

血管性血友病因子 rs216311 基因多态性与慢性心衰 并发静脉血栓的相关性研究*

宋金萍¹ 迪力努尔·吾买尔江¹ 王昌敏¹

[摘要] 目的:分析慢性心衰(CHF)患者血管性血友病因子(vWF)基因 rs216311 多态性与 CHF 并发静脉血栓的相关性。方法:选取 70 例 CHF 患者(心衰组)以及 24 例 CHF 并发下肢静脉血栓(并发组)的患者为疾病组,收集患者的一般临床资料,抽取外周血,检测 vWF 基因 rs216311 位点多态性及凝血因子活性;采用 SPSS 19.0 统计学软件,对计量资料进行组间 t 检验,计数资料进行 χ^2 检验,Logistic 回归分析 CHF 并发静脉血栓的影响因素。结果:和心衰组比较,并发组 rs216311 多态性位点的基因型和等位基因的分布存在显著差异($P < 0.05$),且 GG 型 vWF 活性显著高于 GA 型($P < 0.05$)。回归分析显示 vWF rs216311 基因型及 vWF 活性是 CHF 并发静脉血栓的独立影响因素。结论:vWF rs216311 基因型与 CHF 并发下肢静脉血栓显著相关。

[关键词] 慢性心力衰竭;血管性血友病因子;单核苷酸多态性;凝血功能;静脉血栓

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2021.08.015

[中图分类号] R394.3 **[文献标志码]** A

Study on correlation between vWF rs216311 gene polymorphism and chronic heart failure complicated with venous thrombosis

SONG Jinping Dilinuer · Wumaierjiang WANG Changmin

(Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, 830001, China)

Corresponding author: WANG Changmin, E-mail: wcm224@163.com

Abstract Objective: To analyze the causes of hypercoagulable state of chronic heart failure(CHF) by studying the relationship between vWF gene polymorphism and its activity, and explore the mechanism of thrombosis in CHF patients. **Methods:** A total of 70 patients with CHF and 24 patients with CHF complicated with lower extremity venous thrombosis were included in the disease group. General clinical data of the patient were collected. The polymorphism of the rs216311 locus of the vWF gene was detected. Using the SPSS 19.0 statistical software, one-way variance and t-test were performed on the measurement data, the chi-square test was performed on the count data, and spearman correlation analysis and logistic regression analysis were performed among multiple variables to analyze the risk factors of CHF complicated with venous thrombosis. **Results:** Compared with the normal control group and the heart failure group, the genotype and allele distribution of the rs216311 polymorphism in the heart failure complicated with thrombus group were significantly different ($P < 0.05$). The activity of vWF rs216311 GG genotype was higher than that of AG type, and the difference of heart failure and thrombosis group was statistically significant. Regression analysis showed that vWF rs216311 genotype and vWF activity were independent risk factors for CHF complicated with venous thrombosis. **Conclusion:** vWF rs216311 genotype is significantly associated with CHF complicated with lower extremity venous thrombosis.

Key words chronic heart failure; von willebrand factor; gene polymorphism; coagulation; venous thrombosis

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)患者是静脉血栓(VTE)形成的高危人群^[1]。在无抗凝治疗的住院心力衰竭患者(III级和IV级)中VTE的发病率约为15%,且随着年龄的增长、病史的延长及心功能级别的加重患病率逐渐增加^[2]。最近的研究发现,不仅血管性血友病因子(von willebrand factor, vWF)水平减少有明显的临床意义,

vWF 过表达则在心血管事件和动静脉血栓形成中具有重要意义。心衰患者血浆 vWF 明显高于健康对照组,并与心功能不全级别和血管内皮损伤程度正相关^[3]。大量研究表明 60% 的 vWF 水平变异是由遗传变异决定的。vWF 调节区、外显子区和内含子区的变异可影响 vWF 血浆表达水平,并与血小板和凝血因子 VIII 的亲合力密切相关。vWF 基因 28 外显子 rs216311 位点多态性影响血小板 GP I b α 位点的亲合力。vWF 基因多态性与血管性血友病、高血压、冠心病等多种疾病相关,但涉及 vWF 基因与心衰患者并发深静脉血栓相关性的研究国内外少见报道。本研究以正常人群和 CHF 患

*基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(No: 2017D01C140)

¹新疆维吾尔自治区人民医院临床检验中心(乌鲁木齐, 830001)

