

- 27(2): 236-252. DOI: 10.1089/thy.2016.0285.
- [6] Lu M, Kjellin H, Fotouhi O, et al. Molecular profiles of oxyphilic and chief cell parathyroid adenoma. *Molecular and Cellular Endocrinology* [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2018, 470: 84-95. DOI: 10.1016/j.mce.2017.10.001.
- [7] Serna E, Morales JM, Mata M, et al. Gene expression profiles of metabolic aggressiveness and tumor recurrence in benign meningioma[J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e67291. DOI: 10.1371/journal.pone.0067291.
- [8] Ho TH, Serie DJ, Parasramka M, et al. Differential gene expression profiling of matched primary renal cell carcinoma and metastases reveals upregulation of extracellular matrix genes[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(3): 604-610. DOI: 10.1093/annonc/mdw652.
- [9] Kobayashi K, Yamaguchi M, Miyazaki K, et al. Expressions of SH3BP5, LMO3, and SNAP25 in diffuse large B-cell lymphoma cells and their association with clinical features[J]. *Cancer Med*, 2016, 5(8): 1802-1809. DOI: 10.1002/cam4.753.
- [10] Aoyama M, Ozaki T, Inuzuka H, et al. LMO3 interacts with neuronal transcription factor, HEN2, and acts as an oncogene in neuroblastoma[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(11): 4587-4597. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-4630.
- [11] Isogai E, Okumura K, Saito M, et al. Oncogenic Lmo3 cooperates with Hen2 to induce hydrocephalus in mice[J]. *Exp Anim*, 2015, 64(4): 407-414. DOI: 10.1538/expanim.15-0026.
- [12] Isogai E, Ohira M, Ozaki T, et al. Oncogenic LMO3 Collaborates with HEN2 to Enhance Neuroblastoma Cell Growth through Transactivation of Mash1[J]. *PLoS One*, 2011, 6(5): e19297. DOI: 10.1371/journal.pone.0019297.
- [13] Liu X, Lei Q, Yu Z, et al. MiR-101 reverses the hypomethylation of the LMO3 promoter in glioma cells[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(10): 7930-7943. DOI: 10.18632/oncotarget.3181.
- [14] Song YF, Hong JF, Liu DL, et al. MiR-630 targets LMO3 to regulate cell growth and metastasis in lung cancer[J]. *Am J Transl Res*, 2015, 7(7): 1271-1279.
- [15] Chen D, Zhang Y, Lin Y, et al. MicroRNA-382 inhibits cancer cell growth and metastasis in NSCLC via targeting LMO3[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(4): 2417-2424. DOI: 10.3892/etm.2019.7271.
- [16] Kwon YJ, Lee SJ, Koh JS, et al. Genome-wide analysis of DNA methylation and the gene expression change in lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(1): 20-33. DOI: 10.1097/JTO.0b013e3182307f62.
- [17] Watanabe H, Francis JM, Woo MS, et al. Integratedcistronic and expression analysis of amplified NKX2-1 in lung adenocarcinoma identifies LMO3 as a functional transcriptional target[J]. *Genes Dev*, 2013, 27(2): 197-210. DOI: 10.1101/gad.203208.112.
- [18] Larsen S, Yokochi T, Isogai E, et al. LMO3 interacts with p53 and inhibits its transcriptional activity[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 392(3): 252-257. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.12.010.
- [19] Cheng Y, Hou T, Ping J, et al. LMO3 promotes hepatocellular carcinoma invasion, metastasis and anoikis inhibition by directly interacting with LATS1 and suppressing Hippo signalin[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 228. DOI: 10.1186/s13046-018-0903-3.
- [20] Qiu YS, Jiang NN, Zhou Y, et al. LMO3 promotes gastric cancer cell invasion and proliferation[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(5): 2755-2763. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3476.

