

· 临床研究 ·

血清基质金属蛋白酶-1 与基质金属蛋白酶-2 水平与下肢骨折手术患者术后下肢深静脉血栓形成的相关性分析

王春宇¹, 张建利¹, 陈志刚²

(1. 河北华北医疗健康集团峰峰总医院, 河北 邯郸 056200; 2. 武警部队河北省总队医院, 河北 石家庄 050081)

【摘要】 目的:探讨血清基质金属蛋白酶-1(matrix metalloproteinase-1, MMP-1)、基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)与下肢骨折手术患者术后下肢深静脉血栓(lower extremity deep venous thrombosis, LDVT)形成的关系,分析 MMP-1、MMP-2 预测下肢骨折术后发生 LDVT 的价值。方法:选择 2018 年 6 月至 2021 年 12 月拟行下肢骨折手术治疗的 352 例患者为研究对象,分别于术后 1、2、3 d 采集静脉血,检测血清 MMP-1、MMP-2 水平,并统计住院期间 LDVT 发生情况,分析下肢骨折手术患者术后 LDVT 发生的危险因素以及 MMP-1、MMP-2 预测 LDVT 发生的价值。结果:40 例发生 LDVT,312 例未发生 LDVT。发生 LDVT 患者术后血清 MMP-1、MMP-2 水平逐渐增高,未发生组术后 2 d 血清 MMP-1、MMP-2 水平小幅增高后于术后 3 d 下降($P<0.01$),发生 LDVT 组术后 2、3 d 血清 MMP-1、MMP-2 水平高于未发生组($P<0.05$)。发生 LDVT 患者术后 2、3 d 血清 MMP-1、MMP-2 水平与血清白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-8 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平均呈正相关($P<0.05$)。手术时间、术后 3 d MMP-1、MMP-2 与下肢骨折术后发生 LDVT 有关($P<0.01$)。术后 3 d 的 MMP-1、MMP-2 预测下肢骨折术后 LDVT 的曲线下面积(area under curve, AUC)分别为 0.738、0.744,联合预测的曲线下面积为 0.910,高于单独指标预测($Z=2.819$ 、 2.025 , $P<0.05$)。结论:下肢骨折术后高水平 MMP-1、MMP-2 与 LDVT 的发生密切相关,术后 3 d 的 MMP-1、MMP-2 也许可作为 LDVT 风险预测的评估指标。

【关键词】 基质金属蛋白酶; 下肢骨折手术; 深静脉血栓; 炎症因子

中图分类号:R683.42

DOI:10.12200/j.issn.1003-0034.2023.11.015

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Correlation analysis of serum MMP-1 and MMP-2 levels with lower extremity deep venous thrombosis after operation for lower limb fracture

WANG Chun-yu¹, ZHANG Jian-li¹, CHEN Zhi-gang² (1.Hebei North China Health Group Fengfeng General Hospital, Handan 056200, Hebei, China; 2.Hebei Provincial Corps Hospital of the Armed Police Force, Shijiazhuang 050081, Hebei, China)

ABSTRACT Objective To investigate the relationship between serum matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) and matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and the formation of deep venous thrombosis (LDVT) in lower extremity patients after surgery for lower extremity fracture, and to analyze the value of MMP-1 and MMP-2 in predicting the occurrence of LDVT after lower extremity fracture. **Methods** From June 2018 to December 2021, 352 patients who planned to receive surgical treatment of lower limb fracture in our hospital were selected as the research objects. Venous blood was collected at 1, 2 and 3 days after surgery, respectively, and serum MMP-1 and MMP-2 levels were detected. The incidence of LDVT during hospitalization was analyzed, and the risk factors of postoperative LDVT in patients with lower limb fracture surgery and the predictive value of MMP-1 and MMP-2 for LDVT were analyzed. **Results** LDVT occurred in 40 patients (LDVT group), the incidence of LDVT was 11.36%, and 312 patients did not occurred (no occurred group). The serum levels of MMP-1 and MMP-2 in LDVT group increased gradually after surgery; the serum levels of MMP-1 and MMP-2 in the no occurred group increased slightly after surgery at 2 days and then decreased at 3 days after surgery ($P<0.01$); the serum levels of MMP-1 and MMP-2 in LDVT group were higher than those in the no occurred group at 2 days and 3 days after surgery ($P<0.05$). Serum levels of MMP-1 and MMP-2 were positively correlated with serum levels of interleukin-6 (IL-6), IL-8 and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in LDVT patients at 2 days and 3 days postoperatively ($P<0.05$). Operative time, MMP-1 and MMP-2 postoperative 3 days were related to the occurrence of LDVT after lower limb fracture ($P<0.01$). The area under the curve (AUC) predicted by MMP-1