通信作者:王昌敏, E-mail: wcm224@163.com

者做对照,研究 CHF 并发 VTE 患者 vWF rs216311 基因型及等位基因的分布、血浆 vWF 的活性水平,分析其与 CHF 并发血栓的关系。

1 对象与方法

1.1 对象

选取 2017 年 6—2018 年 5 月在我院治疗的 70 例 CHF 患者为心衰组,其中男 37 例,女 33 例;年龄 40~80 岁,平均(71.39±10.65)岁。同期来我院治疗的 24 例 CHF 并发下肢肌间隙 VTE 患者为并发组,其中男 13 例,女性 11 例,平均(72.47±12.88)岁。患者均为首次诊断出下肢 VTE。

1.2 方法

收集研究对象静脉全血 2 mL(EDTA 抗凝),按全血基因组 DNA 提取试剂盒说明书提取基因组 DNA。DNA 质量和浓度通过荧光仪和琼脂糖凝胶电泳进行综合评价。vWF 基因 rs216311 上游引物 5'-CACCAGCGAGGTCTTGAAAT-3',下游引物 5'-GG CAAGGTCACAGAGGTAGC-3'。PCR 反应体系为 50 μ L,反应条件为:98 $^{\circ}$ C 变性 10 s,60 $^{\circ}$ C 退火 30 s,72 $^{\circ}$ C 延伸 30 s,循环 30 次。PCR 扩增产物在 1% 琼脂糖凝胶电泳上 150 mV,电泳 25 min,凝胶成像仪拍照。PCR 产物使用 ABI3730xl 测序。使用 BioEdit 和 DNAMAN 软件分析实验结果,获得分型数据。

按临床资料的相关描述,记录所有研究对象的姓名、年龄、性别、疾病史。收集所有患者外周血血小板计数(PLT),凝血功能[纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(D-DI)、凝血因子 VIII(FVIII)、血管性血友病因子(vWF)],尿酸(UA),血糖(GLU),血清总胆固醇(CHOL),血清总甘油三酯(TG),高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),肌钙蛋白 T(cTNT),B 型尿钠肽(BNP),超敏 C 反应蛋白(S-CRP),血沉(ESR)等相关指标的检测结果以及心功能评级 NYHA、颈部和下肢动脉及静脉多普勒彩超结果。

1.3 统计学方法

所有数据均采用统计学软件 SPSS 19.0 进行处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。正态分布计量资料组间均数比较采用单因素方差分析。vWF 基因 rs216311 位点的基因型分布需符合 Hardy-Weinberg 定律,组间的基因型及等位基因频率的比较采用 χ^2 检验。多变量间的相关性分析采用 Spearman 相关分析。CHF 并发 VTE 的相关因素用 Logistic 回归分析。双侧检验 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 心衰组和并发组临床特点及相关指标比较

心衰组和并发组患者均以心功能 III、IV 级占多数,且 IV 级患者多于 III 级,2 组比较心功能级别构成差异无统计学意义($P > 0.05$)。病因构成

中 2 组冠心病患者均占多数,其次为高血压、扩心病和先心病,2 组病因构成比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 vWF 基因多态性位点基因型和等位基因的分布情况

vWF 基因 rs216311($P > 0.05$)多态性位点基因型的分布符合 Hardy-Weinberg 定律。vWF 基因 rs216311 多态性位点检出 GA 和 GG 2 个基因型,未发现 AA 型,其中 GG 基因型占多数。与心衰组相比,并发组 rs216311 位点的基因型和等位基因的分布频率差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 vWF 基因多态性位点基因型和等位基因凝血指标差异比较

2 组 GG 基因型凝血因子 VIII、vWF 活性及 PLT 数量高于 GA 型。心衰组 PLT 数量在不同基因型中的差异有统计学意义($P < 0.05$)。并发组 GG 基因型 vWF 活性及 PLT 数量显著高于 AG 型($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 CHF 并发 VTE 的多因素回归分析

将 rs216311 基因型、vWF 活性、D-DI 浓度、下肢动脉硬化相关因素做为独立变量,以 CHF 并发 VTE 为因变量做回归分析,结果见表 4。vWF rs216311 基因型和 vWF 活性是 CHF 并发 VTE 的独立影响因素。其中 vWF rs216311 基因型与 CHF 并发 VTE 关联最强($OR = 0.063, P = 0.017$)。

