

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.003333

新型凝血、纤溶标志物在慢性肾脏疾病中的表达变化分析

于海东¹, 田 耘², 张 磊³, 王 欢⁴, 陈 楚⁴

(1. 华北医疗健康集团峰峰总医院检验科, 邯郸 056201; 2. 陕西省中医医院肾病科, 西安 710000;

3. 西安交通大学第二附属医院检验科, 西安 710004; 4. 陕西省中医医院检验科, 西安 710000)

【摘要】目的:分析慢性肾病(chronic kidney disease, CKD)患者血浆凝血、纤溶标志物的表达变化趋势,为CKD相关凝血性疾病的诊断和治疗提供依据。**方法:**从2021年5月到2022年5月就诊于陕西省中医医院的CKD患者和体检人员中根据纳入标准获得CKD患者123名,依据肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)分组,健康体检者40名设为对照组(health control, HC组),分别检测凝血酶调节蛋白(thrombomodulin, TM)、凝血酶-抗凝血酶复合物(thrombin-antithrombin complex, TAT)、纤溶酶- α_2 抗纤溶酶复合物(plasmin- α_2 -antiplasmin complex, PIC)、组织型纤溶酶原激活物抑制剂-1复合物(tissue plasminogen activator inhibitor complex, t-PAIC)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血酶原时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶时间(thrombin time, TT)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、纤维蛋白降解产物[fibrin (-ogen) degradation products, FDP]、D-二聚体(D-dimer, DD)水平以及白蛋白、血肌酐(serum creatinine, SCr)及尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)的表达水平。**结果:**PT、APTT和TT在各组间的差异无统计学意义($P>0.05$),CKD组中FIB、DD和TAT高于HC组($P<0.001$);DD在CKD5期高于CKD1、2期($P<0.05$);FDP在CKD2-5期均高于HC组($P<0.05$)且CKD5期高于CKD1、2期;PIC在CKD3-5期高于HC组,CKD4期高于CKD1、2期($P<0.001$);tPAIC在CKD1-4期高于HC组($P<0.05$);TM在CKD2-5期高于HC组,CKD4-5期高于其他分期($P<0.001$);CKD各组TAT/PIC比值高于HC组,CKD1-3组与HC组的差异有统计学意义($P<0.001$),TAT/PIC对CKD和HC的鉴别进行受试者工作曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析,曲线下面积(area under curve, AUC)为0.716。**结论:**CKD患者体内普遍存在高凝状态,新凝血标志物反映凝血功能变化的能力更优秀。

【关键词】慢性肾病;凝血/纤溶标志物;凝血酶调节蛋白;纤维蛋白降解产物

【中图分类号】R55

【文献标志码】A

【收稿日期】2023-03-07

Changes in the expression of novel coagulation and fibrinolytic markers in chronic kidney disease

Yu Haidong¹, Tian Yun², Zhang Lei³, Wang Huan⁴, Chen Chu⁴

(1. Department of Clinical Laboratory, Shaanxi Hospital of Traditional Chinese Medicine; 2. Department of Clinical Laboratory, Fengfeng General Hospital of North China Medical and Health Group; 3. Department of Nephrology, Shaanxi Hospital of Traditional Chinese Medicine; 4. Department of Clinical Laboratory, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University)

【Abstract】Objective: To investigate the changing trend of the expression of plasma coagulation and fibrinolytic markers in patients with chronic kidney disease (CKD), and to provide a basis for the diagnosis and treatment of CKD-related coagulopathies. **Methods:** According to the inclusion criteria, 123 patients with CKD were selected from the CKD patients who attended Shaanxi Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine from May 2021 to May 2022, and they were divided into groups based on estimated glomerular filtration rate; 40 healthy controls (HCs) were selected from the individuals who underwent physical examination and were established as

作者介绍: 于海东, Email: 55661788@qq.com,

研究方向: 临床检验。

通信作者: 陈 楚, Email: chuchen09eqmu@163.com。

基金项目: 陕西省2021年度创新能力支撑项目; 陕西省慢性肾病学临床医学研究中心资助项目(编号: 2021LCZX-13)。

优先出版: <https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20230927.1733.032>