通讯作者:陈志刚 E-mail:4251957@qq.com

Corresponding author: CHEN Zhi-gang E-mail:4251957@qq.com

and MMP-2 postoperative 3 days for LDVT after lower limb fracture was 0.738 and 0.744 respectively, and the AUC predicted by combined MMP-1 and MMP-2 was 0.910, which was higher than that predicted by single indicator ($Z=2.819$ and 2.025 , $P<0.05$). **Conclusion** High levels of MMP-1 and MMP-2 after lower extremity fracture are closely related to the occurrence of LDVT, and 3 d MMP-1 and MMP-2 after surgery maybe used as evaluation indexes for LDVT risk prediction.

KEYWORDS Matrix metalloproteinase; Lower limb fracture surgery; Deep vein thrombosis; Inflammatory cytokines

下肢深静脉血栓(lower extremity deep venous thrombosis, LDVT)形成是下肢骨折术后常见的静脉血栓栓塞性疾病之一,指的是各种原因导致的深静脉内管壁血凝块形成,随着血凝块增大下肢静脉血液回流受阻,导致下肢肿胀,疼痛和运动功能受损,严重者可引起致命性的肺栓塞和血栓后综合征^[1-3]。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)是一类以锌离子为辅基的酶,参与细胞外基质蛋白的降解,血小板中含有多种 MMPs,在血小板激活时释放大量的 MMPs,并将 MMP 定位于血管损伤部位,参与病理性血栓的形成^[4]。基质金属蛋白酶-1(matrix metalloproteinase-1, MMP-1)、基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)属于明胶酶,其活化在血栓栓塞的过程中起着至关重要的作用,现有研究显示 MMP-1 可激活血小板表面的蛋白酶激活受体 1(protease-activated receptor-1, PAR1)并促使 PAR1 聚集,促使血栓形成^[5]。深静脉血栓大鼠模型血清 MMP-2 水平显著增高, MMP-2 表达上调可促使大鼠深静脉血栓形成^[6]。可见 MMP-1、MMP-2 与血栓栓塞事件存在密切关系,但其在下肢骨折术后 LDVT 的报道十分少见,鉴于此,本研究自 2018 年 6 月至 2021 年 12 月检测下肢骨折手术患者术后血清 MMP-1、MMP-2 变化,拟探讨 MMP-1、MMP-2 与 LDVT 形成的关系。

1 资料与方法

1.1 病例选择

LDVT 诊断标准^[7]:长期卧床,手术,创伤,恶性肿瘤,既往静脉血栓栓塞病史等危险因素;典型临床症状,包括患肢肿痛或剧痛,股三角区或小腿明显压痛,患肢肤色发暗皮温升高、张力增强,浅静脉怒张,Homans 征阳性,活动后加重、抬高患肢减轻;D-二聚体高于正常值($0.5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$);下肢血管超声造影或多普勒超声证实血栓形成;需排其他疾病,如除急性肺栓塞、小腿损伤性血肿、肌纤维组织炎。纳入标准:X 线片或 CT 提示下肢骨折;拟行手术切开内固定治疗,符合手术指征;既往无下肢手术史;年龄 >18 岁。排除标准:病理性骨折或陈旧性骨折(治疗延迟 >3 周);凝血系统疾病;合并急慢性感染;术前发生的静脉血栓。

1.2 一般资料与分组

选择 2018 年 6 月至 2021 年 12 月拟行下肢骨

折手术治疗的 352 例患者为研究对象,根据术后是否发生 LDVT 将患者分为发生 LDVT 组和未发生 LDVT 组。两组患者对治疗方式均知情同意,并签署知情同意书。本研究经医院医学伦理委员会批准同意(编号:185210)。

