

• 首都医科大学专题 •

北京地区老年人群凝血酶-抗凝血酶复合物和纤溶酶- $\alpha 2$ 纤溶酶抑制剂复合物参考区间的研究^{*}

张 蕾¹, 陈壹明², 袁 慧^{1△}

1. 首都医科大学附属北京安贞医院检验科, 北京 100029; 2. 首都医科大学
附属北京积水潭医院检验科, 北京 102208

摘要:目的 探讨凝血酶-抗凝血酶复合物(TAT)和纤溶酶- $\alpha 2$ 纤溶酶抑制剂复合物(PIC)在北京地区表观健康老年人群中的水平,并建立参考区间。方法 选取 2023 年 1 月 1 日至 2023 年 9 月 30 日首都医科大学附属北京安贞医院健康管理中心体检的表观健康老年人 839 例,其中男 418 例(60~<70 岁 141 例、70~<80 岁 135 例、 ≥ 80 岁 142 例),女 421 例(60~<70 岁 145 例、70~<80 岁 140 例、 ≥ 80 岁 136 例)。采用广州万孚生物全自动化学发光免疫分析仪 Shine i2900 及配套试剂检测 TAT 和 PIC 水平,分析其在不同性别和年龄组人群中的分布情况,并建立参考区间。结果 TAT 在各年龄段男性中的水平均低于女性($P<0.01$),60~<70 岁与 70~<80 岁中,男性组内和女性组内的结果比较差异无统计学意义($P>0.05$),60~<80 岁与 ≥ 80 岁中,男性组内和女性组内的结果比较差异有统计学意义($P<0.01$),且随年龄增长呈上升趋势。PIC 水平在男性组与女性比较组差异无统计学意义($P>0.05$),在各年龄段,男性组内和女性组内的结果比较差异有统计学意义($P<0.01$),且总体水平随年龄增长呈上升趋势。TAT 参考区间:男性 60~<80 岁为 0.69~2.42 ng/mL,男性 ≥ 80 岁为 0.87~3.71 ng/mL,女性 60~<80 岁为 0.67~2.82 ng/mL,女性 ≥ 80 岁为 1.00~3.66 ng/mL; PIC 参考区间:60~<70 岁为 0.10~0.89 $\mu\text{g/mL}$,70~<80 岁为 0.12~0.99 $\mu\text{g/mL}$, ≥ 80 岁为 0.21~1.06 $\mu\text{g/mL}$ 。结论 健康老年人的 TAT 和 PIC 水平在不同性别和年龄段中存在差异,该研究初步建立了北京地区表观健康老年人群的 TAT 和 PIC 参考区间。

关键词:凝血酶-抗凝血酶复合物; 纤溶酶- $\alpha 2$ 抗纤溶酶复合物; 参考区间; 老年人

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.23.006 **中图法分类号:**R446.1

文章编号:1673-4130(2024)23-2844-05 **文献标志码:**A

Reference intervals of thrombin-antithrombin complex and plasmin- $\alpha 2$ - antiplasmin complex in the elderly population in Beijing^{*}

ZHANG Lei¹, CHEN Yiming², YUAN Hui^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University,
Beijing 100029, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Beijing Jishuitan Hospital,
Capital Medical University, Beijing 102208, China

Abstract: Objective To explore the levels of thrombin-antithrombin complex(TAT) and plasmin- $\alpha 2$ -antiplasmin complex(PIC) in the apparently healthy elderly population in Beijing, and to establish the reference intervals. **Methods** A total of 839 elderly individuals, including 418 males (60—<70 year-old 141 cases, 70—<80 year-old 135 cases, ≥ 80 year-old 142 cases) and 421 females (60—<70 year-old 145 cases, 70—<80 year-old 140 cases, ≥ 80 year-old 136 cases), who underwent physical examinations at the Health Management Center of Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University from January 1, 2023 to September 30, 2023, were selected. The levels of TAT and PIC in plasma were detected using Shine i2900 (Guangzhou Wondfo Biotech Co., Ltd.) automated chemiluminescence immune detection system and its supporting reagents. The distribution among different gender and age groups was analyzed, and reference intervals were established. **Results** The levels of TAT in males across all age groups were lower than those in females ($P<0.01$). There was no difference in the comparison results between the 60—<70 year-old and the 70—<80 year-old within the male and female groups, respectively. The differences between the ages of 60—<80 year-old and ≥ 80 year-old in both gender groups were statistically significant ($P<0.01$), and the levels showed an upward trend with age. There was no difference in the level of PIC between the male and female groups ($P>0.05$),

