

NETs 联合中性粒细胞指标对 ECMO 辅助下血栓并发症的预警价值

刘 鑫, 李昌玉, 李 娜, 强 竞, 冀 荣, 孟雯惠, 张泽生
(内蒙古自治区人民医院心血管外科, 内蒙古呼和浩特 010010)

[摘要] **目的** 探讨中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)相关指标联合中性粒细胞功能指标对体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)辅助患者血栓并发症的预警价值。**方法** 本研究为单中心前瞻性队列研究, 连续纳入 2023 年 1 月至 2024 年 12 月在内蒙古自治区人民医院接受 ECMO 辅助治疗的患者 100 例。根据有无血栓并发症分为非血栓并发症组和血栓并发症组。根据主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)发生的人数, 将总研究人数分为 MACE 组和非 MACE 组。收集患者一般资料、病史及 ECMO 相关参数。检测血常规、凝血功能、NETs 标志物[髓过氧化物酶-DNA 复合物(myeloperoxidase-DNA complexes, MPO-DNA)、瓜氨酸化组蛋白 H3(citrullinated histone H3, CitH3)]及中性粒细胞功能指标: 表面标志物[分化簇 11b(cluster of differentiation 11b, CD11b)、L-选择素(L-selectin, CD62L)]及活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成。通过影像学检查及临床评估判定血栓并发症发生情况。采用 *t* 检验、卡方检验、相关性分析及受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析评价各指标的预测价值。**结果** 100 例患者中, 30 例(30.0%)发生血栓并发症。与非血栓组相比, 血栓组 MPO 水平显著升高($P < 0.05$)。随访期间共 23 例发生 MACE, MACE 组 MPO 及血清铜蓝蛋白(ceruloplasmin, CER)水平均显著高于非 MACE 组($P < 0.05$)。CER 与 MPO 水平具有相关性($r = 0.333$, $P < 0.001$)。ROC 分析显示, MPO 预测 MACE 的效能高于 CER(AUC: 0.867 vs 0.856, $P < 0.05$), 而 CER 预测血栓并发症的效能高于 MPO(AUC: 0.865 vs 0.825, $P < 0.05$)。**结论** NETs 相关指标联合中性粒细胞功能指标在 ECMO 辅助患者血栓并发症的预测中具有较好的预警价值, 可为临床风险评估提供依据。

[关键词] 体外膜肺氧合; 血栓并发症; 中性粒细胞; 中性粒细胞胞外诱捕网

[中图分类号] R654.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X(2026)07 - 0097 - 08

Predictive Value of INETs combined with Neutrophil Indicators for Thromboembolic Complications in Patients under ECMO Assistance

LIU Xin, LI Changyu, LI Na, QIANG Jing, JI Rong, MENG Wenhui, ZHANG Zesheng
(Department of Cardiovascular Surgery, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital,
Hohhot Inner Mongolia 010010, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the predictive value of neutrophil extracellular traps (NETs) - related indicators combined with neutrophil functional indices for thrombotic complications in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) support. **Methods** The single-center prospective cohort study consecutively enrolled 100 patients receiving ECMO-assisted therapy at the Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital from January 2023 to December 2024. Patients were classified into the non-thrombotic complication group and the thrombotic complication group based on the presence or absence of thrombotic

[收稿日期] 2026 - 02 - 02

[基金项目] 内蒙古医学科学院公立医院科研联合基金科技项目(2023GLLH0104)

[作者简介] 刘鑫(1988~), 男, 蒙古族, 内蒙古通辽人, 医学学士, 主治医师, 主要从事心脏重症诊疗, 体外生命支持研究工作。

[通信作者] 张泽生, E-mail: 13277074350@163.com

complications. The total study population was further divided into the MACE group and the non-MACE group according to the incidence of MACE events. Laboratory assessments included routine blood tests, coagulation function, NETs markers [myeloperoxidase-DNA complexes (MPO-DNA) and citrullinated histone H3 (CitH3)], and neutrophil functional indices [surface markers (CD11b, CD62L) and reactive oxygen species (ROS) production] were measured. Thrombotic complications were identified through imaging examinations and clinical evaluation. The predictive value of each indicator was assessed using t-test, chi-square test, correlation analysis, and receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. **Results** Among the 100 patients, 30 (30.0%) developed thrombotic complications. MPO levels were significantly higher in the thrombosis group than in the non-thrombosis group ($P < 0.05$). During follow-up, 23 patients experienced MACE. Levels of MPO and ceruloplasmin (CER) were significantly higher in the MACE group ($P < 0.05$). CER levels were correlated with MPO levels ($r = 0.333$, $P < 0.001$). ROC analysis showed that MPO had better predictive performance for MACE than CER (AUC: 0.867 vs 0.856, $P < 0.05$), whereas CER demonstrated better performance in predicting thrombotic complications than MPO (AUC: 0.865 vs 0.825, $P < 0.05$). **Conclusion** NETs-related indicators combined with neutrophil functional indices have potential predictive value for thrombotic complications in ECMO-supported patients and may aid in clinical risk assessment.

