

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.08.021

血栓分子标志物与急性缺血性脑卒中病情严重程度及溶栓预后的相关性*

于洪远 景淑贤 景倩

(北京航天总医院检验科 北京 100076)

摘要 目的:探究血栓分子标志物[血栓调节蛋白(TM)、凝血酶-抗凝血酶III复合物(TAT)、纤溶酶- α 2 纤溶酶抑制剂复合物(PIC)、组织型纤溶酶原激活剂-抑制剂1复合物(t-PAIC)]与急性缺血性脑卒中(AIS)病情严重程度及溶栓预后的相关性。方法:选取2020年7月至2022年6月我院神经内科收治的AIS患者120例为研究组,根据患者NIHSS评分为轻症组($n=48$)、中症组($n=52$)及重症组($n=20$);NIHSS评分升高组($n=50$)和降低组($n=70$)。同期选择我院查体中心查体的健康人群为对照组($n=30$)。对比观察组和对照组、不同严重程度和不同预后患者外周血血栓分子标志物水平差异。采用Pearson相关分析法分析AIS患者外周血血栓分子标志物水平与病情严重程度及预后的相关性。利用ROC曲线评估外周血血栓分子标志物水平对AIS患者预后的预测价值。结果:AIS组患者外周血TM、TAT、PIC及t-PAIC水平明显高于对照组,差异有统计意义($P<0.01$)。重症组患者外周血TM、TAT、PIC及t-PAIC水平明显高于中症组及轻症组,中症组患者血清TM、TAT、PIC及t-PAIC水平明显高于轻症组,差异有统计意义($P<0.01$)。NIHSS评分升高组患者外周血TM、TAT、PIC及t-PAIC水平明显高于NIHSS评分降低组,差异有统计意义($P<0.01$)。外周血TM、TAT、PIC及t-PAIC水平与NIHSS评分呈正相关(r 分别为0.326、0.513、0.124和0.417, P 均 <0.05)。外周血TM、TAT、PIC及t-PAIC水平预估AIS患者预后的AUC分别为0.737、0.850、0.762和0.712。其中TAT预估AIS患者预后的AUC、敏感度和特异性均最高。结论:AIS患者外周血TM、TAT、PIC及t-PAIC水平明显高于健康人群,可随病情严重程度及预后情况的变化而变化,其在病情评估及溶栓预后预测中具有指导价值。

关键词: 血栓分子标志物;急性缺血性脑卒中;病情严重程度;溶栓预后;相关性

中图分类号:R743.3 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2023)08-1506-05

Correlation between Molecular Markers of Thrombosis and Severity of Acute Ischemic Stroke and Thrombolytic Prognosis*

YU Hong-yuan, JING Shu-xian, JING Qian

(Laboratory Department of Beijing Aerospace General Hospital, Beijing, 100076, China)

ABSTRACT Objective: To explore the molecular markers of thrombus [thrombomodulin (TM), thrombin antithrombin III complex (TAT), plasmin- α 2 Plasmin inhibitor complex (PIC), tissue plasminogen activator inhibitor 1 complex (t-PAIC)] and the severity of acute ischemic stroke (AIS) and thrombolytic prognosis. **Methods:** 120 patients with AIS admitted to the Department of Neurology in our hospital from July 2020 to June 2022 were selected as the study group. According to the NIHSS score, the patients were divided into mild ($n=48$), moderate ($n=52$) and severe ($n=20$) groups; NIHSS score increased group ($n=50$) and decreased group ($n=70$). At the same time, healthy people in the physical examination center of our hospital were selected as the control group ($n=30$). The levels of molecular markers of peripheral blood thrombosis in patients with different severity and prognosis were compared between the observation group and the control group. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between the level of molecular markers of thrombosis in peripheral blood and the severity and prognosis of AIS patients. ROC curve was used to evaluate the prognostic value of peripheral blood thrombus molecular markers in patients with AIS. **Results:** The levels of TM, TAT, PIC and t-PAIC in AIS group were significantly higher than those in control group ($P<0.01$). The levels of TM, TAT, PIC and t-PAIC in peripheral blood of patients with severe disease were significantly higher than those of patients with moderate disease and mild disease, and the levels of TM, TAT, PIC and t-PAIC in serum of patients with moderate disease were significantly higher than those of patients with mild disease, with statistical significance ($P<0.01$). The levels of TM, TAT, PIC and t-PAIC in peripheral blood of patients with higher NIHSS score were significantly higher than those of patients with lower NIHSS score ($P<0.01$). The levels of TM, TAT, PIC and t-PAIC in peripheral blood were positively correlated with NIHSS scores ($r=0.326, 0.513, 0.124$ and 0.417 , respectively, $P<0.05$). The AUC of peripheral blood TM, TAT, PIC and t-PAIC levels predicting the prognosis of AIS patients were 0.737, 0.850, 0.762 and 0.712, respectively. TAT has the highest AUC, sensitivity and specificity in predicting the prognosis of AIS patients. **Conclusion:** The levels of TM, TAT, PIC and t-PAIC in