1.3 治疗方法

两组均接受内固定手术治疗,术前常规牵引,药物抗凝消肿治疗,消肿消退后进行手术治疗。由同一团队主任医师操作,采用静吸复合全身麻醉。于骨折部位做切口,游离附着肌群,直视下复位骨折块克氏针固定,C 形臂 X 线机透视确认骨折块复位满意。“T”形锁定钢板紧贴骨折部位,螺钉加压固定,彻底止血后缝合切口。术后弹力绷带加压包扎患肢,抬高患肢,进行常规抗凝治疗(低分子肝素 2 500~4 100 IU 皮下注射,每日 1 次),术后 1 d 后开始进行床上被动患肢锻炼,术后 3 d 可拄双拐在不负重情况下下地活动,术后 4~6 周部分负重,复查骨折愈合后可完全负重。

1.4 实验室检测

术后 1、2、3 d 采集静脉血 2 ml 注入真空采血管中,待血液凝固后取上层液于 4°C 下 $4\ 000\times g$ 离心 15 min,取上清液 -80°C 储存备用。Multiskan Sky-High 全波长酶标仪(美国赛默飞公司)应用酶联免疫吸附试验检测血清中 MMP-1、MMP-2、白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)、IL-8 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的水平,试剂盒购自德国罗氏公司。IL-6、IL-8 和 TNF- α 仅于术后 7 d 检测 1 次。

1.5 临床资料收集

收集患者年龄,性别,身体质量指数,吸烟史,饮酒史,基础病(高血压、糖尿病、高脂血症),既往脑梗死病史,既往心肌梗死病史,骨折部位,骨折类型(开放性骨折、闭合性骨折),损伤机制(低能量损伤、高能量损伤),多发伤,手术时间,术中输血,住院时间。低能量损伤定义为从站立高度坠落造成的损伤,高能量损伤定义为交通事故和高处坠落等损伤^[2]。

1.6 观察项目与方法

观察比较 LDVT 组和对照组基线资料以及血清 MMP-1、MMP-2、IL-6、IL-8 和 TNF- α 水平,以 Pearson 分析 MMP-1、MMP-2 与 IL-6、IL-8 和 TNF- α 之间的相关性,多因素 Logistic 回归分析影响下肢

骨折术后发生 LDVT 的因素, 受试者工作特征曲线 (ROC) 分析 MMP-1、MMP-2 预测下肢骨折术后发生 LDVT 的价值。

1.7 统计学处理

采用 SPSS 25.00 软件进行统计学分析。符合正态分布 (Kolmogorov-Smirnov 检验) 的定量资料以均数±标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 组间比较采用成组设计定量资料 *t* 检验, 多个时间点的比较采用重复测量方差分析。非正态分布定量资料以中位数 *M*(*Q*₁, *Q*₃) 表示, 采用 Wilcoxon 秩和检验。定性资料采用 χ^2 检验。MMP-1、MMP-2 与 IL-6、IL-8 和 TNF- α 之间的相关性采用 Pearson 分析。构建 Logistic 回归方程, 逐步后向法确定与下肢骨折术后 LDVT 发生相关的危险因素, 相关强度以优势比 (Odds ratio, *OR*) 和 95% 置信区间 (confidence interval, *CI*) 表示。绘制受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC), 计算曲线下面积 (area under curve, *AUC*) 分析 MMP-1、MMP-2 预测下肢骨折术后 LDVT 发生的价值。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料比较

352 例患者均完成手术治疗和实验室检测, 其中 40 例发生 LDVT (LDVT 组), 312 例未发生 LDVT 组 (未发生组)。LDVT 发生时间为术后 4~15 (8.16±2.09) d。LDVT 位于股浅静脉 3 例, 腘静脉 9 例, 胫

后静脉 15 例及腓静脉 13 例。LDVT 组年龄大于对照组 (*P*<0.05), 多发伤比例高于对照组 (*P*<0.05), 住院时间、手术时间长于对照组 (*P*<0.01), 血清 IL-6、IL-8 和 TNF- α 水平高于对照组 (*P*<0.01), 其他指标比较差异无统计学意义 (*P*>0.05), 见表 1。

