[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.11.023
http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.11.023

· 继续教育园地 ·

外周血细胞与静脉血栓栓塞症关系的研究进展

赵琳　陈婷　黄安斌

[摘要]　静脉血栓栓塞症(VTE)包括深静脉血栓形成(DVT)和肺栓塞(PE),其发病率和死亡率对全球疾病负担有很大影响。在过去的 10 年里,随着动物模型的改进,静脉血栓的研究领域取得了较大的突破,揭示了 VTE 为免疫和炎症相关过程,而不仅只是凝血因子依赖性的血栓形成过程。免疫细胞、细胞因子等在 VTE 的形成和消退过程中起重要作用。本综述主要总结目前有关参与 VTE 形成和消退的炎症细胞的知识及有望成为预防和治疗 VTE 的靶点。对炎症和 VTE 机制的深入研究可能有助于发展免疫调节治疗作为新的治疗策略。

[关键词]　免疫细胞;　静脉血栓栓塞
[中图分类号]　R654.4　　[文献标识码]　A

静脉血栓栓塞症(VTE)包括深静脉血栓形成(DVT)和肺栓塞(PE)。VTE 可引起复发性静脉血栓栓塞症、慢性血栓栓塞性肺动脉高压等多种并发症。在心血管死因中,VTE 仅次于冠心病和缺血性卒中[1]。尽管在 VTE 的早期诊断、治疗和预防方面取得了新的进展,VTE 的患病率和死亡率在过去 30 年里并未大幅下降,且只有不到一半的临床高危人群接受了适当的预防措施[2-6]。尽管 Virchow 三联症促进了我们对 VTE 的理解,但与机制已被深入研究的动脉血栓形成不同,VTE 在很大程度上仍处于未知状态。研究发现,全身或局部炎症反应可使血栓发生风险增加 2 ~ 20 倍,是 VTE 的独立危险因素[7]。血栓的形成和消退都被证明伴随着一系列炎症级联反应,炎症会导致血栓形成,而血栓又会放大炎症反应,二者之间错综复杂的关系是由免疫细胞、细胞因子等介导的。本文总结目前有关参与 VTE 形成和消退的炎症细胞的知识及有望成为预防和治疗 VTE 的靶点,旨在进一步探讨炎症与 VTE 二者间的复杂关系。

一、中性粒细胞

多项研究证实中性粒细胞通过释放中性粒细胞胞外陷阱(NETs)导致病理性 VTE 形成[8]。静脉血栓性疾病中循环的 NETs 成分与 VTE 严重程度有关。NETs 能捕获血小板,促进血小板活化、聚集和血栓形成,进而促进 VTE 形成[9]。NETs 通过促进凝血酶形成[10]和启动凝血级联内源性及外源性途径,导致血栓形成[11]。除激活凝血级联外,NETs 还含有丝氨酸蛋白酶(中性粒细胞弹性蛋白酶和组织蛋白酶 G),可导致组织因子途径抑制物蛋白水解失活,并促进凝血酶和纤维蛋白凝块产生[12]。

VTE 形成中 NETs 释放的机制已被证实,但触发的机制仍未被充分研究。通常,细菌、病毒、血小板和细胞因子可以诱导 NETs 形成,体外实验表明干扰素-γ 也可诱导 NETs 形成[13]。中性粒细胞协同 P-选择素糖蛋白配体-1 和趋化因子受体 CXCR2 信号转导促进 VTE 中性粒细胞募集和 NETs 形成[14]。溶血磷脂酸是活化血小板释放的一种生物活性磷脂,被证实可以诱导中性粒细胞迅速释放 NETs,通过靶向溶血磷脂酸-NETs 信号通路可能为 VTE 的防治提供新视角[15]。有研究结果提示,CD39 单倍体功能不全增加 NETs 形成从而促进 VTE 形成,CD39 是一种存在于白细胞和内皮细胞表面的血管外蛋白水解酶,可以水解 ATP/ADP[16]。新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎)患者发生弥散性血管内凝血和 VTE 的风险增加,中性粒细胞过度活跃的标志物如钙保护素、游离 DNA 与 D-二聚体关系密切,新冠肺炎患者中性粒细胞激活和 NET 形成与血栓并发症风险相关[17]。此外,中性粒细胞和 NETs 与多种系统性免疫疾病有关,其中许多伴随血栓形成高风险,如抗磷脂综合征、自身免疫性小血管炎等[18-19]。VTE 患者血栓组织中存在 NETs,这与人类血栓成熟有关[20],NETs 已被用于反映 DVT 的生物标志物[21]。