[**Key words**] ECMO; Thromboembolic complications; Neutrophils; NETs

体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)是一项重要的生命支持技术,在严重心肺功能衰竭等危急重症的治疗中发挥着至关重要的作用^[1]。它通过为患者提供心肺支持,为治疗原发疾病争取了宝贵的时间。然而,ECMO辅助治疗过程中可能会出现一系列并发症,其中血栓并发症尤为严重^[2-3],对患者的预后产生了极大的负面影响。血栓的形成可能导致ECMO管路阻塞、心脏内血栓形成以及血管内血栓栓塞等严重情况,进而增加了患者的死亡率和致残率^[4-5]。因此,及早发现和预防血栓并发症对于提高ECMO治疗的成功率和患者的生存率至关重要。

中性粒细胞在血栓形成过程中发挥着至关重要的作用^[6-7]。在生理状态下,中性粒细胞参与了机体的免疫防御反应。然而,在某些病理情况下,如ECMO辅助治疗过程中,中性粒细胞可能会被激活并释放出中性粒细胞外网(neutrophil extracellular traps, NETs)。NETs是由中性粒细胞分泌的网状构造,其中含有脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)、组蛋白以及多种抗菌蛋白等成分^[8-10]。

研究表明,NETs与血栓的发生发展密切相关^[11-12]。NETs能够通过多种机制促进血栓的形成。例如,NETs中的DNA和组蛋白可作为血栓形成的支架,从而促进血小板的黏附和聚集^[13];NETs还可以激活凝血系统,导致血液凝固性增加。此外,中性粒细胞的其他指标,例如中性粒细胞表面标志物(包括CD11b、CD62L等)以及中

性粒细胞活性氧(reactive oxygen species, ROS)^[14]生成等,也可能与血栓并发症的发生有关。

因此,研究NETs联合中性粒细胞指标对ECMO辅助下血栓并发症的预警价值具有重要的临床意义。除血栓并发症外,ECMO辅助治疗患者还可能进一步发生主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE),包括心源性死亡、严重心律失常及血栓栓塞相关重大临床事件,因此有必要对不同临床终点进行综合评估。通过深入探究NETs和中性粒细胞指标在血栓形成中的作用机制,以及它们与血栓并发症的相关性,可以为临床医生提供更精确的预警信息。这将有助于采取及时且有效的预防和治疗措施,降低血栓相关并发症的发生率,从而改善患者的预后情况。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究为单中心前瞻性队列研究。连续纳入2023年1月至2024年12月在内蒙古自治区人民医院接受ECMO辅助治疗的患者共100例。根据有无血栓并发症分为两组。本研究方案已获得内蒙古自治区人民医院伦理委员会批准(2023-012),所有参与者在纳入研究前均签署知情同意书。

纳入与排除标准参考既往ECMO相关研究及临床管理规范制定^[15],纳入标准:(1)符合ECMO辅助治疗适应证,如严重心肺功能衰竭;(2)年

龄 ≥ 18 岁; (3)接受完整的相关检查, 包括血液学检查及影像学检查等。排除标准: (1)存在其他严重疾病, 如自身免疫性疾病、恶性肿瘤, 可能影响研究结果; (2)存在明显出血倾向或长期使用抗凝药物, 可能干扰血栓并发症评估; (3)存在感染或其他炎症性疾病, 可能影响中性粒细胞指标及 NETs 相关标志物水平。

样本量依据前瞻性队列研究中 Logistic 回归分析的事件数原则(events per variable, EPV)进行估算。通常要求每个进入多因素模型的自变量至少对应 10 个结局事件($EPV \geq 10$)。本研究共发生血栓并发症 30 例, 因此理论上可支持约 3 个变量进入最终多因素模型。研究采用单因素筛选结合临床意义选择变量纳入多因素分析, 最终模型变量数量符合 EPV 原则。本研究实际纳入 100 例患者, 其中血栓并发症 30 例, 能够满足主要统计分析需求。

