

文章编号 1006-8147(2021)06-0569-05

论著

## 心脏瓣膜疾病手术前后血流动力学异常与 vWF 和 ADAMTS13 的关系

杨悦<sup>1,2</sup>, 宋昱<sup>3</sup>, 贾克刚<sup>4</sup>

(1.天津医科大学心血管病临床学院,天津 300457;2.天津市滨海新区塘沽大华医院,天津 300450;3.泰达国际心血管病医院 CCU,天津 300457;4.泰达国际心血管病医院检验科,天津 300457)

**摘要** 目的:观察血流动力学异常心脏瓣膜疾病(CVDAH)手术前后血管性血友病因子(vWF)、血管性血友病因子裂解蛋白酶(ADAMTS13)的变化。方法:收集泰达国际心血管病医院2018年7月—2019年4月行心脏瓣膜置换手术的CVDAH患者40例为手术组,同期志愿者32名为健康对照组,用vWFL-TOP700凝血仪检测vWF活性(vWF:AC)和vWF抗原(vWF:Ag),用ELISA法检测ADAMTS13抗原(ADAMTS13:Ag),用荧光共振能量转移法检测ADAMTS13活性(ADAMTS13:AC)。比较手术组术前与术后5~7d峰值流速(V)、最大跨瓣压差( $\Delta P$ ),术前、术后1h、术后1d、术后5~7d及对照组vWF:Ag、vWF:AC、ADAMTS13:Ag、ADAMTS13:AC的变化趋势,分析vWF:Ag、vWF:AC、ADAMTS13:Ag、ADAMTS13:AC手术前后各时间段对CVDAH患者血管内皮损伤的诊断价值。结果:手术组术前vWF:Ag、vWF:AC、ADAMTS13:Ag、ADAMTS13:AC与对照组相比,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ ),术后各时间段vWF:Ag、vWF:AC均高于对照组,ADAMTS13:Ag、ADAMTS13:AC均低于对照组(均 $P<0.05$ ),vWF:Ag、vWF:AC术后1d达峰值,5~7d开始下降;ADAMTS13:Ag及ADAMTS13:AC分别于术后1d、术后1h达到谷值,5~7d开始上升。CVDAH患者术后5~7dV、 $\Delta P$ 明显低于术前水平( $P<0.05$ )。结论:CVDAH患者术后vWF的下降趋势、ADAMTS13的上升趋势反映血流剪切应力降低,表明血管内皮损伤减轻。

**关键词** 血管性血友病因子;血管性血友病因子裂解蛋白酶13;血流动力学异常

中图分类号 R542.5

文献标志码 A

### Relationship between hemodynamic abnormalities and vWF and ADAMTS13 before and after operation in heart valve diseases

YANG Yue<sup>1,2</sup>, SONG Yu<sup>3</sup>, JIA Ke-gang<sup>4</sup>

(1.Tianjin Medical University Cardiovascular College,Tianjin 300457,China;2.Tianjin Binhai New Area Tanggu Dahua Hospital,Tianjin 300450,China;3.Coronary Care Unit,Tianjin Medical University Cardiovascular College,TEDA International Cardiovascular Hospital,Tianjin 300457,China;4.Department of Clinical Laboratory,Tianjin Medical University Cardiovascular College,TEDA International Cardiovascular Hospital,Tianjin 300457,China)