(2023-10-07)

HC group. Related coagulation and fibrinolytic markers were measured, i.e., thrombomodulin (TM), thrombin-antithrombin complex (TAT), fibrin- α_2 antifibrinolytic complex (PIC), tissue-type fibrinogen activator inhibitor-1 complex (t-PAIC), prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT), fibrinogen (FIB), fibrinogen degradation product (FDP), and

D-dimer(DD), as well as the expression levels of albumin, serum creatinine(Scr), and blood urea nitrogen(BUN). **Results:** There were no significant differences in PT, APTT, and TT between groups ($P>0.05$), and the CKD group had significantly higher FIB, DD, and TAT than the HC group ($P<0.001$). The level of DD in stage 5 CKD was significantly higher than that in stage 1/2 CKD ($P<0.05$). The level of FDP in stage 2–5 CKD was significantly higher than that in the HCs ($P<0.05$), and the level of FDP in stage 5 CKD was significantly higher than that in stage 1/2 CKD. PIC in stage 3–5 CKD was significantly higher than that in the HCs, and PIC in stage 4 CKD was significantly higher than that in stage 1/2 CKD ($P<0.001$). The level of t-PAIC in stage 1–4 CKD was significantly higher than that in the HCs ($P<0.05$). TM in stage 2–5 CKD was significantly higher than that in the HCs, and TM in stage 4–5 CKD was significantly higher than that in the other stages ($P<0.001$). The CKD groups had a significantly higher TAT/PIC ratio than the HC group, with a significant difference between stage 1–3 CKD and the HCs ($P<0.001$). The receiver operating characteristic(ROC) curve analysis of TAT/PIC ratio showed an area under the ROC curve of 0.716 in differentiating CKD from HCs. **Conclusion:** Hypercoagulability is prevalent in CKD patients, and novel coagulation markers have a good ability to reflect the changes in coagulation function.

[Key words] chronic kidney disease; coagulation/fibrinolytic markers; thrombomodulin; fibrinogen degradation product

慢性肾病(chronic kidney disease, CKD)是威胁全世界公共健康的主要疾病之一,全球CKD的平均患病率约为13.4%^[1]。我国成年人中CKD的总患病率为10.8%,根据国家统计局人口数据推算,成年患病人数约为1.2亿^[2]。CKD病因复杂,包括遗传因素、免疫因素、炎症因素、代谢因素、药物损害、血液高凝状态和血液流变学异常等。

凝血、纤溶物质对维持血管的完整发挥着重要作用,凝血功能紊乱和纤溶系统异常与CKD的发生密切相关^[3]。凝血和纤溶指标的监测对于早期诊断弥散性血管内凝血、血栓性疾病、预防血栓、溶栓疗效监测具有很好的应用价值,但传统凝血检测项目受方法学等的局限性,对于CKD出凝血问题的诊断缺乏灵敏度和特异性。凝血酶调节蛋白(thrombomodulin, TM)、凝血酶-抗凝血酶复合物(thrombin-antithrombin complex, TAT)、纤溶酶-抗纤溶酶复合物(plasmin- α_2 -antiplasmin complex, PIC)、组织型纤溶酶原激活剂-抑制物复合物(tissue plasminogen activator inhibitor complex, t-PAIC)作为凝血-纤溶指标,最早于20世纪90年代初被发现,但受限于方法学未能临床应用。2015年超敏化学发光技术将这四项指标带入真正的临床应用阶段,让临床能够早期对血栓形成和纤溶启动进行监测。故本研究以CKD患者为研究对象,使用较新的出凝血指标与传统项目共同评估不同分期患者凝血、纤溶情况的改变,为临床对CKD患者凝血功能紊乱的诊断和治疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入2021年5月到2022年5月就诊于陕西省中医医院的CKD患者123例,其中男性78例,平均年龄(57.0 ± 14.5)岁,女性45例,平均年龄(55.8 ± 14.6)岁,健康对照组(health control, HC组)40例,平均年龄(60.2 ± 9.6)岁。根据指南^[4]诊断标准,细分为CKD1期28例:已有肾脏病,估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR) ≥ 90 mL/(min· 1.73 m²); CKD2期30例: eGFR $60 \sim <90$ mL/(min· 1.73 m²); CKD3期26例: eGFR $30 \sim <60$ mL/(min· 1.73 m²); CKD4期25例: eGFR $15 \sim <30$ mL/(min· 1.73 m²); CKD5期14例: 肾衰竭, eGFR <15 mL/(min· 1.73 m²)。纳入标准:符合CKD诊断标准且CKD分期明确。排除标准:未满18岁者;继发性肾病(包括紫癜、红斑狼疮、肝脏疾病及肿瘤);遗传性肾脏病(Alport综合征、Fabry病等);长期卧床;长期服用抗凝药物的患者;近期有外伤手术、输血史。脱落标准:缺少1项及以上统计指标的患者;标本检测前3 d采血前使用抗凝药物的患者。各组年龄、性别等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。研究是否通过院伦理委员会批准同意。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 采集患者清晨空腹枸橼酸钠抗凝静脉血2 mL, 3 000 r/min、10 min离心,分离血浆,用于凝血指标检测,或-80℃冻存,待测;促凝全血5 mL, 1 500 r/min离心,血清用于生化指标检测;EDTA-K抗凝静脉血2 mL,颠倒混匀,用于血细胞分析检测。