^{*} 基金项目:国家重点研发计划项目(2022YFC2009600, 2022YFC2009602)。

作者简介:张蕾,女,副主任技师,主要从事血栓与出血性疾病的实验室检测和诊断研究。△ 通信作者, E-mail: 18911662931@189.cn。

while there were differences in all age groups within the two gender groups ($P < 0.01$), and the trend was increasing with age. TAT: for males aged $60 - < 80$ and ≥ 80 , the reference intervals were $0.69 - 2.42$ ng/mL and $0.87 - 3.71$ ng/mL, respectively. For females aged $60 - < 80$ and ≥ 80 , the reference intervals were $0.67 - 2.82$ ng/mL and $1.00 - 3.66$ ng/mL, respectively. PIC: for people aged $60 - < 70$, $70 - < 80$, and ≥ 80 were $0.10 - 0.89$ μ g/mL, $0.12 - 0.99$ μ g/mL, and $0.21 - 1.06$ μ g/mL, respectively. **Conclusion** There are differences in TAT and PIC among different gender and age groups in the elderly population with apparent health. This study successfully established reference interval for TAT and PIC in the elderly population with apparent health in Beijing.

Key words: thrombin-antithrombin complex; plasmin- $\alpha 2$ -antiplasmin complex; reference interval; elderly population

据报道,自 2010 年起因血栓导致的死亡人数占全球总死亡人数的 $1/4^{[1]}$,血栓已成为威胁居民健康的重大问题。老年人群因血管结构和功能的生理变化而血流缓慢,血液呈高凝状态,容易形成血栓^[2],是发生静脉血栓栓塞症(VTE)的高危人群^[3-4],同时北京地区的老年人口已达到 400 万人以上^[5]。因此,加强北京地区老年人群的血栓早期预防具有重要临床意义及社会价值。

常规凝血项目如凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、凝血酶时间和纤维蛋白原以预防出血为主,对于血栓形成的早期状态不敏感。D-二聚体(D-dimer)虽然是 VTE 的阴性排除指标,但无法监测血栓的早期形成^[6]。而近些年新出现的凝血酶-抗凝血酶复合物(TAT)和纤溶酶- $\alpha 2$ 纤溶酶抑制剂复合物(PIC)对于血栓早期形成十分敏感,能反映血栓的形成情况。

TAT 是凝血酶与其抑制剂结合形成,标志着凝血途径的早期启动,可直接、灵敏地反映凝血系统的活化程度^[7-8]。SONG 等^[9]的研究表明,缺血性脑卒中患者的 TAT 水平显著高于健康人群,且 TAT 水平在心源性卒中的不同阶段和急性期均显著升高。PIC 是纤溶酶与其特异性抑制剂结合产生,标志着纤溶系统的早期启动^[10-11]。有研究表明,PIC 对血栓的诊断特异度高于 D-dimer,且高风险血栓栓塞患者的 PIC 水平高于低风险患者^[12]。