**Abstract Objective:** To investigate the effect of von Willebrand factor(vWF) and ADAMTS13 dynamic changes in hemodynamic abnormal heart valve disease (CVDAH) patients before and after operation. **Methods:** A total of 40 CVDAH patients who underwent heart valve replacement surgery from July 2018 and April 2019 in TEDA International Cardiovascular Hospital were collected as the operation group and 32 volunteers in the same period served as healthy control group. vWF activity(vWF:AC) and vWF antigen(vWF:Ag) were detected by vWFL-TOP700 coagulation instrument, ADAMTS13 antigen (ADAMTS13:Ag) was detected by ELISA, and ADAMTS13 activity(ADAMTS13:AC) was detected by fluorescence resonance energy transfer method. Compared the peak flow velocity(V) and the maximum transvalvular pressure( $\Delta P$ ) between preoperative and postoperative 5-7 days. The changes of vWF:Ag, vWF:AC, ADAMTS13:Ag and ADAMTS13:AC before operation, 1 hour, 1 day, 5-7 days after operation were observed. The diagnostic values of vWF: Ag, vWF:AC, ADAMTS13: Ag and ADAMTS13:AC for vascular endothelial injury in patients with CVDAH were analyzed. **Results:** There were no significant differences in VWF: Ag, vWF:AC, ADAMTS13: Ag and ADAMTS13: AC between the operation group and the control group (all  $P>0.05$ ). The levels of vWF:Ag and vWF:AC in each period after operation were higher than those in the control group, but the levels of ADAMTS13:Ag and ADAMTS13:AC were lower than those in the control group(all  $P<0.05$ ). vWF:Ag and vWF:AC reached the peak at 1 day and decreased at 5-7 days after operation. ADAMTS13:Ag and ADAMTS13:AC reached valley point at 1 day and 1 hour after operation respectively, then raised at 5-7 days. V and  $\Delta P$  of CVDAH patients were significantly lower than those before operation in 5-7 days after operation(both  $P<0.05$ ). **Conclusion:** The decreasing trend of vWF and the increasing trend of ADAMTS13 in patients with CVDAH reflect the decrease of shear stress in blood flow, and it means the endothelium is less damaged.

**Key words** vWF;ADAMTS13;hemodynamic abnormalities

作者简介 杨悦(1990-),女,医师,硕士在读,研究方向:心血管病;通信作者:宋昱,E-mail:13820265692@163.com;贾克刚,E-mail:txjia@126.com。

血流剪切应力是指在流动过程中各层流间产生的类似摩擦力的机械应力。血流动力学异常心脏瓣膜病(cardiac valvular disease with abnormal hemodynamic, CVDAH)是指由于血液流动的腔道发生了几何形状的改变(如弯曲、狭窄、反流等),导致剪切应力变化的一类心脏疾病,包括主动脉瓣狭窄、二尖瓣狭窄、主动脉瓣反流等心脏瓣膜病。在血液循环低剪切条件下,血管性血友病因子(vWF)以球形静止的多聚体状态存在,并隐藏血小板受体和内皮下细胞外基质(ECM)结合位点,此时,高分子量vWF多聚体含量下降,vWF活性下降,血小板的黏附聚集能力下降,但在高剪切应力(高于 $2\ 000\ S^{-1}$ )条件下,vWF经高度动态调节,由球形vWF分子形式迅速展开和伸长成长链结构,暴露出血小板和ECM的结合位点,并转换功能状态为高活性形式<sup>[1]</sup>。血管性血友病因子裂解蛋白酶(ADAMTS13)是一种vWF裂解酶,切割超大分子或大分子vWF多聚体为小分子vWF多聚体。高剪切力下,vWF长链的伸长率决定了ADAMTS13结合位点的暴露,从而起到负反馈调节作用。在某种程度上,ADAMTS13可反映超大分子或大分子vWF多聚体的形成。本文以血流动力学异常瓣膜疾病手术前后剪切应力的变化为研究背景,以vWF抗原(vWF:Ag)、vWF活性(vWF:AC)、ADAMTS13抗原(ADAMTS13:Ag)、ADAMTS13活性(ADAMTS13:AC)为研究靶点,探讨手术前后剪切应力变化对vWF、ADAMTS13的影响。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2018年7月—2019年4月于天津泰达国际心血管病医院住院的CVDAH患者40例,其中主动脉瓣狭窄患者19例,二尖瓣狭窄患者18例,主动脉瓣反流患者3例。均成功进行瓣膜置换手术。男性26例,女性14例,年龄 $52.0(46.0,55.8)$ 岁。主动脉瓣狭窄、二尖瓣狭窄、主动脉瓣反流患者诊断标准符合美国心脏协会和美国心脏病学会(AHA/ACC)发布的《2014年心脏瓣膜病患者管理指南》。入选患者均满足血流动力学异常的标准:(1)主动脉瓣狭窄:峰值流速 $>3\ m/s$ 。(2)二尖瓣狭窄:峰值流速 $>1.9\ m/s$ 。(3)主动脉瓣、三尖瓣反流:峰值流速 $>3\ m/s$ 。选取同期健康人作为对照组(32名),男性14名,女性18名,年龄 $46.0(42.0,52.5)$ 岁。排除标准:(1)恶性肿瘤。(2)严重的肝脏、肾脏疾病。(3)凝血障碍。(4)严重的免疫系统疾病。(5)糖尿病。(6)心脏疾病和脑血管疾病。本研究定义:吸烟者是指吸烟 $\geq 1$ 支/d,且连续半年以上;饮酒者是指饮酒 $\geq 50\ mL/周$ ,且连续半年以上<sup>[2]</sup>。在研究开始前,