* 基金项目:北京市科技计划基金项目(17117)

作者简介:于洪远(1976-),男,本科,副主任技师,研究方向:生化、实验室信息系, E-mail: 13051839088@163.com

(收稿日期:2022-09-23 接受日期:2022-10-19)

peripheral blood of AIS patients are significantly higher than those of healthy people, which can change with the severity of the disease and the prognosis, and have guiding value in the evaluation of the disease and the prediction of the thrombolytic prognosis.

Key words: Molecular markers of thrombosis; Acute ischemic stroke; Severity of disease; Thrombolytic prognosis; Correlation

Chinese Library Classification(CLC): R743.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)08-1506-05

前言

缺血性脑卒中主要因脑血流中断致使严重脑神经损伤,是世界上主要的致死致残性疾病之一,通过及时有效的干预可以改善患者预后,有效降低死亡率和致残率^[1],及时准确的诊断就显得尤为重要。除了临床症状和影像学检查等常规诊断方法外,血液学检测也是诊断急性缺血性脑卒中(Acute ischemic stroke,AIS)的重要辅助手段。AIS会伴随凝血纤溶系统标志物^[2]的改变。早期检测相关凝血、纤溶标志物有助于判断其高凝性和血栓形成情况,对脑卒中患者的早期发现、早期治疗、改善预后具有重要的临床意义。血栓调节蛋白(thrombomodulin,TM)、凝血酶-抗凝血酶III复合物(thrombin-antithrombin complexes,TAT)、纤溶酶- $\alpha 2$ 纤溶酶抑制剂复合物($\alpha 2$ -plasmin inhibitor-plasmin complexes,PIC)、组织型纤溶酶原激活剂-抑制剂1复合物(tissue plasminogen activator-inhibitor complexes,t-PAIC)是血栓形成和纤溶系统激活的分子标志物,对体内凝血与纤溶的平衡改变有重要的临床指导作用^[3,4]。通过早期监测血栓分子标志物水平的变化来反映患者的血栓风险水平,有利于改善患者预后。本研究旨在分析AIS患者的相关凝血/纤溶标志物血浆水平变化,探讨血栓分子标志物与AIS患者卒中严重程度相关性以及溶栓后早期病情转归和预后的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年7月至2022年6月我院神经内科收治的AIS患者120例为研究组,纳入标准:①所有患者均符合2014年出版的《中国AIS诊治指南》中关于AIS的诊断标准;②年龄18-80岁,具备缺血性脑卒中导致的神经功能缺损症状,经CT、MRI等影像学诊断为缺血性脑卒中;③所有患者均为第一次发病;④发病至就诊用药时间在6h内,符合AIS溶栓治疗适应症且无禁忌症;⑤患者及家属医嘱依从度高;⑥患者及家属均知情并签署知情同意书。排除标准:①颅内出血者;②早期大面积脑梗死影像表现;③各种原因导致溶栓治疗未完成的患者;④近三个月内使用影响凝血功能药物或发生出血性疾病者;⑤既往有严重心、肺、肾、肝功能不全或恶性肿瘤;⑥不遵从医嘱或无法完成样本及信息采集患者。研究组共120例,其中男性68例,女52例,平均年龄为(52.84 $\pm$ 9.62)岁,平均BMI值为(22.84 $\pm$ 2.16)kg/m²,高血压33例,糖尿病23例,高血脂21例。根据患者NIHSS评分为轻症组(n=48)、中症组(n=52)及重症组(n=20);根据患者NIHSS评分变化,分为NIHSS评分升高组(n=50)和降低组(n=70)。同期选择我院体检中心体检的健康人群为对照组。共30例,其中男18例,女12例,平均年龄为(51.57 $\pm$ 8.59)岁,平均BMI值为(22.71 $\pm$ 1.98)kg/m²,脑血压9例,糖尿病7例,高血脂5例。两组受检者在性别、年龄、BMI值及既往病史等一般资料方面差异无统计意义($P>0.05$),具有可比性。见表1。