二、淋巴细胞

既往研究证实静脉血栓中淋巴细胞的存在,下肢 DVT 患者 $CD4^+$ T 细胞和 $CD8^+$ T 细胞数量显著增加,静脉血栓形成会抑制外周 T 细胞功能[22-23]。T 细胞在体内可调节炎症反应和血管重塑,但其在静脉血栓消退中的作用仍不确定。静脉血栓形成导致大量趋化因子表达增加,从而导致效应记忆 T 细胞重新聚集到血管壁,效应记忆 T 细胞募集导致静脉血栓溶解,进一步研究记忆 T 细胞激活机制及其下游效应可能为 VTE 溶解提供靶点[24]。关于中性粒细胞/淋巴细胞比率(NLR)在 VTE 中的临床价值已有较多研究,NLR 对 VTE 有较好的诊断价值和预测能力[25-26]。研究发现 NLR 与 VTE 患者的死亡率增加有关,在急性 DVT 中,NLR 是患者死亡的独立危险因素,NLR 升高已被证实与 DVT 及 PE 的不良预后相关[27]。NLR 升高可能会增加新冠肺炎患者发生 VTE 的风险,接受大剂量糖皮质激素冲击治疗新冠肺炎患者 NLR 水平增加了 2.5 倍,且这种增加与 D-二聚体显著相关,大剂量糖皮质激素治疗发挥了迅速的抗炎作

作者单位:430022 武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院风湿科
通讯作者:黄安斌,E-mail:huang-anbin@163.com
注:第一作者现在昆明医科大学附属曲靖医院风湿科工作

用,但也升高了 NLR 和 D-二聚体水平,增加了 VTE 的风险[28]。

三、单核细胞

临床数据表明,单核细胞增多与 DVT 有关,避免单核细胞粘附和激活可能会预防血栓形成[29]。动物模型证实单核细胞在血栓形成中起主要作用,中性粒细胞和单核细胞的耗竭可阻止 DVT 的发生[30-31]。在 DVT 形成期间,单核细胞被单核细胞趋化蛋白(MCP)-1 招募到血栓中,MCP-1/CC 类趋化因子受体-2 轴在血栓溶解中发挥重要作用[32]。目前为止,只有间接的证据表明单核细胞对 DVT 的溶解至关重要,CC 类趋化因子受体-2/趋化因子-2 信号受损会阻碍血栓的分解,因为它会损害单核细胞的募集,而干扰素 γ 缺乏会加速血栓的分解,因为它会让单核细胞分泌更多的基质金属蛋白酶[33]。

四、巨噬细胞

血栓溶解过程高度依赖于另一种免疫细胞——单核巨噬细胞。对人和动物静脉血栓组织检测发现,血栓活化和再通主要发生在巨噬细胞趋化和明显聚集的区域[34]。研究发现炎症反应发生在血栓溶解的早期,由中性粒细胞和巨噬细胞共同控制,是 VTE 溶解的关键[35]。巨噬细胞参与胶原翻转,而后者与 VTE 消退相关炎性血管重塑密切相关[36]。根据组织环境的不同,巨噬细胞可以处于动态的促炎(M1)或抗炎(M2)极化状态。M1 型巨噬细胞释放促炎细胞因子与组织损伤有关,M2 型释放抗炎细胞因子与组织修复伴随。髓细胞内内源性 p53 调节 VTE 巨噬细胞极化和纤维化,其丢失导致巨噬细胞远离 M2 样表型,增强向 M1 样表型的极化,加速 VTE 形成[37]。DVT 患者巨噬细胞活化和炎症产生 IL-6 和肿瘤坏死因子(TNF)-α,上调粘附分子的表达,这是 DVT 形成的前驱物[38]。