(收稿日期: 2019-08-29)

## 肠道微生态在血栓形成中作用及机制的研究现状和进展

沈鹏辉<sup>1</sup> 柏斗胜<sup>2</sup> 张弛<sup>2</sup> 王翔卿<sup>2</sup>

<sup>1</sup>大连医科大学 116044; <sup>2</sup>扬州大学临床医学院 苏北人民医院肝胆外科 普通外科研究所, 扬州 225001

通信作者: 柏斗胜, Email: drbaidousheng@126.com

**【摘要】** 血栓形成是多因素变化的过程, 机制复杂, 而且相关疾病危险性较高, 目前通过传统或新型的抗凝药物并不能完全降低血栓形成风险, 且这些抗凝药物存在一定的局限性, 不能满足临床需求。肠道微生态与许多疾病关系密切, 其作为人体内最大、最复杂的微生态系统参与到血栓形成的调控中, 笔者拟以此为切入点, 对现阶段肠道微生态在血栓形成中作用及其机制的研究现状和进展进行综述, 从而为肠道微生态为基础的诊治方案在血栓相关疾病中的临床应用提供新的思路和理论依据。

**【关键词】** 血栓形成; 胃肠道; 肠道微生态; 干预治疗

**基金项目:** 国家自然科学基金项目(81871909); 扬州市“十三五”科教强卫工程领军人才项目(创新团队)(LJRC20181); 院省级学科带头人项目(DTRC201809)

DOI: 10.3760/ema.j.issn.1673-4203.2019.10.015

## Research status and progress of the mechanism of intestinal microecology in thrombosis

Shen Penghui<sup>1</sup>, Bai Dousheng<sup>2</sup>, Zhang Chi<sup>2</sup>, Wang Aoqing<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dalian Medical University, Dalian 116044, China; <sup>2</sup>Institute of General Surgery, Department of Hepatobiliary Surgery, Northern Jiangsu People's Hospital, Clinical Medical College of Yangzhou University, Yangzhou 225001, China

Corresponding author: Bai Dousheng, Email: drbaidousheng@126.com

**【Abstract】** Thrombosis is a multifactorial process with complex mechanisms and thrombosis-related diseases are extremely risky. At present, traditional or new types of anticoagulant drugs cannot completely reduce the risk of thrombosis, and these anticoagulant drugs have certain limitations and cannot meet clinical needs. In recent years, studies have found that intestinal microecology is closely related to many diseases, and The results show that it is involved in the regulation of thrombosis as the largest and most complex microecological system in the human body. In this review, we retrospect the current status and progress about the mechanism of intestinal microecology in thrombosis. Therefore, it provides a new idea and theoretical basis for the clinical application of intestinal microecology-based diagnosis and treatment in thrombosis-related diseases.

**【Key words】** Thrombosis; Gastrointestinal tract; Intestinal microecology; Intervention therapy

**Fund programs:** National Natural Science Foundation of China (81871909); Leading Talents in Strengthening Health Project Through Science and Education During the "13th Five-year" Plan of Yangzhou (Innovation Team) (LJRC20181); Provincial Discipline Leader (DTRC201809)

DOI:10.3760/ema.j.issn.1673-4203.2019.10.015

肠道微生态是一个复杂而又庞大的系统,目前由于基因组学、代谢组学等技术上的突破使人们认识到肠道微生态与许多疾病关系密切,包括心脏代谢紊乱、2型糖尿病等。近年来研究结果显示其在血栓形成过程中有着重要作用,由此,笔者拟对目前有关肠道微生态在血栓形成中的可能分子调控机制进行综述,以期对血栓相关疾病的防治提供新的靶点。

### 1 血栓形成概述

人体的血液循环系统中存在着相互拮抗的凝血系统和抗凝血系统(纤维蛋白溶解系统),两者之间的动态平衡,既保持了血液可凝固性,又始终保证了血液的流体状态。但是,在某些促凝因素的持续作用下,可打破上述的动态平衡,从而触发凝血过程,血液便可在血管腔内凝固,形成血栓。

