

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.11.031

血清 FM、TAT、MIP-1 α 与产后静脉血栓栓塞症的关系 及其预测价值研究 *

张珊珊 孟 侠[△] 王静依 彭 燕 陈国艳 杨智玲

(成都医学院第二附属医院·核工业四一六医院妇产科 四川 成都 610051)

摘要 目的: 探讨血清纤维蛋白单体(FM)、凝血酶-抗凝血酶复合物(TAT)、巨噬细胞炎性蛋白-1 α (MIP-1 α)与产后静脉血栓栓塞症(VTE)的关系及其预测价值研究。**方法:** 选取 2021 年 12 月-2023 年 12 月在成都医学院第二附属医院分娩后有 VTE 的产妇纳入 VTE 组 (n=45), 根据 1:4 配对方法选择我院同期分娩后无 VTE 的产妇纳入非 VTE 组 (n=180)。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 FM、TAT、MIP-1 α 、D-二聚体(D-D)水平。多因素 Logistic 回归分析产后发生 VTE 的影响因素,并绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 FM、TAT、MIP-1 α 、D-D 水平对产后 VTE 的预测价值。**结果:** 与非 VTE 组比较,VTE 组血清 FM、TAT、MIP-1 α 、D-D 水平升高($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,年龄增加、剖宫产和 FM、TAT、MIP-1 α 、D-D 升高为影响产后 VTE 的独立危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示,血清 FM、TAT、MIP-1 α 、D-D 水平联合预测产后 VTE 的曲线下面积为 0.911,大于血清 FM、TAT、MIP-1 α 、D-D 水平单独预测的 0.748、0.755、0.722、0.592。**结论:** 血清 FM、TAT、MIP-1 α 水平升高是产后 VTE 的独立危险因素,血清 FM、TAT、MIP-1 α 联合 D-D 对产后 VTE 的预测价值较高。

关键词: FM; TAT; MIP-1 α ; 产后; 静脉血栓栓塞症

中图分类号: R714.625 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2024)11-2164-05

Study on the Relationship between Serum FM, TAT, MIP-1 α and Postpartum Venous Thromboembolism and its Predictive Value*

ZHANG Shan-shan, MENG Xia[△], WANG Jing-yi, PENG Yan, CHEN Guo-yan, YANG Zhi-ling

(Department of Gynaecology and Obstetrics, The Second Affiliated Hospital of Chengdu Medical College/Nuclear Industry 416 Hospital, Chengdu, Sichuan, 610051, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between serum fibrin monomer (FM), thrombin-antithrombin complex (TAT), macrophage inflammatory protein-1 α (MIP-1 α) and postpartum venous thromboembolism (VTE) and its predictive value. **Methods:** Pregnant women with VTE after delivery in The Second Affiliated Hospital of Chengdu Medical College from December 2021 to December 2023 were included in VTE group (n=45), pregnant women without VTE after delivery in our hospital during the same period were included in non-VTE group (n=180) according to the 1:4 pairing method. Serum FM, TAT, MIP-1 α and D-dimer (D-D) levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The influencing factors of postpartum VTE were analyzed by multivariate Logistic regression analysis, and the predictive value of serum FM, TAT, MIP-1 α and D-D levels for postpartum VTE were analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** Compared with non-VTE group, the serum levels of FM, TAT, MIP-1 α and D-D in VTE group were increased ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that, increased age, uterine-incision delivery and increased FM, TAT, MIP-1 α , and D-D were independent risk factors for postpartum VTE ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that, the area under the curve of combined prediction of serum FM, TAT, MIP-1 α and D-D levels for postpartum VTE was 0.911, which was greater than 0.748, 0.755, 0.722 and 0.592 predicted by serum FM, TAT, MIP-1 α and D-D levels alone. **Conclusion:** The increase of serum FM, TAT and MIP-1 α levels are independent risk factors for postpartum VTE, serum FM, TAT, MIP-1 α combine with D-D has a high predictive value for postpartum VTE.

