



· 论 著 ·

头颈肿瘤游离皮瓣修复术后高凝状态的影响因素分析

鲁 明, 洪育明, 郑朝晖, 陈晓芳, 梁振源

福建医科大学附属第二医院耳鼻咽喉科, 福建 泉州 362000

[摘要] **背景与目的:** 游离皮瓣已成为头颈肿瘤修复术后的主要修复方式, 血管危象易引起皮瓣坏死, 而高凝状态是引起血管危象的主要原因。通过探讨头颈肿瘤游离皮瓣修复术后高凝状态的影响因素, 旨在为高凝状态的防治提供参考依据。**方法:** 回顾性分析福建医科大学附属第二医院耳鼻咽喉科2017年4月—2020年7月收治的243例头颈肿瘤手术且行游离皮瓣修复患者的临床资料, 根据术后是否发生高凝状态分为高凝组和非高凝组, 统计分析术后高凝状态的发生率及相关影响因素。**结果:** 243例研究对象中, 128例出现术后高凝状态, 术后高凝状态的发生率为52.7% (128/243), 其中术后凝血指标两项异常为73.4% (94/128), 三项异常为21.1% (27/128), 四项异常为5.5% (7/128)。单因素分析结果显示, 性别、年龄、酗酒、糖尿病、肿瘤分期、修复术式、术中出血量、术中输血量、手术时间、术后白细胞水平、术后甘油三酯水平、术后高密度脂蛋白、术后血Ca²⁺水平为术后高凝状态的可能影响因素 ($P < 0.05$); 多因素logistic回归分析结果显示, 糖尿病 (OR=1.823, 95% CI: 1.246~4.719)、肿瘤分期 (OR=2.155, 95% CI: 1.126~4.126)、术后白细胞水平 (OR=1.346, 95% CI: 1.068~2.979)、术后甘油三酯水平 (OR=3.583, 95% CI: 1.539~8.343) 是术后高凝状态的独立影响因素。**结论:** 术后高凝状态在头颈肿瘤游离皮瓣修复术后较为常见, 对于糖尿病、肿瘤晚期、术后白细胞高、甘油三酯高等高危因素的患者, 应予以积极的综合性干预措施。

[关键词] 头颈肿瘤; 游离皮瓣修复; 术后高凝状态; 发生率; 影响因素

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.04.011

中图分类号: R739.6 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2021)04-0317-06

Factors influencing postoperative hypercoagulability of free flap reconstruction for head and neck tumor

LU Ming, HONG Yuming, ZHENG Chaohui, CHEN Xiaofang, LIANG Zhenyuan (Department of Otolaryngology, Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Quanzhou 362000, Fujian Province, China)

Correspondence to: HONG Yuming E-mail: 15906078866@163.com

[Abstract] **Background and purpose:** Free flap has become the main way of reconstruction after surgery for head and neck tumor. Vascular crisis is easy to cause skin flap necrosis, and hypercoagulability is the main cause of vascular crisis. This study explored the factors influencing postoperative hypercoagulability of free flap reconstruction for head and neck tumor, and provided reference for the prevention and treatment of hypercoagulability. **Methods:** A retrospective analysis was conducted according to the medical records of 243 patients admitted to Department of Otolaryngology, Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University from Apr. 2017 to Jul. 2020 who underwent free flap reconstruction for head and neck tumor. The patients were divided into the hypercoagulable group and the non-hypercoagulable group according to whether postoperative hypercoagulable state occurred, and the incidence of postoperative hypercoagulable state and related influencing factors were statistically analyzed. **Results:** Among the 243 patients, 128 patients had postoperative hypercoagulability, and the incidence was 52.7% (128/243), including 73.4% (94/128) of two postoperative coagulation abnormalities, 21.1% (27/128) of three abnormalities and 5.5% (7/128) of four abnormalities. Results of single factor analysis showed that gender, age, alcoholism, diabetes, tumor stage, surgical repair, intraoperative blood loss, intraoperative blood transfusion, operative time, postoperative leukocyte, postoperative triglyceride, postoperative high-density lipoprotein and postoperative Ca²⁺ were the possible influencing factors of postoperative hypercoagulability (all $P < 0.05$). Multivariate factor logistic regression analysis showed that diabetes mellitus (OR=1.823, 95% CI: 1.246-4.719), tumor stage (OR=2.155, 95%