五、血小板

血小板通过其促炎功能将其置于深静脉血栓形成发病的中心。在 DVT 形成过程中,血小板受体 GPⅠb 介导与血管性血友病因子(vWF)的相互作用,而缺乏外部血小板 GPⅠb 结构域的小鼠表现出明显的血小板募集减少和 DVT 形成减少[39]。最近的研究表明,血小板的募集还依赖于其表达的血小板 C 型凝集素样受体 2,其在调节 DVT 的发展中起重要作用[40]。对下腔静脉狭窄小鼠 DVT 模型的研究证实,血小板 C 型凝集素样受体-2 完全性缺失或缺乏可抑制血小板向炎症内皮的募集,并消除 DVT 的形成[40]。白细胞在 VTE 的发病机制中起关键作用,在 DVT 的背景下,血小板是介导白细胞募集和促进白细胞激活的基础。血小板受体 GPⅠb 似乎在介导血小板-白细胞相互作用中起主要作用,缺乏 GPⅠb 结构域的小鼠不仅表现出血小板募集的显著减少,而且在 DVT 的早期阶段也表现出白细胞募集的显著减少。血小板耗竭或取消 GPⅠb-vWF 相互作用可显著抑制白细胞募集和 DVT 形成[39]。此外,血小板受体 GPⅠb 已被证实可与白细胞整合素 Mac-1 相互作用,这种关系似乎与白细胞募集到血栓形成部位有关[41]。最近有学者研发了一种专门抑制 Mac-1 与 GPⅠb 的结合小分子抗体,这种抗体已被证明在小鼠动脉血栓形成模型中提供保护作用,而不妨碍止血[42]。因此,这种抗体可能有望预防 DVT。CD39 位于内皮细胞和白细胞表面,通过耗竭 ADP 进而抑制血小板聚集。CD39 也能抑制 VTE 形成中血小板和白细胞的相互作用[43]。血小板中含有高迁移率族蛋白 B_1,被输出到血小板膜上,并在血小板活化后释放,Stark 等[44]的研究证实血小板通过释放高迁移率族蛋白 B_1 进而增强单核细胞的招募,促进 DVT 形成,表明血小板衍生的高迁移率族蛋白 B_1 是 DVT 形成的关键介质。溶血磷脂酸是活化血小板释放的一种生物活性磷脂。急性肺栓塞患者溶血磷脂酸升高,溶血磷脂酸诱导的 NETs 激活血小板释放溶血磷脂酸,从而维持启动溶血磷脂酸/NETs/血小板正反馈机制,提示通过靶向溶血磷脂酸-Nets 信号通路对于 VTE 的防治可能是一种新的方法[14]。血小板-vWF 的相互作用已被认为是启动和促进 VTE 的关键。在以人群为基础的病例对照研究中亦发现,高 vWF 水平和高血小板计数或平均血小板体积(MPV)升高是导致 VTE 风险增加的原因[45]。因此,有必要进一步研究 vWF 与血小板数量的相互作用机制,探索 VTE 防治的潜在靶点。MPV 是 VTE 中研究最广泛的血小板相关生物标志物之一。与 MPV 升高与心血管疾病的发生呈正相关相反,急性 VTE 与 MPV 降低有关[46]。在活动性恶性肿瘤患者中,MPV 降低和血小板反应性降低尤其与 VTE 的高风险及较差的预后有关[47]。此外,有研究发现血小板在自身免疫性疾病如类风湿关节炎、银屑病及新冠病毒感染等感染性疾病中过度活化并诱导血管壁炎症,从而引起 VTE[48-49]。总之,随着血小板的止血功能和免疫功能之间的相互作用被揭示,关于血小板参与 VTE 形成的机制将会有越来越多的见解。

六、肥大细胞

肥大细胞是髓系免疫细胞,广泛分布于呼吸道和胃肠道血管壁表面。多项研究发现肥大细胞在 VTE 形成部位聚集,这隐含地支持肥大细胞参与 DVT[50-51]。Modena 等[52]采用小鼠 DVT 模型证明了肥大细胞缺陷小鼠对 DVT 具有完全保护作用,而将体外分化的肥大细胞过继转移至肥大细胞缺陷小鼠体内可以恢复血栓形成。肥大细胞激活和脱颗粒是导致 VTE 局部炎症反应的关键,其可能通过释放包括组胺、细胞因子和蛋白酶等颗粒成分,引起内皮细胞活化、血小板粘附和白细胞募集,从而在 VTE 形成中发挥作用[53]。因此,通过抑制肥大细胞活化和脱颗粒,以及进一步鉴定和靶向肥大细胞颗粒成分,可减少血栓形成,这可能代表着一种对抗 DVT 的新方法,但这种方法在患者中的确切益处和优势仍有待验证。