3 讨论

CHF 是一种新兴的流行病,影响着全球 2600 万人。在我国随着人口老龄化,其发病率呈上升趋势。2012 年调查数据显示我国 CHF 发病率约为 1%,有近 400 万患者^[4-5]。CHF 病死率也较高,5 年生存率与肿瘤接近,而并发血栓则导致了更高的死亡率^[6]。CHF 的发病率与年龄密切相关。本组 CHF 及 CHF 并发 VTE 患者的年龄分布分析发现 60~80 岁患者占大多数,80 岁以上患者所占比例高于 60 岁以下患者,且最小发病年龄为 40 岁。这与王宙和戴文龙分别对我国的 CHF 患者流行病学和临床特点的研究相近^[4,7]。

vWF 是主要由内皮细胞合成分泌,生理状态下参与止血的主要糖蛋白之一^[8]。在病理状态下,vWF 不但参与高凝状态的形成,同时各类病理因素对于血管内皮的复杂影响也最终反映在血浆中 vWF 的水平变化上,所以 vWF 水平与病情发展趋势密切相关^[9-10]。最近的研究发现,vWF 过表达在心血管事件和动静脉血栓形成中具有重要意义^[11-12]。我们的研究也进一步证实了 CHF 并发静脉血栓的患者 vWF 活性显著高于未发生血栓的 CHF 患者。

表 1 2 组的临床特点比较

例(%), $\bar{x}\pm s$

临床指标	心衰组(70 例)	并发组(24 例)	t/χ^2	P
年龄/岁	71.39±10.65	72.47±12.88	-1.023	0.322
男:女/例	37:33	13:11	0.409	0.590
年龄/岁			2.380	0.281
<60	11(15.71)	1(4.17)		
60~79	47(67.14)	17(70.83)		
≥80	12(17.15)	6(25.00)		
心功能级别			3.207	0.146
II 级	2(2.86)	2(8.33)		
III 级	26(37.14)	4(16.67)		
IV 级	42(60.00)	18(75.00)		
病因构成				
冠心病	54(77.14)	23(95.83)	2.491	0.114
高血压	38(54.29)	13(54.17)	0.212	0.646
扩心病	7(10.00)	1(4.17)	0.360	0.548
先心病	1(1.42)	0	0.264	0.607
伴随性疾病				
房颤、心律失常	24(34.29)	6(25.00)	0.06	0.807
心绞痛	9(12.86)	4(16.67)	0.925	0.386
陈旧性心肌梗死	13(18.57)	2(8.33)	0.036	0.85
心肌缺血	18(25.71)	3(12.5)	0.714	0.468
下肢动脉硬化	43(61.43)	18(75.00) ¹⁾	10.939	0.001
PLT/($\times 10^{12} \cdot L^{-1}$)	197.49±55.48	226.83±62.94	-1.903	0.061
S-CRP/($mg \cdot L^{-1}$)	6.69±5.10	6.65±5.18	-0.008	0.994
CHOL/($mmol \cdot L^{-1}$)	3.24±0.82	3.33±1.04	-0.707	0.468
TG/($mmol \cdot L^{-1}$)	1.06±0.44	1.04±0.25	-0.943	0.393
HDL-C/($mmol \cdot L^{-1}$)	0.85±0.22	0.92±0.36	-0.987	0.334
LDL-C/($mmol \cdot L^{-1}$)	1.94±0.66	1.97±0.82	-0.438	0.665
GLU/($mmol \cdot L^{-1}$)	6.60±2.94	6.91±2.56	-0.784	0.568
UA/($\mu mol \cdot L^{-1}$)	434.92±147.86	402.55±134.20	0.021	0.901
CK/($U \cdot L^{-1}$)	79.83±44.67	84.75±22.09	-0.29	0.778
cTNT/($ng \cdot mL^{-1}$)	0.062±0.044	0.057±0.042	-1.708	0.110
BNP/($ng \cdot mL^{-1}$)	1114.89±889.76	1251.83±833.778	0.309	0.762
ESR/($MM \cdot H^{-1}$)	13.91±5.98	15.33±6.54	-0.880	0.425
FIB/($g \cdot L^{-1}$)	3.70±1.06	3.81±0.97	-1.1	0.291
D-DI/($\mu g \cdot L^{-1}$)	1.19±1.10	2.39±2.02 ¹⁾	-2.393	0.027
FVIII/%	248.32±105.44	262.61±65.09	-0.686	0.496
vWF/%	235.84±49.44	291.12±89.83 ²⁾	-3.182	0.002