CI: 1.126-4.126), postoperative leukocyte (OR=1.346, 95% CI: 1.068-2.979) and postoperative triglyceride (OR=3.583, 95% CI: 1.539-8.343) were independent risk factors of postoperative hypercoagulability. **Conclusion:** Postoperative hypercoagulability of free flap reconstruction for head and neck tumor is more common. For patients with risk factors of diabetes, advanced tumor stage, postoperative high leukocyte and high triglyceride, comprehensive intervention measures should be taken actively.

[**Key words**] Head and neck tumor; Free flap reconstruction; Postoperative hypercoagulability; Incidence; Influencing factors

为了彻底切除中晚期头颈部肿瘤,临床上常采用扩大根治性切除的手术方法,但术后遗留较大的软组织缺损,由于头颈部解剖结构的特殊性,伤口不能直接对拉缝合,创面修复与重建成为了困扰医师的难题。自20世纪80年代首例游离皮瓣应用于临床,经过30余年的发展,该技术的应用水平取得了飞速的进步,越来越多的游离皮瓣在头颈肿瘤领域广泛使用,成功率达85.0%~97.5%^[1],但仍有少部分皮瓣出现坏死。研究^[2]表明,头颈肿瘤游离皮瓣修复术皮瓣不成活的主要原因为血管危象,即皮瓣血管蒂血栓形成,导致皮瓣供血不足或回流不畅,引起皮瓣缺血坏死。据报道,血液高凝状态在肿瘤术后普遍存在^[3],而高凝状态是引起血管危象的主要原因。临床上引起肿瘤术后高凝状态的因素众多,部分病因隐匿,不易被发现,常被忽视。以往关于肿瘤术后的高凝状态研究主要集中在结肠癌、肺癌等,而头颈肿瘤研究较少,有关头颈肿瘤游离皮瓣修复术后的研究尤其缺乏。本研究旨在探讨头颈肿瘤游离皮瓣修复术后高凝状态的影响因素。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取福建医科大学附属第二医院耳鼻咽喉科2017年4—2020年7月收治的头颈肿瘤且实施手术行游离皮瓣修复的243例患者作为研究对象,其中,男性161例,女性82例;年龄28~83岁,平均为(58.0±10.4)岁。纳入标准:①经临床病理学诊断确诊为头颈恶性肿瘤,且行手术游离皮瓣修复者;②有完整可靠的临床病历资料;③术前未放化疗;④围手术期未使用抗凝或促凝药物。排除标准:①既往有血液系统、免疫系统及慢性感染等疾病;②术前半年内有血栓性或

出血性疾病者;③合并有严重心、肝、肾等脏器疾病者。本研究病例手术均在全麻下进行,根据头颈肿瘤临床分期及病理学类型,切除肿瘤及相应的安全范围,再根据组织缺损的大小,选择合适的游离组织瓣进行修复,主要包括前臂皮瓣、股前外侧皮瓣、腓骨瓣、耳廓复合组织瓣等。

1.2 检测方法

所有患者于术后3 d内行血常规、生化全套、凝血功能检查,抽取患者清晨7:00~8:00空腹静脉血2~5 mL 3管,肝素钠抗凝,送检验科分别应用法国思达高公司自动血液分析仪检测血常规,采用日本希森美康公司全自动生化分析仪测定生化指标,采用上海太阳生物技术有限公司凝血常规分析仪检测凝血功能。