Key words: FM; TAT; MIP-1 α ; Postpartum; Venous thromboembolism

Chinese Library Classification(CLC): R714.625 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)11-2164-05

前言

静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)是肺栓

塞和深静脉血栓形成的统称,深静脉血栓形成后血栓脱落在肺动脉中阻滞则会引起肺栓塞。妊娠期和产褥期妇女 VTE 的发生率及因 VTE 导致的死亡率较非妊娠妇女显著增加,已成为

* 基金项目:成都市医学科研课题(2023620);四川省卫生和计划生育委员会研究项目(17PJ250)

作者简介:张珊珊(1982-),女,硕士研究生,从事产科方向的研究, E-mail: shanshan416120@126.com

[△] 通讯作者:孟侠(1973-),女,本科,主任医师,从事妇产科学方向的研究, E-mail: 1264070955@qq.com

(收稿日期:2023-10-06 接受日期:2023-10-27)

全球孕产妇死亡的重要原因^[1-3]。及时预测产后 VTE 发生对改善产妇预后至关重要。研究表明,血液高凝状态和免疫炎症反应在孕产妇 VTE 中发挥重要作用^[4]。纤维蛋白单体(fibrin monomer,FM)是纤维蛋白原在凝血酶作用下形成的早期产物,是反映凝血酶活化的可靠指标^[5]。研究指出,FM 可以较好地反映孕妇的凝血状态^[6]。凝血酶-抗凝血酶复合物(thrombin-antithrombin complex,TAT)是凝血酶与抗凝血酶结合形成的复合物,能敏感地反映凝血酶活性^[7]。研究报道,TAT 有助于判断妊娠妇女血栓风险^[8]。巨噬细胞炎症蛋白-1 α (macrophage inflammatory protein-1 α ,MIP-1 α)是一种趋化因子,通过趋化作用募集免疫细胞至炎症部位促进炎症发生发展^[9]。研究报道,羊水 MIP-1 α 升高与自发性早产孕妇羊膜腔感染有关^[10]。本研究探讨血清 FM、TAT、MIP-1 α 与产后 VTE 的关系及预测价值,以期临床防治产后 VTE 提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 12 月-2023 年 12 月在成都医学院第二附属医院分娩后有 VTE 的产妇纳入 VTE 组($n=45$),年龄范围 24~39 岁,平均(32.71 ± 3.04)岁;分娩前体质指数范围(body mass index,BMI)24.52~29.07 kg/m²,平均(26.82 ± 0.89)kg/m²。根据 1:4 配对方法选择我院同期分娩后无 VTE 的产妇纳入非 VTE 组($n=180$),年龄范围 24~38 岁,平均(31.47 ± 0.72)岁;分娩前 BMI 范围 24.16~29.93 kg/m²,平均(26.55 ± 0.92)kg/m²。本研究经成都医学院第二附属医院医学伦理委员会批准。纳入标准:(1)年龄 ≥ 20 岁;(2)产妇及家属自愿签署知情同意书;(3)VTE 符合《妊娠期及产褥期静脉血栓栓塞症预防和诊治专家共识》^[1]诊断标准,经血管加压超声检查、磁共振静脉血管成像、静脉造影等确认为 VTE;(4)妊娠时间 >28 周。排除标准:(1)分娩前使用抗凝剂或抗血小板药物;(2)多胎妊娠;(3)产前、产后资料不完整;(4)恶性肿瘤患者;(5)遗传性易栓症;(6)血液系统疾病;(7)死胎;(8)自身免疫性疾病;(9)分娩前 VTE;

(10)肾病综合征、严重感染、子宫或卵巢血管发育异常、髂静脉畸形、1 型糖尿病患者。

1.2 方法

1.2.1 血清 FM、TAT、MIP-1 α 、D-二聚体(D-dimer,D-D)水平检测 收集所有产妇临产前静脉血 3 mL,以 10 cm 半径,3000 r/min 离心 15 min,留取上层血清使用江西江蓝纯生物试剂有限公司提供的酶联免疫吸附法试剂盒(编号:JLC21636、JLC20527、JLC20200、JLC-A8019)检测 FM、TAT、MIP-1 α 、D-D 水平。

1.2.2 临床资料收集 收集所有产妇年龄、分娩前 BMI、文化程度、吸烟史、饮酒史、妇科病史(子宫内位、多囊卵巢综合征)、职业(就业、无业)、妊娠次数、自愿终止妊娠次数、自然流产次数、产科特征(辅助生殖技术、妊娠早期孕酮治疗、妊娠期糖尿病、妊娠期高血压)、分娩方式、血脂四项[总胆固醇(total cholesterol,TC)、三酰甘油(triacylglycerol,TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol,HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol,LDL-C)]、白细胞计数(white blood cell count,WBC)、血小板计数(platelet count,PLT)等资料。