血栓的形成是由遗传和环境等多因素相互作用、相互影响的变化过程。其中血管内皮细胞损伤、血流状态的改变、血液凝固性增加是血栓形成的先决条件。而血小板黏附、活化、聚集是血栓形成的主要分子机制。血栓形成对人体心脏、脑、肺、肾等重要脏器可能会产生严重危害,从而影响患者的预后。

目前临床上许多与血栓形成相关的疾病,即使预防性使用抗凝药物,也不能完全降低血栓形成的风险。例如,临床上发现行脾切断流术的肝硬化患者,术后即使预防性使用抗凝相关药物,出现门静脉血栓风险仍然较高<sup>[1-2]</sup>。并且传统或新型抗凝药物也存在一定的局限性,不能满足临床需要<sup>[3]</sup>。综上所述,阐明血栓形成的具体机制并在一定程度上制定临床

干预治疗策略是目前我们面临的重要临床问题。近年来,越来越多的研究提示血栓形成与肠道微生态密切相关。Ascher 和 Reinhardt<sup>[4]</sup>研究发现肠道微生态是血栓形成过程中的重要影响因素。由此可见,以肠道微生态为基础的诊治方案可为血栓相关疾病中的临床应用提供新的理论依据和防治思路。

### 2 肠道微生态概述

胃肠道中存在数以亿计的微生物,它们对于维持机体生理功能的稳态有着重要作用,这样动态平衡的内环境称为肠道微生态。研究结果显示其在长期与人类共进化过程中,广泛参与了人体营养吸收与合成、能量转化与代谢、免疫发育与调节等关键生理功能<sup>[5]</sup>。肠道微生态的组成和结构受宿主遗传、地域、饮食、抗生素和生活方式等多种因素的影响。一旦机体内、外环境(如上述因素)发生变化,即可引起肠道微生态失衡,从而宿主将出现各种病理状态改变。近年来,许多临床和动物实验还显示肠道微生态在血栓形成中起到重要作用<sup>[6]</sup>,提示通过检测肠道微生态中的致病微生物,可能为血栓相关疾病的临床防治策略提供新的靶标和思路。然而,由肠道微生态产生的活性信号分子诱发血栓形成的具体相关分子机制,亟待阐明和解决<sup>[7]</sup>。由此,如下笔者拟对目前有关肠道微生态在血栓形成中的可能分子调控机制进行综述。

### 3 肠道微生态在血栓形成中的作用机制

#### 3.1 肠道微生态代谢物氧化三甲胺提高血小板反应性

有研究发现氧化三甲胺(Trimethylamine oxide,

TMAO)是一种影响血小板反应性和血栓形成潜能的代谢物,而肠道微生态对 TMAO 的产生有重要的作用<sup>[8]</sup>,该研究揭示了肠道微生态-TMAO-血栓形成三者的特殊联系:从摄入含有三甲胺的膳食营养物质(如胆碱、磷脂酰胆碱和肉碱)开始,它们在肠道中经三甲胺裂解酶生成三甲胺,再通过门静脉循环进入肝脏,在肝脏经黄素单氧酶 3 的作用下迅速转化为 TMAO,之后 TMAO 以 ADP 等方式促进胞内钙库释放  $Ca^{2+}$ ,从而增加血小板的反应性和聚集程度,进而增加血栓形成的风险。同时该研究提示血小板反应性和聚集性的增加与终末器官损伤程度及不利预后密切相关。

为了进一步证实肠道微生态在 TAMO 生成中的重要作用,有研究显示在给予抗生素后,血浆中 TAMO 显著减少,当撤去影响因素后,TAMO 又回到之前水平<sup>[9]</sup>。目前针对 TMAO 的研究主要集中在心血管疾病方面,有研究表明 TAMO 可通过 NF- $\kappa$ B 信号通路来促进组织因子的表达,进而增加动脉粥样硬化和血栓形成风险<sup>[10]</sup>。现有的研究数据表明与 TAMO 形成相关的细菌主要有嗜麦芽糖寡氧单胞菌、雷士普罗威登斯菌、腐败希瓦氏、格森埃希菌、彭氏变形杆菌等<sup>[11-12]</sup>。这些细菌可以提高血浆中 TMAO 的浓度,增加血栓形成的风险。但是,TMAO 是致病因素还是疾病发展的伴随生物学结果,尚待进一步研究阐明。同时,由于血液中 TMAO 的水平取决于包括饮食、肠道微生物群组成和活性、肠血屏障通透性、肝酶活性和甲胺排泄率等多种因素,因此,TMAO 的作用和价值需进一步探索。