与心衰组比较,¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.01$ 。

表 2 vWF 基因 rs216311 多态性位点基因型的分布

例(%)

基因型	等位基因	心衰组(70 例)	并发组(24 例)	χ^2	P
基因型	GG	68(97.14)	20(83.33) ¹⁾	7.865	0.013
	GA	2(2.86)	4(16.67)		
	AA	0	0		
等位基因	G	138(98.57)	44(91.67) ¹⁾	7.674	0.014
	A	2(1.43)	4(8.33)		

与心衰组比较,¹⁾ $P<0.05$ 。

表 3 不同基因型的凝血因子 VIII、vWF 活性及 PLT 数量比较

组别	基因型	FVIII 活性/%		vWF 活性/%		PLT/($\times 10^{12} \cdot L^{-1}$)	
		$\bar{x}\pm s$	t/P	$\bar{x}\pm s$	t/P	$\bar{x}\pm s$	t/P
心衰组	GG	235.15±95.66	1.91/0.28	213.38±88.09	1.43/0.31	201.32±49.87 ²⁾	5.36/0.005
	GA	147.00±65.05		181.50±27.58		157.00±8.49	
并发组	GG	291.55±59.09	0.62/0.58	310.29±81.50 ¹⁾	2.48/0.025	227.42±36.99 ²⁾	4.57/0.001
	GA	266.25±52.49		201.75±29.94		158.28±10.81	

与同组 GA 型比较,¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.01$ 。

表 4 CHF 并发 VTE 相关因素的回归分析

相关因素	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
vWF 活性/%	0.015	0.006	6.378	1.016	1.003~1.028	0.012
vWF rs216311 多态性	-2.772	1.159	5.723	0.063	0.006~0.606	0.017
D-DI/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	0.394	0.269	2.144	1.483	0.875~2.512	0.143
下肢动脉硬化/%	-1.612	1.124	2.057	0.199	0.022~1.806	0.152

vWF 基因 28 外显子 rs216311 位点多态性 (A1381T)A/G 错义突变可引起氨基酸的多态性。研究表明,由 vWF 外显子中单核苷酸多态性引起的血浆 vWF 水平升高与静脉血栓形成风险增加有关^[13]。为了进一步了解 vWF rs216311 位点多态性在 CHF 并发 VTE 中的作用,分析 vWF rs216311 多态性位点基因型和等位基因的分布,并对 vWF 基因 rs216311 多态性位点不同基因型 vWF 活性的差异进行比较。所有患者中该位点检出 GA 和 GG 2 个基因型,其中 GG 基因型占多数,未发现 AA 型。相比于 CHF 患者,CHF 并发 VTE 患者 rs216311 位点的基因型和等位基因的分布频率差异有统计学意义($P < 0.05$),GA 基因型的分布频率明显高于心衰组。2 组 vWF rs216311 位点不同基因型 vWF 活性分析发现,GG 基因型 vWF 活性高于 GA 型($P < 0.05$)。袁忠海等在 rs216311 多态性与冠心病的相关性研究中也发现冠心病患者血浆 vWF 水平随 vWF 基因 rs216311 多态性不同而有明显的不同^[14]。但他们的研究显示 GA 基因型 vWF 活性显著高于 GG 型,这与笔者的研究结果不一致。

vWF rs216311 位点突变主要影响 vWF 与血小板 GPIb α 位点的亲和力,进而影响 PLT 在血栓形成中的作用。vWF/GPIb α 相互作用在静脉血管损伤中的研究发现,vWF^{-/-}大鼠中,血小板黏附和血栓形成受损,不发生静脉阻塞^[15]。这一结果进一步提示抑制 vWF 和 GPIb α 的结合,会抑制 PLT 的黏附,无法修复损伤的静脉。与正常人群相比,心衰组和合并组 PLT 数量明显降低,这提示 CHF 患者在高凝状态形成中血液循环中 PLT 消耗明显,这也与血管内皮的损伤和 vWF 活性的升高有关。