1.3 统计学分析

采用 SPSS26.0 统计学软件处理本研究中的统计学数据。计数资料以频数(百分比)表示和 χ^2 检验;正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示并行 t 检验,符合偏态分布则以 $M(P_{25},P_{75})$ 表示和行 U 检验;将有差异指标纳入多因素 Logistic 回归模型分析影响产后 VTE 的因素;绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线分析血清 FM、TAT、MIP-1 α 、D-D 水平对产后 VTE 的预测价值; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组产妇血清 FM、TAT、MIP-1 α 、D-D 水平比较

VTE 组血清 FM、TAT、MIP-1 α 、D-D 水平高于非 VTE 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组产妇血清 FM、TAT、MIP-1 α 、D-D 水平比较

Table 1 Comparison of serum FM, TAT, MIP-1 α and D-D levels between two groups of pregnant women

Groups	n	FM(μ g/mL)	TAT(ng/mL)	MIP-1 α (ng/L)	D-D(mg/L)
VTE group	45	15.94(7.75,30.52)	5.43(3.10,9.30)	68.73 $\pm$ 7.10	2.02(1.08,3.38)
Non-VTE group	180	7.50(4.51,10.93)	3.15(1.94,4.03)	63.86 $\pm$ 5.19	1.76(1.01,2.56)
U	-	-5.150	-5.292	5.201	-2.521
P	-	<0.001	<0.001	<0.001	0.012

2.2 两组临床资料比较

VTE 组年龄大于非 VTE 组,子宫内膜异位、自然流产次数 ≥ 2 次、剖宫产比例高于非 VTE 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。吸烟史、饮酒史等其他资料比较无统计学差异($P>0.05$)。见表 2。

2.3 多因素 Logistic 回归分析影响产后 VTE 的因素

以产后 VTE(赋值:是/否=1/0)为因变量,以表 1、表 2 有差异资料($P<0.05$)包括年龄(原值输入)、子宫内膜异位(赋

值:有/无=1/0)、自然流产次数 ≥ 2 次(赋值:是/否=1/0)、剖宫产(赋值:有/无=1/0)、FM(原值输入)、TAT(原值输入)、MIP-1 α (原值输入)、D-D(原值输入)为自变量,建立影响产后 VTE 的多因素 Logistic 回归模型。结果显示:年龄增加、剖宫产和 FM、TAT、MIP-1 α 、D-D 水平升高为影响产后 VTE 的独立危险因素($P<0.05$)。见表 3。

2.4 血清 FM、TAT、MIP-1 α 、D-D 水平对产后 VTE 的预测价值

绘制血清 FM、TAT、MIP-1 α 、D-D 水平单独与联合预测产

表 2 两组临床资料比较
Table 2 Comparison of clinical data between two groups

Data	VTE group(n=45)	Non-VTE group(n=180)	$\chi^2/t/U$	P
Age(year, $\bar{x}\pm s$)	32.71±3.03	31.47±0.72	4.985	<0.001
Ante partum BMI(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	26.82±0.89	26.55±0.92	1.772	0.078
Degree of education [n(%)]				
Junior high school and below	6(13.33)	11(6.11)	3.958	0.138
High school	15(33.33)	49(27.22)		
University and above	24(53.33)	120(66.67)		
History of smoking [n(%)]	3(6.67)	2(1.11)	2.876	0.090
History of drinking [n(%)]	1(2.22)	2(1.11)	-	0.490
Gynecological history [n(%)]				
Endometriosis	6(13.33)	6(3.33)	5.287	0.021
Stein-Leventhal syndrome	1(2.22)	7(3.89)	0.008	0.928
Occupation [n(%)]				
Employment	35(77.78)	120(66.67)	2.074	0.150
Unemployed	10(22.22)	60(33.33)		
Number of pregnancies [n(%)]				
≥ 3 times	15(33.33)	38(21.11)	2.987	0.084
<3 times	30(66.67)	142(78.89)		
Number of voluntary termination of pregnancy [n(%)]				
≥ 2 times	5(11.11)	11(6.11)	1.363	0.243
<2 times	40(88.89)	169(93.89)		
Number of spontaneous abortions [n(%)]				
≥ 2 times	6(13.33)	5(2.78)	8.626	0.003
<2 times	39(86.67)	175(97.22)		
Obstetric characteristics [n(%)]				
Assisted reproductive technique	6(13.33)	22(12.22)	0.041	0.840
Progestone therapy in early pregnancy	15(33.33)	43(23.89)	1.678	0.195
Gestational diabetes mellitus	9(20.00)	39(21.67)	0.060	0.807
Hypertension during pregnancy	6(13.33)	15(8.33)	0.555	0.456
Mode of delivery [n(%)]				
Vaginal delivery	24(53.33)	134(74.44)	7.673	0.006
Uterine-incision delivery	21(46.67)	46(25.56)		
TC(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	6.37±1.23	6.14±1.32	1.059	0.291
TG(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	1.81±0.30	1.80±0.31	0.195	0.846
HDL-C(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	1.10±0.20	1.12±0.29	-0.437	0.663
LDL-C(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	3.44±0.67	3.25±0.89	1.339	0.182
WBC($\times 10^9/L$, $\bar{x}\pm s$)	9.17±2.30	8.48±2.12	1.920	0.056
PLT($\times 10^9/L$, $\bar{x}\pm s$)	224.90±60.68	206.69±54.82	1.950	0.052