1.3 观察指标

1.3.1 高凝状态

正常参考值:凝血酶原时间(prothrombin time, PT)为11.0~15.0 s,活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplasting time, APTT)为24.0~36.0 s,血浆纤维蛋白原(fibrinogen, Fig)测定为2.0~4.0 g/L,凝血酶时间(thrombin time, TT)为14.0~21.0 s,血浆D-二聚体测定(D-dimer, D-D)为0~0.5 μg/mL,血小板计数(platelet, PLT)为 $100 \times 10^9 \sim 300 \times 10^9/L$ 。高凝状态标准:PT < 11.0 s, APTT < 24.0 s, Fig > 4.0 g/L, TT < 14.0 s, D-D > 0.5 μg/mL, PLT > $300 \times 10^9/L$,出现其中至少两项视为高凝状态。根据评估结果,将患者分为高凝组和非高凝组。

1.3.2 危险因素

查阅相关文献,了解术后高凝状态的常见影响因素。参考患者病例资料及化验检查单,收集头颈肿瘤游离皮瓣修复术后高凝状态的影响因素,包括性别、年龄、体重指数(body mass

index, BMI)、酗酒史、吸烟史、高血压史、糖尿病史、高脂血症史、肿瘤原发部位、肿瘤分期、术中因素(修复方式、出血量、输血量、手术时间)和术后化验检查[白细胞、血红蛋白、红细胞比容、白蛋白、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白及钙离子(Ca^{2+})]。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数(%)表示,采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法;采用logistic回归分析术后高凝状态的影响因素,统计分析各影响因素的OR值及95% CI。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 头颈肿瘤游离皮瓣修复术后高凝状态的发生情况

243例头颈肿瘤游离皮瓣修复患者,术后高凝状态的发生率为52.7%(128/243),其中术后凝血指标两项异常为73.4%(94/128),3项异常为21.1%(27/128),4项异常为5.5%(7/128)。

2.2 头颈肿瘤游离皮瓣修复术后高凝状态的影响因素单因素分析

单因素分析得出:性别、年龄、酗酒、糖尿病、肿瘤分期、修复术式、术中出血量、术中输血量、手术时间、术后白细胞水平、术后甘油三酯、术后高密度脂蛋白水平、术后 Ca^{2+} 水平为术后高凝状态的可能影响因素(均 $P < 0.05$,表1)。

2.3 头颈肿瘤游离皮瓣修复术后高凝状态的影响因素多因素logistic回归分析

根据单因素分析结果,将有意义的变量纳入多因素logistic回归分析得出:糖尿病(OR=1.823, 95% CI: 1.246~4.719)、肿瘤分期(OR=2.155, 95% CI: 1.126~4.126)、术后白细胞计数(OR=1.346, 95% CI: 1.068~2.979)、术后甘油三酯水平(OR=3.583, 95% CI: 1.539~8.343)是术后高凝状态的独立影响因素($P < 0.05$,表2)。

3 讨 论

高凝状态又称为血栓前状态,是由手术、外伤及病理生理等因素引起的血管内皮细胞损伤、凝血活性增强、抗凝及纤溶活力降低,导致机体凝血系统功能失调,引起血液凝固性增高,具有易引起血栓形成的血液流变学状态^[4]。法国学者Armand Trousseau在1865年通过分析胃癌患者深静脉血栓形成的原因,首次提出了恶性肿瘤患者可能存在凝血功能异常,引起了学者们的广泛关注。据统计^[5],90%的恶性肿瘤患者存在高凝状态,4%~30%的恶性肿瘤患者发生血栓性疾病。血栓性疾病是引起术后游离皮瓣坏死的直接原因。Biben等^[6]的一项meta分析显示,游离皮瓣术后高凝患者血栓发生率为13.0%,皮瓣坏死发生率为10.3%。本研究着重观察头颈肿瘤游离皮瓣修复患者术后高凝状态的影响因素,为术后高凝状态的防治提供新的理论依据。

本研究通过分析243例头颈肿瘤游离皮瓣修复患者临床资料,术后出现高凝状态128例,发生率为52.7%,高于曹波等^[7]报道的腹腔镜手术术后血液高凝状态发生率为29.63%,但低于徐勇等^[8]关于直肠癌报道的73.86%。有关各研究高凝状态发生率存在差异的可能原因为:与纳入标准、样本量大小、疾病种类、手术方式、评估标准等多种因素有关。关于恶性肿瘤患者的高凝状态的病理机制十分复杂,目前尚未完全阐明。虽然影响因素众多,但术后高凝状态的独立危险因素仍不明确。