本研究还分析了 CHF vWF rs216311 不同基因型患者外周血中 PLT 数量是否存在差异。数据分析发现心衰组和合并组 PLT 数量差异无统计学意义($P > 0.05$),但是该位点 GG 基因型 PLT 数量高于 GA 型($P < 0.05$)。影响外周血 PLT 数量的因素较多,CHF 患者的血小板结构很不稳定,会出现血小板聚集能力增加和血小板活性异常,造成血小板的平均寿命大大减少。而抗凝剂的使用也会诱导体内产生 PLT 抗体,而导致循环 PLT 数量的减少。同时动脉斑块的形成也会造成 PLT 的消耗。此外除了 GPIb α 受体,还有其他血小板受体

参与血小板的黏附聚集,以及血栓形成,也会影响 PLT 的数量。因此 CHF 静脉血栓形成中 vWF rs216311 多态性影响 PLT 数量的差异,有待于进一步深入研究。

同时 vWF 作为血浆凝血因子 VIII 的载体,通过形成 vWF-FVIII 非共价复合物以避免 FVIII 被活性蛋白 C 降解,并将 FVIII 定位到血小板上,促进凝块形成。从数据来看,2 组 FVIII 活性明显升高,但 2 组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。2 组间 FVIII 活性无显著差异可能与 FVIII 的灭活系统以及血栓形成的部位、面积及其他基础性疾病有关。

不同单核苷酸多态性 (SNP) 基因型的人群 vWF 表达水平也不同,对疾病的易感性也不同^[16-17]。本课题中回归分析发现 vWF 活性与 vWF rs216311 基因型是 CHF 并发 VTE 的独立影响因素。vWF rs216311 基因型与 CHF 并发 VTE 较强的关联 ($OR = 0.004, P = 0.003$),提示 vWF rs216311 GG 基因型可能是 CHF 并发 VTE 的危险因素,而 G 等位基因可能是易感基因。但是本研究由于样本数有限,vWF rs216311 基因型与血浆因子 VIII 活性和 PLT 数量的变化及在 CHF 患者 VTE 发生中的作用还需要进一步探讨。

参考文献

- [1] 田文. 慢性心力衰竭与血栓栓塞性疾病[J]. 临床内科杂志,2017,34(9):587-590.
- [2] 刘纪强,朱江波,李娟,等. 慢性心力衰竭患者深静脉血栓形成患病率的临床观察[J]. 中国误诊学杂志,2012,12(16):4168-4169.
- [3] 常淑平,俎小华,谢泞鲜. 心力衰竭病人 vWF、VPO1、NT-proBNP 水平与心力衰竭严重程度的相关性分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(18):2873-2875.
- [4] 王宙,周琳,刘洋,等. 慢性心力衰竭的流行病学研究现状及其防治研究进展[J]. 中国循证心血管医学杂志,2019,11(8):1022-1024.
- [5] 杨毅宁,马依彤,刘芬,等. 新疆汉、维吾尔、哈萨克族慢性心力衰竭流行病学调查及其患病率研究[J]. 中华心血管病杂志,2010,(05):460-464.
- [6] 王丽丽,张院,余伦伦. 不同左心室射血分数心力衰竭患者 NT-proBNP 水平和 5 年生存率分析[J]. 海南医学,2019,30(12):1513-1515.
- [7] 戴文龙,周芸,郑虹,等. 老年慢性心力衰竭患者临床特点[J]. 中国心血管病研究,2016,14(3):258-261.

在婴幼儿 ABO 血型鉴定时尤显重要。胚胎 5~6 周时,即可在红细胞表面检出 ABO 血型抗原^[7],但是新生儿红细胞所带的抗原数目只有成人的 25%~50%^[8],因此婴幼儿血型抗原发育不完全可能会造成 ABO 血型鉴定时抗原表达减弱的现象,类似于亚型的血清学反应格局,此时容易被认定为是由于抗原发育未完全而造成,导致漏检亚型。我实验室前期研究也表明^[9],18 个月以内的婴幼儿 ABO 血型都可能存在血清学鉴定正反定型不一致性的情况,这无疑会干扰工作人员对婴幼儿 ABO 亚型的判断和检出。所以,在进行婴幼儿 ABO 血型鉴定时,对抗原表达减弱的现象要特别关注,必要时采用分子生物学方法进行鉴定,以区别亚型和抗原未发育完全所致的抗原减弱。准确的 ABO 血型鉴定是患儿临床输血安全的依据和保障,本研究中患儿为 CisAB 型,但血清中检出抗-B 抗体,故该患儿如需输血可选择输注 A 型或 O 型洗涤红细胞和 AB 型血浆。

史丽莉等^[10]报道,成人 ABO 亚型人群中,其血型基因编码相应的糖基转移酶活性减弱或无活性。儿童血型抗原存在逐渐发育成熟的特点,这是否也与糖基转移酶的成熟度具有相关性,我实验室将对此进行进一步关注。

参考文献

[1] 向东. ABO 亚型的检测[J]. 中国输血杂志,2010,23(8):577-580.