1.2.2 仪器及试剂 凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶时间(thrombin time, TT)和纤维蛋白原(fi-

brinogen, FIB) 使用思达高 (STAGO) 全自动凝血仪 R-Evolution 及配套检测试剂。D-二聚体 (D-dimer, DD) 和纤维蛋白原降解产物 [fibrin (-ogen) degradation products, FDP] 试剂由日本积水公司提供, 使用免疫比浊法在日立 7600 生化分析仪上进行检测。血小板计数 (platelet, PLT) 使用深圳迈瑞 BC-6900 血细胞分析仪及配套试剂进行检测。TM (批号 W39121601F1900)、TAT (批号 W39222101F1900)、PIC (批号 W39321503F1900)、t-PAIC (批号 W39421503F1900) 检测使用广州万孚 Shine i1900 全自动化学发光免疫分析仪及配套试剂。尿素氮、肌酐检测试剂为四川迈克, 白蛋白检测试剂为重庆中元, 在日立 7600 生化分析仪进行检测。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 22.0 统计学软件统计分析。方差齐的计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用方差分析; 偏态分布的计量资料使用 $M_d(P_{25}, P_{75})$ 表示, 采用 Kruskal-Wallis 秩和检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 不同 CKD 分期患者肾功能指标的变化

CKD 各期患者之间的 Alb 水平无明显差异, 均低于对照组 ($P<0.001$)。相比 HC 组, CKD 患者 Scr、BUN、eGFR 在 1、2 期差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 1。

2.2 不同 CKD 分期患者常规凝血指标的变化

对 CKD 不同分期患者和 HC 组中的常规凝血指标的表达差异进行组间比较, PT、APTT 和 TT 差异无统计学意义 ($P>0.05$); FIB 在 CKD 各组高于对照组 ($P<0.001$); DD 在 CKD 各期高于对照组 ($P<0.001$), CKD5 期水平高于 CKD1、2 期 ($P<0.05$); FDP 水平在 CKD5 期高于 CKD1、2 期, CKD2~5 期均高于对照组 ($P<0.05$); PLT 在 CKD3、5 期的计数低于其他分期和 HC 组 ($P<0.001$), 见表 2。

2.3 不同 CKD 分期患者新型凝血标志物的变化

对 CKD 不同分期患者和 HC 组中的新型凝血指标的表达差异进行组间比较, TAT 的表达在 CKD 各分期中均高于 HC 组 ($P<0.05$); PIC 在 CKD 3~5 期的水平高于 HC 组, CKD4 期高于 CKD1、2 期 ($P<0.001$); tPAIC 在 CKD1~4 期表达高于 HC 组 ($P<0.05$); TM 在 CKD2~5 的表达高于 HC 组, CKD4、5 期升高明显, 高于其他分期 ($P<0.001$), 见表 3。

