

• 论 著 •

t-PA、PAI-1、APCR 水平与大面积脑梗死患者下肢静脉血栓形成及预后的关系研究

林璐璐¹, 付钟果², 李 昱^{1△}

1. 大连医科大学附属第二医院神经医学重症科, 辽宁大连 116023; 2. 沈阳脑科医院神经内科, 辽宁沈阳 110000

摘要:目的 探讨组织型纤溶酶原激活剂(t-PA)、纤溶酶原激活抑制物-1(PAI-1)、活化蛋白 C 抗体(APCR)水平与大面积脑梗死患者下肢静脉血栓形成及预后的关系。方法 选取大连医科大学附属第二医院 2019 年 1 月至 2021 年 1 月收治的大面积脑梗死患者 122 例作为观察组,另选择同期体检健康者 50 例作为对照组。观察组根据是否发生下肢静脉血栓形成分为栓塞组(57 例)和未栓塞组(65 例),根据 30 d 内患者预后(死亡、生存)情况分为死亡组(20 例)和存活组(102 例)。检测观察组入院次日、对照组体检当日血浆 P 选择素(PS)、D-二聚体(D-D)、t-PA、PAI-1、APCR 水平,比较观察组与对照组 PS、D-D、t-PA、PAI-1 水平及 APCR 阳性率,采用 Logistic 回归模型分析大面积脑梗死患者下肢静脉血栓形成及大面积脑梗死患者预后的影响因素。结果 观察组 t-PA 水平低于对照组($P<0.05$),而 PS、D-D、PAI-1 水平及 APCR 阳性率高于对照组($P<0.05$)。单因素分析结果显示,年龄、t-PA、PAI-1、PS、D-D 及 APCR 与大面积脑梗死患者下肢静脉血栓形成有关($P<0.05$);Logistic 回归模型分析结果显示,t-PA 水平降低,PAI-1、PS、D-D 水平及 APCR 阳性率升高是大面积脑梗死患者下肢静脉血栓形成的独立影响因素($P<0.05$)。Kaplan-Meier 生存曲线结果显示,栓塞组累积生存率低于未栓塞组($\chi^2=17.958, P<0.001$)。单因素分析结果显示,t-PA、PAI-1、APCR 与大面积脑梗死患者预后有关($P<0.05$);Logistic 回归模型分析结果显示,t-PA 水平降低,PAI-1 水平及 APCR 阳性率升高是大面积脑梗死患者死亡的危险因素($P<0.05$)。结论 大面积脑梗死患者 t-PA 水平降低,PAI-1 水平及 APCR 阳性率升高,三者是大面积脑梗死患者下肢静脉血栓形成的独立影响因素,也是大面积脑梗死患者死亡的危险因素,可作为大面积脑梗死患者下肢静脉血栓形成及其预后的评估指标。

关键词:组织型纤溶酶原激活剂; 纤溶酶原激活抑制物-1; 活化蛋白 C 抗体; 大面积脑梗死; 下肢静脉血栓形成; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.22.018

中图法分类号:R743.3;R543.6

文章编号:1673-4130(2022)22-2776-05

文献标志码:A

Study on the relationship between the levels of t-PA, PAI-1 and APCR levels and lower limb phlebothrombosis and prognosis in patients with massive cerebral infarction

LIN Lulu¹, FU Zhongguo², LI Yu^{1△}

1. Department of Neurology and Critical Care, the Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116023, China; 2. Department of Neurology, Shenyang Brain Hospital, Shenyang, Liaoning 110000, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between the levels of tissue plasminogen activator (t-PA), plasminogen activation inhibitor-1 (PAI-1) and activated protein C antibody (APCR) and lower limb phlebothrombosis and prognosis in patients with massive cerebral infarction. **Methods** A total of 122 patients with massive cerebral infarction who were admitted to the Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University from January 2019 to January 2021 were selected as the observation group, and 50 healthy people who underwent physical examination during the same period were selected as the control group. The observation group was divided into the embolization group (57 cases) and the non-embolization group (65 cases) according to the occurrence of lower limb phlebothrombosis, and divided into the death group (20 cases) and the survival group (102 cases) according to the prognosis (death and survival) of patients within 30 days. The plasma levels of P-selectin (PS), D-dimer (D-D), t-PA, PAI-1 and APCR were detected on the day after admission in the observation group and on the day of physical examination in the control group. The levels of PS, D-D, t-PA and PAI-1 and the positive rate of APCR were compared between the observation group and the control group, and Logistic regression model was used to analyze the influencing factors of lower limb phlebothrombosis and