研究表明,糖尿病是头颈肿瘤游离皮瓣修复术后高凝状态的影响因素之一,与既往研究结论大致相同^[9]。血小板具有黏附、聚集和分泌的功能,在凝血过程中发挥重要的作用。Hess等^[10]研究认为,在高糖条件下,血小板表面糖蛋白易被糖化,糖化可引起蛋白结构的改变,增强表面P选择蛋白和GP受体的表达,激活血小板,活化的血小板后可释放凝血因子V、血栓素A₂、 β -血栓球蛋白等物质,易使血小板与纤维蛋白原结合形成血小板-纤维复合物,血液的凝固性增加,形成血栓前状态。最近一项研究报道,

表 1 头颈肿瘤游离皮瓣修复术后高凝状态的影响因素单因素分析

Tab. 1 Single factor analysis of risk factors for postoperative hypercoagulability of free flap reconstruction for head and neck tumor

Variables	Hypercoagulable group <i>n</i> (%)	Non-hypercoagulable group <i>n</i> (%)	χ^2 or <i>t</i>	<i>P</i> value
Gender			$\chi^2=9.251$	0.002
Male	96 (75.0)	65 (56.5)		
Female	32 (25.0)	50 (43.5)		
Age/year			$\chi^2=15.057$	0.001
<50	20 (15.6)	32 (27.8)		
50-65	75 (58.6)	39 (33.9)		
>65	33 (25.8)	44 (38.3)		
BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	21.7 \pm 3.1	22.4 \pm 3.7	<i>t</i> =1.630	0.105
Alcoholism			$\chi^2=8.117$	0.004
Yes	52 (40.6)	27 (23.5)		
No	76 (59.4)	88 (76.5)		
Smoking			$\chi^2=2.593$	0.107
Yes	54 (42.2)	37 (32.2)		
No	74 (57.8)	78 (67.8)		
Hypertension			$\chi^2=3.581$	0.058
Yes	34 (26.6)	19 (16.5)		
No	94 (73.4)	96 (83.5)		
Diabetes			$\chi^2=5.765$	0.016
Yes	28 (21.9)	12 (10.4)		
No	100 (78.1)	103 (89.6)		
Hyperlipidemia			$\chi^2=1.441$	0.230
Yes	61 (47.7)	46 (40.0)		
No	67 (52.3)	69 (60.0)		
Primary site of the tumor			$\chi^2=1.633$	0.652
Oral carcinoma	87 (68.0)	76 (66.1)		
Oropharyngeal carcinoma	18 (14.1)	18 (15.6)		
Hypopharyngeal carcinoma	10 (7.8)	13 (11.3)		
Others	13 (10.1)	8 (7.0)		
Tumor stage			$\chi^2=10.911$	0.001
I - II	38 (29.7)	58 (50.4)		
III -IV	90 (70.3)	57 (49.6)		
Surgical repair			$\chi^2=10.398$	0.015
Anterolateral thigh flap	73 (68.0)	49 (66.1)		
Forearm skin flap	44 (14.1)	62 (15.6)		
Auricle disc	6 (7.8)	2 (11.3)		
Fibula flap	5 (10.1)	2 (7.0)		
Intraoperative blood loss <i>V</i> /mL ($\bar{x} \pm s$)	973.4 \pm 467.1	721.7 \pm 410.8	<i>t</i> =4.439	0.000
Intraoperative blood transfusion <i>V</i> /mL ($\bar{x} \pm s$)	410.2 \pm 381.0	227.8 \pm 256.3	<i>t</i> =4.326	0.000
Operative time <i>t</i> /h ($\bar{x} \pm s$)	10.5 \pm 2.2	9.6 \pm 2.4	<i>t</i> =2.975	0.003
Postoperative leukocyte ($10^9/L$) ($\bar{x} \pm s$)	14.8 \pm 4.9	12.9 \pm 4.2	<i>t</i> =3.342	0.001
Postoperative hemoglobin $\rho_B/(g \cdot L^{-1})$ ($\bar{x} \pm s$)	109.3 \pm 16.6	106.0 \pm 14.9	<i>t</i> =1.616	0.107
Postoperative hematocrit (L/L, $\bar{x} \pm s$)	0.3 \pm 0.1	0.3 \pm 0.0	<i>t</i> =0.005	0.996
Postoperative albumin $\rho_B/(g \cdot L^{-1})$ ($\bar{x} \pm s$)	29.5 \pm 5.5	29.3 \pm 5.8	<i>t</i> =0.180	0.857
Postoperative cholesterol $\rho_B/(g \cdot L^{-1})$ ($\bar{x} \pm s$)	3.2 \pm 1.0	3.0 \pm 0.9	<i>t</i> =0.811	0.418
Postoperative triglyceride $\rho_B/(g \cdot L^{-1})$ ($\bar{x} \pm s$)	1.3 \pm 1.1	0.9 \pm 0.4	<i>t</i> =3.775	0.000
Postoperative high-density lipoprotein $\rho_B/(g \cdot L^{-1})$ ($\bar{x} \pm s$)	0.8 \pm 0.4	0.9 \pm 0.3	<i>t</i> =2.486	0.014
Postoperative low-density lipoprotein $\rho_B/(g \cdot L^{-1})$ ($\bar{x} \pm s$)	1.8 \pm 0.9	1.7 \pm 0.7	<i>t</i> =0.200	0.842
Postoperative Ca ²⁺ <i>c_B</i> /(mmol·L ⁻¹) ($\bar{x} \pm s$)	1.9 \pm 0.2	1.8 \pm 0.1	<i>t</i> =2.082	0.038