后 VTE 的 ROC 曲线, 计算和比较曲线下面积 (area under the curve, AUC)。结果显示, 血清 FM、TAT、MIP-1 α 、D-D 水平联合

预测产后 VTE 的 AUC 为 0.911, 大于血清 FM、TAT、MIP-1 α 、D-D 水平单独预测的 0.748、0.755、0.722、0.592。见表 4 和图 1。

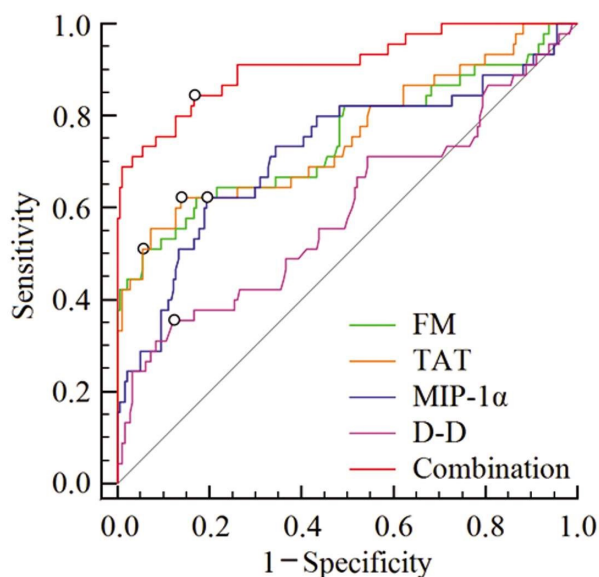
表 3 多因素 Logistic 回归分析影响产后 VTE 的因素

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of factors affecting postpartum VTE

Variable	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
Increased age	0.315	0.130	5.920	0.015	1.371	1.063~1.768
Uterine-incision delivery	1.156	0.580	3.970	0.046	3.177	1.019~9.903
Increased FM level	0.163	0.042	14.858	<0.001	1.177	1.083~1.278
Increased TAT level	0.519	0.129	16.215	<0.001	1.680	1.305~2.163
Increased MIP-1 α level	0.160	0.052	9.373	0.002	1.173	1.059~1.300
Increased D-D level	0.345	0.164	4.409	0.036	1.412	1.023~1.948

表 4 血清 FM、TAT、MIP-1 α 、D-D 水平对产后 VTE 的预测价值Table 4 Predictive value of serum FM, TAT, MIP-1 α and D-D levels for postpartum

Indexs	AUC	95%CI	Best cut-off value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Maximum Joden Index
FM	0.748	0.686~0.804	15.62 $\mu\text{g/mL}$	51.11	94.44	0.456
TAT	0.755	0.694~0.810	4.69 ng/mL	62.22	86.11	0.483
MIP-1 α	0.722	0.658~0.779	67.70 ng/L	62.22	80.56	0.428
D-D	0.592	0.525~0.657	2.94 mg/L	35.56	87.78	0.233
Combination	0.911	0.866~0.945	-	84.44	83.33	0.678

图 1 血清 FM、TAT、MIP-1 α 、D-D 水平预测产后 VTE 的 ROC 曲线Fig. 1 ROC curve of serum FM, TAT, MIP-1 α and D-D levels in predicting postpartum VTE