2.2 两组血清 MMP-1 及 MMP-2 水平变化和差异

两组术后血清 MMP-1、MMP-2 水平变化差异显著 ($F_{\text{组间}}=1\ 421.025、1\ 206.352, P<0.01$), LDVT 组术后血清 MMP-1、MMP-2 水平逐渐增高。对照组术后 2 d 血清 MMP-1、MMP-2 水平小幅增高后于术后 3 d 下降 ($F_{\text{时间}}=663.405、505.778, P<0.01$), 组间存在交互效应 ($F_{\text{交互}}=309.664、282.441, P<0.01$), LDVT 组术后 2、3 d 血清 MMP-1、MMP-2 水平高于对照组 (*P*<0.05)。见表 2。

2.3 LDVT 患者血清 MMP-1、MMP-2 与 IL-6、IL-8 和 TNF- α 相关性

LDVT 患者术后 2、3 d 血清 MMP-1、MMP-2 水平与血清 IL-6、IL-8 和 TNF- α 水平均呈正相关 (*P*<0.05); 术后 1 d 血清 MMP-1、MMP-2 水平与血清 IL-6、IL-8 和 TNF- α 水平无关 (*P*>0.05)。见表 3。

2.4 下肢骨折术后发生 LDVT 的相关因素分析

以 LDVT 为因变量 (赋值: 0=否, 1=是), 以年龄、多发伤 (赋值: 0=否, 1=是)、住院时间、手术时间、IL-6、IL-8、TNF- α 、术后 2、3 d 血清 MMP-1、MMP-2 为自变量进行 Logistic 分析, 最终手术时间、术后 3 d

表 1 下肢骨折手术患者发生下肢深静脉血栓和未发生者临床资料比较

Tab.1 Comparison of baseline data between patients with and without lower extremity deep venous thrombosis after lower extremity fracture surgery

组别	例数	年龄 ($\bar{x}\pm s$)/岁		性别/例		身体质量指数 ($\bar{x}\pm s$)/(kg·m ⁻²)	吸烟史/例	饮酒史/例	基础病/例			既往病史/例	
		男	女	高血压病	糖尿病				高脂血症	脑梗死	心肌梗死		
LDVT 组	40	60.12±6.09		25	15	23.65±1.58	18	15	18	15	15	9	6
未发生组	312	56.24±5.47		202	110	23.21±1.62	157	146	121	103	92	48	33
检验值		<i>t</i> =4.168		$\chi^2=0.078$		<i>t</i> =1.622	$\chi^2=0.402$	$\chi^2=1.234$	$\chi^2=0.574$	$\chi^2=0.32$	$\chi^2=1.076$	$\chi^2=1.323$	$\chi^2=0.704$
<i>P</i> 值		<0.01		0.780		0.106	0.526	0.267	0.449	0.571	0.300	0.250	0.401
组别	例数	骨折部位/例				骨折类型/例		损伤机制/例		多发伤/例			
		股骨颈骨折	股骨干骨折	胫腓骨骨折	髌骨骨折	开放性骨折	闭合性骨折	低能量损伤	低能量损伤				
LDVT 组	40	12	6	9	13	12	28	18	12	15			
未发生组	312	101	77	42	92	83	229	124	188	48			
χ^2 值		3.578				0.208		0.407		11.801			
<i>P</i> 值		0.311				0.649		0.523		<0.01			
组别	例数	手术时间 ($\bar{x}\pm s$)/min	术中输血/例	住院时间 ($\bar{x}\pm s$)/d	IL-6 ($\bar{x}\pm s$)/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	IL-8 ($\bar{x}\pm s$)/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	TNF- α [<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃)]/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)						
LDVT 组	40	130.65±13.59	12	0.15±0.03	0.80±0.11	50.12±15.02	13.65(10, 19)						
未发生组	312	112.35±11.98	56	0.09±0.02	0.35±0.08	19.35±3.47	13.02(10, 20)						
检验值		<i>t</i> =8.954	$\chi^2=3.304$	<i>t</i> =1.783	<i>t</i> =16.736	<i>t</i> =31.946	<i>Z</i> =30.605						
<i>P</i> 值		<0.01	0.069	0.076	<0.01	<0.01	<0.01						