表2 头颈肿瘤游离皮瓣修复术后高凝状态的影响因素多因素logistic分析

Tab. 2 Multivariate factor logistic regression analysis of risk factors for postoperative hypercoagulability of free flap reconstruction for head and neck tumor

Parameter	β	<i>S.E</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i> value	<i>OR</i>	95% CI
Diabetes	0.482	0.484	3.994	0.009	1.823	1.246-4.719
Tumor stage	0.768	0.331	5.373	0.020	2.155	1.126-4.126
Postoperative leukocyte	2.179	1.187	3.371	0.046	1.346	1.068-2.979
Postoperative triglyceride	1.276	0.431	8.757	0.003	3.583	1.539-8.343

通过应用胰岛素使2型糖尿病血糖控制于低血糖水平,发现在低血糖状态下,血小板的活性降低,进一步证实了血糖对凝血功能的影响^[11]。美国弗雷明汉心脏研究中心也发现,血糖、胰岛素对血浆纤溶酶原激活物抑制剂1(plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1)具有调节作用,高浓度的葡萄糖能增强PAI-1 mRNA的转录水平,促使PAI-1在内皮细胞表达,使血浆PAI-1浓度升高,引起血浆纤溶酶原激活物减少,进而引起纤溶酶含量降低,纤溶酶降解纤维蛋白的作用减弱,导致血浆纤维蛋白增多,有利于血液高凝状态的形成^[12]。

本研究发现,头颈肿瘤游离皮瓣修复术后高凝状态与肿瘤分期明显相关,Ⅲ、Ⅳ期术后高凝状态发生率明显高于Ⅰ、Ⅱ期,与赫莉等^[13]的研究结果一致,其通过对105例喉癌患者研究发现,喉癌患者的高凝状态与临床分期有关,早期喉癌患者的血小板、纤维蛋白原含量无明显改变,随着肿瘤的发展,血小板、纤维蛋白原呈明显增加趋势。Donati等^[14]通过对肿瘤40年的研究发现,晚期或者转移性癌症患者高凝状态发生率明显高于早期患者,随着肿瘤的临床分期增加,癌细胞损伤血管内皮细胞越严重,产生和释放的组织因子(tissue factor, TF)、炎性细胞因子、促凝物质越多,凝血活性越强,高凝状态越严重。

本研究发现,白细胞计数升高是术后高凝状态的独立危险因素,炎症反应引起高凝状态原因是多方面的,主要包括以下几个方面:①血管内皮损伤:炎症反应可刺激白细胞产生和释放白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等炎性因子,