1.2 临床资料收集

收集患者一般临床资料, 包括年龄、性别、体重指数(body mass index, BMI)、基础疾病、既往治疗史及 ECMO 相关参数(辅助模式、流量及辅助时间等)。所有血液标本均于 ECMO 建立后 24 h 内清晨空腹采集, 采血时间统一为 06:00—08:00, 以减少昼夜节律及治疗因素对检测结果的影响。静脉血采集后于 30 min 内完成离心处理(3000 r/min, 10 min), 分离血浆后置于 -80°C 保存备用, 避免反复冻融。血常规指标包括白细胞计数(white blood cell count, WBC)、中性粒细胞计数(neutrophil count, NEUT)及中性粒细胞百分比(neutrophil percentage, NEUT%), 采用全自动血液分析仪检测。凝血功能指标包括凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)及纤维蛋白原(fibrinogen, FIB), 采用全自动凝血分析仪完成检测。中性粒细胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)相关指标包括髓过氧化物酶-DNA 复合物(myeloperoxidase-DNA complexes, MPO-DNA)及瓜氨酸化组蛋白 H3(citrullinated histone H3, CitH3)。其中, MPO-DNA 采用酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测, 试剂盒购自 Thermo Fisher Scientific; CitH3 采用 ELISA 法检测, 相关抗体购自 BD Biosciences。所有样本均设置复孔检测, 严格按照试剂盒说明书操作, 并采用标准曲线进行定量分析。中性粒细胞功能检测包括分化簇 11b(cluster of differentiation 11b, CD11b)及 L-选择素(L-selectin, CD62L)表

达水平, 采用流式细胞术(flow cytometry, FCM)检测, 相关抗体及试剂购自 Beckman Coulter。每份样本至少采集 1×10^4 个细胞事件, 由同一技术人员完成检测及门控分析。中性粒细胞活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成采用荧光探针法检测, 相关试剂购自 Bio-Rad Laboratories, 并在避光条件下完成操作。

血栓并发症依据超声、CT 血管成像(computed tomography angiography, CTA)等影像学检查结果, 并结合临床表现进行综合判定。所有影像学结果均由两名高年资影像科医师独立阅片, 对存在分歧的结果经讨论后确定最终结论。为保证检测结果的可靠性, 所有实验均设置阴性对照及空白对照, 仪器每日进行校准, 实验操作人员均经过统一培训。所有指标均采用同一样本重复测定 2 次, 取平均值用于统计分析。

1.3 ECMO 辅助治疗及监测

ECMO 治疗过程中, 严格按照操作规程进行操作, 确保治疗的安全性和有效性。密切监测患者的生命体征, 及时调整治疗参数。定期进行管路检查, 确保 ECMO 管路的通畅。对患者进行抗凝治疗, 监测抗凝指标(如国际标准化比值、活化部分凝血活酶时间), 调整抗凝药物的剂量。

1.4 血栓并发症评估

每天进行临床症状的观察, 包括肢体肿胀、疼痛、呼吸困难。3 个月进行影像学检查, 如超声心动图、血管超声, 发现血栓形成的迹象, 如血栓的位置、大小、形态。根据临床症状和影像学检查结果, 由专业医生判断患者是否发生血栓并发症。所有血栓并发症均经影像学检查(超声心动图/血管超声)确诊, 并由两名主治医师以上职称医师独立判读。

1.5 研究终点

本研究设置两个观察终点, 包括血栓并发症和 MACE。血栓并发症定义为 ECMO 辅助治疗期间发生的血栓相关事件, 包括 ECMO 管路内血栓形成、心脏内血栓形成及血管内血栓形成等, 均经临床表现结合影像学检查明确诊断, 并记录其发生时间、类型及严重程度。MACE 定义为住院期间发生的主要不良心血管事件, 包括心源性死亡、严重心律失常、心力衰竭加重及血栓栓塞相关重大临床事件, 根据 MACE 发生的人数, 将总研究人数分为 MACE 组和非 MACE 组。其中, 血栓并发症可作为 MACE 的组成事件之一, 但本研究分别以血栓并发症和 MACE 作为独立研究终点进行统计分析。随访截止时间为 2024 年 6 月 30 日。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 26.0 进行统计分析。使用 Kolmogorov-Smirnov 检验对数据进行正态性分析, 本研究中所有定量数据若呈正态分布, 则以平均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示; 若不呈正态分布, 则采用中位数(四分位数间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示。使用 t 检验比较两组间连续变量的差异, 使用方差分析比较多组间连续变量的差异, 两两比较采用 LSD 事后检验。使用卡方检验或 Fisher 精确检验比较组间分类数据的差异。通过 Pearson 相关性分析或 Spearman 相关性分析 NETs 相关标志物与中性粒细胞指标的相关性。将单因素分析中 $P < 0.05$ 的变量纳入多因素 Logistic 回归模型, 分析 ECMO 辅助治疗患者发生 MACE 事件的独立影响因素, 计算比值比(odds ratio, OR)及其 95% 置信区间(95% confidence interval, 95%CI)。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线, 分析 NETs 联合中性粒细胞指标预测 ECMO 辅助下血栓并发症的诊断能力, 计算曲线下面积(area under the curve, AUC)、灵敏度、特异度等指标。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 接受 ECMO 辅助治疗者发生血栓并发症影响因素的单因素分析