3 讨论

孕妇产后因特殊的生理和解剖学变化,可引起血管损伤、子宫增大压迫盆腔静脉和下腔静脉、血液瘀滞、血小板功能活化、妊娠期和产后活动能力下降、凝血系统改变等,具备 VTE 形成三要素(血管壁受损、血流速度缓慢、高凝状态),因而 VTE 发生率较高^[1]。产后 VTE 常发于左下肢的股静脉和髂静脉,不仅会引起肢体肿胀、疼痛,还可引起肺栓塞、颈静脉栓塞和颅内静脉系统栓塞,导致产妇死亡风险增加^[1]。临床中多数产后 VTE 产妇早期并无显著或特异性症状,常因诊断延迟导致严重

后果发生,因此迫切需要寻找可靠的血液标志物,以促进产后 VTE 早期诊断和防治。

血液高凝状态是产后 VTE 发生的重要原因,妊娠期间产妇凝血因子 VII、VIII、X 及纤维蛋白原等促凝因子表达上调,蛋白 C、蛋白 S 等抗凝血因子表达下调,使血液处于高凝状态,是机体为防止生产过程中过多的出血量而启动的防御机制^[2]。但血液过度高凝会使产后早期血液仍然处于高凝状态,进而导致产后 VTE 发生^[4]。纤维蛋白原是参与凝血过程的重要单体蛋白质,通过产生纤维蛋白与其他血细胞扭结凝固为血块,起到凝血阻塞血管的作用,FM 由纤维蛋白原在凝血酶作用下直接形成,能准确地反映纤维蛋白形成^[5]。研究指出^[13,14],FM 在诊断骨科术后患者下肢深静脉血栓形成及区分显性和非显性弥散性血管内凝血的价值优于 D-D。指南指出^[1],非妊娠期 D-D 水平对诊断 VTE 很有帮助,但易受妊娠期和产褥期凝血功能变化的影响,对产后 VTE 的评估存在一定局限。而 FM 相比 D-D 反映纤维蛋白形成更加准确^[15]。因此我们考虑通过 FM 来评估产后 VTE。本研究结果显示,VTE 组血清 FM 水平升高,是影响产后 VTE 的独立危险因素,说明血清 FM 水平升高会增加产后 VTE 风险。分析可能原因:FM 由纤维蛋白原经凝血酶作用而形成,不易受到不稳定的因素影响,可更好反映纤维蛋白形成,血清 FM 水平升高反映产妇纤维蛋白活性增加,促进更多的血凝块形成,导致血液持续高凝,进而增加产后 VTE 风险。

抗凝血酶约占抗凝系统活性的 70%,是由肝脏及内皮细胞合成的最重要的抗凝物质之一,抗凝血酶缺乏可导致凝血酶启动凝血机制,引发血液高凝^[16]。TAT 是抗凝血酶与凝血酶以 1:1 形成的共价复合物,TAT 浓度升高反映凝血酶大量形成,进而反映血液高凝^[17]。张珠博等^[17]研究报道,TAT 水平能很好的评估动脉硬化闭塞症患者高凝状态。张金彪等^[18]研究报道,TAT

水平能作为恶性肿瘤患者术后 VTE 发生的预测指标。季洪良等^[19]研究报道,下肢骨折患者术后 1d、3d 血清 TAT 水平能预测术后 VTE 发生。既往研究表明,妊娠期和产褥期抗凝血酶活性明显降低^[20]。因此推测 TAT 可能参与产后 VTE 发生。本研究结果显示,VTE 组血清 TAT 水平升高,是影响产后 VTE 的独立危险因素,说明血清 TAT 水平升高会增加产后 VTE 风险。分析原因可能是血清 TAT 水平升高反映产妇产后凝血酶活性增加,引起抗凝血酶大量消耗,随着抗凝血酶活性降低,凝血酶活性进一步增强,导致血液持续处于高凝状态,进而增加产后 VTE 风险^[7]。

近年研究认为,炎症反应在 VTE 中扮演重要角色,炎症反应能通过增强凝血因子活性、破坏血管内皮功能、促进血小板生成和活化、抑制抗凝和纤溶系统等途径促进血液高凝,最终导致 VTE 发生^[21]。MIP-1 α 是由活化的肥大细胞、单核细胞、淋巴细胞表达的一种介导免疫细胞运输的趋化因子,又称 C-C 基序趋化因子配体 3,能通过结合 C-C 基序趋化因子受体 1/3/5 募集嗜中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞等至炎症部位活化以参与炎症反应^[22]。实验显示^[23],MIP-1 α 在结扎下腔静脉建立的小鼠下腔静脉深静脉血栓模型的静脉组织中高表达。临床研究指出^[24,25],血清 MIP-1 α 水平有助于预测老年卧床 VTE 和卧床老年卒中患者深静脉血栓形成。然而关于 MIP-1 α 与产后 VTE 的关系尚不清楚。本研究结果显示,VTE 组血清 MIP-1 α 水平升高,是影响产后 VTE 的独立危险因素,说明血清 MIP-1 α 水平升高会增加产后 VTE 风险。分析可能原因:血清 MIP-1 α 水平升高能结合其受体 C-C 基序趋化因子受体 1/3/5 募集多种免疫细胞至静脉部位,释放炎性介质增强炎症反应,引起抗凝与促凝机制失衡,导致产后 VTE 风险增加^[26]。