损伤血管内皮细胞,引起血管局部出血坏死、血管内微血栓形成,启动内、外源性凝血途径。Schmidt等^[15]通过实验发现,炎症反应可引起全身微循环障碍,微循环改变可激活白细胞,促进白细胞与血管内皮细胞的黏附作用,加重内皮细胞的损伤;②血液高度浓缩:由于头颈肿瘤游离皮瓣修复手术创伤大,时间长,且常需行气管切开,术后易出现肺部及伤口感染,导致全身炎症反应,引起体液大量丢失,加上术中体液丢失太多及术前饮水少,导致血液呈高度浓缩状态。由于血液浓缩,血小板及纤维蛋白浓度提高,增加了血小板的黏附和聚集作用,促进高凝状态的形成^[16];③抗凝作用减弱:活化蛋白C(protein C, PC)和凝血酶调节蛋白(thrombomodulin, TM)是抗凝作用中的两种主要物质,活化的PC、TM可灭活凝血因子FVa和FVIIa,进而抑制FXa和凝血酶的生成,还可通过抑制PAI-1进而增强纤溶活性。在炎症状态下,TM和PC的表达和活化受抑制,对凝血反应的抑制作用降低,使得抗凝作用减弱,造成血液高凝状态^[17]。

高甘油三酯血症是高凝状态重要的影响因素,这一观点得到了较多学者的证实,本研究也发生甘油三酯高是头颈肿瘤游离皮瓣修复术后高凝状态的危险因素。多项研究发现,血脂,尤其是甘油三酯水平的改变是凝血及纤溶改变的主要因素之一。血浆FVII的活性随着血浆中的甘油三酯、胆固醇、低密度脂蛋白的浓度升高而增加。其可能的机制为:甘油三酯浓度增高时,从三酰甘油核中释放出来的游离脂肪酸能提高激活的接触面,使脂蛋白表面的电荷密度增加,易与血浆FVII接触,并使之激活,启动凝血过程^[18]。Chi等^[19]通过对家兔的研究发现,血脂高的家兔体

内凝血因子(Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅷ及Ⅹ)水平显著高于血脂正常的家兔,而抗凝血酶Ⅲ(antithrombin Ⅲ, AT-Ⅲ)、PC低于对照组,说明血脂能使家兔的凝血活性增强,抗凝作用降低,增加了血液的凝固性。

综上所述,头颈肿瘤游离皮瓣修复术后高凝状态处于较高水平,糖尿病、肿瘤分期、术后高甘油三脂血症、术后白细胞高均为其危险因素。因此,对于糖尿病患者,特别是肿瘤晚期患者,术后应控制血糖在良好范围,应动态观察甘油三脂、白细胞,若发现甘油三脂、白细胞高,应采取积极措施,有利于减少术后高凝状态的发生,从而预防血栓形成事件的发生,避免皮瓣坏死,提高手术的成功率,改善患者的生活质量。

[参 考 文 献]

