. Berberine promotes ischemia induced angiogenesis in mice heart via up regulation of microR-NA-29b[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2017, 39(7):672-679.
- [8] 崔建琦, 赵艳滨. miR-181b 在恶性肿瘤中的研究进展[J]. *临床荟萃*, 2019, 27(18):3327-3329.
- [9] 刘虹, 毛敏, 王晓敏, 等. microRNA-181b 在慢性淋巴细胞白血病患者中的表达及其预后意义[J]. *中华全科医学*, 2018, 16(11):1779-1783.
- [10] GAO Y, XU Z, YUAN F, et al. Correlation of expression levels of micro ribonucleic acid-10b (miR-10b) and micro ribonucleic acid-181b (miR-181b) with gastric cancer and its diagnostic significance[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24(7):7988-7995.
- [11] 朱丹霞, 缪扣荣, 朱远东, 等. 实时定量 PCR 检测白血病相关 miRNA 方法的建立[J]. *中国实验血液学杂志*, 2010, 18(3):757-761.
- [12] 中华医学会儿科学分会血液学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议(第四次修订)[J]. *中华儿科杂志*, 2014, 52(9):641-644.
- [13] 虞莉莎, 张盈盈. 基于 GEO 数据库对儿童急性淋巴细胞白血病差异基因的筛选和生物信息学分析[J]. *检验医学*, 2022, 37(8):745-750.
- [14] 王建祥. 中国复发难治急性淋巴细胞白血病的概况[J]. *中国实用内科杂志*, 2021, 41(4):283-290.
- [15] FERNANDO F, ROBERTSON H F, EL-ZAHAB S, et al. How I use measurable residual disease in the clinical management of adult acute lymphoblastic leukemia[J]. *Leukemia*, 2021, 3(4):130-141.
- [16] GAO Y, FENG X Q, LIU S S, et al. Acute myeloid leukemia with Tlymphoblastic lymphoma: a case report and literature review[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 49(5):16138-16144.
- [17] SHAFIK R E, ABDEI W N, MOKHTAR M M, et al. Expression of microRNA-181a and microRNA-196b in Egyptian pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2020, 21(11):3429-3434.
- [18] MOUSSA A D, ROUAS R, NAJAR M, et al. Identification of acute myeloid leukemia bone marrow circulating microRNAs[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19):7065-7066.
- [19] LI Y J, WANG H X, TAO K, et al. miR-29b suppresses CML cell proliferation and induces apoptosis via regulation of BCR/ABL protein[J]. *Exp Cell Res*, 2013, 319(8):1094-1101.
- [20] VISIONE R, RASSENTI L Z, VERONESE A, et al. Karyotype specific microRNA signature in chronic lymphocytic leukemia[J]. *Blood*, 2009, 114(18):3872-3879.
- [21] 寇珍, 刘虹, 王一淳, 等. miR-181b 在慢性淋巴细胞白血病患者中的表达及其靶基因的预测[J]. *中国实验血液学杂志*, 2020, 28(3):808-814.
- [22] 陶石, 郝新宝, 苏群豪, 等. miR-29b 通过 PI3K/AKT 信号通路抑制白血病细胞的增殖[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(18):4429-4432.
- [23] BAGHBANI E, KHAZE V, SADREDDINI S, et al. PT-PN22 silencing in human acute T-cell leukemia cell line (Jurkat cell) and its effect on the expression of miR-181a and miR-181b[J]. *Adv Pharm Bull*, 2018, 8(2):277-282.
- [24] 刘玲, 方成, 董华洁, 等. 实时定量逆转录 PCR 检测慢性淋巴细胞白血病 MDM4 基因 mRNA 的表达及其临床意义[J]. *中国实验血液学杂志*, 2011, 19(5):1145-1149.
- [25] 朱奕月, 吴日暖, 李霞, 等. 血清 miR-922 及 miR-506 对儿童急性淋巴细胞白血病诊断及预后判断的价值[J]. *中国当代儿科杂志*, 2021, 23(10):1021-1026.

(收稿日期:2023-02-05 修回日期:2023-06-23)

(上接第 2630 页)

- [16] KYRIAKOULIS K G, KOKKINIDIS D G, KYPRIANO I A, et al. Venous thromboembolism in the era of covid-19[J]. *Phlebology*, 2021, 36(2):91-99.
- [17] CONTEDECA V, SCARPI E, WETTERSKOG D, et al. Plasma tumor DNA is associated with increased risk of venous thromboembolism in metastatic castration-resistant cancer patients[J]. *Int J Cancer*, 2022, 150(7):1166-1173.
- [18] OTASEVIC V, MIHALJEVIC B, MILIC N, et al. Immune activation and inflammatory biomarkers as predictors of venous thromboembolism in lymphoma patients[J]. *Thromb J*, 2022, 20(1):20.
- [19] DING K, WANG H, JIA Y, et al. Incidence and risk factors associated with preoperative deep venous thrombosis in the young and middle-aged patients after hip fracture[J]. *J Orthop Surg Res*, 2022, 17(1):15.
- [20] JOHNSON M J, SPROULE M W, PAUL J. The prevalence and associated variables of deep venous thrombosis in patients with advanced cancer[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 1999, 11(2):105-110.
- [21] RAJ K, CHANDNA S, DOUKAS S G, et al. Combined use of wells scores and d-dimer levels for the diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in covid-19: A retrospective cohort study[J]. *Cureus*, 2021, 13(9):e17687.
- [22] ZHANG L, FENG X, ZHANG D, et al. Deep vein thrombosis in hospitalized patients with covid-19 in wuhan, china: Prevalence, risk factors, and outcome[J]. *Circulation*, 2020, 142(2):114-128.
- [23] KIM H, LEE K, CHOI HA, et al. Elevated blood urea nitrogen/creatinine ratio is associated with venous thromboembolism in patients with acute ischemic stroke[J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2017, 60(6):620-626.

(收稿日期:2023-01-10 修回日期:2023-06-13)