2.4 TAT/PIC 对 CKD 高凝状态的评估

对各组 TAT/PIC 比值进行比较分析, CKD 组各期值高于 HC 组, 其中 CKD1、2、3 组的值与 HC 组的值差异有统计学意义 ($P<0.001$), CKD1 期的 TAT/PIC 比值高于 CKD4 期, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); TAT/PIC 对 CKD 与 HC 的鉴别诊断能力进行受试者工作曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC) 分析, 曲线下面积 (area under curve, AUC) 为 0.716, 敏感度为 75.6%, 特异度为 60.6%, cutoff 值为 6.18, 见图 1。

表 1 不同 CKD 分期患者的生化指标变化 [$\bar{x} \pm s; M_d(P_{25}, P_{75})$]

分组	年龄/岁	Scr/(mg·L ⁻¹)	BUN/(mmol·L ⁻¹)	Alb/(ng·mL ⁻¹)	eGFR/[mL/(min·1.73 m ²)]
HC 组 (n=40)	60.2 \pm 9.6	59.9 (50.2, 69.5)	4.8 (4.0, 5.7)	43.7 \pm 3.4	101.8 (92.4, 110.6)
CKD1 期 (n=28)	47.0 \pm 15.3 ^a	47.5 (41.0, 53.9)	4.6 (3.9, 5.7)	36.2 \pm 8.7 ^a	105.4 (98.2, 115.2)
CKD2 期 (n=30)	58.1 \pm 12.5	64.9 (52.1, 78.2) ^b	6.0 (5.1, 7.2)	36.0 \pm 8.9 ^a	74.5 (66.0, 84.8) ^b
CKD3 期 (n=26)	61.2 \pm 11.8 ^b	128.6 (81.2, 145.7) ^{ab}	9.9 (8.3, 13.7) ^{abc}	36.0 \pm 8.7 ^a	44.8 (38.1, 52.2) ^{ab}
CKD4 期 (n=25)	58.5 \pm 13.3	443.4 (258.3, 621.4) ^{abc}	18.3 (14.8, 26.3) ^{abc}	35.7 \pm 5.8 ^a	22.2 (17.2, 23.9) ^{abc}
CKD5 期 (n=14)	59.5 \pm 17.3	670.5 (337.2, 1092.7) ^{abc}	14.4 (12.5, 24.1) ^{abc}	35.2 \pm 5.8 ^a	12.5 (8.4, 14.4) ^{abcd}
H 值	14.869	117.883	111.482	41.224	137.377
P 值	0.010	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: a, 与 HC 组比较, $P<0.05$; b, 与 CKD1 期比较, $P<0.05$; c, 与 CKD2 期比较, $P<0.05$; d, 与 CKD3 期比较, $P<0.05$

表 2 不同 CKD 分期患者常规凝血/纤溶标志物的变化 [$M_d(P_{25}, P_{75}); \bar{x} \pm s$]