参考区间是帮助临床医生解释实验室结果和决定患者是否需要进一步治疗的重要工具^[13]。老年患者存在多病共存、多重用药等特点,血栓发生率较高,在临床中用于诊断的参考区间不同于其他人群^[14]。因此,建立北京地区老年人群不同性别和年龄相关标志物的参考区间,为临床及早提供依据尤为重要。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2023 年 1 月 1 日至 2023 年 9 月 30 日于首都医科大学附属北京安贞医院健康管理中心体检的 60 岁及以上表观健康老年人群 839 例,并按照不同年龄段分为 $60 - < 70$ 岁、 $70 - < 80$ 岁、 ≥ 80 岁 3 组。本研究经首都医科大学附属北京安贞医院伦理委员会批准(KS2022006)。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:纳入人群均填写调查问卷并签署知情同意书。表观健康老年人的定义参考国家卫生健康委员会于 2022 年 9 月 28 日发布并于 2023 年 3 月 1 日起施行的中国健康老年人标准^[15]: (1)年龄 ≥ 60 岁; (2)常居住于北京市; (3)重要脏器的增龄性改变未导致功能异常,无重大疾病,相关高位因素控制在其年龄相适应的达标范围内,有一定的抗病能力; (4)认知功能基本正常,能适应环境,处事乐观积极,自我满意或自我评价好; (5)日常活动正常,生活自理或基本自理; (6)血压 $< 140/90$ mmHg, 高龄老年人 (≥ 80 岁) 不低于 $120/60$ mmHg; (7)体质指数在参考区间 $18.0 \sim 28.0$ kg/m² 内; (8)常规凝血指标正常。

排除标准: (1)过去 6 个月内有住院史或患有严重疾病; (2)3 个月内有抗凝药、抗血小板药及其他影响凝血和纤溶系统的药物,包括但不限于华法林、阿司匹林、氯吡格雷、新型口服抗凝药、肝素等; (3)3 个月内有手术史及献血史; (4)近 2 周内出现发热或使用抗菌药物; (5)有出血或凝血障碍家族史; (6)血液系统疾病; (7)严重的心脑血管疾病、肝肾功能不全或自身免疫系统疾病; (8)恶性肿瘤; (9)吸烟量每日 ≥ 20 支; (10)酗酒。

1.3 仪器与试剂 检测仪器为广州万孚生物全自动化学发光免疫分析仪 Shine i2900,采用配套的 TAT 和 PIC 试剂、校准品和质控品,使用和储存均严格按照产品说明书进行,检测方法为化学发光两步法。室内质控的批内差和批间差均在 6% 以内。

1.4 方法

1.4.1 样本采集与处理 受试者空腹 8 h 以上,在次日清晨采用含有 109 mmol/L 的枸橼酸抗凝剂(抗凝剂与血液体积比为 1 : 9)的真空采血管抽取静脉血 2.7 mL 用于检测,采血量偏离小于 10%,采集后立即轻柔地上下混匀 3~6 次确保样本与抗凝剂充分混匀。所有受试者签署知情同意书后进行研究样本采集,在样本采集后 30 min 内,室温条件下 3 000 r/min 离心 15 min,离心后吸取 500 μ L 血浆于 EP 管内,所有血浆标本编号完毕后放入 -80 $^{\circ}$ C 冰箱内保存,最后统一检测 TAT 和 PIC 水平并记录。样本于检测前将

其置于 37 ℃ 水浴快速复溶,充分混匀后上机。采取配套试剂定标,并于质控在控的情况下进行样本检测。

1.4.2 质量控制 为保证检测结果的质量与准确性,本研究采用同一批号的检测试剂盒、配套校准品与质控品,在仪器运行状况佳、各项目经校准后且质控在控的情况下,统一进行样本检测。所有相关人员均通过操作的标准化培训,以确保样本的采集过程及检测过程完全符合规范。

1.5 统计学处理 采用 SPSS27.0 统计软件进行数据处理。对数据进行正态性检验,非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验,多组间比较采用 Kruskal-Wallis H

检验。参考区间的建立先经 Kolmogorov-Smirnov 检验,若呈偏态分布则采用非参数法,由 2.5% 和 97.5% 分位值建立。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 共纳入符合要求的健康体检老年人 839 例,男 418 例,女 421 例。其中 60~<70 岁男性 141 例、70~<80 岁男性 135 例、≥80 岁男性 142 例、60~<70 岁女性 145 例、70~<80 岁女性 140 例、≥80 岁女性 136 例。

2.2 不同性别老年人群 TAT 和 PIC 水平比较 TAT 在男性的总体水平低于女性($P<0.01$),PIC 水平在男性组与女性组比较差异无统计学意义($P=0.45$),见表 1。

表 1 不同性别老年人群 TAT 和 PIC 水平比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

项目	总体($n=839$)	男($n=418$)	女($n=421$)	Z	P
TAT(ng/mL)	1.58(1.13,1.98)	1.46(1.00,1.82)	1.70(1.24,2.20)	-5.72	0.01
PIC(μ g/mL)	0.52(0.37,0.69)	0.53(0.37,0.70)	0.52(0.37,0.69)	-0.75	0.45