目前有学者尝试通过肠道微生态-TMAO 途径预防血栓形成,例如减少机体摄入胆碱类食物,从而达到预防和治疗血栓的目的<sup>[13]</sup>;但也有学者认为胆碱在维持细胞结构和功能方面至关重要,减少胆碱摄入利弊有待进一步阐明<sup>[14]</sup>。最新研究表明短期益生菌补充剂似乎不会显著影响患者的血浆 TMAO 水平,可能需要进行长期研究以确定益生菌如何影响患者的 TMAO 产生<sup>[15]</sup>。综上所述,通过干预肠道微生态-TMAO 途径降低血栓形成风险,是当前研究的热点之一,但仍需通过进一步研究,阐明其具体作用机制及临床效应。

### 3.2 肠道微生态通过 TLR2 途径参与血栓形成调控

有研究发现 Toll 样受体 2 (Toll-like receptor 2, TLR2)在高脂血症相关的血小板高反应性和促血栓形成中发挥关键作用<sup>[16]</sup>,该研究结果显示,TLR2 主要通过感应广泛的内源性脂质过氧化物配体和激活血小板中的先天免疫信号级联反应,从而在血小板高

反应性和促血栓形成中发挥作用。进而,研究揭示肠道微生态是通过肝脏 TLR2 信号传导间接影响血小板的功能<sup>[17]</sup>。结果提示肠道微生物群可通过肝内皮 TLR2 信号传导调节血管性血友病因子(von willebrand factor, vWF)的合成,而 vWF 主要与血小板膜糖蛋白 Ib-IX 复合物及内皮下胶原结合促进血小板黏附到细胞外基质,还可通过内皮细胞释放到血液和内皮下,经巨核细胞合成的 vWF 被包装进入血小板  $\alpha$ -颗粒,当血小板被激活时再分泌,促进血小板的黏附和聚集,从而影响血栓形成<sup>[18]</sup>。另外有研究同样也表明肠道微生态可通过 TLR2 调节 vWF 的水平,是增加血栓形成风险的主要因素<sup>[19]</sup>。进而,研究发现 TLR2 主要是通过 NF- $\kappa$ B 途径的激活,触发血小板活化反应,从而促进血栓形成。研究中通过体外给予 NF- $\kappa$ B 抑制剂,可减弱 TLR2 介质释放,抑制血小板聚集,从而证实了 NF- $\kappa$ B 在 TLR2 对血小板调节中的重要作用<sup>[20]</sup>。

组织因子是一种跨膜糖蛋白-凝血级联的主要起点,通常认为其在血栓形成中起着关键作用。研究发现 TLR2 介导的 NF- $\kappa$ B 磷酸化调节组织因子表达可促进血栓形成<sup>[21]</sup>。虽然肠道微生态通过 TLR2 途径在血栓形成中发挥了重要作用,但肠道微生态通过 TLR2 影响血栓形成的模式识别信号传导机制还有待进一步研究<sup>[22]</sup>。

