

# Research Progress on Thrombosis in Primary Membranous Nephropathy and the Effect of Blood Selenium on Thrombosis Formation

Wenhua Zhang Guicai Hu\*

Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei, 067000, China

## Abstract

Thrombus is one of the common complications in nephrotic syndrome (NS), especially in patients with idiopathic nephropathy (IMN). The formation of thrombus seriously affects the prognosis of the disease. Current studies have shown that the mechanism of thrombosis is intricate, and the formation of thrombosis is closely related to the state of blood, the damaged vascular endothelial cells and the immune system. At present, the common method to prevent blood clots is prophylactic anticoagulant therapy, but anticoagulant will have the risk of bleeding. The prognosis of patients with thrombosis is poor, and if bleeding occurs during anticoagulation, the risk of death will be greatly increased. Selenium is involved in many physiological processes in the body in the form of selenoprotein. It has been shown that blood selenium is closely related to the formation of thrombosis, so it is very necessary to study the relationship between blood selenium and thrombosis. This paper reviews the mechanism of thrombosis and the effect of blood selenium on thrombosis.

## Keywords

primary membranous nephropathy; thrombus; blood selenium

# 原发性膜性肾病血栓形成研究进展及血硒对血栓形成的影响

张文华 胡桂才\*

承德医学院附属医院, 中国·河北承德 067000

## 摘要

血栓是肾病综合征(Nephrotic syndrome, NS)患者常见的并发症之一,尤其是在原发性膜性肾病(Idiopathic membranous nephropathy, IMN)患者中。血栓的形成严重影响了疾病的预后。目前研究表明,血栓形成的机制是错综复杂的,血栓的形成与血液的状态,损伤的血管内皮细胞以及自身的免疫系统是紧密相关的。目前,常见的预防血栓的方法是预防性抗凝治疗,但是抗凝就会有出血风险。本身合并血栓患者的预后是不好的,如果在抗凝过程中发生出血,则会大幅度增加患者死亡风险。硒以硒蛋白的形式参与机体的许多生理过程,已有研究表明血硒与血栓的形成有密切联系,因此对于研究血硒与血栓的关系是十分必要的。论文针对血栓形成机制及血硒对血栓的影响作一综述。

## 关键词

原发性膜性肾病; 血栓; 血硒

## 1 引言

膜性肾病(Membranous nephropathy, MN)是成人肾病综合征NS最常见的病理类型<sup>[1]</sup>,约80%病例病因未明,称为原发性膜性肾病IMN<sup>[2]</sup>。血栓栓塞事件是MN病人中最严重的并发症之一,有30%~60%的病人存在血栓高发风险<sup>[3]</sup>,静脉血栓发生率为3%~48%不等<sup>[4]</sup>。动脉血栓发生

以冠心病、血栓性缺血性卒中、外周动脉疾病为主<sup>[5,6]</sup>。血栓的发生不仅是导致IMN患儿疾病迁延和死亡的主要因素,同时还影响肾穿刺活检,因此造成了无法确定部分患儿的病变类型,对该病的治疗和预后均有重大影响<sup>[7]</sup>。目前,预防以及治疗血栓的方法最常见的就是抗凝。但是抗凝就会有出血的风险,一旦出血,患者的治疗就是自相矛盾的,既需要抗凝治疗,又需要止血治疗,那么患者的预后一定是不好的。目前研究发现血栓形成的过程是十分复杂的,硒是人体必须的微量元素,近年来中国和其他国家学者对硒与血栓的关系进行了越来越多的研究,发现血硒与血栓的形成存在相关性,具有很大的潜在研究价值。论文针对就IMN患者血栓形成的研究进展及血硒对血栓形成的影响进行综述,以期能够找到更好的方法来预防以及治疗血栓。

【作者简介】张文华(1996-),女,中国河北张家口人,在读硕士,从事肾脏内科研究。

【通讯作者】胡桂才(1964-),女,中国河北衡水人,硕士,主任医师,教授,从事肾脏内科研究。

## 2 原发性膜性肾病血栓形成的机制

### 2.1 血液高凝状态机制

#### 2.1.1 促凝与抗凝的失衡

NS患者血液中的蛋白在流经肾脏时,经过肾小球滤过膜滤过,跟随尿液排出,大量的蛋白通过这种方式丢失,造成了血液中蛋白严重减少,以至于激活机体代偿机制,在机体代偿产生蛋白的同时,也产生了更多能促进血栓形成的物质,即促凝物质在自身的合成大于随尿液的丢失,如各种凝血因子含量增加<sup>[8]</sup>,其中凝血因子V、VIII则能够促进凝血反应过程。血管性假血友病因子VWF刺激血小板运输至毛细血管壁,同时使血小板在细胞之间的黏附功能提高。血小板可以通过纤维蛋白原这座桥梁聚集起来,从而使血液黏度增加,促进凝血的发生<sup>[9]</sup>。2015年Tsai AW等人从1923名本没有血栓的MN病人中发现了159例发生了静脉血栓,这159例病人的凝血因子VIII和VWF明显高于未形成血栓的病人,这项关于MN病人血栓形成原因的研究表明凝血因子VIII和VWF是形成血栓的危险因素<sup>[10]</sup>。促凝物质在自身的合成大于随尿液的丢失;相反的,抗凝物质随尿液的丢失大于自身的合成,抗凝物质有抗凝血酶III(AT-III)、蛋白C和蛋白S等<sup>[11-13]</sup>。KauffmannRH等人发现MN病人抗凝血酶III经过肾小球滤过膜滤过增多,跟随尿液排出,导致了抗凝血酶III缺乏<sup>[14]</sup>。蛋白C参与抗凝血酶的形成,蛋白C可以抑制凝血反应过程。而蛋白S能够激活蛋白C,从而起到抗凝的作用;蛋白C、蛋白S抗凝作用减弱,增加了血栓形成的风险<sup>[15]</sup>。