2.3 各年龄段老年人群 TAT 和 PIC 水平比较 TAT 水平在各年龄段男性与女性之间比较,差异均有统计学意义($P<0.01$);PIC 在各年龄段男性与女性之间比较,差异均无统计学意义($P=0.934, 0.593, 0.305$)。60~<70 岁与 70~<80 岁的 TAT 水平分别在男性组内与女性组内进行比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),而 60~<80 岁与 ≥80 岁男性组内与女性组内比较差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。TAT 和 PIC 总体水平随年龄增长而上升,见图 1。

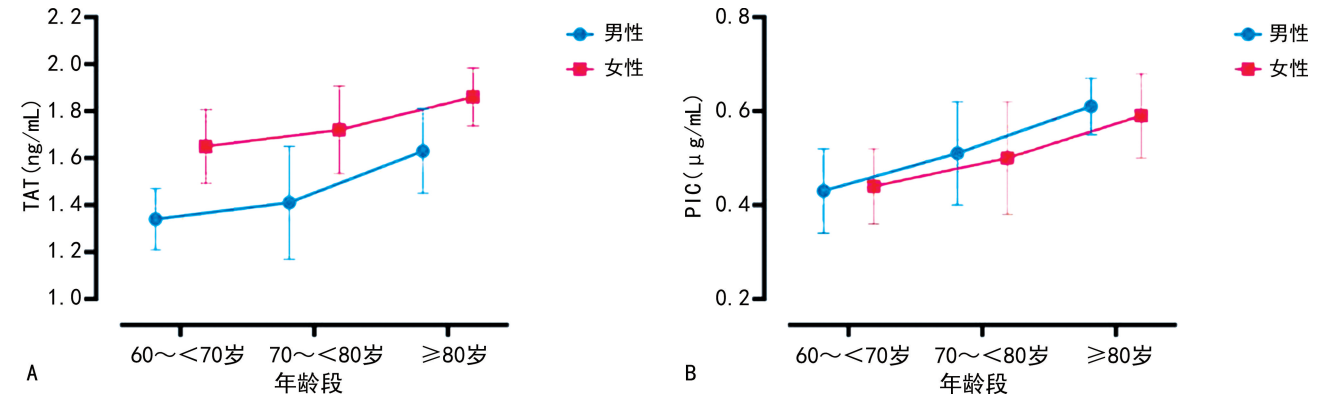
2.4 参考区间的建立 TAT 的参考区间:男性 60~<80 岁为 0.69~2.42 ng/mL,男性 ≥80 岁为 0.87~3.71 ng/mL,女性 60~<80 岁为 0.67~2.82 ng/mL,女性 ≥80 岁为 1.00~3.66 ng/mL;PIC 的参考区间:60~<70 岁为 0.10~0.89 μ g/mL,70~<80 岁为 0.12~0.99 μ g/mL,≥80 岁为 0.21~1.06

μ g/mL。见表 3。

表 2 各年龄段老年人群 TAT 和 PIC 水平比较
[$M(P_{25}, P_{75})$]

年龄段	性别	n	TAT(ng/mL)	PIC(μ g/mL)
60~<70 岁	男	289	1.34(0.90,1.75)	0.44(0.33,0.54) ^{ab}
	女	301	1.64(1.11,2.13)	0.45(0.26,0.57) ^{ab}
	P		<0.01	0.934
70~<80 岁	男	264	1.43(0.92,1.80) ^b	0.51(0.38,0.63) ^b
	女	287	1.72(1.26,2.21) ^b	0.50(0.35,0.63) ^b
	P		<0.01	0.593
≥80 岁	男	225	1.63(1.09,2.05)	0.62(0.44,0.75)
	女	262	1.83(1.31,2.25)	0.58(0.46,0.72)
	P		<0.01	0.305