本研究结果还发现,年龄增加、剖宫产为影响产后 VTE 的独立危险因素,考虑原因可能是随着年龄的增长,凝血因子水平也随之升高,因此产后 VTE 风险更高^[27];而剖宫产前麻醉和术后卧床会减慢血流速度,手术过程中血管壁损伤会释放多种凝血因子激活凝血系统,导致产后 VTE 风险增加^[27,28]。本研究通过绘制 ROC 曲线发现,血清 FM、TAT、MIP-1 α 联合 D-D 水平预测产后 VTE 的 AUC 为 0.911,大于血清 FM、TAT、MIP-1 α 、D-D 水平单独预测,敏感度、特异度分别为 84.44%、83.33%。说明联合检测血清 FM、TAT、MIP-1 α 、D-D 水平能提升产后 VTE 的预测价值,获得更高的预测敏感度。

综上所述,血清 FM、TAT、MIP-1 α 水平升高与产后 VTE 发生密切相关,血清 FM、TAT、MIP-1 α 联合 D-D 预测产后 VTE 的价值较高。

参考文献(References)

- [1] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 妊娠期及产褥期静脉血栓栓塞症预防和诊治专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2021, 56(4): 236-243.
- [2] 孙淑荣, 董微, 张爽, 等. 2011 年至 2020 年天津市孕产妇死亡率变化趋势及死亡原因分析[J]. 中华围产医学杂志, 2022, 25(4): 241-247.
- [3] Maughan BC, Marin M, Han J, et al. Venous Thromboembolism During Pregnancy and the Postpartum Period: Risk Factors, Diagnostic Testing, and Treatment[J]. Obstet Gynecol Surv, 2022, 77(7): 433-444.
- [4] 徐琴, 周容. 妊娠期及产褥期静脉血栓栓塞症的流行病学特征及发生机制[J]. 实用妇产科杂志, 2022, 38(5): 321-324.
- [5] 岳锦熙, 万林骏, 张瑞凌, 等. 凝血酶活化标记物--纤维蛋白单体(FM)在外科术后的临床意义[J]. 昆明医科大学学报, 2023, 44(3): 87-91.
- [6] 黄国永, 王海虹, 郑加永, 等. 不同孕期血浆纤维蛋白原和纤维蛋白单体的变化及意义[J]. 浙江医学, 2018, 40(16): 1811-1813.
- [7] Chen Q, Shou W, Wu W, et al. Performance evaluation of thrombomodulin, thrombin-antithrombin complex, plasmin- α 2-antiplasmin complex, and t-PA: PAI-1 complex [J]. J Clin Lab Anal, 2019, 33(6): e22913.
- [8] 杨燕璐, 胡芸, 武明阳, 等. 长沙健康妊娠妇女新凝血标志物水平变化及其参考区间的建立 [J]. 中南大学学报 (医学版), 2022, 47(4): 469-478.
- [9] 孙鑫波, 刘朝东. MIP-1 α 与 MMP-9 在免疫炎症反应中作用及其关系研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2012, 28(5): 474-477.
- [10] Soucek O, Kacerovsky M, Stranik J, et al. Macrophage inflammatory protein-1 α in amniotic and cervical fluids in spontaneous preterm labor with intact membranes with respect to intra-amniotic inflammation[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2022, 35(25): 6770-6778.
- [11] 叶圣龙, 王永清. 妊娠相关静脉血栓栓塞症的预防和治疗[J]. 国际妇产科学杂志, 2020, 47(3): 262-266+281.
- [12] 张启迪, 魏玉梅, 刘兴会, 等. 凝血功能随孕周及年龄的变化及其参考值[J]. 中华妇产科杂志, 2022, 57(10): 740-745.
- [13] 刘礼青, 张春来, 秦榛. 血清中纤维蛋白原及相关产物联合检测对骨科术后患者下肢深静脉血栓形成的预测价值[J]. 精准医学杂志, 2021, 36(5): 404-406, 410.
- [14] Singh N, Pati HP, Tyagi S, et al. Evaluation of the diagnostic performance of fibrin monomer in comparison to D-Dimer in patients with overt and nonovert disseminated intravascular coagulation [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2017, 23(5): 460-465.
- [15] 中国研究型医院学会血栓与止血专业委员会. D-二聚体实验室检测与临床应用中国专家共识 [J]. 中华医学杂志, 2023, 103(35): 2743-2756.
- [16] Rezaie AR, Giri H. Anticoagulant and signaling functions of antithrombin[J]. J Thromb Haemost, 2020, 18(12): 3142-3153.
- [17] 张珠博, 马睿, 任静, 等. 血浆凝血酶-抗凝血酶复合物评估动脉硬化闭塞症患者高凝状态及预测血运重建后再狭窄[J]. 中华检验医学杂志, 2022, 45(10): 1063-1069.
- [18] 张金彪, 邢婉琳, 曹蕾, 等. 血栓标志物对恶性肿瘤患者术后发生静脉血栓栓塞症的预测价值 [J]. 肿瘤研究与临床, 2022, 34(2): 106-110.
- [19] 季洪良, 闫本纯, 郑洋洋, 等. 血栓分子标志物预测下肢骨折患者术后发生静脉血栓栓塞的价值 [J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(20): 2514-2517.
- [20] Hart C, Rott H, Heimerl S, et al. Management of antithrombin deficiency in pregnancy[J]. Hamostaseologie, 2022, 42(5): 320-329.
- [21] 郭弯弯, 褚雅歆, 乔蕊. 血栓炎症反应的研究进展 [J]. 临床检验杂志, 2022, 40(1): 42-47.
- [22] Ntanasis-Stathopoulos I, Fotiou D, Terpos E. CCL3 signaling in the tumor microenvironment[J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 54(1231): 13-21.