注: LDVT, 下肢深静脉血栓

血清 MMP-1、MMP-2 与下肢骨折术后发生 LDVT 有关($P<0.01$),见表 4。

2.5 MMP-1 及 MMP-2 预测下肢骨折术后 LDVT 的价值

术后 3 d 血清 MMP-1、MMP-2 预测下肢骨折术后 LDVT 的 AUC 分别为 0.738、0.744, 联合术后 3 d 血清 MMP-1 和 MMP-2(结合 Logistic 回归)预测下肢骨折术后 LDVT 的 AUC 为 0.910, 高于单独指标预测(经 DeLong 检验 $Z=2.819、2.025, P=0.005、0.043$), 见表 5 和图 1。

3 讨论

下肢骨折是临床常见的骨折类型, 因走路和负重, 需要高度稳定性, 对复位要求高, 临床往往需要

内固定手术治疗。LDVT 是下肢骨折术后常见的并发症, 其发生与术中麻醉和制动时间过长、高血压、糖尿病、软组织和血管严重损伤、术后预防血栓实施时机和用药量、止血带的应用、术后长时间卧床等有关^[8]。LDVT 是一种在深静脉内形成的血凝块, 血流动力学改变、内皮损伤、炎症因子和血液高凝状态是 DVT 形成的主要因素, LDVT 急性期可引起肺栓塞, 后期 23%~60% 患者出现血栓后综合征, 引起反复或进行性肢体肿胀、淤滞性皮炎、顽固性皮肤溃疡或肢体坏死, 严重影响患者生存和生活质量^[9]。彩色多普勒超声是诊断 LDVT 的一种可靠有效的方法, 具有无创性和可重复检查的优点, 但不能反映机体血液凝血状态。因此, 探讨 LDVT 进展过程中相关分子水

表 2 下肢骨折手术患者发生下肢深静脉血栓和未发生者血清 MMP-1 及 MMP-2 水平变化($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Changes and differences of serum MMP-1 and MMP-2 levels between two groups($\bar{x}\pm s$)

单位: $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$

组别	例数	MMP-1			MMP-2		
		术后 1 d	术后 2 d	术后 3 d	术后 1 d	术后 2 d	术后 3 d
LDVT 组	40	0.71±0.15	2.01±0.49 ^a	3.65±0.63 ^a	0.94±0.29	2.84±0.64 ^a	4.18±0.85 ^a
未发生组	312	0.65±0.13	0.91±0.23	0.85±0.16	0.91±0.27	1.16±0.38	1.10±0.29

注: 与对照组比较, ^a $P<0.05$ 。重复测量方差分析: MMP-1, $F_{\text{组间}}=1\ 421.025, P<0.01$; $F_{\text{时间}}=663.405, P<0.01$; $F_{\text{交互}}=309.664, P<0.01$ 。MMP-2, $F_{\text{组间}}=1206.352, P<0.01$; $F_{\text{时间}}=505.778, P<0.01$; $F_{\text{交互}}=282.441, P<0.01$

表 3 发生下肢深静脉血栓患者血清 MMP-1、MMP-2 与 IL-6、IL-8 和 TNF- α 相关性

Tab.3 Correlation coefficients between SERUM MMP-1, MMP-2 and IL-6, IL-8 and TNF- α in LDVT patients

指标	MMP-1						MMP-2					
	术后 1 d		术后 2 d		术后 3 d		术后 1 d		术后 2 d		术后 3 d	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
IL-6	0.101	0.519	0.255	<0.01	0.472	<0.01	0.179	0.325	0.250	<0.01	0.461	<0.01
IL-8	0.068	0.628	0.231	0.010	0.475	<0.01	0.130	0.425	0.264	<0.01	0.402	<0.01
TNF- α	0.113	0.608	0.228	0.015	0.409	<0.01	0.119	0.452	0.276	<0.01	0.417	<0.01

表 4 下肢骨折术后发生 LDVT 的 Logistic 多元回归分析

Tab.4 Logistic equation of LDVT after lower limb fracture

因素	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	OR 值(95%CI)	P 值
常数	6.023	2.005	9.027		<0.01
手术时间	0.658	0.168	15.340	1.931(1.389, 2.684)	<0.01
术后 3 d MMP-1	0.326	0.109	8.945	1.385(1.119, 1.715)	<0.01
术后 3 d MMP-2	0.435	0.138	9.936	1.545(1.179, 2.025)	<0.01