#### 2.1.2 纤溶与抗纤溶的失衡

即纤溶物质减少,抗纤溶物质增多。NS患者血浆纤溶酶原、血浆白蛋白(ALB)在尿液的丢失大于自身合成,使机体纤溶作用明显下降<sup>[16]</sup>。同时肝脏合成能够抑制纤溶的a<sub>2</sub>-巨球蛋白,机体这种物质增多可以更好的抑制纤溶过程<sup>[17]</sup>。针对MN的一项研究,包括了MN实验组、对照组以及其他肾小球疾病的组,研究发现实验组的病人血浆纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)比对照组高6倍,与其他组别相比,也是高出好几倍的<sup>[18]</sup>。PAI-1抑制了纤溶酶原,纤溶作用减弱。在IMN病人中发现了α-烯醇化酶抗体,其或许能够发挥抗纤溶作用<sup>[19-21]</sup>。

### 2.2 血小板活化与聚集的失衡

花生四烯酸在代谢过程中产生了前列环素PGI<sub>2</sub>和血栓素TXA<sub>2</sub>,其中PGI<sub>2</sub>能够抑制血小板聚集,TXA<sub>2</sub>能够促进血小板聚集。低白蛋白血症也提高了对花生四烯酸的利用率。低白蛋白血症状况下,由于花生四烯酸与白蛋白结合能力降低,更多的花生四烯酸在环氧合酶-1的影响下,转变为TXA<sub>2</sub>,进而产生血小板生成聚集的效果<sup>[7]</sup>。有研究发现与健康人外周血相比,NS病人的外周血循环中P-选择素增多,这告诉我们血小板构造发生变化,可以促进高凝状态形成<sup>[22]</sup>。血小板的功能能够被垂体腺苷酸环化酶激活

多肽PACAP所抑制。一项研究发现患有NS的儿童通常有PACAP缺乏症,这是由于PACAP通过肾小球滤过膜经尿液丢失所致,导致对血小板功能的抑制作用减少,增加了血栓形成的风险<sup>[23]</sup>。血小板的活化和聚集可以增加红细胞的聚集,动脉血栓形成的主要成分就是聚集的血小板和红细胞<sup>[1]</sup>。

### 2.3 IMN的病理特异性

微粒(Microparticles, MP)是一种微小囊泡,在细胞凋亡或者细胞激活时产生,是具有促进凝血功能的物质。一些研究表明,表面高表达磷脂酰丝氨酸(PS)的内皮细胞源性微粒(EMPs)大量存在于IMN患者循环血浆中,而PS能激活内源性凝血,也能激活外源性凝血<sup>[24]</sup>。近期的研究也发现单核细胞源性微粒表面表达的组织因子(TF)促进NS高凝状态的形成<sup>[25]</sup>,并且研究也证实了PS可以帮助TF更好的表达<sup>[26]</sup>。Gao等人的实验提示:IMN患者循环中能够产生更多的EMPs,其可以通过刺激凝血酶形成,也可以促进更多依赖TF的凝血酶形成,从而促进各种患者的血栓前状态,最终形成血栓<sup>[24,27-31]</sup>。EMPs与其他的细胞结合后,通过转移生物活性分子(如TF),能达到促进凝血的目的<sup>[32,33]</sup>。研究发现IMN患者循环中增加了可以促进组织因子阳性(TF+)MP释放的脂多糖LPS,从而达到促凝的效果<sup>[25]</sup>;炎症刺激导致MPs的产生,MPs是由细胞释放的囊泡,其直径<1 μm。MPs表面不仅带有多种信号分子与细胞之间互动,而且能够暴露表面的PS和TF,来起到促凝反应。Gao等学者研究证明:在NS病人循环中存在很多能够外翻细胞表面PS的物质,如内皮细胞、红细胞以及血小板源性MPs,通过外翻PS来促进血栓形成<sup>[24]</sup>;Barbour等人研究发现IMN与血栓的发生是独立相关的<sup>[21]</sup>。所以IMN本身也是血栓发生的独立危险因素。

## 3 血管内皮细胞损伤机制

Tkaczyk等人研究表明内皮细胞损伤的程度与是否存在蛋白尿、是否存在低白蛋白血症是有关的<sup>[34]</sup>,纤维蛋白沉积在肾小球,使得肾小球受损,蛋白从肾小球漏出形成蛋白尿,蛋白尿反过来又可以促进纤维蛋白的沉积,促使原位凝血,同时损伤的内皮抗凝作用也会减弱<sup>[35]</sup>。血管内皮在炎症的刺激下受到损伤,内皮损伤后细胞外基质被暴露,吸引血小板聚集在此,从而形成了血凝块。与之同时,发生的有内皮细胞中形成促凝复合物,能够促进凝血反应<sup>[36]</sup>。Roca等人研究后证实:IMN患者循环中内皮受伤或活化,标志物包括vWF、人体内的血管细胞黏附分子-1(Vascular cell adhesion molecule-1, VACM-1)和E-选择素水平升高,vWF以及VACM-1的水平升高可以促进血栓的形成<sup>[32]</sup>。同时,Chen等人通过比较IMN病人和NS的其他类型的病人,发现IMN患者循环中的内皮损伤标志物含量大幅度升高,尤其是多配体蛋白聚糖-1,这些标志物都能够加快血液高凝状态<sup>[37]</sup>。同时高脂血症通过提高内皮功能障碍,从而促