七、小结与展望

与其他心血管疾病类似,炎症可能是导致慢性 VTE 形成的重要机制。本研究综述了血细胞在 VTE 形成和(或)消退中作用的证据,提示炎症在 VTE 中起双刃剑的作用,VTE 引起的炎症导致血栓恢复受损,增加了 VTE 相关并发症的风险,而 VTE 正确消退又必须依赖某些炎症因素。目前的抗凝治疗不具备选择性抑制炎症细胞和途径的能力,因此以参与炎症与凝血的共同信号通路为治疗靶点,从而采取更有效的治疗或预防血栓性炎症的策略,是今后研究的重点。

参 考 文 献

[1] Grant JD, Stevens SM, Woller SC, et al. Diagnosis and management of upper extremity deep-vein thrombosis in adults[J]. Thromb Haemost, 2012, 108(6): 1097-1108.
[2] Heit JA, Ashrani AA, Crusan DJ, et al. Reasons for the persistent incidence of venous thromboembolism[J]. Thromb Haemost, 2017, 117(2): 390-400.
[3] 朱丽, 左秀萍, 张美霞, 等. 危重深静脉血栓患者的临床特征和危险因素分析[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(3): 237-241.
[4] 胡安祥, 朱正秋. 阿司匹林对肺癌放化疗患者静脉血栓栓塞症的防治效果[J]. 中国医药, 2020, 15(10): 1531-1534.
[5] 汪星霖, 蒙星烨, 张晓辉. 血液系统恶性肿瘤中的静脉血栓栓塞症防治进展[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(1): 12-15.
[6] 王丹丹, 张晓岚. 溃疡性结肠炎并发颅内静脉血栓形成的诊断与治疗[J]. 中华炎性肠病杂志, 2021, 5(1): 84-87.
[7] Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms[J]. Blood, 2019, 133(9): 906-918.
[8] Hisada Y, Grover SP, Maqsood A, et al. Neutrophils and neutrophil extracellular traps enhance venous thrombosis in mice bearing human pancreatic tumors[J]. Haematologica, 2020, 105(1): 218-225.
[9] Weitz JI, Fredenburjh JC. 2017 Scientific Sessions Sol Sherry Distinguished Lecture in Thrombosis Factor XI as a Target for New Anticoagulants [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2018, 38(2): 304-310.
[10] Stakos DA, Kambas K, Konstantinidis T, et al. Expression of functional tissue factor by neutrophil extracellular traps in culprit artery of acute myocardial infarction[J]. Eur Heart J, 2015, 36(22): 1405-1414.
[11] Wang Y, Luo L, Braun OO, et al. Neutrophil extracellular trap-microparticle complexes enhance thrombin generation via the intrinsic pathway of coagulation in mice[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 4020.
[12] Safdar H, Cheung KL, Vos HL, et al. Modulation of Mouse Coagulation Gene Transcription following Acute In Vivo Delivery of Synthetic Small Interfering RNAs Targeting HNF4 alpha and C/EBP alpha[J]. PLoS One, 2012, 7(6): e38104.
[13] Bertin FR, Rys RN, Mathieu C, et al. Natural killer cells induce neutrophil extracellular trap formation in venous thrombosis [J]. J Thromb Haemost, 2019, 17(2): 403-414.
[14] Yago T, Liu Z, Ahamed J, et al. Cooperative PSGL-1 and CXCR2 signaling in neutrophils promotes deep vein thrombosis in mice[J]. Blood, 2018, 132(13): 1426-1437.
[15] Li T, Peng R, Wang F, et al. Lysophosphatidic acid promotes thrombus stability by inducing rapid formation of neutrophil extracellular traps: A new mechanism of thrombosis[J]. J Thromb Haemost, 2020, 18(8): 1952-1964.
[16] Yadav V, Chi L, Zhao R, et al. Ectonucleotidase tri(di)phosphohydrolase-1 (ENTPD-1) disrupts inflammasome/interleukin 1β-driven venous thrombosis[J]. J Clin Invest, 2019, 129(7): 2872-2877.
[17] Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, et al. Neutrophil extracelluar traps in COVID-19[J]. JCI Insight, 2020, 5(11): e138999.
[18] Ali RA, Gandhi AA, Meng H, et al. Adenosine receptor agonism protects against NETosis and thrombosis in antiphospholipid syndrome[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 1916.