表1 两组实验对象一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of general data of two groups of subjects($\bar{x} \pm s$)

Groups	Age(year)	Gender(n)		BMI(kg/m ²)	Hypertension(n)	Diabetes(n)	Hyperlipidemia(n)
		male	female				
AIS group(n=120)	52.84 $\pm$ 9.62	68	52	22.84 $\pm$ 2.16	33	23	21
Control group(n=30)	51.57 $\pm$ 8.59	18	12	22.71 $\pm$ 1.98	9	7	5
t/χ^2	0.425		0.036	0.042	0.162	0.274	0.336
P	0.325		0.906	0.893	0.671	0.638	0.545

1.2 观察指标

(1)检验指标:AIS组患者于入院抽取空腹静脉血3mL,对照组患者于体检时抽取空腹静脉血3mL,以3000r/min离心10分钟,小心分离血清,置于-20℃的冰箱保存待检,避免反复冻融。万孚生物全自动化学发光免疫分析仪Shine i2900检测各组受检者外周血TM、TAT、PIC及t-PAIC水平。

(2)神经功能缺损评价采用美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health stroke scale,NIHSS):其中,0 $\leq$ NIHSS评分 $\leq$ 7分为轻症组;7<NIHSS评分 $\leq$ 20分为中症组;NIHSS评分>20分为重症组。

(3)根据患者NIHSS评分变化,分为NIHSS评分升高组和降低组,对比分析两组患者外周血TM、TAT、PIC及t-PAIC水平差异,并利用ROC曲线评估外周血TM、TAT、PIC及t-PAIC水平对AIS患者预后的预测价值。

1.3 统计学方法

采用SPSS20.0软件包进行统计学数据分析,计量资料符合正态分布,多组间比较采用单因素方差分析两两比较采用LSD-t检验,两组间比较采用独立样本t检验。采用Pearson相关分析法分析AIS患者外周血TM、TAT、PIC及t-PAIC水平与病情严重程度及预后的相关性。利用ROC曲线评估外周血

TM、TAT、PIC 及 t-PAIC 水平对 AIS 患者预后的预测价值。统计所得结果以 $P<0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 两组受检者外周血 TM、TAT、PIC 及 t-PAIC 比较
AIS 组患者外周血 TM、TAT、PIC 及 t-PAIC 水平明显高于对照组,差异有统计意义($P<0.01$)。见表 2。

表 2 两组受检者血清 GFAP、PRDX1、Npt 比较($\bar{x}\pm s$)
Table 2 Comparison of serum GFAP, PRDX1 and Npt between the two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	TM(IU/mL)	TAT(ng/mL)	PIC (μg/mL)	t-PAIC (ng/mL)
AIS group(n=120)	20.64± 4.65	38.69± 4.79	1.65± 0.33	28.74± 6.27
Control group(n=30)	7.28± 1.73	11.56± 3.74	0.78± 0.13	12.65± 2.81
t	19.363	27.632	15.686	17.684
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同严重程度 AIS 患者 TM、TAT、PIC 及 t-PAIC 比较
重症组患者外周血 TM、TAT、PIC 及 t-PAIC 水平明显高于中症组及轻症组,中症组患者血清 TM、TAT、PIC 及 t-PAIC 水平明显高于轻症组,差异有统计意义($P<0.01$)。见表 3。