- [4] Yang N, Liu J, Liu J, et al. In-hospital outcomes of ticagrelor versus clopidogrel in patients 75 years or older with acute coronary syndrome: findings from the Improving Care for Cardiovascular Disease in China (CCC)-Acute Coronary Syndrome Project [J]. Age Ageing, 2022, 51(11): afac231.
- [5] Yong JW, Xing YY, Zhou MG, et al. Regional Differences in the Ratio of Observed and Expected In-hospital Mortality for Acute Coronary Syndrome Patients in China: The Improving Care for Cardiovascular Disease in China-Acute Coronary Syndrome Project Analysis [J]. Angiology, 2022, 73(4): 357-364.
- [6] Aronow WS. Approach to symptomatic coronary disease in the elderly: TIME to change[J]. Lancet, 2001, 358(9286): 945-946.
- [7] Chen L, Heikkinen L, Wang C, et al. Trends in the development of miRNA bioinformatics tools[J]. Brief Bioinform, 2019, 20(5): 1836-1852.
- [8] Saliminejad K, Khorram Khorshid HR, Soleymani Fard S, et al. An overview of microRNAs: Biology, functions, therapeutics, and analysis methods[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(5): 5451-5465.
- [9] Wojciechowska A, Braniewska A, Kozar-Kamińska K. MicroRNA in cardiovascular biology and disease[J]. Adv Clin Exp Med, 2017, 26(5): 865-874.
- [10] Diener C, Keller A, Meese E. Emerging concepts of miRNA therapeutics: from cells to clinic[J]. Trends Genet, 2022, 38(6): 613-626.
- [11] Nagalingam RS, Sundaresan NR, Gupta MP, et al. A cardiac-enriched microRNA, miR-378, blocks cardiac hypertrophy by targeting Ras signaling[J]. J Biol Chem, 2017, 292(12): 5123.
- [12] Pinti MV, Hathaway QA, Hollander JM. Role of microRNA in metabolic shift during heart failure [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2017, 312(1): H33-H45.
- [13] Barut Z, Cabbar AT, Yilmaz SG, et al. Investigation of Circulating miRNA-133, miRNA-26, and miRNA-378 as Candidate Biomarkers for Left Ventricular Hypertrophy. In Vivo. 2021. 35(3): 1605-1610.
- [14] Yuan J, Liu H, Gao W, et al. MicroRNA-378 suppresses myocardial fibrosis through a paracrine mechanism at the early stage of cardiac hypertrophy following mechanical stress[J]. Theranostics, 2018, 8(9): 2565-2582.
- [15] Li Y, Yin L, Shen Y, et al. Distribution of risk factors differs from coronary heart disease and stroke in China: a national population survey[J]. BMJ Open, 2022, 12(11): e065970.
- [16] Sanchis-Gomar F, Perez-Quijis C, Leischik R, et al. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome [J]. Ann Transl Med, 2016, 4(13): 256.
- [17] Liu JD, Gong R, Xu JS, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Chinese Patients with Premature Acute Coronary Syndrome[J]. Int Heart J, 2023, 64(2): 128-136.
- [18] Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease[J]. Circulation, 2005, 111(25): 3481-3488.
- [19] Carey MG. Acute Coronary Syndrome and ST Segment Monitoring [J]. Crit Care Nurs Clin North Am, 2016, 28(3): 347-355.
- [20] Bhatt DL, Lopes RD, Harrington RA. Diagnosis and Treatment of Acute Coronary Syndromes: A Review [J]. JAMA, 2022, 327(7): 662-675.
- [21] Pourafkari L, Tajlil A, Nader ND. Biomarkers in diagnosing and treatment of acute heart failure [J]. Biomark Med, 2019, 13(14): 1235-1249.
- [22] Kumar A, Cannon CP. Acute coronary syndromes: diagnosis and management, part I[J]. Mayo Clin Proc, 2009, 84(10): 917-938.
- [23] Peng Y, Liao B, Zhou Y, et al. Ginsenoside Rb2 improves heart failure by down-regulating miR-216a-5p to promote autophagy and inhibit apoptosis and oxidative stress[J]. J Appl Biomed, 2023, 21(4): 180-192.
- [24] Wu YX, Xu RY, Jiang L, et al. MicroRNA-30a-5p Promotes Chronic Heart Failure in Rats by Targeting Sirtuin-1 to Activate the Nuclear Factor-kappaB/NOD-Like Receptor 3 Signaling Pathway [J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2023, 37(6): 1065-1076.
- [25] Zhu W, Wang Q, Zhang J, et al. Exosomes derived from mir-214-3p overexpressing mesenchymal stem cells promote myocardial repair [J]. Biomater Res, 2023, 27(1): 77.
- [26] Ewelina K, Eljaszewicz A, Kazimierz R, et al. Altered microRNA dynamics in acute coronary syndrome [J]. Postepy Kardiologii Interwencyjnej, 2020, 16(3): 287-293.
- [27] Wang W, Li T, Gao L, et al. Diagnostic and prognostic impact of circulating microRNA-208b and microRNA-499 in patients with acute coronary syndrome[J]. Biomark Med, 2020, 14(2): 87-95.
- [28] He W, Zhu L, Huang Y, et al. The relationship of MicroRNA-21 and plaque stability in acute coronary syndrome[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(47): e18049.
- [29] Navickas R, Gal D, Laucevičius A, et al. Identifying circulating microRNAs as biomarkers of cardiovascular disease: a systematic review[J]. Cardiovasc Res, 2016, 111(4): 322-337.