40例患者均已被告知其临床病历及相关检查将用于本次研究,均同意加入本研究。

1.2 手术方法及患者用药 全部病例均在全麻(静息符合麻醉)、低温( $28\sim 32\ ^\circ C$ )、肝素化体外循环下行瓣膜置换手术,使用机械瓣或生物瓣进行瓣膜置换。本研究患者术前用药情况:20例患者应用依诺肝素钠注射液,30例患者应用降压类药物,7例患者应用降脂类药物,28例患者应用利尿药。

1.3 检测指标采集 收集所有患者基线指标、实验室检查指标。所有患者于术前、术后1 h、术后1 d、术后5~7 d,对照组于空腹状态下采集静脉血,枸橼酸钠真空抗凝管采集 $2.7\ mL$ 、EDTA- $K_2$ 真空抗凝管采集 $2\ mL$ 、分离胶促凝管采集 $3.5\ mL$ ,混匀。分离胶促凝血及枸橼酸钠抗凝血 $3\ 500\ r/min$ 离心 $10\ min$ 后分离出血清或血浆,于 $-80\ ^\circ C$ 保存,择期进行vWF:Ag、vWF:AC、ADAMTS13:Ag、ADAMTS13:AC的检测。

1.4 仪器与试剂 Sysmex CS-5100凝血分析仪、Sysmex XE-5000全自动血细胞分析仪(日本Sysmex公司),7600型全自动生化分析仪(日本日立公司),ACL-TOP700凝血仪(美国沃芬公司);血小板数(PLT)、血小板压积(PCT)、血小板分布宽度(PDW)、大血小板比率(PLCR)、平均血小板体积(MPV)、血红蛋白(HGB)试剂(日本Sysmex公司),纤维蛋白原(FBG)试剂(德国Siemens公司),总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)、甘油三酯(TG)、肌酐、尿素、尿酸(UA)(德国Siemens公司),vWF:Ag、vWF:AC测定(免疫比浊法)试剂(美国沃芬公司),ADAMTS13:Ag ELISA法测定试剂(武汉瑞美生物公司),ADAMTS13:AC测定(荧光共振能量转换法)试剂(日本Peptides公司)。

1.5 检测方法 vWF:Ag、vWF:AC测定:在ACL-TOP700凝血仪上用免疫比浊法进行测定,按仪器和试剂盒说明书进行操作。ADAMTS13:Ag测定:双抗体夹心ELISA法检测血浆ADAMTS13:Ag水平,按试剂盒说明进行操作。ADAMTS13:AC测定:按照叶絮和吴朝霞等<sup>[3]</sup>的方法稍加改进,采用荧光共振能量转移法测定血浆ADAMTS13:AC,按试剂盒说明书操作。以标准血浆:Buffer=1:20为100%活性<sup>[4]</sup>,以此为依据计算其他标准血浆的百分活性。

1.6 统计学处理 用SPSS 19.0及GraphPad Prism 7.0统计软件进行。连续变量经正态性检验,正态分布以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较(3组及以上)应用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD- $t$ 检验;非正态分布以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,多组间比较(3组及以上)应用Kruskal-Wallis H检验,组间两两比较采用Nemenyi