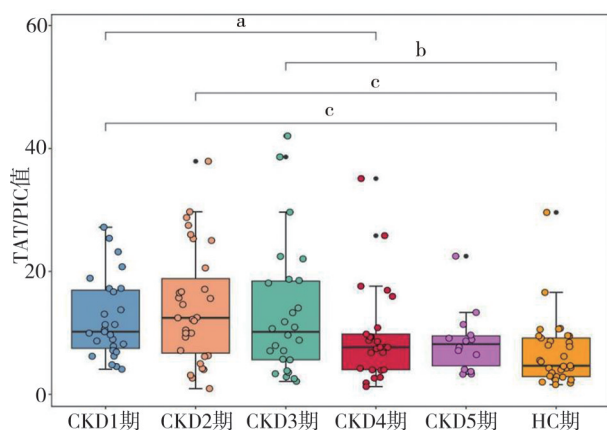
分组	PT/s	APTT/s	TT/s	FIB/(g·L ⁻¹)	DD/(mg·L ⁻¹)	FDP/(mg·L ⁻¹)	PLT/($\times 10^9$ 个·L ⁻¹)
HC 组	11.5 (11.2, 11.9)	36.5 (35.5, 38.7)	17.2 \pm 0.9	3.2 \pm 1.1	0.8 (0.7, 1.0)	1.7 (1.2, 2.7)	200.3 \pm 47.5
CKD1 期	11.4 (10.8, 11.9)	36.9 (34.1, 43.1)	17.3 \pm 1.2	3.9 \pm 1.5 ^a	1.4 \pm 1.3 ^a	1.8 (1.2, 2.8)	228.0 \pm 68.2
CKD2 期	11.5 (11.0, 12.1)	36.6 (33.4, 39.5)	17.4 \pm 1.3	3.6 \pm 0.8 ^a	1.8 \pm 3.2 ^a	2.3 (1.5, 2.8) ^a	206.8 \pm 61.1
CKD3 期	11.4 (10.8, 13.1)	36.9 (31.2, 40.0)	17.2 \pm 1.0	3.7 \pm 1.4 ^a	2.0 \pm 1.7 ^a	2.9 (1.9, 5.2) ^{ab}	185.3 \pm 74.6 ^b
CKD4 期	11.6 (11.05, 12.45)	37.8 (35.05, 43.25)	17.3 \pm 1.6	4.3 \pm 1.1ab ^a	2.7 \pm 5.0 ^a	2.6 (1.9, 4.3) ^a	220.4 \pm 138.2
CKD5 期	11.9 (10.9, 12.7)	36.8 (33.5, 40.3)	17.2 \pm 1.0	4.3 \pm 1.4 ^a	2.8 \pm 1.7 ^{abc}	4.9 (2.8, 7.0) ^{abc}	175.9 \pm 71.4 ^b
H 值	2.125	2.803	0.690	96.819	65.100	62.653	10.765
P 值	0.832	0.730	0.984	<0.001	<0.001	<0.001	0.056

注: a, 与 HC 组比较, $P<0.05$; b, 与 CKD1 期比较, $P<0.05$; c, 与 CKD2 期比较, $P<0.05$

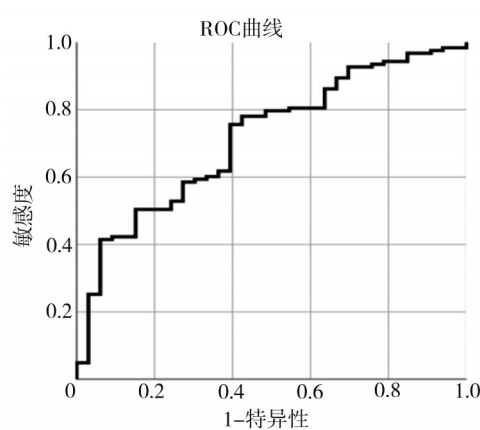
表3 不同CKD分期患者新型凝血/纤溶标志物的变化 [$M_d(P_{25}, P_{75})$; $\bar{x} \pm s$]

分组	TAT/(ng·mL ⁻¹)	PIC/(ng·mL ⁻¹)	t-PAIC/(μg·mL ⁻¹)	TM/(ng·mL ⁻¹)
HC组	2.13(1.54, 2.94)	0.39(0.26, 0.57)	4.69(3.38, 6.40)	8.05(7.03, 9.31)
CKD1期	5.38(4.22, 6.93) ^a	0.48(0.38, 0.62)	10.88 ± 6.08 ^a	11.87 ± 6.75
CKD2期	5.48(3.78, 9.20) ^a	0.54(0.36, 0.72)	13.16 ± 11.88 ^a	13.53 ± 6.25 ^a
CKD3期	7.56(4.94, 11.09) ^a	0.74(0.43, 1.27) ^a	9.46 ± 5.98 ^a	14.69 ± 5.79 ^a
CKD4期	5.67(3.29, 9.40) ^a	0.74(0.52, 1.03) ^{abc}	11.44 ± 7.40 ^a	24.47 ± 8.18 ^{abcd}
CKD5期	5.68(3.89, 7.62) ^a	0.78(0.51, 1.06) ^a	9.07 ± 6.69	28.56 ± 6.13 ^{abcd}
H值	64.088	37.442	30.442	80.521
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:a,与HC组比较, $P<0.05$;b:与CKD1期比较, $P<0.05$;c:与CKD2期比较, $P<0.05$;d:与CKD3期比较, $P<0.05$