表 5 MMP-1 及 MMP-2 预测下肢骨折术后 LDVT 的效能

Tab.5 Efficacy of MMP-1 and MMP-2 in predicting LDVT after lower limb fracture

影响因素	AUC(95%CI)	P 值	截断值/ $(\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$	灵敏度/%	特异性/%	约登指数
术后 3 d MMP-1	0.738(0.650, 0.815)	0.000	2.02	69.23	70.48	0.397 1
术后 3 d MMP-2	0.744(0.656, 0.820)	0.000	3.15	76.92	75.24	0.521 6
联合	0.910(0.843, 0.955)	0.000	1.13	92.31	84.76	0.770 7

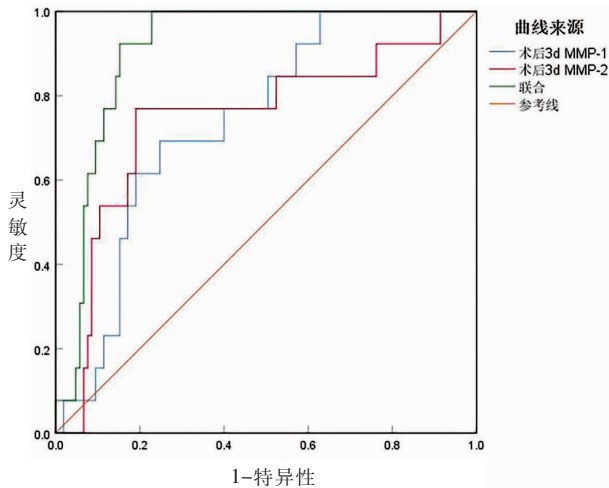


图 1 术后 3 d MMP-1 及 MMP-2 预测下肢骨折术后 LDVTROC 图
Fig.1 ROC diagram of MMP-1 and MMP-2 predicting LDVT after lower limb fracture in 3d after surgery

平的变化成为新的研究热点。MMPs 是锌依赖性内肽酶家族,负责组织重塑和细胞外基质蛋白的降解,由内皮细胞、血管平滑肌、成纤维细胞、成骨细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和淋巴细胞分泌,在维持静脉壁结构和功能方面发挥重要作用,同时 MMPs 异常表达与心血管重塑、动脉粥样硬化斑块形成和斑块不稳定性有着密切的联系^[10]。

MMP-1 是一种蛋白水解酶,位于人类染色体 11q22.3,可降解 I、II 和 III 型间质胶原蛋白,影响胚胎发育、伤口愈合、关节炎、动脉粥样硬化和肿瘤进展等多种生理和病理过程^[11]。本研究发现 MMP-1 与下肢骨折手术患者术后 LDVT 的形成有关,LDVT 组术后 2、3 d 血清 MMP-1 水平高于对照组,ALEXANDER 等^[12]报道也指出关节成形术患者 MMP-1 水平升高与炎症因子、D-二聚体水平增高和血栓形成有关。FRANCISCIS 等^[13]检测了 60 例 LDVT 患者血浆 MMP-1 水平,发现在 LDVT 急性期可观察到高水平的 MMP-1,而合并血栓形成后综合征患者血浆 MMP-1 水平更高,表明 MMP-1 水平增高与 LDVT 以及进展为血栓形成后综合征密切相关。现有研究显示 PAR1 是血小板中具有高亲和力的凝血酶受体,由凝血酶通过蛋白水解和切割 R41 ↓ S42 位点的 N 端胞外结构域激活,在动脉粥样硬化斑块上丰富表达,是导致动脉粥样硬化和动脉粥样硬化血栓形成的重要介质^[14]。MMP-1 可在 PAR1 上 D 39 ↓ P 40 位点激活 PAR1,诱导内皮细胞上白细胞黏附分子的表达,促进巨噬细胞在动脉粥样硬化斑块中浸润,参与动脉粥样硬化斑块形成过程^[15]。由此可见,MMP-1 有可能通过激活 PAR1,诱导静脉栓子形成,参与了 LDVT 发病过程。