检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术前两组临床基线资料比较 两组间年龄、性别、吸烟史、饮酒史、收缩压、舒张压、HB、MPV、PDW、PLCR、FBG、TG、LDL-C 差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ ); 与对照组相比, 手术组的 BMI、尿素、肌酐、UA 值均降低, PCT、PLT、TC、HDL-C 值均升高, 差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05, P < 0.01$ ), 见表 1。

2.2 手术组术前与术后 5~7 d 峰值流速(V)、最大跨瓣压差( $\Delta P$ )结果比较 术后 5~7 d V 为  $(2.16 \pm 0.69)$  m/s, 低于术前  $(2.59 \pm 1.17)$  m/s, 差异有统计学意义

( $t = 2.014, P = 0.048$ ); 术后 5~7 d  $\Delta P$  为  $16.00(9.00, 27.00)$  mmHg, 低于术前水平  $20.00(9.75, 39.75)$  mmHg, 差异有统计学意义 ( $Z = -2.078, P = 0.041$ )。

2.3 两组术前、术后 vWF 和 ADAMTS13 比较 手术组 vWF:Ag 及 vWF:AC 在术后呈上升趋势, 在术后 1 d 时达到峰值, 术后 5~7 d 开始下降, 但均显著高于术前水平。ADAMTS13:Ag 在术后呈下降趋势, 术后 1 d 下降达谷值, ADAMTS13:AC 在术后 1 h 达到最低值, 但术后 1 h 与术后 1 d ADAMTS13:Ag、ADAMTS13:AC 差异均无统计学意义, 术后 5~7 d 时 ADAMTS13:Ag 及 ADAMTS13:AC 呈上升趋势(表 2、3)。

表 1 两组临床基线资料比较 [ $M(P_{25}, P_{75}), n(\%)$ ]

Tab 1 Comparison of clinical baseline data of two groups [ $M(P_{25}, P_{75}), n(\%)$ ]

指标	手术组(n=40)	对照组(n=32)	$t\chi^2$	P
年龄(岁)	52.00(46.00, 55.75)	46.00(42.00, 52.50)	1.83	0.06
男性	26.00(65.00)	14.00(43.80)	0.21	0.07
吸烟史	9.00(22.50)	8.00(24.20)	0.06	0.86
饮酒史	8.00(20.00)	7.00(21.20)	0.08	0.90
收缩压(mmHg)	118.50±15.44	119.81±13.42	1.45	0.61
舒张压(mmHg)	70.00(65.00, 83.00)	74.50(64.00, 85.25)	1.77	0.42
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	24.08±3.64	22.50±1.85	2.03	0.02
PCT(%)	0.21(0.18, 0.27)	0.26(0.21, 0.30)	2.01	0.01
HB(g/L)	135.90±17.53	140.27±14.45	1.83	0.06
PLT( $\times 10^9/L$ )	198.38±55.49	239.46±52.07	2.00	<0.01
MPV(fL)	11.20(10.55, 11.68)	10.70(10.18, 11.53)	1.33	0.12
PDW(%)	13.55(12.05, 15.10)	12.35(11.58, 14.20)	1.33	0.11
PLCR(%)	33.50(29.03, 39.40)	30.30(26.13, 37.45)	1.90	0.09
FBG(g/L)	2.40(1.98, 2.86)	2.72(2.41, 2.90)	1.39	0.21
TG(mmol/L)	1.06(0.84, 1.86)	0.93(0.71, 1.39)	1.33	0.11
TC(mmol/L)	4.20(3.60, 4.78)	4.60(4.40, 4.80)	2.03	0.02
HDL-C(mmol/L)	1.02(0.87, 1.22)	1.42(1.19, 1.55)	2.01	<0.01
LDL-C(mmol/L)	2.71±0.92	2.77±0.45	1.55	0.81
尿素(mmol/L)	5.85(5.13, 7.85)	4.70(4.18, 5.23)	2.00	<0.01
肌酐( $\mu$ mol/L)	69.63±17.01	54.04±8.90	2.01	<0.01
UA( $\mu$ mol/L)	386.10±107.26	281.08±52.64	2.01	<0.01