- [1] 魏宏明,李振东,刘宏伟,等.游离组织瓣修复头颈部术后缺损并发组织瓣坏死的原因分析[J].中国耳鼻咽喉头颈外科,2013,20(12):617-620.
WEI H M, LI Z D, LIU H W, et al. Analysis for the reason of postoperative complications of free tissue flaps which were used to repair the vacancy of head and neck tumors [J]. Chin Arch Otolaryngol - Head Neck Surg, 2013, 20(12): 617-620.
- [2] ISHIMARU M, ONO S, SUZUKI S, et al. Risk factors for free flap failure in 2 846 patients with head and neck cancer: a national database study in Japan [J]. J Oral Maxillofac Surg, 2016, 74(6): 1265-1270.
- [3] MI X K, LIU Q R, ZHU L, et al. Mechanism of the high coagulation state of breast cancer tissue factor [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(9): 2167-2171.
- [4] ANDERSON J A, WEITZ J I. Hypercoagulable states [J]. Clin Chest Med, 2010, 31(4): 659-673.
- [5] 贺家勇,王国良,张华彬,等.恶性肿瘤患者凝血功能相关指标与其临床特征关系的研究[J].国际检验医学杂志,2015,36(17):2485-2486.
HE J Y, WANG G L, ZHANG H B, et al. The relationship between coagulation function indicators of cancer patients and their clinical features [J]. Int J Lab Med, 2015, 36(17): 2485-2486.
- [6] BIBEN J, ATMODIWIROJO P. Free flap thrombosis in patients with hypercoagulability: a systematic review [J]. Arch Plast Surg, 2019, 46(6): 572-579.
- [7] 曹波,王锦江.腹腔镜胆囊切除术后患者血液高凝状态形成影响因素的前瞻性队列研究[J].中国普通外科杂志,2017,26(8):1036-1041.
CAO B, WANG J J. Factors for hypercoagulable state formation after laparoscopic cholecystectomy: a prospective cohort study [J]. Chin J Gen Surg, 2017, 26(8): 1036-1041.
- [8] 徐勇,张侠.结肠癌患者血液高凝状态的临床研究[J].临床与病理杂志,2018,38(5):1020-1026.
XU Y, ZHANG X. Clinical studies of hypercoagulable state in patients with colorectal cancer [J]. J Clin Pathol Res, 2018, 38(5): 1020-1026.
- [9] KIM H K, KIM J E, PARK S H, et al. High coagulation factor levels and low protein C levels contribute to enhanced thrombin generation in patients with diabetes who do not have macrovascular complications [J]. J Diabetes Complications, 2014, 28(3): 365-369.
- [10] HESS K. The vulnerable blood. Coagulation and clot structure in diabetes mellitus [J]. Hamostaseologie, 2015, 35(1): 25-33.
- [11] ABERER F, PFERSCHY P N, TRIPOLT N J, et al. Hypoglycaemia leads to a delayed increase in platelet and coagulation activation markers in people with type 2 diabetes treated with metformin only: results from a stepwise hypoglycaemic clamp study [J]. Diabetes Obes Metab, 2020, 22(2): 212-221.
- [12] TOFLER G H, MASSARO J, O'DONNELL C J, et al. Plasminogen activator inhibitor and the risk of cardiovascular disease: the Framingham heart study [J]. Thromb Res, 2016, 140: 30-35.
- [13] 赫莉,韩海平,冯志星,等.喉癌患者凝血、纤溶指标及血小板参数与术后复发的关系研究[J].河北医药,2015,37(21):3271-3273.
HE L, HAN H P, FENG Z X, et al. Relationship between coagulation, fibrinolysis indexes, platelet parameters and postoperative recurrence in patients with laryngeal cancer [J]. Hebei Med J, 2015, 37(21): 3271-3273.
- [14] DONATI M B, LORENZET R. Thrombosis and cancer: 40 years of research [J]. Thromb Res, 2012, 129(3): 348-352.
- [15] SCHMIDT M, HORVATH-PUHO E, THOMSEN R W, et al. Acute infections and venous thromboembolism [J]. J Intern Med, 2012, 271(6): 608-618.
- [16] CUTHBERTSON C M, CHRISTOPHI C. Disturbances of the microcirculation in acute pancreatitis [J]. Br J Surg, 2006, 93(5): 518-530.
- [17] LECLERE M, BÉDARD C, CORTES-DUBLY M L, et al. Blood hypercoagulability and systemic inflammation in horses with heaves [J]. Vet J, 2015, 206(1): 105-107.
- [18] ORLOV S V, DOMASHENKO M A, KOSTYREVA M V, et al. Hemorheology and hemostasis in patients suffering from ischemic cerebral stroke and metabolic syndrome [J]. Klin Med (Mosk), 2007, 85(1): 40-44.
- [19] CHI L, GIBSON G, PENG Y W, et al. Characterization of a tissue factor/factor VIIa-dependent model of thrombosis in hypercholesterolemic rabbits [J]. J Thromb Haemost, 2004, 2(1): 85-92.

(收稿日期:2020-10-13 修回日期:2021-01-31)