注:与同一性别 70~<80 岁组比较,^a $P<0.05$;与同一性别 ≥80 岁组比较,^b $P<0.05$ 。



注:A、B 分别反映 TAT 和 PIC 的均值趋势变化,红色、蓝色分别反映女性、男性趋势变化,实点和上、下两条水平线为该年龄组的均值包含标准差。

图 1 TAT 和 PIC 在各年龄段老年人群中的均值趋势变化

表 3 表观健康老年人群的 TAT 和 PIC 参考区间

项目	性别	年龄(岁)	参考区间	百分位数				
				$P_{2.5}$	P_{25}	P_{50}	P_{75}	$P_{97.5}$
TAT(ng/mL)	男	60~<80	0.69~2.42	0.69	0.94	1.62	1.76	2.42
		≥80	0.87~3.71	0.87	1.10	1.40	2.06	3.71
	女	60~<80	0.67~2.82	0.67	1.22	1.54	2.03	2.82
		≥80	1.00~3.66	1.00	1.32	1.69	2.27	3.66
PIC(μg/mL)	总体	60~<70	0.10~0.89	0.10	0.30	0.42	0.57	0.89
		70~<80	0.12~0.99	0.12	0.36	0.49	0.62	0.99
		≥80	0.21~1.06	0.21	0.46	0.62	0.73	1.06

2.5 参考区间的验证 男性女性按不同年龄段各另外收集 20 例独立样本进行检测,结果均在本研究建立的参考区间内,说明本研究不同年龄段、不同性别的 TAT 和 PIC 的参考区间适用于北京地区老年人群,见表 4。

表 4 表观健康老年人群 TAT 和 PIC 参考区间验证结果

项目	性别	年龄(岁)	参考区间	验证人群检测范围	验证结果
TAT(ng/mL)	男	60~<80	0.69~2.42	0.73~2.26	通过
		≥80	0.87~3.71	1.12~3.60	通过
	女	60~<80	0.67~2.82	0.69~2.79	通过
		≥80	1.00~3.66	1.18~3.52	通过
PIC(μg/mL)	总体	60~<70	0.10~0.89	0.19~0.79	通过
		70~<80	0.12~0.99	0.25~0.89	通过
		≥80	0.21~1.06	0.35~1.00	通过

3 讨 论

有研究表明,60%以上的 VTE 发生于 65 岁以上的老年人,其并发症和病死率远高于年轻患者,发病率更是随着年龄的增长而增加,其中有近 40%的患者发病由住院或近期住院引发^[4,16],因此对老年人心血管疾病和血栓性疾病的防治在近十年都是社会医疗的重点。为更好服务社会,医疗机构应提高对血栓的早期预防和临床诊疗能力,故监测人群的 TAT 和 PIC 水平对评估 VTE 发生的可能性与治疗效果有重要临床意义。目前,这两项标志物在疾病诊断和治疗评估等方面均展示出显著优势,如 TAT 和 PIC 联合 D-dimer 检测能更早发现肿瘤患者的凝血功能异常,提示血液高凝状态,从而可以及时预防患者出现血栓^[17]。有研究发现,在弥散性血管内凝血(DIC)患者发病前后 TAT 和 PIC 水平均显著升高^[18],二者联合的比值可作为评估 DIC 患者预后的指标^[19]。

本研究发现,TAT 和 PIC 水平随年龄增长而升高,这可能是多种因素共同作用的结果。这些因素包括随年龄增长,血管内皮功能障碍导致抗凝物质减少和促凝物质增加,慢性低度炎症状态引发凝血系统激活,血液黏稠度增加和血小板活性增强引起凝血功能增强,纤溶酶原活化抑制物水平上升引起纤溶功能变

化等。此外,随着年龄增加,血管损伤和代谢紊乱的积累也会进一步激活凝血和纤溶系统,导致 TAT 和 PIC 水平的升高^[20-25]。有研究表明,我国女性绝经平均年龄为 48~52 岁,约 90%的女性在 45~55 岁绝经^[26]。绝经后女性雌激素水平明显下降,血管保护作用减弱,血管内皮功能障碍,血栓形成的风险显著增加;且代谢综合征在女性中更常见,并常伴随促炎和促凝状态,以上机制可能部分解释了本研究老年人群女性的 TAT 水平较男性更高的结果,但具体机制仍有待进一步研究阐明^[27-28]。目前针对孕期女性的 TAT 和 PIC 标志物参考区间研究逐渐成熟,有研究表明,TAT 水平随孕期逐渐升高,PIC 水平则保持不变^[29-31],但目前国内外鲜见这两项标志物在表观健康人群,尤其是老年人群中的参考区间研究。