注: BMI: 体重指数; PCT: 降钙素原; HB: 血红蛋白; PLT: 血小板; MPV: 血小板平均体积; PDW: 血小板分布宽度; PLCR: 大血小板比率; FBG: 空腹血糖; TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白-胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白

表 2 手术组手术前后及对照组 vWF:Ag 及 vWF:AC 结果比较 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

Tab 2 Comparison of vWF:Ag and vWF:AC results in the operation group before and after the operation and the control group [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

组别	例数	时间	vWF:Ag(%)	vWF:AC(%)
对照组	32		132.45(120.00, 151.20)	110.10(85.53, 136.65)
手术组	40	术前	167.25(90.50, 211.08)	124.50(68.65, 159.20)
		术后 1 h	221.95(152.95, 323.60) <sup>###</sup> *	175.75(117.68, 310.08) <sup>**</sup>
		术后 1 d	277.65(206.30, 353.58) <sup>###</sup> **	270.80(192.90, 338.63) <sup>###</sup> **
		术后 5~7 d	254.65(168.40, 359.45) <sup>###</sup> **	246.65(172.10, 358.60) <sup>###</sup> **
F			4.09	3.47
P			<0.001	<0.001

注: vWF:Ag: vWF 抗原; vWF:AC: vWF 活性; 与对照组比较, <sup>\*</sup> $P < 0.05$ , <sup>##</sup> $P < 0.001$ ; 与手术组术前比较, <sup>\*</sup> $P < 0.05$ , <sup>\*\*</sup> $P < 0.001$ ; 与手术组术后 1 h 比较, <sup>\*</sup> $P < 0.05$

表 3 手术组手术前后及与对照组 ADAMTS13:Ag 及 ADAMTS13:AC 结果比较[M(P<sub>25</sub>,P<sub>75</sub>)]Tab 3 Comparison of ADAMTS13:Ag and ADAMTS13:AC results in the operation group before and after the operation and the control group[M(P<sub>25</sub>,P<sub>75</sub>)]

组别	例数	时间	ADAMTS13:Ag(mg/L)	ADAMTS13:AC(%)
对照组	32		570.32(334.03,790.99)	60.67±31.27
手术组	40	术前	636.82(309.63,946.72)	54.78±30.41
		术后 1 h	361.76(184.74,670.04)*	31.53±19.68***
		术后 1 d	356.53(225.48,487.21)**	34.42±20.88***
		术后 5~7 d	543.12(298.42,921.96)*	46.72(21.37,84.93)**
F			1.38	2.82
P			0.018	<0.001

注:ADAMTS13:Ag:ADAMTS13 抗原;ADAMTS13:AC:ADAMTS13 活性;与对照组比较,\*P<0.05,\*\*P<0.001;与手术组术前比较,\*P<0.05,\*\*P<0.001;与手术组术后 1 h 比较,\*P<0.05;与手术组术后 1 d 比较,\*P<0.05

### 3 讨论

研究表明,血流动力学因素如血流量、流动/壁面剪切力、血流冲击方向、旋动流态发生改变对动脉扩张<sup>[5]</sup>、动脉瘤<sup>[6]</sup>的形成发挥关键作用,过高或过低的壁面剪切应力除可促进动脉瘤的形成与发展,也对血液流动产生扰动,形成局部极高剪切应力、极低剪切应力等不稳定的血流动力学环境。主动脉瓣狭窄、二尖瓣狭窄、主动脉瓣反流等血流通道的改变导致 V、ΔP 等血流动力学指标异常,高剪切应力形成对血管内皮造成损害,影响 vWF 和 ADAMTS13 的功能。vWF 是一种由血管内皮细胞和巨核细胞产生的一种大分子黏附糖蛋白<sup>[7]</sup>,以超大型 vWF 多聚体(UL-vWF)形式存在于特异的细胞器内<sup>[8]</sup>;ADAMTS13 主要来源于肝星状细胞和血管内皮细胞<sup>[9]</sup>。在低剪切应力条件下,vWF 自我结合为致密的大分子多聚体,从而失去促进血小板黏附的功能<sup>[10]</sup>。在生理性剪切应力条件下(2 000 s<sup>-1</sup><切应力<10 000 s<sup>-1</sup>),大分子 vWF 多聚体部分解聚,暴露出胶原以及 ADAMTS13 的结合位点,使 ADAMTS13 与之结合并进行剪切,从而发挥调节 vWF 多聚体分布的作用,使止血与血栓形成达到平衡<sup>[11]</sup>。在病理性剪切应力条件下(切应力>10 000 s<sup>-1</sup>),大分子 vWF 多聚体构象改变过度解聚,暴露出过多的 ADAMTS13 结合位点,ADAMTS13 与之结合并过度剪切,导致大分子多聚体数量明显减少<sup>[12]</sup>。