表 3 不同严重程度 AIS 患者 TM、TAT、PIC 及 t-PAIC 比较($\bar{x}\pm s$)
Table 3 Comparison of TM, TAT, PIC and t-PAIC of AIS patients with different severity($\bar{x}\pm s$)

Groups	TM(IU/mL)	TAT(ng/mL)	PIC (μg/mL)	t-PAIC (ng/mL)
Mild disease group(n=48)	12.58± 3.28	26.48± 6.71	1.13± 0.19	18.47± 4.73
Moderate disease group(n=52)	17.47± 4.03 ^a	35.51± 7.98 ^a	1.57± 0.30 ^a	25.39± 5.24 ^a
Severe group(n=20)	23.65± 5.46 ^{ab}	42.72± 8.27 ^{ab}	1.88± 0.37 ^{ab}	34.86± 6.54 ^{ab}
F	61.990	134.670	112.700	86.235
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Note: a represents compared with mild disease group, ^a $P<0.01$ and b representscompared with moderate disease group, ^b $P<0.01$.

2.3 不同预后 AIS 患者 TM、TAT、PIC 及 t-PAIC 比较
NIHSS 评分升高组患者外周血 TM、TAT、PIC 及 t-PAIC 水平明显高于 NIHSS 评分降低组,差异有统计意义($P<0.01$)。见表 4。

表 4 不同预后 AIS 患者 TM、TAT、PIC 及 t-PAIC 比较($\bar{x}\pm s$)
Table 4 Comparison of TM, TAT, PIC and t-PAIC of AIS patients with different prognosis($\bar{x}\pm s$)

Groups	TM(IU /mL)	TAT(ng/mL)	PIC (μg/mL)	t-PAIC (ng/mL)
NIHSS score increased group(n=50)	20.67± 4.26	38.55± 6.88	1.79± 0.35	30.19± 6.21
NIHSS score reduction group(n=70)	15.36± 3.57	29.83± 5.67	1.26± 0.22	21.27± 4.30
t	11.219	6.073	13.498	12.653
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 外周血 TM、TAT、PIC 及 t-PAIC 水平与 NIHSS 评分及 mRS 评分的相关性分析
采用 Pearson 相关分析法分析得出:外周血 TM、TAT、PIC 及 t-PAICt 水平与 NIHSS 评分呈正相关(r 分别为 0.326、0.513、0.124 和 0.417, P 均 <0.05)。见表 5。

表 5 血清 TM、TAT、PIC 及 t-PAIC 水平与 NIHSS 评分的相关性分析
Table 5 Correlation analysis between serum TM, TAT, PIC and t-PAIC levels and NIHSS score

Inspection index		TM	TAT	PIC	t-PAIC
NIHSS score	r	0.326	0.513	0.124	0.417
	P	0.016	0.021	0.037	0.011

2.5 外周血 TM、TAT、PIC 及 t-PAIC 水平预估 AIS 患者预后的价值

通过 ROC 曲线分析外周血 TM、TAT、PIC 及 t-PAIC 水平预估 AIS 患者预后的价值,外周血 TM、TAT、PIC 及 t-PAIC 水

平预估 AIS 患者预后的 AUC 分别为 0.737,0.850,0.762 和 0.712。其中 TAT 预估 AIS 患者预后的 AUC、敏感度和特异性均最高,见表 6,图 1。

表 6 外周血 TM、TAT、PIC 及 t-PAIC 水平预估 AIS 患者预后的价值

Table 6 The prognostic value of peripheral blood TM, TAT, PIC and t-PAIC levels in AIS patients

	AUC	Sensitivity	Specificity	95%confidence	Interval
TM	0.737	72.68%	76.37%	0.637	0.838
TAT	0.850	89.24%	88.61%	0.769	0.932
PIC	0.762	72.65%	84.42%	0.666	0.857
t-PAIC	0.712	69.46%	83.23%	0.606	0.818