[2] Helmut Schenkel-Brunner. ABO (H) System [M]. Springer Vienna,2000:145-147.
 [3] GEOFF D. Human Blood Groups[M]. Second Edition,UK,Blackwell Science Ltd a Blackwell Publishing Company ,2002;39-42.
 [4] Chun S,Choi S,Yu H,Cho D,et al. Cis-AB,the Blood Group of Many Faces,Is a Conundrum to the Novice Eye[J]. Ann Lab Med,2019,39(2):115-120.
 [5] 王晓华,马玲,王恩波,等. CisAB01 血型的血清学及基因型分析——附 2 例报告[J]. 临床血液学杂志,2017,30(2):161-163.
 [6] 井忠翠,孙波,孟子凡,等. 血型基因检测在 ABO 和 RhD 血型鉴定困难患者输血中的应用价值[J]. 精准医学杂志,2019,34(4):337-340.
 [7] Klein HG,Anstee DJ. ABO, H, LE, P1PK, GLOB, I, and FORS Blood Group Systems [M]//Mollison's blood transfusion in clinical medicine. 12th ed. Oxford:Wiley-Blackwell,2014:118-166.
 [8] Cooling L. Polylactosamines, there's more than meets the "Ii": a review of the I system[J]. Immunohematology,2010,26:133-155.
 [9] 陈圆,杨云乐,冯丽,等. 18 月龄内婴幼儿 ABO 血型 IgM 抗体发育分析[J]. 临床检验杂志,2020,38(10):793-794.
 [10] 史丽莉,刘衍春,陈妍,等. A 血型亚型与糖基转移酶活性关系的初步研究[J]. 临床血液学杂志,2016,29(2):89-92.

(收稿日期:2021-02-03)

(上接第 589 页)

[8] Denis CV, Lenting PJ. von Willebrand factor: at the crossroads of bleeding and thrombosis[J]. Int J Hematol,2012,95(4):353-361.
 [9] Fan M, Wang X, Peng X, et al. Prognostic value of plasma von Willebrand factor levels in major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Cardiovasc Disord,2020,20(1):72.
 [10] Jin H, Chen Y, Wang B, et al. Association between brain-derived neurotrophic factor and von Willebrand factor levels in patients with stable coronary artery disease[J]. BMC Cardiovasc Disord,2018,18(1):23.
 [11] Rajpal S, Ahluwalia J, Kumar N, et al. Elevated Von Willebrand Factor Antigen Levels are an Independent Risk Factor for Venous Thromboembolism: First Report from North India[J]. Indian J Hematol Blood Transfus,2019,35(3):489-495.
 [12] 李德奎,朱名安,程多智. 冠心病患者发病 48 h 内 Hcy,vWF 和组织因子促凝活性的变化及其与冠心病发病的关系[J]. 心血管康复医学杂志,2018,27(6):

620-624.
 [13] 王璐,葛卫红,徐航. 基因多态性与静脉血栓相关性的研究进展[J]. 中国医药导报,2018,15(9):31-35.
 [14] Garcia J, Flood VH, Haberichter SL, et al. A rat model of severe VWD by elimination of the VWF gene using CRISPR/Cas9[J]. Res Pract Thromb Haemost, 2020,4(1):64-71.
 [15] Swystun LL, Lillcrap D. Genetic regulation of plasma von Willebrand factor levels in health and disease[J]. J Thromb Haemost,2018,16(12):2375-2390.
 [16] 王燕,金虎,黄时伟,等. 血管性血友病因子基因多态性与冠状动脉粥样硬化性心脏病的相关研究[J]. 中华医学遗传学杂志,2016,33(2):235-239.
 [17] van Loon JE, Kavousi M, Leebeek FW, et al. von Willebrand factor plasma levels, genetic variations and coronary heart disease in an older population[J]. J Thromb Haemost,2012,10(7):1262-1269.

(收稿日期:2020-08-12)