本研究共纳入 100 例接受 ECMO 辅助治疗患者, 其中发生血栓并发症 30 例, 未发生血栓并发症 70 例。两组患者在年龄、APTT、INR、肝素维持剂量、CitH3、MPO-DNA、MPO 及 CER 水平方面比较, 差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$); 与非血栓并发症组相比, 血栓并发症组患者年龄、CitH3、MPO-DNA、MPO 及 CER 水平明显升高, 而 APTT、INR 及肝素维持剂量明显降低(均 $P < 0.05$); 其余指标比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$), 见表 1。

2.2 接受 ECMO 辅助治疗患者发生血栓并发症影响因素的多因素分析

以是否发生血栓并发症为因变量(赋值: 否 = 0, 是 = 1), 将单因素分析中差异有统计学意义的变量, 包括年龄、APTT、INR、肝素维持剂量、CitH3、MPO-DNA、MPO 及 CER 纳入多因素 Logistic 回归分析。

结果显示, MPO(OR = 1.038, 95%CI: 1.015 ~ 1.062, $P = 0.001$)及CER(OR = 1.012, 95%CI: 1.004 ~

1.021, $P = 0.004$)为血栓并发症发生的独立危险因素, 而 APTT(OR = 0.947, 95%CI: 0.905 ~ 0.991, $P = 0.018$)为保护因素。

2.3 接受 ECMO 辅助治疗者发生 MACE 事件影响因素的单因素分析

将单因素分析中差异有统计学意义的变量及具有临床意义的指标纳入多因素 Logistic 回归分析。

在随访期间, 有 23 例患者发生 MACE 事件。MACE 组的 MPO、CER、CitH3、MPO-DNA 水平显著高于非 MACE 组($P < 0.05$)。MACE 组患者 APTT 及 INR 水平显著低于非 MACE 组, 同时肝素维持剂量明显降低(均 $P < 0.05$), 提示抗凝治疗不足可能增加主要不良心血管事件发生风险。在校正年龄、DR 分级及抗凝相关指标后, 多因素 Logistic 回归分析显示, MPO-DNA(OR = 1.029, 95%CI: 1.009 ~ 1.050, $P = 0.004$)和 CER(OR = 1.011, 95%CI: 1.003 ~ 1.020, $P = 0.006$)仍为 MACE 事件发生的独立危险因素, 而 APTT(OR = 0.938, 95%CI: 0.896 ~ 0.982, $P = 0.005$)及肝素维持剂量(OR = 0.842, 95%CI: 0.739 ~ 0.959, $P = 0.010$)为保护因素, 见表 2、表 3。

2.4 MPO 与 CER 的相关性分析

相关性分析显示, CER 水平与 MPO 水平具有相关性($r = 0.333$, $P < 0.001$), 见图 1。

2.5 CER、MPO 水平预测接受 ECMO 辅助治疗者血栓并发症及 MACE 事件的能力

ROC 曲线分析结果显示, MPO 预测 MACE 事件的 AUC 为 0.867(95%CI: 0.786 ~ 0.947), 最佳截断值为 128.45 U/L, 灵敏度为 82.6%, 特异度为 79.2%; CER 预测 MACE 事件的 AUC 为 0.856(95%CI: 0.771 ~ 0.940), 最佳截断值为 86.32 $\mu\text{g/L}$, 灵敏度为 78.3%, 特异度为 81.8%。DeLong 检验结果显示, 两者 AUC 差异无统计学意义($Z = 0.428$, $P = 0.669$)。

MPO 预测血栓并发症的 AUC 为 0.825(95%CI: 0.737 ~ 0.913), 最佳截断值为 118.36 U/L, 灵敏度为 80.0%, 特异度为 75.7%; CER 预测血栓并发症的 AUC 为 0.865(95%CI: 0.790 ~ 0.940), 最佳截断值为 92.15 $\mu\text{g/L}$, 灵敏度为 83.3%, 特异度为 80.0%。DeLong 检验结果显示, 两者 AUC 差异无统计学意义($Z = 0.756$, $P = 0.451$), 见图 2。