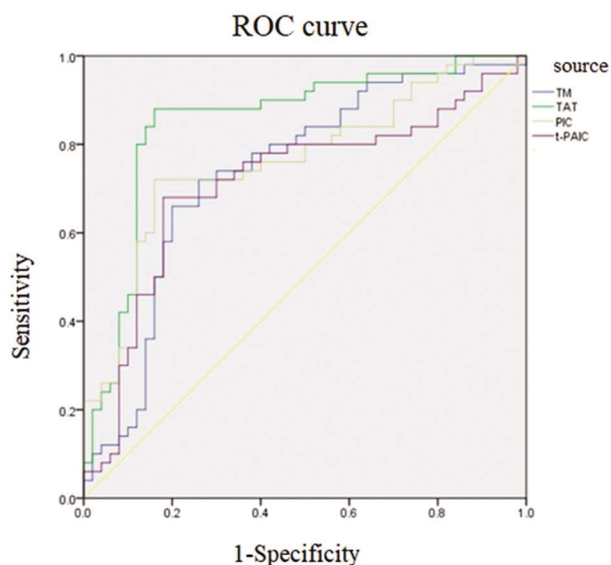


图 1 外周血 TM、TAT、PIC 及 t-PAIC 水平预估 AIS 患者预后的价值

Fig. 1 The value of peripheral blood TM, TAT, PIC and t-PAIC levels in predicting the prognosis of AIS patients

3 讨论

血栓调节蛋白(TM)主要在内皮细胞上表达并通过调节凝血系统在维持血管稳态方面发挥重要作用。血管内皮损伤和炎症是由受损内皮介导的促凝血信号传导、坏死内皮细胞和血细胞衍生的损伤相关分子模式(DAMP)和 DAMP 介导的炎症反应引起的复杂的生理过程。在内皮损伤后的高凝状态期间,响应于凝血酶的产生,内皮细胞上的血栓调节蛋白充当凝血酶受体,以降低凝血酶将纤维蛋白原转化为纤维蛋白并激活血小板的活性。凝血酶-凝血调节蛋白复合物激活蛋白 C,活化蛋白 C(APC)使 Va 和 VIIIa 失活,从而抑制凝血酶生成^[56]。TM 通过参与凝血系统来维持血管稳态。此外,除了抗凝作用外,TM 还具有多种抗炎调节特性,这可能有助于终止血管内损伤^[7,8]。凝血酶原复合物与钙和磷脂表面结合后会释放凝血酶,目的是形成局部凝块。当纤维蛋白原通过凝血酶的作用转化为纤维蛋白,然后通过 FXIII(凝血因子 XIII)的作用形成稳定的纤维蛋白(血栓)时,血栓前终止^[9,10]。任何从受损内皮扩散出去的凝血酶都会被 AT 迅速抑制。凝血酶的过量产生是 DIC 的主要原

因。因此,AT 对凝血酶的抑制反应作为面对 DIC 的生物防御反应被激活,这些反应的一系列结果产生 TAT^[11]。TAT 复合物是由凝血酶和主要凝血酶抑制剂 AT 以 1:1 的比例组成的分子复合物^[12,13]。增加的 TAT 表明凝血酶产生过多,并作为反映血栓形成前状态的标志物^[14,15]。凝血酶水平升高表示凝血级联反应激活^[16]。但由于凝血酶在血液中的半衰期极短,无法直接测量,而 TAT 的半衰期为 3~15 分钟,可以直接测量。因此,TAT 可用于间接评估凝血酶生成作为活化凝血的分子标记,并反映 DIC 的持续状况^[17,18]。TAT 测量最近已用于人类诊断和评估疾病的治疗,包括 DIC、深静脉血栓形成和肺血栓栓塞^[19]。TAT 被认为是一种有效的标记物,可以比其他实验室检测更早地检测血栓形成状态^[20]。本研究中研究组 TM 和 TAT 水平高于对照组,提示在 AIS 患者体内,TM 和 TAT 水平增高与血栓的发生密切相关。