A. TAT/PIC在CKD各期之间的表达



B. TAT/PIC区分CKD和HC组的ROC曲线

注:a,与CKD1期比较, $P<0.05$;b,与CKD3期比较, $P<0.05$;c,与HC期比较, $P<0.05$

图1 TAT/PIC对CKD各分期高凝状态评估

3 讨论

随着全球社会老龄化加剧,CKD发病率逐渐升高,70岁以上老年人发病率高达34.3%^[5]。慢性肾病的病理改变包含以下几种机制:①免疫性物质导致血管内皮破坏,抗凝功能下降;②慢性炎症反应导致FIB、FVⅢ和vWF等凝血因子增加;③纤溶酶原激活物抑制剂水平升高;④血液黏稠度增加;⑤血小板活化并聚集等,这些导致CKD患者拥有较高的血栓风险^[6]。但CKD合并血栓的患者在接受抗凝治疗时常由于肾脏功能不全和脆弱的出血平衡,使得出血成为最常见的并发症。因此,对CKD疾病进程中凝血、纤溶以及内皮损伤等多个凝血因素的有效评估,在CKD相关血栓性疾病的发现以及抗凝治疗中凝血功能的监测有着非常重要的意义^[7]。

传统凝血标志物包含对内、外凝血途径相关因子的缺乏和纤溶产物形成的监测。本研究中,传统

凝血指标在CKD各分期间没有明显差异,对机体高凝缺乏提示作用。李臻等^[8]对膜性肾病凝血状态的研究发现不同CKD分期患者FIB存在一定差异,与本研究的结果存在差异,可能与本研究包含肾病的病理分型较多有关。FDP和DD是最常用的纤溶标志物,在肾病中处于高表达状态,但在不同分期的差异无统计学意义,但本研究中FDP在CKD3期及更后的分期中表现出明显升高。不同的肾病模型研究表明,随着CKD分期的进展,纤溶持续激活,但其中原发性纤溶激活和继发性纤溶启动的时机及所占比例仍未知。

本研究对新血栓标志物组合在CKD中的表达进行了探讨。这组新型血栓标志物包含TAT、PIC、tPAIC和TM,分别从凝血系统、纤溶系统、纤溶抑制物和内皮损伤等多个方面对临床监测血栓的形成有重要意义^[9]。TAT主要由凝血酶与抗凝血酶以1:1结合形成,能够直接反映凝血系统激活强度,其水平增高与血栓形成密切相关。本研究中CKD各期

TAT水平较健康对照组高,提示CKD患者的凝血系统处于持续激活状态。纤溶酶在血浆中无法稳定存在,通过检测纤溶酶与其抑制物的复合物PIC能反映纤溶酶的生成情况。本研究PIC与FDP的表达趋势一致,在CKD3期升高更为明显,这解释了FDP升高的可能原因。TAT/PIC比值反映凝血激活和纤溶激活的程度对比,用于评估临床凝血和纤溶平衡,当比值为5时,反映了正常人凝血平衡状态下的一个均衡状态^[10]。本研究CKD组的TAT/PIC值均高于5,提示CKD患者整体处于高凝状态,而HC的平均值也高于5,可能与对照组纳入样本的年龄偏大有关,通过CKD与HC鉴别诊断的ROC分析中cutoff值为6.18也证实了CKD患者的整体高凝。随着CKD分期的改变,比值呈下降趋势,可能与肾功能损伤导致大量的促凝血蛋白的丢失有关。CKD常伴有肾血管内皮细胞的大量损伤,tPAIC和TM作为内皮损伤标志物在CKD组中的表达高于对照组,并且TM在CKD终末期的表达水平快速升高。该研究结果与北京李传保等^[11]的最新研究论点一致,表明随着肾功能的进一步衰竭,肾血管损伤越来越严重,TM可能为监测CKD的病程进展提供依据。