有学者对 13 例经皮二尖瓣边缘修复手术患者研究表明,与基线相比,成功接受经皮二尖瓣边缘修复术的患者平均 vWF:Ag 和 vWF:AC 显著升高(P=0.006,0.028)<sup>[13]</sup>。本研究显示,CVDAH 患者术后 1 h、术后 1 d、术后 5~7 d vWF:Ag、vWF:AC 均明显高于术前和对照组(P<0.05 或 P<0.001)。CVDAH 患者术后 1 h、术后 1 d ADAMTS13:Ag、ADAMTS13:AC 均明显低于患者术前水平,与文献报道一致。表明

随手术后剪切应力变化,CVDAH 患者 vWF:Ag 和 vWF:AC 在术后呈上升趋势,在术后 1 d 达峰值,vWF:AC 呈高活性状态,大分子 vWF 多聚体增多,术后 5~7 d 呈下降趋势,大分子 vWF 多聚体部分被切割,但水平仍高于术前和对照组。ADAMTS13 在术后 1 h 及术后 1 d 均呈下降趋势(ADAMTS13:Ag 和 ADAMTS13:AC 术后 1 h 与术后 1 d 比较无统计学意义),在术后 5~7 d ADAMTS13:Ag 和 ADAMTS13:AC 呈上升趋势,与 vWF:Ag、vWF 的变化趋势相反。

主动脉瓣狭窄患者大分子 vWF 多聚体减少是由于高剪切应力下大分子 vWF 多聚体构象改变,更易被 ADAMTS13 剪切水解,进而被肾脏清除<sup>[14]</sup>。van Belle 等<sup>[15]</sup>对行经导管主动脉瓣置换术(TAVR)的患者进行术中监测大分子 vWF 多聚体的水平,发现大分子 vWF 多聚体缺陷可在动脉瓣置入后数分钟内得到纠正。笔者在研究中观察到 CVDAH 患者术前 vWF:Ag、vWF:AC、ADAMTS13:Ag、ADAMTS13:AC 和对照组比较无统计学意义,与文献报道不一致,可能与患者术前服用了改善和治疗心脏功能的药物有关,其中包括降脂药、降压药、抗凝药等,各种药物通过不同机制起到抑制血管内皮损伤,稳定血管内皮功能的作用<sup>[16-17]</sup>。

本文研究显示,与剪切应力有关的 V 及 ΔP 水平在术后 5~7 d 均明显低于术前,表明瓣膜置换手术成功对于改善和修复血流动力学异常起到了明显作用。术后 5~7 d vWF:Ag、vWF:AC 开始呈下降趋势,ADAMTS13:Ag、ADAMTS13:AC 开始呈上升趋势。推测 ADAMTS13 的切割重新调节了大分子 vWF 多聚体的分布,向止血与血栓形成平衡的方向发展。

本研究尚存在一定的局限性:(1)病例样本量较少,无法进行预后随访,尚需扩大样本量进一步研究。(2)对照组来自同期健康志愿者,未对其 V、ΔP 等资料进行统计,不能与手术组进行比较。(3)由于条