进了血栓前状态<sup>[9,38-40]</sup>。研究也发现了损伤的肾小球内皮细胞能分泌大量的MP,也能干扰一氧化氮(NO)的合成,与其他细胞间还有异常的相互作用,通过以上功能可以加快促凝效应过程<sup>[7]</sup>。

## 4 免疫系统的激活

### 4.1 炎症

目前已有许多研究证明:IMN是一种无菌性炎症性疾病,可能与环境因素有关<sup>[41-48]</sup>。1个新的IMN在全基因组显著研究(Genome wide association study, GWAS)风险位点被发现,它编码二个调控炎症的因子NFKB1以及IRF4,也表明了IMN与炎症有关<sup>[48]</sup>。空气污染可能诱导肺部炎症和氧化应激<sup>[43-45]</sup>,可以激活炎症微环境中的抗原提呈细胞和自身反应性T细胞。Cremoni等的研究显示:在PM<sub>2.5</sub>高度暴露环境中的患者的IL-17A水平要比没有高度暴露患者的水平高,这提示了PM<sub>2.5</sub>能够引导免疫反应走向Th17介导的炎症通路,而且IL-17A水平高的患者更容易发生血栓事件<sup>[41]</sup>。因此,炎症是IMN发病机制之一,与血栓形成也有关。

### 4.2 循环抗体增加

IMN是自身免疫性疾病,循环抗体的增加促进免疫反应的发生,导致多种炎症因子,如白介素IL-6、IL-8、IL-17等生成<sup>[49]</sup>,这些炎症因子促进C反应蛋白(CRP)的表达,CRP能激活内皮细胞,诱导细胞凋亡和坏死,产生氧自由基,促进单核细胞、巨噬细胞、中性粒细胞等聚集,CRP可促进内皮细胞、单核细胞和巨噬细胞表面TF的表达,进而激活外源性凝血途径,促进凝血酶聚集、纤维蛋白沉积和血栓形成<sup>[50]</sup>。这些炎症因子还可以调节中性粒细胞的活性,诱导中性粒细胞向炎症部位转运<sup>[51]</sup>,中性粒细胞在氧化应激或各种炎症介质刺激下可以产生一种称为中性粒细胞胞外捕获NETs的网络结构<sup>[52]</sup>。NETs通过激活凝血因子和捕获红细胞和纤维蛋白诱导红色血栓的形成。HMGB1在IMN患者血浆中大量表达<sup>[53]</sup>。HMGB1是一种非组蛋白,几乎所有细胞中都存在,HMGB1释放到细胞外后,通过与其受体或其他分子结合,发挥包括促炎作用在内的多种生物活性,成为重要的晚期炎症介质<sup>[54]</sup>,大量的实验和临床研究揭示了HMGB1在血栓形成中的重要作用,HMGB1是炎症血栓形成的重要桥梁,可识别血小板上的受体,从而促进血小板的聚集和分泌<sup>[55]</sup>;可通过吞噬途径等促进NETs的生成,从而促进血栓生成。IMN循环抗体增加,也损伤了肾小球毛细血管壁(足细胞和内皮细胞均受累)。研究发现损伤的肾小球内皮细胞可以通过分泌大量的MP、可以干扰NO的合成以及与其他细胞间异常的相互作用发挥促凝效应。其中病理性足细胞与肾小球毛细血管内皮细胞相互作用,能够干扰肾小球局部的稳态,促进肾小球微血栓甚至肾静脉血栓的发生<sup>[56]</sup>。有理由认为,与其他组织学类型相比,如微小病变(Minimal change disease, MCD)仅以足细胞受

累为特征,IMN患者血栓形成风险更高可能与病理性足细胞和内皮细胞均有关。也有研究发现,将IMN患者,按照检查结果分为血栓组和非血栓组,发现血栓组患者外周血中有循环免疫复合物存在,非血栓组中没有发现免疫复合物,这表明IMN患者发生血栓与循环免疫复合物的形成可能有关,具体联系还需要进一步研究<sup>[57]</sup>。

## 5 补体系统的激活

补体系统是天生免疫系统的一部分<sup>[58]</sup>。多种MN动物模型表明补体系统在疾病发生发展中起关键作用,补体系统通过替代途径或凝集素样途径被激活<sup>[43]</sup>。补体系统激活后,细胞凋亡损伤,促进了微粒的形成、炎症因子的生成、内皮的活化、血小板的活化,从而促进血栓的发生<sup>[59]</sup>。

## 6 血液粘滞, 血流缓慢

IMN患者表现为大量蛋白尿、低白蛋白血症,蛋白从尿液丢失,血白蛋白较少,不能留存水分,导致液体流向细胞外,患者表现为水肿,血液浓缩,继而血液黏稠。患者出血水肿后,大部分人会通过利尿剂利尿消肿,这会进一步增加血液黏度。白蛋白的丢失促进游离脂肪酸进入心脏等组织,导致循环血管紧张素样蛋白4生成增加,血管紧张素样蛋白4通过抑制内皮结合脂蛋白脂酶活性,减少循环甘油三酯的转化,导致高脂血症的发生<sup>[60]</sup>,高脂血症同样会增加血液黏度;NETs和MPs能够形成一个框架,为凝血因子提供支撑,促进凝血反应<sup>[24-25,61]</sup>。