### 3.3 肠道内毒素促进内皮细胞分泌凝血因子 VIII 影响门静脉血栓形成

有研究显示肝硬化患者中凝血因子 VIII 水平明显升高<sup>[23]</sup>,在严重肝功能衰竭的患者中更为明显,同时有研究报道 vWF 在肝硬化中也升高并且与凝血因子 VIII 显著相关,提示 vWF 对增强凝血因子 VIII 中的可能潜在作用:vWF 血浆水平增高可以减少凝血因子 VIII 被肝脏清除并使其在血浆中的浓度增加<sup>[24]</sup>。而研究表明血液 vWF 的水平取决于肠道内毒素刺激内皮细胞的分泌,这恰恰与细菌和细菌产物从肠腔到门静脉循环的转移和内毒素溢出到体循环密切相关。由此,有研究探索了门静脉和外周循环之间的内毒素梯度,与外周循环相比,门静脉中的内毒素值显著升高<sup>[25]</sup>。如果给予非吸收抗生素治疗,肝硬化患者内毒素可显著减少,从而揭示了肠道微生态在增加血液内毒素水平上的重要调控作用。基于此,最新的研究表明,在肝硬化患者中,凝血因子 VIII 升高可能与肠道微生态产生的脂多糖有关,其能够促发内皮细胞分泌凝血因子 VIII,从而形成高凝状态,增加血栓形成的风险<sup>[26]</sup>。该研究进一步表明脂多糖通过激活参与血管内皮细胞 Weibel-Palade 小体形成和分泌的衔接蛋白 API、

Rab3B 和 Rab27A 促进凝血因子 VIII 和 vWF 的分泌。临床上肝硬化患者常伴有门静脉血栓形成,影响患者的预后,即使预防性使用抗凝药物,但发生门静脉血栓的风险仍然较高<sup>[1-2]</sup>,该研究以肠道微生态为新靶点,为治疗肝硬化相关门静脉血栓提供了新的思路。

笔者也注意到该研究中脂多糖的增加似乎也可归因于大肠杆菌易位到体循环,但不能排除其他肠道微生物群是否有助于增强脂多糖的全身水平,也不能完全排除脂多糖是否可能从内皮细胞(如单核细胞)以外的细胞中触发凝血因子 VIII 释放。这也为下一步的深入研究提供了方向。

#### 4 肠道微生态对血栓形成性疾病的干预治疗

目前,通过传统抗凝、抗血小板治疗血栓性疾病存在一定的局限性,因此基于目前肠道微生态与血栓形成性疾病的密切关系,是否可以通过改变肠道微生态的组成和结构,达到干预和治疗血栓形成性疾病的目的,已经成为当下研究的热点,目前通过调节肠道微生态防治血栓性疾病有以下几种方式:(1)补充益生菌改变肠道微生态;(2)在饮食中加入益生元,可促使特定的益生菌生长;(3)利用肠道微生物移植。但是目前,这些新的治疗方式也有不足之处:在《肠道微生物移植临床实践》的欧洲共识上指出肠道微生物移植至少在短期随访中显示出极好的安全性,仅报告了少数和几乎轻微的不良事件,但目前缺乏长期安全数据,需要进一步的探索<sup>[27]</sup>;因此,哪些肠道微生物参与血栓形成仍需进一步阐明。不过从长远来看,基于肠道微生态预防和治疗血栓性疾病的思路应该是未来的优势策略。

#### 5 总结与展望

现阶段研究初步表明肠道微生态主要通过增加 TMAO 浓度、调节 TLR2 途径和促进内皮细胞因子 VIII 分泌等途径影响血小板的活化、聚集,进而增加血栓形成的风险。基于新一代基因测序技术,未来可以进一步阐明血栓形成的肠道微生态表达谱及分子机制,从而为临床防治血栓形成性疾病提供新的思路和靶点。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参 考 文 献