在新型凝血标志物中,TAT 直接反映凝血系统的激活情况,可作为凝血启动的标志物。当抗凝系统受到抑制时,纤维蛋白溶解系统也会发生变化^[21]。纤溶酶是纤溶系统的重要组成部分。活化纤溶酶的半衰期很短;纤溶酶与纤溶系统 α_2 纤溶酶抑制剂迅速反应,1:1 结合形成 PIC,反映纤溶酶的早期升高,测定 PIC 可用于评价体内纤溶激活程度。此外,纤溶系统主要由纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)和 PIC 介导,凝血酶激活物纤溶抑制剂(TAFI)导致纤溶抑制。活化的小板和内皮细胞进而促进患者体内 PAI-1 的快速升高;PAI-1 通过与组织纤溶酶原激活物(t-PA)结合形成 t-PAIC 使其失活,从而抑制纤维蛋白的溶解^[22]。t-PAIC 的出现可以早期提示纤溶抑制的发生,与内皮细胞损伤密切相关^[23]。因此,sTM、TAT、PIC 和 t-PAIC 可用于评估凝血状态在许多病理生理机制的关键环境中的变化-包括内皮细胞损伤、早期凝血激活和纤维蛋白溶解-系统抑制^[24,25]。本研究结果发现,AIS 患者 PIC 水平和 t-PAIC 水平高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),提示在纤维蛋白溶解过程中,患者体内纤溶活性降低,凝血纤溶平衡向血栓形成方向偏移,进一步证实血栓分子标志物的增高与 AIS 的发生紧密相关^[1]。

同时研究发现 AIS 患者 TM、TAT、PIC 及 t-PAIC 水平随病情严重程度的加重而升高;NIHSS 评分升高组患者 TM、TAT、PIC 及 t-PAIC 水平明显高于 NIHSS 评分降低组,差异有

统计意义($P<0.01$)。提示外周血 TM、TAT、PIC 及 t-PAIC 水平变化与 AIS 的发病及严重程度密切相关,能够在一定程度上反应病情严重程度及预后情况。采用 Pearson 相关分析法分析得出:血清 TM、TAT、PIC 及 t-PAIC 水平与 NIHSS 评分呈正相关(r 分别为 0.326、0.513、0.124 和 0.417, P 均 <0.05)。提示外周血 TM、TAT、PIC 及 t-PAIC 水平有助于评估 AIS 患者的病情严重程度及预后情况。同时通过 ROC 曲线分析外周血 TM、TAT、PIC 及 t-PAIC 水平预估 AIS 患者预后的价值,外周血 TM、TAT、PIC 及 t-PAIC 水平预估 AIS 患者预后的 AUC 分别为 0.737、0.850、0.762 和 0.712。其中 TAT 预估 AIS 患者预后的 AUC、敏感度和特异性均最高,明确其在 AIS 患者溶栓后的预后预测中的价值。

综上所述,AIS 患者外周血 TM、TAT、PIC 及 t-PAIC 水平明显高于健康人群,可随病情严重程度及预后情况的变化而变化,其在病情评估及溶栓预后预测中具有指导价值。

参考文献(References)