## 7 血硒与血栓的关系

谷胱甘肽过氧化物酶GPXs属于抗氧化酶家族。硒是GPXs的重要组成成分,GPXs的活性与机体硒的水平密切相关<sup>[62]</sup>。自然界中,硒以无机硒和有机硒两种形式存在,即无机硒包括亚硒酸钠(Na<sub>2</sub>SeO<sub>3</sub>)和硒酸钠(Na<sub>2</sub>SeO<sub>4</sub>),具有高毒性、吸收慢的特点,不能作为补硒产品;有机硒一般以硒代蛋氨酸和硒代半胱氨酸为主,具有低毒性、吸收快的特点,但是其合成过程极其复杂,目前还不能批量生产<sup>[63]</sup>。

硒,作为一种机体必须的微量元素,对人体的健康至关重要<sup>[64]</sup>。研究已证实,硒蛋白具有抗炎、抗氧化、抑制免疫等功能<sup>[65]</sup>。现重点叙述硒与血栓的关系。

### 7.1 硒对TXA2/PGI2的调节

缺硒时花生四烯酸(AA)代谢中的限速酶——环氧合酶和PGI2合成酶功能受抑制,使AA朝有利于TXA2合成方向代谢,致使PGI2/TXA2比值降低。硒缺乏时,GSH-Px浓度下降,对血小板聚集的抑制作用减弱,有利于血栓形成<sup>[66-67]</sup>。在多年以前已有实验证明了硒的抗血小板聚集作用,一项研究观察了补硒对克山病病区居民血栓素和前列腺素的影响,发现补硒组血浆TXA2水平和血小板TXA2水平均低于未补硒组,提示补硒对克山病发病率的预防作用可能与克山病地区居民高TXA2水平的降低有关<sup>[66-68]</sup>。李萍



等人发现糖尿病大鼠的二磷酸腺苷 (ADP) 能够促进的血小板聚集, 而亚硒酸钠能够抑制这一过程, 其机制与调节 TXA2/PGI2 平衡有关<sup>[69]</sup>。

### 7.2 硒主要通过自身抗炎, 抗氧化能力对内皮细胞起到保护作用

硒缺乏通过调节硒蛋白、氧化应激和炎症引起肾损伤。缺硒能导致血管内皮功能障碍, 是因为缺硒后, 细胞的通透性增加并且细胞之间的连接变得疏松<sup>[70-72]</sup>。一项溶栓疗法按照急性心肌梗死患者溶栓治疗后血清硒含量的变化分为急性心肌梗死组和健康组, 分别测定溶栓前后血硒的浓度, 发现溶栓前心肌梗死组血硒浓度明显低于健康对照组, 溶栓后心肌梗死组血硒浓度比治疗前升高, 尚未达到正常人血硒浓度<sup>[73]</sup>。硒具有抗氧化和清除体内自由基的能力。如果体内缺硒, 机体抗炎与抗氧化能力下降, 攻击自身的细胞与血小板, 导致血管受损, 促使急性心肌梗死患者的病情加重。血管可以被高同型半胱氨酸破坏, Zheng 等人的研究已表明, 通过补充纳米硒能够减少高同型半胱氨酸对血管内皮的破坏作用<sup>[74]</sup>。Zhu 等人通过研究证明, 硒量子点 (SeQDs) 能够抑制 Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> 交换体 1 (NHE1) 来改善小鼠的内皮功能障碍并减慢小鼠动脉粥样硬化的进展。SeQDs 通过抑制 NHE1, 促进合成更多的 NO, 达到改善内皮功能的目的<sup>[75]</sup>。

硒也可以通过抑制氧化型固醇, 减少细胞内皮氧化损伤<sup>[76]</sup>。

### 7.3 硒对机体免疫系统的作用

研究表明, 人体缺硒时候, 细胞免疫功能会下降, 在不缺硒的情况下补充硒也可以很好提高免疫水平。我们知道人体主要免疫细胞包括: T 淋巴细胞、B 淋巴细胞以及自然杀伤细胞, 补硒不仅能够提高 T 淋巴细胞的免疫作用, 同时能够增强 B 淋巴细胞和自然杀伤细胞的作用<sup>[77]</sup>。目前研究已证明了通过补充硒可以很大程度上降低抗甲状腺抗体的水平, 所以笔者大胆推测补硒极大可能降低 IMN 病人的自身抗体水平<sup>[78]</sup>。所以, 硒能够调节免疫功能, 可以提高细胞及体液免疫, 降低细胞炎症反应。

### 7.4 硒对血液成分及血流的影响

有科学研究已经证时硒能够降低血脂水平, 如图 1 所示<sup>[79]</sup>。有一篇关于富硒灵芝对动脉粥样硬化大鼠血脂代谢影响的研究论文, 也证实了硒能调节动脉粥样硬化大鼠脂质代谢异常<sup>[80]</sup>。李萍等人的研究成果也证实了, 硒能够降低血液淤滞率<sup>[81]</sup>。通过补充硒能增加 GSH-Px 浓度, 磷脂和胆固醇酯的过氧化物生成受到 GSH-Px 的抑制, 以至于降低低密度脂蛋白的含量, 导致沉积于动脉壁的低密度脂蛋白减少<sup>[82-83]</sup>。