件所限,术后时间点的基线资料未进行统计,影响了进一步的分析。

综上,本研究认为围手术期 vWF、ADAMTS13 对血管内皮损伤有诊断价值。即 CVDAH 患者术后 vWF 的下降趋势、ADAMTS13 的上升趋势能够反映血流剪切应力降低,血管内皮损伤减轻。

#### 参考文献:

- [1] BORGER M A, FEDAK PWM, STEPHENS E H, et al. The American Association for Thoracic Surgery consensus guidelines on bicuspid aortic valve-related aortopathy: full online-only version[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 156(2):41
- [2] 刘双, 黄丽萍, 林征, 等. 水果摄入联合吸烟、饮酒与食管癌发病关系病例对照研究[J]. *中国公共卫生*, 2019, 35(6):731
- [3] 叶絮, 吴朝霞. 两种检测 ADAMTS13 活性的方法在临床应用中的比较[J]. *血栓与止血学*, 2016, 22(3):311
- [4] SAKSENA D, MISHRA Y K, Muralidharan S, et al. Follow-up and management of valvular heart disease patients with prosthetic valve: a clinical practice guideline for Indian scenario[J]. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg*, 2019, 35(Suppl 1):3
- [5] NUMATA S, ITATANI K, KANDA K, et al. Blood flow analysis of the aortic arch using computational fluid dynamics [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2016, 49(6):1578
- [6] GHARIBEH L, KOMATI H, BOSSE Y, et al. GATA6 regulates aortic valve remodeling and its haploinsufficiency leads to RL-type Bicuspid Aortic Valve[J]. *Circulation*, 2018, 138(10):1025
- [7] SAXENA A, RELAN J, AGARWAL R, et al. Indian guidelines for indications and timing of intervention for common congenital heart diseases: revised and updated consensus statement of the Working group on management of congenital heart diseases[J]. *Ann Pediatr Cardiol*, 2019, 12(3):254
- [8] No authors listed. Scientific session of the 16th world congress of endoscopic surgery, jointly hosted by Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES) & Canadian Association of General Surgeons (CAGS), Seattle [J]. *Surg Endosc*, 2018, 32 (Suppl 1):130
- [9] BLANKEN CPS, FARAG E S. Advanced cardiac MRI techniques for evaluation of left-sided valvular heart disease [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2018, 48(2):318
- [10] ZHR F E, LENTZ S R. Von Willebrand factor—a rapid sensor of paravalvular regurgitation during TAVR [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(4):382
- [11] YAMASHITA K, YAGI H, HAYAKAWA M, et al. Rapid restoration of thrombus formation and high-molecular-weight von willebrand factor multimers in patients with severe aortic stenosis after valve replacement[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2016, 23(10):1150
- [12] XU A Y, JIN J, LI X D, et al. Mitral valve restenosis after closed mitral commissurotomy: case discussion [J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(8):3659
- [13] GRAGNANO F, CRISCI M, BIGAZZI M C, et al. Von willebrand factor as a novel player in valvular heart disease: from bench to valve replacement [J]. *Angiology*, 2018, 69(2):103
- [14] HARKY A, MICHAEL MAN Y S, CHRIS HO M W, et al. Bioprosthetic aortic valve replacement in <50 years old patients—where is the evidence [J]. *Braz J Cardiovasc Surg*, 2019, 34(6):729
- [15] VAN BELLE E, RAUCH A, VINCENTELLI A, et al. Von willebrand factor as a biological sensor of blood flow to monitor percutaneous aortic valve interventions [J]. *Circ Res*, 2015, 116(7):1193
- [16] 陈华. 阿托伐他汀强化治疗 2 型糖尿病患者的调脂疗效及对血管内皮功能的影响 [J]. *药物与临床*, 2015, 18(11):1944
- [17] BOLLACHE E, FEDAK PWM, VAN OOIJ P, et al. Perioperative evaluation of regional aortic wall shear stress patterns in patients undergoing aortic valve and/or proximal thoracic aortic replacement [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 155(6):2277

(2021-02-04 收稿)

欢迎投稿      欢迎订阅