为确保本研究结果的可靠性与准确性,笔者在标本采集后的 2 h 内迅速将血浆分离并保存,根据 CHEN 等^[7]的研究,TAT 和 PIC 在室温下 8 h 内可以保持稳定。另外,本研究采用法学发光法进行标志物的检测,相比于传统的酶联免疫吸附试验具有特异度高、灵敏度高、操作更加便捷等优势^[32]。相比较厂家说明书中基于全年龄段人群数据建立的参考区间,本研究得出的老年人群 TAT 参考区间(TAT<4.0 ng/mL)范围更窄,PIC 上限较厂家说明书(PIC<0.85 μg/mL)更高,且 TAT 和 PIC 水平随年龄增加而呈上升趋势。由于老年人的生活模式和身体机能与中青年人具有一定差异,因此老年人群的临床疾病诊断与评估需要使用相关人群建立的参考区间,本研究得到的结果均通过验证,可以认为建立的针对北京地区老年人群的参考区间具有可靠性和可行性,且与全年龄段人群参考区间存在一定差异。本研究为单中心且入选人群基数有限,受样本量和数据为非正态分布的影响,笔者选用非参数检验进行数据处理和结果复核,得到的参考区间分组为数据分析结果,期待在今后的多中心研究中扩充样本量和进一步探索引起年龄和性别差异的生理机制。另外,北京地区与其他地区人群存在生活习惯、饮食习惯等差异,这些差异会对结果造成一定影响,故建议不同地区实验室根据情况建立各自的参考区间,本研究结果可提供参照,但仍需经过当地验证。

综上所述,本研究建立了北京地区老年人群

TAT 和 PIC 在不同性别和年龄组的参考区间,为更好地将 TAT 和 PIC 应用到临床提供了依据,同时也为中国老年人群多中心参考区间的建立进行了经验探索。

参考文献

[1] WENDELBOE A M, RASKOB G E. Global burden of thrombosis epidemiologic aspects[J]. *Circ Res*, 2016, 118 (9):1340-1347.

[2] 张至,刘旭峰,谷雪芳,等. 老年人血栓性疾病的防治——依据《中国血栓性疾病防治指南(2018 年)》的临床指导[J]. *中国临床保健杂志*, 2019, 22(3):311-315.

[3] SEPÚLVEDA C, PALOMO I, FUENTES E. Mechanisms of endothelial dysfunction during aging: predisposition to thrombosis[J]. *Mech Ageing Dev*, 2017, 164:91-99.

[4] STUBY J, HASCHKE M, TRITSCHLER T, et al. Oral anticoagulant therapy in older adults[J]. *Thromb Res*, 2024, 238:1-10.

[5] 包路芳,龙昊廷. 北京市人口老龄化现状,影响及对策建议[J]. *北华大学学报(社会科学版)*, 2022, 23(2):11.

[6] ZHANG D D, LI F F, DU X W, et al. Diagnostic accuracy of biomarker D-dimer in patients after stroke suspected from venous thromboembolism: a diagnostic meta-analysis[J]. *Clin Biochem*, 2019, 63:126-134.

[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] 廉应涛,何川,余追,等. 下肢深静脉血栓形成患者凝血酶-抗凝血酶复合物的变化及在抗凝治疗中的价值[J]. *检验医学与临床*, 2018, 15(9):1220-1223.

[9] SONG P, XIE J, LI W, et al. Effect of plasma thrombin-antithrombin complex on ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. *Syst Rev London*, 2023, 12 (1):17.

[10] GRAZIOLI S, PACIARONI M, AGNELLI G, et al. Cancer-associated ischemic stroke: a retrospective multicentre cohort study[J]. *Thromb Res*, 2018, 165:33-37.