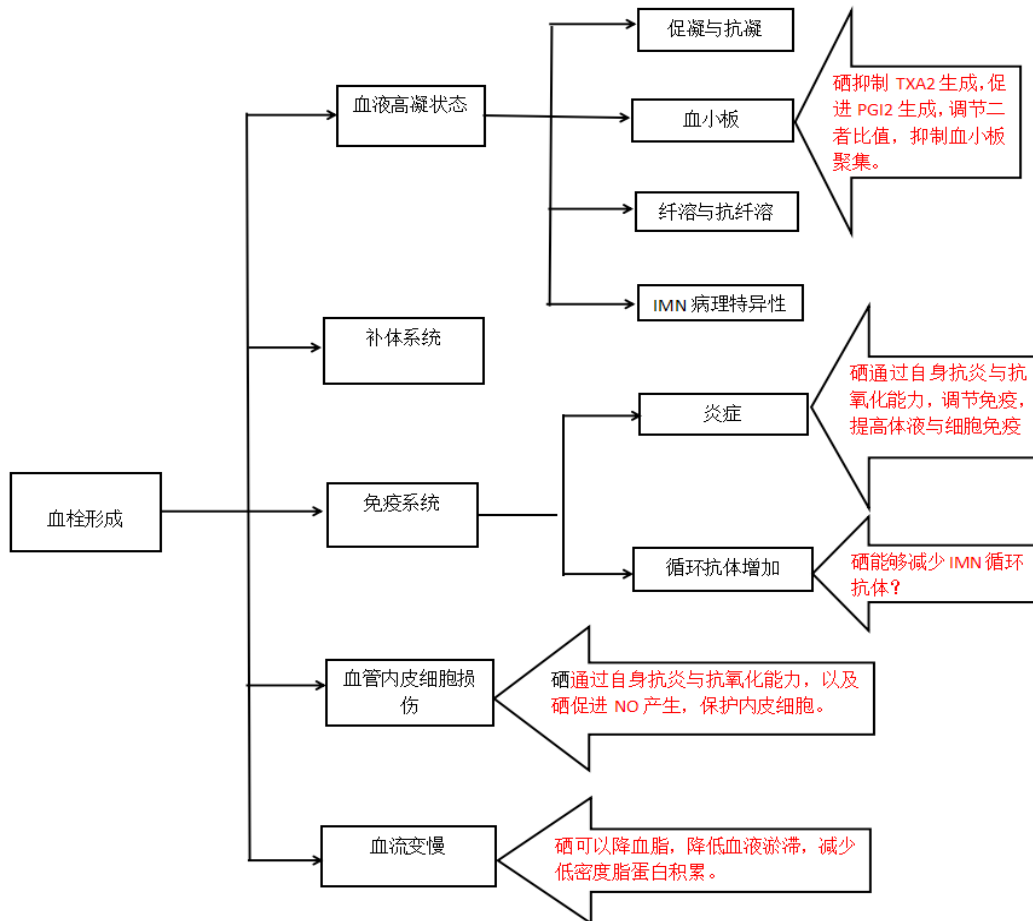


图 1 硒与血栓关系图

## 8 结论

综上所述, IMN 血栓形成的机制包括血液处于高凝状态、血管内皮细胞损伤、免疫系统和补体系统的激活以及血液处于粘滞状态。血栓的发生, 加速患者病情进展, 甚至会导致患者死亡。因此对于膜性肾病患者来说, 降低血栓的发生是至关重要的。目前已经发现硒与血栓形成是有紧密联系的, 硒对血小板聚集、血管内皮细胞的保护、免疫功能的调节以及血液流动方面均有影响, 所以, 可以通过补硒来影响血栓的形成, 从而改善膜性肾病患者的预后。除硒蛋白以外, 硒也可能以亚硒酸盐、硒化物、硒纳米粒子等形式发挥作用, 但由于硒的安全用量范围较窄, 且治疗用量与中毒药量非常相似, 故补硒疗法需要严格控制硒的给药剂量。硒除了与血栓形成有关, 与人类多种疾病也有密切联系, 随着不断研究, 硒在人体中的重要作用及其机制将越来越清楚, 从而为人类健康提供保障。因此未来对硒的研究与探索是十分值得的。