MMP-2 是一种锌和钙依赖性内肽酶,具有调节细胞外基质降解、组织重塑、细胞生长和迁移、血管生成、炎症和代谢等作用^[16]。MMP-2 通过细胞外基质的重塑和细胞因子、趋化因子和生长因子的激活,在动脉粥样硬化发展中起关键作用,临床报道显示 MMP-2 水平升高是糖尿病肾病患者动脉粥样硬化的独立危险因素^[17]。本研究 LDVT 组患者术后 2、3 d 血清 MMP-2 水平明显高于对照组,MMP-2 水平增高是下肢骨折手术患者术后发生 LDVT 的危险因素,表明 MMP-2 与静脉血栓形成也有密切关系。TSUEI 等^[18]报道 MMP-2 rs243865 位点 1306 C/T 与硬脑膜动静脉瘘发生窦血栓有关,动物研究显示外伤性深静脉血栓形成初期的大鼠模型中 MMP-2 表达显著增高,在血栓消退过程中 MMP-2 表达相对较低^[19]。而抑制 MMP-2 表达可降低胶原蛋白 I 的表达,减少细胞增殖,阻止静脉壁纤维化重塑及其诱导的 LDVT 形成^[20]。推测 MMP-2 参与 LDVT 的机制为:激活的 MMP-2 通过与整合素 $\alpha IIb\beta 3$ 结合激活 PAR1,促进 p38-MAPK 磷酸化,磷脂酰肌醇 3-激酶激活活化血小板,增强血小板聚集,促使血栓形成^[2]。MMP-2 还可通过水解激活踝蛋白(talin)进而激活糖蛋白 IIb/IIIa,糖蛋白 IIb/IIIa 通过结合二聚体纤维蛋白原分子诱导血小板活化和聚集^[22]。

炎症反应与静脉血栓栓塞的发生和发展有关,炎症因子可直接引起内皮细胞损伤,还可促进凝血系统释放炎症因子,进一步加速炎症反应和凝血,血液中较高水平的炎症细胞因子是静脉血栓栓塞的重要危险因素。本研究 LDVT 组血清 IL-6、IL-8 和 TNF- α 水平明显高于对照组,相关性分析结果显示 MMP-1、MMP-2 水平与 IL-6、IL-8 和 TNF- α 呈正相关,表明 MMP-1、MMP-2 水平增高可能与炎症反应有关,推测 MMP-1、MMP-2 激活也可能通过诱导炎症反应参与 LDVT 形成过程。

ROC 结果显示术后 3 d 血清 MMP-1、MMP-2 预测下肢骨折手术患者术后 LDVT 的 AUC 分别为 0.738、0.744,联合预测效能更高,在术后定期监测血清 MMP-1、MMP-2 水平有助于评估 LDVT 风险,以指导临床早期干预和预防,降低 LDVT 以及急性肺栓塞的发生。

综上,下肢骨折术后 LDVT 患者术后血清 MMP-1、MMP-2 水平较高,高水平 MMP-1、MMP-2 与 LDVT 的发生密切相关,MMP-1、MMP-2 也许可作为 LDVT 风险预测的评估指标。MMP-1、MMP-2 可能通过诱导炎症反应促使 LDVT 形成。

参考文献

[1] FU Y H,LIU P,XU X,et al. Deep vein thrombosis in the lower extremities after femoral neck fracture;a retrospective observational