3 讨论

本研究旨在深入探讨 NETs 联合中性粒细胞指标对 ECMO 辅助下血栓并发症的预警价值。

表 1 ECMO 辅助治疗患者发生血栓并发症影响因素的单因素分析 $[(\bar{x} \pm s)/n(\%)]$

Tab.1 Univariate analysis of influencing factors for thrombotic complications in patients receiving ECMO-assisted therapy $[(\bar{x} \pm s)/n(\%)]$

基线资料	非血栓并发症组($n = 70$)	血栓并发症组($n = 30$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	55.32 ± 10.21	62.15 ± 11.33	4.235	0.001*
BMI(kg/m ²)	24.56 ± 3.21	25.87 ± 4.12	1.987	0.052
男性	56(70.0)	24(30.0)	0.000	1.000
收缩压(mmHg)	120.56 ± 15.32	125.67 ± 18.45	1.678	0.097
舒张压(mmHg)	75.23 ± 10.12	78.45 ± 11.23	1.732	0.086
高血压	42(67.7)	20(32.3)	0.571	0.450
吸烟	21(67.7)	10(32.3)	0.125	0.723
饮酒	12(70.6)	5(29.4)	0.003	0.955
TC(mmol/L)	4.89 ± 0.98	5.12 ± 1.05	1.324	0.188
HDL - c(mmol/L)	1.42 ± 0.35	1.36 ± 0.42	0.876	0.383
LDL - c(mmol/L)	2.78 ± 0.76	2.91 ± 0.82	1.057	0.293
TG(mmol/L)	1.55 ± 1.02	1.68 ± 1.15	0.674	0.502
血糖(mmol/L)	7.89 ± 2.01	8.23 ± 2.34	0.798	0.426
HbA1c(%)	6.54 ± 1.02	6.78 ± 1.13	1.125	0.263
eGFR[mL/(min·1.73m ²)]	72.56 ± 16.33	68.78 ± 18.56	1.187	0.238
APTT(s)	52.34 ± 10.56	45.21 ± 9.87	3.126	0.002*
INR	1.85 ± 0.42	1.61 ± 0.36	2.678	0.009*
肝素剂量[U/(kg·h)]	11.23 ± 2.34	9.87 ± 2.11	2.615	0.011*
CitH3(ng/mL)	8.76 ± 2.31	15.42 ± 4.87	8.214	< 0.001*
MPO-DNA(ng/mL)	42.35 ± 11.28	96.71 ± 28.56	11.032	< 0.001*
MPO(U/L)	60.92 ± 17.97	194.58 ± 91.02	6.325	< 0.001*
Nrf2(μg/L)	27.89 ± 6.32	30.12 ± 7.15	1.789	0.076
AGE(μg/L)	20.56 ± 6.23	22.33 ± 7.01	1.632	0.105
CAT(U/L)	33.21 ± 10.56	30.56 ± 11.23	1.345	0.182
GSH - Px(U/L)	140.56 ± 80.23	135.67 ± 75.33	0.456	0.649
SOD(U/L)	75.32 ± 19.87	70.56 ± 20.33	1.156	0.250
CER(μg/L)	38.61 ± 24.77	129.29 ± 68.32	8.765	< 0.001*
CD11b阳性率(%)	78.56 ± 10.23	80.12 ± 11.45	0.654	0.515
CD62L阳性率(%)	65.34 ± 12.11	63.89 ± 13.02	0.543	0.588

* $P < 0.05$ 。

ECMO，作为一种关键的生命支持技术，在治疗严重心肺功能衰竭及其他危重病症方面，扮演着至关重要的角色。然而，在使用 ECMO 进行辅助治疗的过程中，血栓并发症是一个常见的难题。这类并发症对患者的康复前景构成了重大威胁，并且在某些情况下，可能危及生命。因此，寻找有效的预警指标对于早期发现和预防血栓并发症具有重要的临床意义。

中性粒细胞在血栓形成过程中发挥着至关重要的作用。中性粒细胞释放的髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)可以促进氧化应激反应和炎症反应^[16]，导致血管内皮损伤和血栓形成。本

研究发现，与非血栓并发症组相比，血栓并发症组的 MPO 水平显著增加，这与先前的研究结果一致，进一步证实了 MPO 在血栓形成中的重要作用。监测 MPO 水平可能有助于早期发现血栓并发症的风险，为临床治疗提供参考。

血清铜蓝蛋白(ceruloplasmin, CER)是一种在肝脏中合成的铁氧化物酶^[17]，它与 MPO 水平呈显著正相关性。在生理条件下，CER 可能通过对阳离子的直接氧化防止它们催化脂质过氧化。糖尿病患者 CER 水平升高可能是对循环中游离 Fe²⁺ 增加的保护性反应，因为游离 Fe²⁺ 可作为进一步自由基诱导的脂质过氧化的催化剂^[18]，从而导致