## 参考文献

- [1] Yuan WM, Cheng GY, Li YS, et al. Diagnostic significance of PLA2R and IgG4 in elderly patients with idiopathic membranous nephropathy[J]. *Med J Chin PLA*, 2017,42(9): 810-814.
- [2] Couser WG. Primary Membranous Nephropathy [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12 (6):983-997.
- [3] 陈晓静, 禹程远, 邸鹏飞, 等. 特发性膜性肾病心血管并发症的机制研究的进展[J]. *心血管康复医学杂志*, 2023, 32(1):48-51.
- [4] Kerlin BA, Ayoob R, Smoyer WE. Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012, 7 (3):513-520.
- [5] Alawami M, Wimalasena S, Hashi R, et al. Acute arterial cardiovascular events risk in patients with primary membranous nephropathy [J]. *Intern Med J*, 2019, 49(7):855-858.
- [6] Lee T, Derebail VK, Kshirsagar AV, et al. Patients with primary membranous nephropathy are at high risk of cardiovascular events [J]. *Kidney Int*, 2016, 89(5):1111-1118.
- [7] 鲁春蕾, 刘昌华. 特发性膜性肾病并发静脉血栓栓塞症的研究进展[J]. *中华肾病研究电子杂志*, 2020, 9(5):220-223.
- [8] Mirrakhimov AE, Ali AM, Barbaryan A, et al. Primary nephrotic syndrome in adults as a risk factor for pulmonary embolism: an up-to date review of the literature[J]. *Int J Nephrol*, 2014(5): 916760.
- [9] Singhal R, Brimble KS. Thromboembolic complications in the nephrotic syndrome: Pathophysiology and clinical management[J]. *Thromb Res*, 2006, 118(3):397-407.
- [10] Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, et al. Coagulation factors, inflammation markers, and venous thromboembolism: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology (LITE)[J]. *American journal of medicine*, 2015, 13(8):636-642.
- [11] Kerlin BA, Ayoob R, Smoyer WE. Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012, 7(3):513-520.
- [12] Mirrakhimov AE, Ali AM, Barbaryan A, et al. Primary nephrotic syndrome in adults as a risk factor for pulmonary embolism: an up-to date review of the literature[J]. *Int J Nephrol*, 2014(7):916760.
- [13] Wygledowska G, Grygalewicz J, Matuszewska E. Natural coagulation inhibitors; antithrombin III, protein C, protein S in children with hypercoagulation due to nephrotic syndrome[J]. *Med Wieku Rozwoj*, 2001, 5(4):377-388.
- [14] Kanffmann RH, Vehkamp JJ, Van Tilburg NH, et al. Acquired antithrombin UI deficiency and thrombosis in the nephrotic syndrome. *Am j mek*, 1978, 65(4):607.
- [15] 胡杰, 杨洁, 孙脊峰. 膜性肾病凝血紊乱机制及治疗进展[J]. *解放军医学杂志*, 2019, 44(3):266-270.
- [16] SINGHAL R, BRIMBLE KS. Thromboembolic complications in the nephrotic syndrome: Pathophysiology and clinical management[J]. *Thrombosis Research: An International Journal on Vascular Obstruction, Hemorrhage and Hemostasis*, 2006, 118(3):397-407.
- [17] KERLIN B A, AYOOB R, SMOYER W E. Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease[J]. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 2012, 7(3):513-520.
- [18] Hamano K, Iwano M, Akai Y, et al. Expression of glomerular plasminogen activator inhibitor type 1 in glomerulonephritis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39(4):695-705.
- [19] Wakui H, Imai H, Komatsuda A, et al. Circulating antibodies against alpha-enolase in patients with primary membranous nephropathy (MN)[J]. *Clin Exp Immunol*, 1999, 118(3):445-450.
- [20] López-Alemayn R, Longstaff C, Hawley S, et al. Inhibition of cell surface mediated plasminogen activation by a monoclonal antibody against alpha-enolase[J]. *Am J Hematol*, 2003, 72(4):234-242.
- [21] Barbour SJ, Greenwald A, Djurdjev O, et al. Disease-specific risk of venous thromboembolic events is increased in idiopathic glomerulonephritis[J]. *Kidney Int*. 2012, 81(2):190-195.
- [22] Eneman B, Levtchenko E, van den Heuvel B, et al. Platelet abnormalities in nephrotic syndrome[J]. *Pediatr Nephrol*, 2016, 31(8):1267-1279.
- [23] Eneman B, Elmonem MA, van den Heuvel LP, et al. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) in zebrafish models of nephrotic syndrome[J]. *PLoS One*, 2017, 12(7):0182100.
- [24] Gao C, Xie R, Yu C, et al. Procoagulant activity of erythrocytes and platelets through phosphatidylserine exposure and microparticles release in patients with nephrotic syndrome[J]. *Thromb Haemost*, 2012, 107(4):681-689.
- [25] Wang GH, Lu J, Ma KL, et al. The Release of Monocyte-Derived Tissue Factor-Positive Microparticles Contributes to a