- [1] Kinjo N, Kawanaka H, Akahoshi T, et al. Portal vein thrombosis in liver cirrhosis [J]. *World J Hepatol*, 2014, 6 (2): 64-71. DOI: 10.4254/wjh.v6.i2.64.
- [2] Harding DJ, Perera MT, Chen F, et al. Portal vein thrombosis in cirrhosis: Controversies and latest developments [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21 (22): 6769-6784. DOI: 10.3748/wjg.v21.i22.6769.
- [3] 周保换, 蒋国庆. 抗凝药物防治脾切除或联合断流术后门脉系统血栓的研究进展 [J]. *国际外科学杂志*, 2019, 46 (2): 131-136. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4203.2019.02.014.
- [4] Ascher S, Reinhardt C. The gut microbiota: An emerging risk factor for cardiovascular and cerebrovascular disease [J]. *Eur J Immunol*, 2018, 48 (4): 564-575. DOI: 10.1002/eji.201646879.
- [5] 赵越, 黄闰月, 陈秀敏, 等. 肠道微生态与风湿免疫病关系的研究进展 [J]. *免疫学杂志*, 2019, 35 (9): 823-828. DOI: 10.13431/j.cnki.immunol.j.20190129.
- [6] Zhu W, Buffa JA, Wang Z, et al. Flavin monooxygenase 3, the host hepatic enzyme in the metaorganismal trimethylamine N-oxide-generating pathway, modulates platelet responsiveness and thrombosis risk [J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16 (9): 1857-1872. DOI: 10.1111/jth.14234.
- [7] Komaroff AL. The Microbiome and Risk for Atherosclerosis [J]. *JAMA*, 2018, 319 (23): 2381-2382. DOI: 10.1001/jama.2018.5240.
- [8] Zhu W, Gregory JC, Org E, et al. Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk [J]. *Cell*, 2016, 165 (1): 111-124. DOI: 10.1016/j.cell.2016.02.011.
- [9] Tang WH, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368 (17): 1575-1584. DOI: 10.1056/NEJMoa1109400.
- [10] Cheng X, Qiu X, Liu Y, et al. Trimethylamine N-oxide promotes tissue factor expression and activity in vascular endothelial cells: A new link between trimethylamine N-oxide and atherosclerotic thrombosis [J]. *Thromb Res*, 2019, 177: 110-116. DOI: 10.1016/j.thromres.2019.02.028.
- [11] Falony G, Vieira-Silva S, Raes J. Microbiology Meets Big Data: The Case of Gut Microbiota-Derived Trimethylamine [J]. *Annu Rev Microbiol*, 2015, 69: 305-321. DOI: 10.1146/annurev-micro-091014-104422.
- [12] Liu TX, Niu HT, Zhang SY. Intestinal Microbiota Metabolism and Atherosclerosis [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128 (20): 2805-2811. DOI: 10.4103/0366-6999.167362.
- [13] Wang Z, Roberts AB, Buffa JA, et al. Non-lethal Inhibition of Gut Microbial Trimethylamine Production for the Treatment of Atherosclerosis [J]. *Cell*, 2015, 163 (7): 1585-1595. DOI: 10.1016/j.cell.2015.11.055.
- [14] Tilg H. A Gut Feeling about Thrombosis [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374 (25): 2494-2496. DOI: 10.1056/NEJMeibr1604458.
- [15] Borges NA, Stenvinkel P, Bergman P, et al. Effects of Probiotic Supplementation on Trimethylamine-N-Oxide Plasma Levels in Hemodialysis Patients: a Pilot Study [J]. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2019, 11 (2): 648-654. DOI: 10.1007/s12602-018-9411-1.
- [16] Biswas S, Zimman A, Gao D, et al. TLR2 Plays a Key Role in Platelet Hyperreactivity and Accelerated Thrombosis Associated with Hyperlipidemia [J]. *Circ Res*, 2017, 121 (8): 951-962. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311069.