表 2 ECMO 辅助治疗患者发生 MACE 事件影响因素的单因素分析 $[(\bar{x} \pm s)/n(\%)]$ Tab. 2 Univariate analysis of risk factors for MACE events in patients receiving ECMO support therapy $[(\bar{x} \pm s)/n(\%)]$

特征	非 MACE 组($n=77$)	MACE 组($n=23$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	56.12 ± 10.56	63.23 ± 12.45	2.345	0.021*
BMI(kg/m ²)	24.67 ± 3.12	25.33 ± 4.21	0.987	0.326
男性	68(80.0)	12(80.0)	0.000	1.000
收缩压(mmHg)	121.33 ± 15.21	124.56 ± 18.32	1.023	0.309
舒张压(mmHg)	75.67 ± 10.23	77.89 ± 11.34	1.234	0.220
高血压	50(64.9)	12(52.2)	2.897	0.089
吸烟	25(32.4)	6(26.1)	1.034	0.309
饮酒	14(18.2)	3(13.0)	0.235	0.628
DR			6.325	0.012*
非 DR	72(93.5)	8(34.8)		
轻度 NPDR	11(14.3)	4(17.4)		
重度 NPDR/PDR	2(2.6)	3(13.0)		
TC(mmol/L)	4.92 ± 0.95	5.23 ± 1.06	1.532	0.129
HDL - c(mmol/L)	1.43 ± 0.36	1.35 ± 0.41	0.987	0.326
LDL - c(mmol/L)	2.79 ± 0.75	2.93 ± 0.81	1.057	0.293
TG(mmol/L)	1.56 ± 1.01	1.69 ± 1.14	0.674	0.502
血糖(mmol/L)	7.92 ± 2.03	8.33 ± 2.31	0.798	0.426
HbA1c(%)	6.56 ± 1.01	6.75 ± 1.12	1.125	0.263
eGFR[mL/(min·1.73m ²)]	72.89 ± 16.23	69.33 ± 18.45	1.187	0.238
APTT(s)	51.89 ± 10.23	44.56 ± 9.45	3.245	0.002*
INR	1.82 ± 0.41	1.58 ± 0.35	2.734	0.008*
肝素剂量[U/(kg·h)]	11.02 ± 2.28	9.56 ± 2.03	2.587	0.011*
MPO(U/L)	71.15 ± 47.15	201.00 ± 88.67	5.325	<0.001*
Nrf2(μg/L)	27.98 ± 6.21	29.87 ± 7.02	1.345	0.182
AGE(μg/L)	20.67 ± 6.12	22.11 ± 6.89	1.324	0.188
CAT(U/L)	33.33 ± 10.67	30.22 ± 11.56	1.345	0.182
GSH - Px(U/L)	141.23 ± 80.33	130.56 ± 72.45	0.876	0.383
SOD(U/L)	75.67 ± 19.78	70.11 ± 20.23	1.324	0.188
CER(μg/L)	44.28 ± 36.39	137.90 ± 65.78	8.325	<0.001*
CitH3(ng/mL)	9.12 ± 2.56	16.35 ± 5.02	8.765	<0.001*
MPO-DNA(ng/mL)	45.78 ± 12.45	101.23 ± 30.67	10.214	<0.001*

* $P < 0.05$ 。

表 3 ECMO 辅助治疗患者发生 MACE 事件影响因素的多因素分析

Tab. 3 Multivariate analysis of influencing factors for MACE events in patients receiving ECMO-assisted therapy

变量	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
年龄(岁)	0.051	0.026	3.846	1.052	1.000 ~ 1.107	0.050
DR分级	1.153	0.501	5.294	3.168	1.186 ~ 8.462	0.021*
MPO-DNA(ng/mL)	0.029	0.010	8.410	1.029	1.009 ~ 1.050	0.004*
CER(μg/L)	0.011	0.004	7.563	1.011	1.003 ~ 1.020	0.006*
APTT(s)	-0.064	0.023	7.741	0.938	0.896 ~ 0.982	0.005*
肝素剂量[U/(kg·h)]	-0.172	0.067	6.589	0.842	0.739 ~ 0.959	0.010*