- Hypercoagulable State in Idiopathic Membranous Nephropathy[J]. *Atheroscler Thromb*,2019,26(6):538-546.
- [26] Rosas M, Slatter DA, Obaji SG, et al. The procoagulant activity of tissue factor expressed on fibroblasts is increased by tissue factor-negative extracellular vesicles[J]. *PLoS One*,2020,15(10):e0240189.
- [27] Abid Hussein MN, Böing AN, Biró E, et al. Phospholipid composition of in vitro endothelial microparticles and their in vivo thrombogenic properties[J]. *Thromb Res*, 2008,121(6):865-871.
- [28] Aras O, Shet A, Bach RR,et al. Induction of microparticle- and cell-associated intravascular tissue factor in human endotoxemia[J]. *Blood*,2004,103(12):4545-4553.
- [29] Chironi GN, Boulanger CM, Simon A, et al. Endothelial microparticles in diseases[J]. *Cell Tissue Res*,2009,335(1):143-151.
- [30] Combes V, Simon AC, Grau GE, et al. In vitro generation of endothelial microparticles and possible prothrombotic activity in patients with lupus anticoagulant[J]. *Clin Invest*,1999,104(1):93-102.
- [31] Shet AS, Aras O, Gupta K,et al. Sickle blood contains tissue factor-positive microparticles derived from endothelial cells and monocytes[J]. *Blood*,2003,102(7):2678-2683.
- [32] Roca N, Jatem E, Martín ML, et al. Relationship between soluble urokinase-type plasminogen activator receptor and serum biomarkers of endothelial activation in patients with idiopathic nephrotic syndrome[J]. *Clin Kidney J*,2020,14(2):543-549.
- [33] Sabatier F, Roux V, Anfosso F, et al. Interaction of endothelial microparticles with monocytic cells in vitro induces tissue factor-dependent procoagulant activity[J]. *Blood*,2002,99(11):3962-3970.
- [34] Tkaczyk M, Czupryniak A, Owczarek D, et al. Markers of endothelial dysfunction in children with idiopathic nephrotic syndrome[J]. *Am J Nephrol*,2008,28(2):197-202.
- [35] Zaffanello M, Brugnara M, Fanos V,et al. Prophylaxis with AT III for thromboembolism in nephrotic syndrome: why should it be done[J]. *Urol Nephrol*,2009,41(3):713-716.
- [36] 王姣姣.特发性膜性肾病静脉血栓形成机制的研究进展[J].*临床与病理杂志*,2022,42(9):2301-2306.
- [37] Chen X, Geng X, Jin S, et al. The Association of Syndecan-1, Hypercoagulable State and Thrombosis and in Patients With Nephrotic Syndrome[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2021(27):10760296211010256.
- [38] Nickolas TL, Radhakrishnan J, Appel GB. Hyperlipidemia and thrombotic complications in patients with membranous nephropathy[J]. *Semin Nephrol*,2003,23(4):406-411.
- [39] Resh M, Mahmoodi BK, Navis GJ, et al. Statin use in patients with nephrotic syndrome is associated with a lower risk of venous thromboembolism[J]. *Thromb Res*,2011,127(5):395-399.
- [40] Orsi FA, Cannegieter SC, Lijfering WM. Statin Therapy to Revert Hypercoagulability and Prevent Venous Thromboembolism: A Narrative Review[J]. *Semin Thromb Hemost*,2019,45(8):825-833.
- [41] Cremoni M, Brglez V, Perez S,et al. Th17-Immune Response in Patients With Membranous Nephropathy Is Associated With Thrombosis and Relapses[J]. *Front Immunol*,2020(11):574997.
- [42] Xu X, Wang G, Chen N,et al. Long-Term Exposure to Air Pollution and Increased Risk of Membranous Nephropathy in China[J]. *Am Soc Nephrol*,2016,27(12):3739-3746.
- [43] Liu W, Gao C, Dai H, et al. Immunological Pathogenesis of Membranous Nephropathy: Focus on PLA2R1 and Its Role[J]. *Front Immunol*,2019(10):1809.
- [44] Xu X, Nie S, Ding H, et al. Environmental pollution and kidney diseases[J]. *Nat Rev Nephrol*,2018,14(5):313-324.
- [45] Van de Logt AE, Fresquet M, Wetzels JF,et al. The anti-PLA2R antibody in membranous nephropathy: what we know and what remains a decade after its discovery[J]. *Kidney Int*,2019,96(6):1292-1302.
- [46] Nagashima R, Maeda K, Yuda F,et al. Helicobacter pylori antigen in the glomeruli of patients with membranous nephropathy[J]. *Virchows Arch*,1997,431(4):235-239.
- [47] Yang AH, Lin BS, Kuo KL,et al. The clinicopathological implications of endothelial tubuloreticular inclusions found in glomeruli having histopathology of idiopathic membranous nephropathy[J]. *Nephrol Dial Transplant*,2009,24(11):3419-3425.
- [48] Xie J, Liu L, Mladkova N,et al. The genetic architecture of membranous nephropathy and its potential to improve non-invasive diagnosis[J]. *Nat Commun*,2020,11(1):1600.
- [49] Motavalli R, Etemadi J, Kahroba H,et al. Immune system-mediated cellular and molecular mechanisms in idiopathic membranous nephropathy pathogenesis and possible therapeutic targets[J]. *Life Sci*,2019(238):116923.
- [50] Setiawan B, Rosalina R, Pangarsa EA, et al. Clinical Evaluation for the Role of High-Sensitivity C-Reactive Protein in Combination with D-Dimer and Wells Score Probability Test to Predict the Incidence of Deep Vein Thrombosis Among Cancer Patients[J]. *Int J Gen Med*,2020(13):587-594.
- [51] Pereira Wde F, Brito-Melo GE, Guimarães FT,et al. The role of the immune system in idiopathic nephrotic syndrome: a review of clinical and experimental studies[J]. *Inflamm Res*,2014,63(1):1-12.
- [52] Maugeri N, Capobianco A, Rovere-Querini P, et al. Platelet microparticles sustain autophagy-associated activation of neutrophils in systemic sclerosis[J]. *Sci Transl Med*, 2018,10(451):eaao3089.
- [53] Park SY, Lee SW, Kim HY, et al. HMGB1 induces angiogenesis in rheumatoid arthritis via HIF-1  $\alpha$  activation[J]. *Eur J Immunol*,2015,45(4):1216-1227.