[19] Kessenbrock K, Krumbholz M, Schoenermarck U, et al. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis[J]. Nat Med, 2009, 15(6): 623-625.
[20] Savchenko AS, Martinod K, Seidman MA, et al. Neutrophil extracellular traps form predominantly during the organizing stage of human venous thromboembolism development[J]. J Thromb Haemost, 2014, 12(6): 860-870.
[21] Diaz JA, Fuchs TA, Jackson TO, et al. Plasma DNA is Elevated in Patients with Deep Vein Thrombosis [J]. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord, 2013, 1(4): 341-348. e1.
[22] Barresi V, Napoli S, Spampinato G, et al. Dectin-1 and TIM3 Expression in Deep Vein Thrombosis of Lower Limbs (DVTLL)[J]. J Clin Med, 2020, 9(11): 3466.
[23] Prochaska JH, Luther N, Braehler M, et al. Acute deep vein thrombosis suppresses peripheral T cell effector function[J]. Br J Haematol, 2019, 184(5): 847-850.
[24] Penn MS, Igwe C. Role of Inflammation in Modulating Thrombotic-Fibrinolytic Balance in Venous Thrombosis[J]. Circ Res, 2016, 119(12): 1256-1257.
[25] Artoni A, Abbattista M, Bucciarelli P, et al. Platelet to Lymphocyte Ratio and Neutrophil to Lymphocyte Ratio as Risk Factors for Venous Thrombosis[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2018, 24(5): 808-814.
[26] Yao C, Zhang Z, Yao Y, et al. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio for acute deep vein thrombosis after total joint arthroplasty: a retrospective study[J]. J Orthop Surg Res, 2018, 13(1): 40.
[27] Ming L, Jiang Z, Ma J, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and platelet indices in patients with acute deep vein thrombosis [J]. Vasa, 2018, 47(2): 143-147.
[28] Marevv VY, Orlova YA, Pavlikova EP, et al. Steroid pulse-therapy in patients With coronAvirus Pneumonia(COVID-19), sYstemic inFlammation And Risk of vEnous thRombosis and thromboembolism (WAYFARER Study)[J]. Kardiologiia, 2020, 60(6): 15-29.
[29] Smith RS, Zhang Z, Bouchard M, et al. Vascular Catheters with a Nonleaching Poly-Sulfobetaine Surface Modification Reduce Thrombus Formation and Microbial Attachment[J]. Sci Transl Med, 2012, 4(153): 153ra132.
[30] Subramaniam S, Jurk K, Hobohm L, et al. Distinct contributions of complement factors to platelet activation and fibrin formation in venous thrombus development[J]. Blood, 2017, 129(16): 2291-2302.
[31] Schoenfelder T, Brandt M, Kossmann S, et al. Lack of T-bet reduces monocytic interleukin-12 formation and accelerates thrombus resolution in deep vein thrombosis[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 3013.
[32] Dalsecco D, Wang J, Zeng Z, et al. A dynamic spectrum of monocytes arising from the in situ reprogramming of CCR2(+) monocytes at a site of sterile injury[J]. J Exp Med, 2015, 212(4): 447-456.
[33] Nosaka M, Ishida Y, Kimura A, et al. Absence of IFN-gamma accelerates thrombus resolution through enhanced MMP-9 and VEGF expression [J]. J Clin Invest, 2011, 121(7): 2911-2920.
[34] Kimball AS, Obi AT, Luke CE, et al. Ly6C(Lo) Monocyte/Macrophages are Essential for Thrombus Resolution in a Murine Model of Venous Thrombosis[J]. Thromb Haemost, 2020, 120(2): 289-299.
[35] Madsen DH, Leonard D, Masedunskas A, et al. M2-like macrophages are responsible for collagen degradation through a mannose receptor-mediated pathway[J]. J Cell Biol, 2013, 202(6): 951-966.