* $P < 0.05$ 。

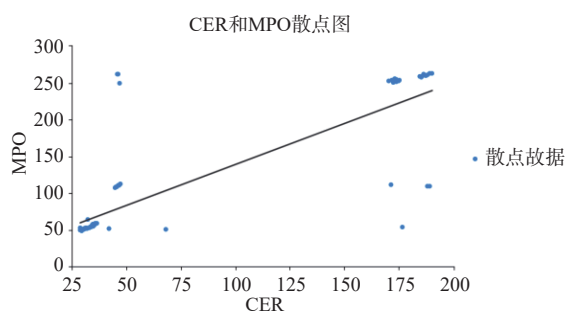


图1 MPO 与 CER 的相关性分析

Fig. 1 Correlation analysis between MPO and CER

血浆 CER 水平升高, 预示着氧化应激异常升高。在 ECMO 辅助治疗中, CER 可能通过参与氧化应激和炎症反应来影响血栓的形成。本研究揭示了 CER 与 MPO 之间的相关性, 暗示它们可能在共同的病理生理过程中扮演角色。深入研究这两者之间的相互作用机制, 将有助于更深入地理解血栓并发症的发生机理。

NETs 是中性粒细胞释放的网状结构, 与血栓的发生发展密切相关。先前的研究表明, NETs 可以通过多种机制促进血栓的形成, 例如提供血栓形成的支架、激活凝血系统等^[19]。中性粒细胞的其他指标, 中性粒细胞表面标志物(例如 CD11b、CD62L 等)以及中性粒细胞产生的 ROS 也可能与血栓并发症的发生相关。因此, 联合检测 NETs 相关标志物 and 中性粒细胞指标, 可能更准确地预测血栓并发症的发生。

尽管本研究取得了一定的成果, 但也存在若干局限性。首先, 研究的样本数量相对较少, 这可能会对结果的精确度和广泛适用性造成影响, 未来的研究需要扩大规模, 以验证笔者的发现; 其

次, 本研究仅限于血液中 NETs 相关标志物 and 中性粒细胞指标的检测, 并未对组织样本中这些指标的表达情况进行评估; 组织中的 NETs 和中性粒细胞可能对血栓形成的影响更为直接, 因此进一步的研究可以考虑检测组织中的相关指标; 此外, 本研究未将其他潜在危险因素, 例如患者的基础疾病和合并用药等, 对血栓并发症的影响纳入考量, 这些因素可能会干扰 NETs 和中性粒细胞指标与血栓并发症的相关性; 最后, 本研究未进一步对血栓事件的影像学特征(如血栓部位、发生时间及影像学表现)进行详细分层展示, 可能在一定程度上限制结果的临床解释深度, 但所有血栓事件均经标准影像学检查确认, 保证了诊断结果的可靠性。因此, 未来的研究需要综合考虑这些因素, 以更全面地评估血栓并发症的风险。

本研究仍存在一定局限性。由于样本量相对有限, 且病例来源于单中心, 研究结果的代表性及推广性可能受到一定影响, 后续仍需扩大样本量, 并结合多中心数据进一步验证结论的稳定性。另一方面, 目前关于 NETs 及中性粒细胞参与血栓形成的具体机制尚未完全明确, 其在炎症反应、凝血激活及血管内皮损伤中的作用仍需进一步深入研究, 以期对相关干预策略提供新的理论依据。此外, 本研究纳入的影响因素相对有限, 尚未全面评估患者基础疾病、合并用药及其他临床因素对血栓发生风险的影响。后续研究可结合更多临床指标建立更加完善的风险评估模型, 从而提高血栓并发症预测的准确性, 并为临床个体化治疗提供参考。

总之, 本研究初步揭示了 NETs 联合中性粒

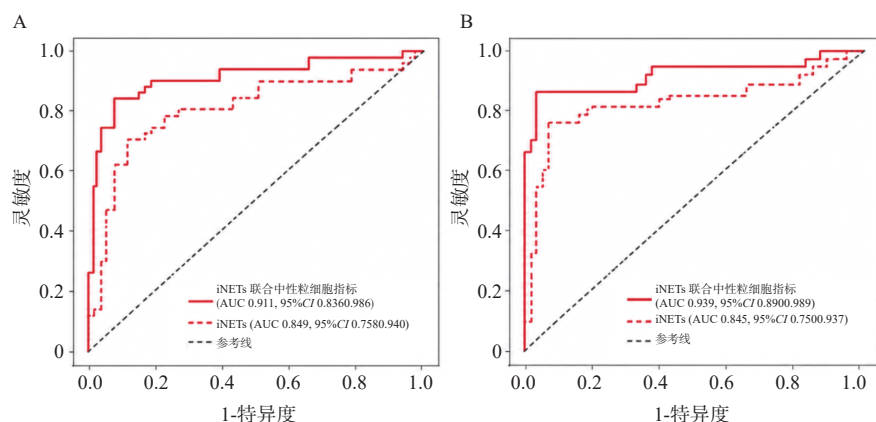


图2 ROC 曲线分析 CER、MPO 水平预测接受 ECMO 辅助治疗者血栓并发症及 MACE 事件

Fig. 2 ROC curve analysis of CER and MPO levels in predicting thrombotic complications and MACE events in patients receiving ECMO-assisted therapy