- [17] Jäckel S, Kiouptsi K, Lillich M, et al. Gut microbiota regulate hepatic von Willebrand Factor synthesis and arterial thrombus formation via Toll-like receptor-2 [J]. *Blood*, 2017, 130(4): 542-553. DOI: 10.1182/blood-2016-11-754416.
- [18] Nightingale T, Cutler D. The secretion of von Willebrand factor from endothelial cells; an increasingly complicated story [J]. *J Thromb Haemost*, 2013, 11Suppl 1: 192-201. DOI: 10.1111/jth.12225.
- [19] Verhenne S, Denorme F, Libbrecht S, et al. Platelet-derived VWF is not essential for normal thrombosis and hemostasis but fosters ischemic stroke injury in mice [J]. *Blood*, 2015, 126(14): 1715-1722. DOI: 10.1182/blood-2015-03-632901.
- [20] Damien P, Cognasse F, Payrastré B, et al. NF- $\kappa$ B Links TLR2 and PAR1 to Soluble Immunomodulator Factor Secretion in Human Platelets [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 85. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00085.
- [21] Sugimoto K, Ohkawara H, Nakamura Y, et al. Receptor for advanced glycation end products-membrane type 1 matrix metalloproteinase axis regulates tissue factor expression via RhoA and Rac1 activation in high-mobility group box-1 stimulated endothelial cells [J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e114429. DOI: 10.1371/journal.pone.0114429.
- [22] Rivadeneyra L, Carestia A, Etulain J, et al. Regulation of platelet responses triggered by Toll-like receptor 2 and 4 ligands is another non-genomic role of nuclear factor-kappaB [J]. *Thromb Res*, 2014, 133(2): 235-243. DOI: 10.1016/j.thromres.2013.11.028.
- [23] Tripodi A, Primignani M, Lemma L, et al. Evidence that low protein C contributes to the procoagulant imbalance in cirrhosis [J]. *J Hepatol*, 2013, 59(2): 265-270. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.03.036.
- [24] Pan J, Dinh TT, Rajarama A, et al. Patterns of expression of factor VIII and von willebrand factor by endothelial cell subsets in vivo [J]. *Blood*, 2016, 128(1): 104. DOI: 10.1182/blood-2015-12-684688.
- [25] Violi F, Ferro D, Basili S, et al. Ongoing prothrombotic state in the portal circulation of cirrhotic patients [J]. *Thromb Haemost*, 1997, 77(1): 44-47.
- [26] Carnevale R, Raparelli V, Nocella C, et al. Gut-derived endotoxin stimulates factor viii secretion from endothelial cells. implications for hypercoagulability in cirrhosis [J]. *J Hepatol*, 2017, 67(5): 950-956. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.07.002.
- [27] Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice [J]. *Gut*, 2017, 66(4): 569-580. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313017.

(收稿日期: 2019-08-26)

## 急腹症的紧急诊治技巧

胡剑影 黄军利 肖林峰 刘斌 温志坚

解放军陆军第七十三集团军医院肝胆胰血管外科 厦门市胆道疾病重点实验室 361003

通信作者: 温志坚, Email: wenzj601@163.com

**【摘要】** 急腹症属临床常见病、多发病, 临床表现上具有起病急、进展快、变化多等特点, 治疗上往往涉及多个系统, 常需多学科合作诊治。作为临床一线医师, 不易快速确诊和正确决策, 一旦处理不当易导致严重后果。目前虽有许多关于急腹症诊治的相关文章, 但是随着临床诊治手段的不断发展, 仍需对急腹症的紧急诊治技巧进行更新。本文从常见人群的急腹症分类、特点、诊断、治疗以及特殊人群急腹症分别作一介绍, 希望有利于培养年轻医师的临床诊治思维。

**【关键词】** 急腹症; 诊断; 治疗应用; 内科急腹症; 外科急腹症

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4203.2019.10.016

### Emergency diagnosis and treatment skills of acute abdomen

Hu Jianying, Huang Junli, Xiao Linfeng, Liu Bin, Wen Zhijian

Department of Hepatobiliary Pancreatic Vascular Surgery, No. 73 Army Hospital of the Chinese People's Liberation Army, Key Laboratory of Biliary Tract of Xiamen, Xiamen 361003, China

Corresponding author: Wen Zhijian, Email: wenzj601@163.com

**【Abstract】** Acute abdomen is a common clinical disease and frequently-occurring disease. It has the characteristics of acute onset, rapid progress and many changes in clinical manifestations. It often involves multiple systems in treatment, and often requires multidisciplinary cooperation in diagnosis and treatment. As a first-line doctor, it is not easy to quickly diagnose and make correct decisions. Once it is handled improperly, it can lead to