- [1] Huang H Y, Lee C S, Chiu T H, et al. Clinical outcomes and prognostic factors for prolonged mechanical ventilation in patients with acute stroke and brain trauma [J]. Journal of the Formosan Medical Association, 2022, 121(1 Pt 1): 162-169
- [2] Lauerer M, Wunderlich S, T Boeckh-Behrens, et al. Increased intracranial blood flow velocity following mechanical thrombectomy in treatment of acute stroke precedes reocclusion [J]. Journal of Clinical Ultrasound, 2022, 50(4): 487-490
- [3] Kentaro N, Kumiya S, Hideyuki S, et al. Effect of thrombomodulin alfa on disseminated intravascular coagulation in patients with lung cancer[J]. Intern Med, 2017, 56(14): 1799-1806
- [4] Reitter EM, Kaider A, Ay C, et al. Longitudinal analysis of hemostasis biomarkers in cancer patients during antitumor treatment [J]. J Thromb Haemost, 2016, 14(2): 294-305
- [5] Esmon CT, Owen WG. The discovery of thrombomodulin [J]. J Thromb Haemost, 2004, 2(2): 209-213
- [6] Fuentes-Prior P, Iwanaga Y, Huber R, et al. Structural basis for the anticoagulant activity of the thrombin-thrombomodulin complex [J]. Nature, 2000, 404(6777): 518-525
- [7] Loghmani H, Conway EM. Exploring traditional and nontraditional roles for thrombomodulin[J]. Blood, 2018, 132(2): 148-158
- [8] Li YH, Kuo CH, Shi GY, et al. The role of thrombomodulin lectin-like domain in inflammation[J]. J Biomed Sci, 2012, 19(1): 34
- [9] 胡子云,李丽娟,谌达程,等.抗磷脂酰丝氨酸/凝血酶原复合物抗体与标准抗磷脂抗体在狼疮性肾炎中的应用[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2021,30(5): 414-419
- [10] 杨平,肖乐尧,杨娜,等.降钙素原和凝血酶原活动度在肝衰竭合并感染预后中的评估价值 [J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(4): 531-534
- [11] 张庭,邓迎杰,邱忠鹏,等.全关节置换术患者组织因子、凝血酶激活纤溶抑制物、纤维蛋白原的分析 [J]. 新疆医科大学学报, 2019, 42(1): 80-82, 87
- [12] Watanabe-Kusunoki K, Nakazawa D, Ishizu A, et al. Thrombomodulin as a Physiological Modulator of Intravascular Injury[J]. Front Immunol, 2020, 11: 575890
- [13] Bachler M, Asmis LM, Koscielny J, et al. Thromboprophylaxis with argatroban in critically ill patients with sepsis: a review [J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2022, 33(5): 239-256
- [14] 王玉虹,江秀娟,崔杰,等.血栓分子标志物在弥漫大 B 细胞淋巴瘤中的检测及临床意义[J].肿瘤防治研究,2021,48(10): 947-951
- [15] 曾庆波,张念清,余婷,等.血栓调节蛋白对脓毒性凝血病的诊断价值[J].解放军医学杂志,2021,46(6): 593-597
- [16] 丁汝梅,赵国强,肾丰,等.老年创伤患者凝血酶激活纤溶抑制物水平与脓毒症风险的相关性分析 [J]. 临床急诊杂志, 2021, 22(5): 329-334
- [17] 包晓玮,王暄,金宁,等.血浆 TM、TAT、PIC、t-PAIC 在脓毒症致 DIC 中的早期诊断价值 [J]. 同济大学学报: 医学版, 2021, 42(3): 327-332
- [18] 蒋冬雪,翟志敏. TAT、PIC、TM、t-PAIC 四种分子标志物在弥散性血管内凝血早期诊断中的价值 [J]. 中国科学技术大学学报, 2020, 50(4): 474-478
- [19] Wada H, Hatada T, Okamoto K, et al. Modified non-overt DIC diagnostic criteria predict the early phase of overt-DIC [J]. American journal of hematology, 2010, 85(9): 691-694
- [20] 陈楚,赵和平,张磊,等.新型血栓标志物对骨性关节炎患者 TKA 术后深静脉血栓形成的诊断价值 [J]. 海南医学, 2021, 32(10): 1231-1233
- [21] Dhainaut JF, Shorr AF, Macias WL, et al. Dynamic evolution of coagulopathy in the first day of severe sepsis: relationship with mortality and organ failure[J]. Crit Care Med, 2005, 33(2): 341-348
- [22] Urano T, Suzuki Y. Parameters related to fibrinolysis and their meanings[J]. Rinsho Byori, 2011, 59(7): 703-708
- [23] Erzen B, Šabovič M. In young post-myocardial infarction male patients elevated plasminogen activator inhibitor-1 correlates with insulin resistance and endothelial dysfunction[J]. Heart Vessels, 2013, 28(5): 570-577
- [24] Semeraro F, Colucci M, Caironi P, et al. Platelet drop and fibrinolytic shutdown in patients with sepsis [J]. Crit Care Med, 2018, 46(3): e221-e228
- [25] Li J, Zhou J, Ren H, et al. Clinical Efficacy of Soluble Thrombomodulin, Tissue Plasminogen Activator Inhibitor complex, Thrombin-Antithrombin complex, α 2-Plasmininhibitor-Plasmin complex in Pediatric Sepsis[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2022, 28: 10760296221102929