A: CER 及 MPO 预测血栓并发症的 ROC 曲线; B: CER 及 MPO 预测 MACE 事件的 ROC 曲线。

细胞指标在预测 ECMO 辅助下血栓并发症方面的价值,但仍需要进一步的研究来验证和完善笔者的发现。希望未来的研究能够在这些基础上,深入探究 NETs 联合中性粒细胞指标与血栓并发症的关系,为临床预防和治疗血栓并发症提供更有效的方法和策略,改善患者的预后。

[参考文献]

- [1] Nadkarni A S, Delany D R, Schramm J, et al. ECMO considerations in the pediatric cardiac population[J]. *Curr Pediatr Rep*, 2023, 11(3): 86–95.
- [2] Taccone F S, Nobile L, Annoni F. Thrombolysis for ECMO oxygenator thrombosis[J]. *Crit Care*, 2023, 27(1): 142.
- [3] Cohen W G, Rekhtman D, Iyengar A, et al. Extended support with the impella 5.5: Transplant, ECMO, and complications[J]. *ASAIO J*, 2023, 69(7): 642–648.
- [4] Thomas J, Kostousov V, Teruya J. Bleeding and thrombotic complications in the use of extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2018, 44(1): 20–29.
- [5] Baran C, Ozcinar E, Kayan A, et al. Vascular complications in patients with ECMO support after cardiac surgery[J]. *J Clin Med*, 2024, 13(17): 5055.
- [6] Liu Y, Yan P, Bin Y, et al. Neutrophil extracellular traps and complications of liver transplantation[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1054753.
- [7] Pertiwi K, van der Wal A, Pabittei D, et al. Neutrophil extracellular traps participate in all different types of thrombotic and haemorrhagic complications of coronary atherosclerosis[J]. *Thromb Haemost*, 2018, 118(6): 1078–1087.
- [8] Li J, Xuan R, Wu W, et al. Geldanamycin ameliorates multiple organ dysfunction and microthrombosis in septic mice by inhibiting the formation of the neutrophil extracellular network by activating heat shock factor 1 HSF1[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2023, 50(8): 698–707.
- [9] Jabrah D, Rossi R, Molina S, et al. White blood cell subtypes and neutrophil extracellular traps content as biomarkers for stroke etiology in acute ischemic stroke clots retrieved by mechanical thrombectomy[J]. *Thromb Res*, 2024, 234: 1–8.
- [10] Ducroux C, Di Meglio L, Loyau S, et al. Thrombus neutrophil extracellular traps content impair tPA-induced thrombolysis in acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2018, 49(3): 754–757.
- [11] Chen J, Liu T, He J, et al. Correspondence on ‘Critical role of neutrophil extracellular traps (NETs) in patients with Behcet's disease’ [J]. *Ann Rheum Dis*, 2023, 82(2): e48.
- [12] Demkow U. Molecular mechanisms of neutrophil extracellular trap (NETs) degradation[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5): 4896.
- [13] Zucoloto A Z, Jenne C N. Platelet–neutrophil interplay: Insights into neutrophil extracellular trap (NET)–driven coagulation in infection[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2019, 6: 85.
- [14] Rodrigues L C, Kabeya L M, Azzolini A E C S, et al. Galectin-1 modulation of neutrophil reactive oxygen species production depends on the cell activation state[J]. *Mol Immunol*, 2019, 116: 80–89.
- [15] Nadkarni A S, Delany D R, Schramm J, et al. ECMO considerations in the pediatric cardiac population[J]. *Curr Pediatr Rep*, 2023, 11(3): 86–95.
- [16] Lin W, Chen H, Chen X, et al. The roles of neutrophil-derived myeloperoxidase (MPO) in diseases: The new progress[J]. *Antioxidants*, 2024, 13(1): 132.
- [17] Perumal R, Konduru A, Rengasamy S. Serum ceruloplasmin-to-albumin ratio as a biochemical marker in pulmonary tuberculosis before and after treatment[J]. *Cureus*, 2024, 16(6): e62275.
- [18] Smyła-Gruca W, Szczurek-Wasilewicz W, Skrzypek M, et al. Ceruloplasmin and lipofuscin serum concentrations are associated with presence of hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Biomedicines*, 2024, 12(8): 1767.
- [19] Wang T, Yan W, Zhang M, et al. Effects of extracorporeal membrane oxygenation on the coagulation system[J]. *JoVE*, 2024(204): e66433.