[36] Siefert SA, Chabasse C, Mukhopadhyay S, et al. Enhanced venous thrombus resolution in plasminogen activator inhibitor type-2 deficient mice[J]. J Thromb Haemost, 2014, 12(10): 1706-1716.
[37] Mukhopadhyay S, Antilis TM, Nguyen KP, et al. Myeloid p53 regulates macrophage polarization and venous thrombus resolution by inflammatory vascular remodeling in mice[J]. Blood, 2017, 129(24): 3245-3255.
[38] PangX, Wang Y, Liu M. M1-macrophage polarization is upregulated in deep vein thrombosis and contributes to the upregulation of adhesion molecules[J]. Hum Immunol, 2019, 80(10): 883-889.
[39] Vonbruehl ML, Stark K, Steinhart A, et al. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo[J]. J Exp Med, 2012, 209(4): 819-835.
[40] Payne H, Ponomaryov T, Watson SP, et al. Mice with a deficiency in CLEC-2 are protected against deep vein thrombosis[J]. Blood, 2017, 129(14): 2013-2020.
[41] Wang Y, Gao H, Shi C, et al. Leukocyte integrin Mac-1 regulates thrombosis via interaction with platelet GP Ⅰb alpha(vol 8, 15559, 2017)[J]. Nat Commun, 2017, 8: 15559.
[42] Wang Y, Gao H, Shi C, et al. Corrigendum: Leukocyte integrin Mac-1 regulates thrombosis via interaction with platelet GP Ⅰb alpha[J]. Nat Commun, 2017, 8: 16124.
[43] Anyanwu AC, Kanthi Y, Fukase K, et al. Tuning the Thromboinflammatory Response to Venous Flow Interruption by the Ectonucleotidase CD39 [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2019, 39(4): e118-e129.
[44] Vogel S, Bodenstein R, Chen Q, et al. Platelet-derived HMGB1 is a critical mediator of thrombosis [J]. J Clin Invest, 2015, 125(12): 4638-4654.
[45] Panova NM, Wagner B, Nagler M, et al. Variation of platelet function in clinical phenotypes of acute venous thromboembolism-Results from the GMP-VTE project[J]. J Thromb Haemost, 2021. [Epub ahead of print]
[46] Lippi G, Bunnocore R, Cervellin G. The Mean Platelet Volume Is Decreased in Patients Diagnosed with Venous Thromboembolism in the Emergency Department[J]. Semin Thromb Hemost, 2016, 42(6): 632-635.
[47] Riedl J, Kaider A, Marosi C, et al. Decreased platelet reactivity in patients with cancer is associated with high risk of venous thromboembolism and poor prognosis[J]. Thromb Haemost, 2017, 117(1): 90-98.
[48] Koupenova M, Clancy L, Corkrey HA, et al. Circulating Platelets as Mediators of Immunity, Inflammation, and Thrombosis[J]. Circ Res, 2018, 122(2): 337-351.
[49] Manne BK, Denorme F, Middleton EA, et al. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19[J]. Blood, 2020, 136(11): 1317-1329.
[50] Chu HB, Yan F, Zhao JH, et al. Assessment of the Infiltration of Inflammatory Cells in the Walls of Thrombotic Varicose Veins[J]. Angiology, 2013, 64(1): 69-72.
[51] Ponomaryov T, Payne H, Fabritz L, et al. Mast Cells Granular Contents Are Crucial for Deep Vein Thrombosis in Mice[J]. Circ Res, 2017, 121(8): 941-950.
[52] Modena BD, Dazy K, White AA. Emerging concepts: mast cell involvement in allergic diseases[J]. Transl Res, 2016, 174: 98-121.
[53] Chelombitko MA, Fedorov AV, Ilyinskaya OP, et al. Role of reactive oxygen species in mast cell degranulation[J]. Biochemistry (Mosc), 2016, 81(12): 1564-1577.

(收稿日期: 2021-05-31)
(本文编辑: 周三凤)