[11] LECI-TAHIRI L, ZHERKA-SARACINI H, TAHIRI A, et al. Bilateral internal jugular vein thrombosis due to malignant tumor[J]. *J Med Case Rep*, 2018, 12(1):42.

[12] 崔婵娟,崔巍,高佳,等. 凝血酶-抗凝血酶复合物和纤溶酶- α 2 纤溶酶抑制物复合物优于 D 二聚体用于肿瘤患者血栓的诊断[J]. *中华检验医学杂志*, 2019, 42(10):853-857.

[13] HORN P S, PESCE A J. Reference intervals: an update [J]. *Clin Chim Acta*, 2003, 334(1/2):5-23.

[14] 中华医学会老年医学分会, 心血管疾病学组. 老年人慢性心力衰竭诊治中国专家共识(2021)摘要[J]. *中华老年医学杂志*, 2021, 40(5):550-561.

[15] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 中国健康老年人标准: WST 802-2022[S]. 北京:中国标准出版社, 2022.

[16] TRITSCHLER T, AUJESKY D. Venous thromboembolism in the elderly: a narrative review[J]. *Thromb Res*,

2017, 155:140-147.

[17] 赖媛媛,何振业,谭阳阳,等. TAT、PIC 联合 D-二聚体评估肿瘤患者凝血功能的价值探讨[J]. *标记免疫分析与临床*, 2023, 30(10):1641-1644.

[18] RIMPO K, TANAKA A, UKAI M, et al. Thrombin-antithrombin complex measurement using a point-of-care testing device for diagnosis of disseminated intravascular coagulation in dogs[J]. *PLoS One*, 2018, 13(10):e0205511.

[19] WADA H, MINAMIKAWA K, WAKITA Y, et al. Increased vascular endothelial cell markers in patients with disseminated intravascular coagulation[J]. *Am J Hematol*, 2010, 44(2):85-88.

[20] BONETTI P O, LERMAN L O, LERMAN A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk[J]. *Arterioscl Thromb Vas*, 2003, 23(2):168-175.

[21] FRANCESCHI C, GARAGNANI P, PARINI P, et al. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(10):576-590.

[22] 李静,王卓亚. 血小板与衰老相关疾病的研究进展[J]. *临床医学进展*, 2022, 12(10):8-10.

[23] VAUGHAN D E. PAI-1 and atherothrombosis[J]. *J Thromb Haemost*, 2005, 3(8):1879-1883.

[24] ROSS R. Atherosclerosis: an inflammatory disease[J]. *New Engl J Med*, 1999, 340(2):115-126.

[25] CARR M E. Diabetes mellitus: a hypercoagulable state [J]. *J Diabetes Complicat*, 2001, 15(1):44-54.

[26] 陈蓉. 《中国绝经管理与绝经激素治疗指南 2023 版》解读[J]. *协和医学杂志*, 2023, 14(3):514-519.

[27] 方章,李殿富. 雌激素水平变化所致冠状动脉微血管病变在射血分数保留型心力衰竭发病中的作用[J]. *临床心血管病杂志*, 2024, 40(7):526.

[28] CARR M C. The emergence of the metabolic syndrome with menopause[J]. *J Clin Endocr Metab*, 2003, 88(6):2404-2411.

[29] WU Y, QIAO Y, ZHANG Y, et al. Trimester-specific reference intervals of TAT, TM, tPAI-C and PIC for healthy Chinese pregnant women[J]. *J Obstet Gynaecol Re*, 2021, 47(1):368-374.

[30] HAYASHI M, INOUE T, HOSHIMOTO K, et al. Characterization of five marker levels of the hemostatic system and endothelial status in normotensive pregnancy and pre-eclampsia[J]. *Eur J Haematol*, 2015, 69(5/6):297-302.

[31] YANG Y, HU Y, WU M, et al. Changes of new coagulation markers in healthy pregnant women and establishment of reference intervals in Changsha[J]. *J Cent South Univ*, 2022, 47(4):469-478.

[32] MEADE E S, MA Y Y, GULLER S. Role of hypoxia-inducible transcription factors 1 α and 2 α in the regulation of plasminogen activator inhibitor-1 expression in a human trophoblast cell line[J]. *Placenta*, 2007, 28(10):1012-1019.