综上所述,新型凝血标志物对慢性肾病出凝血功能评估及监测的作用优于传统常规凝血项目,TM所表现的对CKD患者内皮损伤程度及病程发展的关联性,表明其可能具备对CKD疾病进展辅助诊断的潜在价值。

参 考 文 献

- [1] Yapa HE, Purtell L, Chambers S, et al. The relationship between chronic kidney disease, symptoms and health-related quality of life: a systematic review[J]. J Ren Care, 2020, 46(2): 74-84.
- [2] 刘旭利,程庆砾,刘海波,等. 社区高龄男性慢性肾脏病患者的营养和心理健康状况调查[J]. 中华全科医师杂志, 2014, 13(1): 32-36.
- [3] 张黎蕾,夏茂,夏永泉,等. 慢性肾脏病伴心脑血管病患者凝血、抗凝及纤溶指标变化分析[J]. 临床检验杂志, 2020, 38(11): 854-857.
- [4] Zhang LL, Xia M, Xia YQ, et al. Changes of coagulation, anticoagulation and fibrinolysis indexes in chronic kidney disease patients complicated with cardiocerebrovascular diseases[J]. Chin J Clin Lab Sci, 2020, 38(11): 854-857.
- [5] Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global prevalence of chronic kidney disease--A systematic review and Meta-analysis[J]. PLoS One, 2016, 11(7): e0158765.
- [6] 张丽新,唐筱婉,刘芳,等. 慢性肾脏病静脉血栓栓塞症抗凝治疗新进展[J]. 临床药物治疗杂志, 2021, 19(9): 1-7.
- [7] Zhang LX, Tang XW, Liu F, et al. New progress in anticoagulation therapy for venous thromboembolism in patients with chronic kidney disease[J]. Clin Med J, 2021, 19(9): 1-7.
- [8] 何娟,雍珍珠,赵卫红. 老年肾病综合征患者的抗凝治疗[J]. 中华老年医学杂志, 2021, 40(10): 1241-1244.
- [9] He J, Yong ZZ, Zhao WH. Anticoagulant therapy in elderly patients with nephrotic syndrome[J]. Chin J Geriatr, 2021, 40(10): 1241-1244.
- [10] 李臻,李贞,陈伟琴,等. 血浆纤溶标志物在原发性膜性肾病疾病进展中的变化[J]. 检验医学, 2020, 35(1): 25-28.
- [11] Li Z, Li Z, Chen WQ, et al. Changes of plasma fibrinolytic markers in idiopathic membranous nephropathy disease progress[J]. Lab Med, 2020, 35(1): 25-28.
- [12] 王飙,赵和平,武翊伦,等. 凝血-纤溶标志物对诊断创伤性骨折围手术期深静脉血栓的应用价值研究[J]. 现代医学, 2019, 47(8): 1023-1027.
- [13] Wang B, Zhao HP, Wu YL, et al. Application of coagulation-fibrinolytic marker to the diagnosis of deep vein thrombosis in the perioperative period of traumatic fracture[J]. Mod Med J, 2019, 47(8): 1023-1027.
- [14] 谢玉茹,廖扬,黄东泉,等. 早期血栓分子标记物检测在骨折患者围术期的临床应用[J]. 解放军医学院学报, 2020, 41(2): 170-173.
- [15] Xie YR, Liao Y, Huang DQ, et al. Perioperative changes of early thrombosis molecular markers in fracture patients[J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2020, 41(2): 170-173.
- [16] 许彬彬,苟泽辉,周莉,等. 创伤性骨折患者高密度脂蛋白水平与深静脉血栓相关性的研究[J]. 四川大学学报(医学版), 2019, 50(2): 248-251.
- [17] Xu BB, Gou ZH, Zhou L, et al. Low plasma high density lipoprotein-cholesterol level associated with deep vein thrombosis in traumatic fracture patients[J]. J Sichuan Univ Med Sci Ed, 2019, 50(2): 248-251.

(责任编辑:周一青)