- [54] Wu H, Li R, Pei LG, et al. Emerging Role of High Mobility Group Box-1 in Thrombosis-Related Diseases[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(4):1319-1337.
- [55] Ahrens I, Chen YC, Topcic D, et al. HMGB1 binds to activated platelets via the receptor for advanced glycation end products and is present in platelet rich human coronary artery thrombi[J]. *Thromb Haemost*, 2015, 114(5):994-1003.
- [56] Chen G, Liu H, Liu F. A glimpse of the glomerular milieu: from endothelial cell to thrombotic disease in nephrotic syndrome[J]. *Microvasc Res*, 2013(89):1-6.
- [57] Llach F. Hypercoagulability, renal vein thrombosis, and other thrombotic complications of nephrotic syndrome[J]. *Kidney Int*, 1985, 28(3):429-439.
- [58] Henry BM, Vikse J, Benoit S, et al. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis[J]. *Clin Chim Acta*, 2020(507):167-173.
- [59] Rittirsch D, Flierl MA, Nadeau BA, et al. Functional roles for C5a receptors in sepsis[J]. *Nat Med*, 2008, 14(5):551-557.
- [60] Macé C, Chugh SS. Nephrotic syndrome: components, connections, and angiotensin-like 4-related therapeutics[J]. *Am Soc Nephrol*, 2014, 25(11):2393-2398.
- [61] Noubouossie DF, Reeves BN, Strahl BD, et al. Neutrophils: back in the thrombosis spotlight[J]. *Blood*, 2019, 133(20):2186-2197.
- [62] Papp LV, Lu J, Holmgren A, et al. From selenium to selenoproteins: synthesis, identity, and their role in human health[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2007, 9(7):775-806.
- [63] 钟国清, 张志朋. 有机硒的合成及其在养殖中的应用[J]. *饲料工业*, 2009, 30(16):29-31.
- [64] 邵黎雄, 陆建梅, 姜雪峰. 硒, 人类不可或缺的元素[J]. *自然杂志*, 2019, 41(6):453-459.
- [65] Schweizer U, Fradejas-Villar N. Why 21? The significance of selenoproteins for human health revealed by inborn errors of metabolism[J]. *FASEB J*, 2016, 30(11):3669-3681.
- [66] 陈勤, 徐光禄, 薛文岚, 等. 补硒对低硒大鼠血小板血栓素A<sub>2</sub>聚集性和5-羟色胺释放的影响[J]. *西安医科大学学报(中文版)*, 1996(1):31-34.
- [67] 化罗明, 徐光禄, 谭武红, 等. 补硒对克山病区居民血浆和血小板血栓素的影响[J]. *地方病通报*, 1997(1):1-3.
- [68] 瞿祥虎, 黄开勋, 徐辉碧. 硒和维生素E对前列腺素和血栓素合成的调控机制[J]. *微量元素与健康研究*, 1999(2):5-8.
- [69] 李萍, 弥曼, 杜洪霞, 等. 亚硒酸钠对糖尿病大鼠血小板聚集功能的影响[J]. *南方医科大学学报*, 2010, 30(1):193-194.
- [70] Pan T, Hu X, Liu T, et al. MiR-128-1-5p regulates tight junction induced by selenium deficiency via targeting cell adhesion molecule 1 in broilers vein endothelial cells[J]. *Cell Physiol*, 2018, 233(11):8802-8814.
- [71] Cao C, Fan R, Zhao J, et al. Impact of exudative diathesis induced by selenium deficiency on LncRNAs and their roles in the oxidative reduction process in broiler chick veins[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(13):20695-20705.
- [72] Du Q, Yao H, Yao L, et al. Selenium Deficiency Influences the Expression of Selenoproteins and Inflammatory Cytokines in Chicken Aorta Vessels[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2016, 173(2):501-513.
- [73] 郭晓玲, 马国珍, 张美兰. 溶栓疗法对急性心肌梗死患者血清中铁、铜、锰、硒含量变化的研究[J]. *中国医师杂志*, 2002(S1):38-40.
- [74] Zheng Z, Liu L, Zhou K, et al. Anti-Oxidant and Anti-Endothelial Dysfunctional Properties of Nano-Selenium in vitro and in vivo of Hyperhomocysteinemic Rats[J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2020(15):4501-4521.
- [75] Zhu ML, Wang G, Wang H, et al. Amorphous nano-selenium quantum dots improve endothelial dysfunction in rats and prevent atherosclerosis in mice through Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger 1 inhibition[J]. *Vascul Pharmacol*, 2019(115):26-32.
- [76] 刘红梅, 黄开勋, 杨劲松, 等. 氧化固醇对不同硒状态大鼠前列腺素和内皮素的影响[J]. *营养学报*, 2002, 24(1):70-74.
- [77] 张勇胜, 李仁兰, 刘妍, 等. 硒对人体健康作用的研究进展[J]. *内科*, 2018, 13(4):623-625+662.
- [78] 王艳梅. 硒对自身免疫性甲状腺炎自身抗体的影响[J]. *世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊)*, 2018, 18(23):111.
- [79] 袁家林, 石元刚. 复合微量营养素对高脂血症大鼠血浆PGI<sub>2</sub>、TXA<sub>2</sub>水平的影响[J]. *第三军医大学学报*, 2003, 25(2):141-143.
- [80] 陈利明, 杨红兵, 苑留云, 等. 富硒灵芝对动脉粥样硬化大鼠血脂代谢及内皮细胞损伤的影响[J]. *河北中医药学报*, 2012, 27(1):10-11.
- [81] 李萍. 阿司匹林和硒对血液流变性、血小板功能及血栓形成的作用及其联合作用[D]. 西安: 西安交通大学, 2002.
- [82] Nève J. Selenium as a risk factor for cardiovascular diseases[J]. *Cardiovasc Risk*, 1996, 3(1):42-47.
- [83] 刘孟宇, 李勇, 高晓昕. 硒的特性与心血管疾病的关系[J]. *中国临床营养杂志*, 2003, 11(4):295-297.