(上接第 2168 页)

- [23] 刘海平, 赵学凌, 吴雪梅, 等. 巨噬细胞炎症蛋白 1 α 在小鼠深静脉血栓模型中的表达及其意义 [J]. 重庆医学, 2013, 42(4): 367-369, 372.
- [24] 田丁元, 党连生. MIP-1 α 、DFR 对老年卧床静脉血栓栓塞症的预测价值[J]. 天津医药, 2019, 47(9): 966-970.
- [25] 刘莹, 陈卓, 赵晴, 等. 巨噬细胞炎症蛋白 1- α 、同型半胱氨酸在预测卧床卒中患者下肢深静脉血栓形成中的价值分析[J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(7): 1078-1081.
- [26] Najem MY, Couturaud F, Lemarié CA. Cytokine and chemokine regulation of venous thromboembolism[J]. J Thromb Haemost, 2020, 18(5): 1009-1019.
- [27] 王子莲, 耿慧珍, 赵先兰, 等. 中国九家医院孕产妇静脉血栓栓塞症的发病现状及危险因素调查 [J]. 中华妇产科杂志, 2020, 55(10): 667-672.
- [28] 张秀双, 李晓光, 曹秀玲, 等. 蛛网膜下腔麻醉在剖宫产麻醉中的应用效果及对泌乳素、IL-10 及循环系统的影响[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(4): 660-664.