- study[J]. *J Orthop Surg*, 2020, 28(1):2309499019901172.
- [2] 张金山,郑勇强,林振宇,等. 股骨颈骨折髓关节置换术中下肢长度测量方法的比较[J]. *中国骨伤*, 2020, 33(11):1012-1016. ZHANG J S, ZHENG Y Q, LIN Z Y, et al. Comparison of measurement methods of lower limb length in hip arthroplasty for femoral neck fracture[J]. *China J Orthop Traumatol*, 2020, 33(11):1012-1016. Chinese.
- [3] 郭龙,朱新宏,于凤宾,等. 桥接系统治疗严重粉碎性股骨骨折[J]. *中国骨伤*, 2020, 33(4):332-336. GUO L, ZHU X H, YU F B, et al. Bridging system for severe comminuted femoral fracture[J]. *China J Orthop Traumatol*, 2020, 33(4):332-336. Chinese.
- [4] GRESELE P, FALCINELLI E, SEBASTIANO M, et al. Matrix metalloproteinases and platelet function [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2017, 147:133-165.
- [5] TRIVEDI V, BOIRE A, TCHERNYCHEV B, et al. Platelet matrix metalloprotease-1 mediates thrombogenesis by activating PAR1 at a cryptic ligand site[J]. *Cell*, 2009, 137(2):332-343.
- [6] DING Y, LI X Q. Resistin promotes thrombosis in rats with deep vein thrombosis via up-regulating MMP-2, MMP-9, and PAI-1 [J]. *Clin Lab*, 2019, 65(10).
- [7] 侯玉芬,刘政. 下肢深静脉血栓形成诊断及疗效标准(2015年修订稿)[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2016, 22(5):520-521. HOU Y F, LIU Z. Diagnostic and therapeutic criteria for deep venous thrombosis of lower extremities (revised edition 2015) [J]. *Chin J Surg Integr Tradit West Med*, 2016, 22(5):520-521. Chinese.
- [8] 刘大伟,王忠正,王宇钊. 创伤性下肢骨折后发生下肢深静脉血栓的发病率和部位及相关危险因素的研究进展[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2021, 27(1):159-164. LIU D W, WANG Z Z, WANG Y C. Research progress on incidence, location and related risk factors of deep venous thrombosis after traumatic lower extremity fracture[J]. *Chin J Surg Integr Tradit West Med*, 2021, 27(1):159-164. Chinese.
- [9] ZHANG Y H, ZHANG Z, WEI R, et al. IL (interleukin)-6 contributes to deep vein thrombosis and is negatively regulated by miR-338-5p[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(2):323-334.
- [10] OLEJARZ W, LACHETA D, KUBIAK-TOMASZEWSKA G. Matrix metalloproteinases as biomarkers of atherosclerotic plaque instability[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11):3946.
- [11] LIU H L, LAN T, LI H, et al. Circular RNA circDLC1 inhibits MMP1-mediated liver cancer progression via interaction with HuR [J]. *Theranostics*, 2021, 11(3):1396-1411.
- [12] ALEXANDER K, BANOS A, ABRO S, et al. Levels of matrix metalloproteinases in arthroplasty patients and their correlation with inflammatory and thrombotic activation processes[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2016, 22(5):441-446.
- [13] FRANCISCIS S D, GALLELLI L, AMATO B, et al. Plasma MMP and TIMP evaluation in patients with deep venous thrombosis: could they have a predictive role in the development of post-thrombotic syndrome[J]. *Int Wound J*, 2016, 13(6):1237-1245.
- [14] FRIEBEL J, MORITZ E, WITKOWSKI M, et al. Pleiotropic effects of the protease-activated receptor 1 (PAR1) inhibitor, vorapaxar, on atherosclerosis and vascular inflammation[J]. *Cells*, 2021, 10(12):3517.
- [15] RANA R, HUANG T F, KOUKOS G, et al. Noncanonical matrix metalloprotease 1-protease-activated receptor 1 signaling drives progression of atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(6):1368-1380.
- [16] YU Y, JIA Y Y, WANG M, et al. PTGER3 and MMP-2 play potential roles in diabetic nephropathy via competing endogenous RNA mechanisms[J]. *BMC Nephrol*, 2021, 22(1):27.
- [17] SOLIMAN A R, SADEK K M, THABET K K, et al. The role of matrix metalloproteinases 2 in atherosclerosis of patients with chronic kidney disease in type 2 diabetes[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2019, 30(2):387-393.
- [18] TSUEI Y S, CHOU Y E, CHEN W H, et al. Polymorphism in dural arteriovenous fistula: matrix metalloproteinase -2 -1306C/T as a potential risk factor for sinus thrombosis[J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(4):802-808.
- [19] ZHANG Y B, LI W, YAO L Q, et al. Expression changes and roles of matrix metalloproteinases in a rat model of traumatic deep vein thrombosis[J]. *Chin J Traumatol*, 2010, 13(3):188-192.
- [20] AI P, SHEN B L, PAN H, et al. miR-411 suppressed vein wall fibrosis by downregulating MMP-2 via targeting HIF-1 α [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2018, 45(2):264-273.
- [21] SEBASTIANO M, MOMI S, FALCINELLI E, et al. A novel mechanism regulating human platelet activation by MMP-2-mediated PAR1 biased signaling[J]. *Blood*, 2017, 129(7):883-895.
- [22] SOSLAU G, MASON C, LYNCH S, et al. Intracellular matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) regulates human platelet activation via hydrolysis of talin[J]. *Thromb Haemost*, 2014, 111(1):140-153.

(收稿日期:2022-06-18 本文编辑:王玉蔓)