prognosis in patients with massive cerebral infarction. **Results** The level of t-PA in the observation group was lower than that in the control group ($P < 0.05$), while the levels of PS, D-D and PAI-1 and the positive rate of APCR in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). Univariate analysis results showed that age, t-PA, PAI-1, PS, D-D and APCR were associated with lower limb phlebothrombosis in patients with massive cerebral infarction ($P < 0.05$). Logistic regression model analysis results showed that the decrease of t-PA level, the increase of PAI-1, PS, D-D levels and the positive rate of APCR were the independent influencing factors of lower limb phlebothrombosis in patients with massive cerebral infarction ($P < 0.05$). The Kaplan-Meier survival curve results showed that the cumulative survival rate in the embolization group was lower than that in the non-embolization group ($\chi^2 = 17.958, P < 0.001$). Univariate analysis results showed that t-PA, PAI-1 and APCR were associated with the prognosis of patients with massive cerebral infarction ($P < 0.05$). Logistic regression model analysis results showed that the decrease of t-PA level, the increase of PAI-1 level and the positive rate of APCR were risk factors for death in patients with massive cerebral infarction ($P < 0.05$). **Conclusion** The level of t-PA decreases, the level of PAI-1 and the positive rate of APCR increase in patients with massive cerebral infarction. The three above indicators are independent influencing factors of lower limb phlebothrombosis in patients with massive cerebral infarction, and are also risk factors for death in patients with massive cerebral infarction, which can be used as the evaluation indicators for lower limb phlebothrombosis and its prognosis in patients with massive cerebral infarction.

Key words: tissue plasminogen activator; plasminogen activation inhibitor-1; activated protein C antibody; massive cerebral infarction; lower limb phlebothrombosis; prognosis

脑梗死严重威胁人类的健康和生命安全,约 75% 的脑梗死患者会失去部分劳动力。脑梗死的病死率很高,其常见的死亡原因为肺炎、肺栓塞和心脏病。下肢静脉血栓形成易并发肺栓塞,严重威胁患者的生命安全^[1]。因此,确定脑梗死患者下肢静脉血栓形成的预测因素有助于及时诊断,制定科学有效的治疗方案,拯救患者生命。组织型纤溶酶原激活剂(t-PA)和纤溶酶原激活抑制物-1(PAI-1)是纤溶系统的重要组成部分。血浆中 t-PA 和 PAI-1 以血管内皮细胞合成为主。t-PA 可激活纤溶酶原,降解纤维蛋白,t-PA 活性受 PAI-1 调节,PAI-1 可抑制 t-PA 活性,t-PA 活性降低可导致纤溶活性降低,促进血栓形成^[2]。近年来研究发现,活化蛋白 C 抗体(APCR)与下肢静脉血栓形成关系密切,可影响活化蛋白 C(APC)的水解和失活,促进凝血酶和凝血酶原复合物的产生,导致机体处于高凝状态^[3]。研究表明,APCR 可影响 APC 对凝血因子的降解,也影响血管内皮上血栓调节蛋白依赖的蛋白 C 活性,降低 APC 的水平,使机体进入高凝状态,促进血栓形成^[4]。本研究主要分析 t-PA、PAI-1、APCR 水平与大面积脑梗死患者下肢静脉血栓形成的关系,并探讨了上述指标对患者预后的预测价值,旨在为大面积脑梗死患者下肢静脉血栓形成的诊断和治疗提供一定的参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取大连医科大学附属第二医院 2019 年 1 月至 2021 年 1 月收治的 122 例大面积脑梗死患者作为观察组,其中男 62 例、女 60 例,年龄 35.2~75.8 岁、平均 (52.80 ± 9.23) 岁,体质指数 (BMI) 19.0~26.5 kg/m²、平均 (23.54 ± 2.33)

kg/m²。纳入标准:(1)入院时影像学检查证实脑梗死,且梗死面积超过大脑中动脉供血区的一半以上;(2)无恶性肿瘤;(3)凝血功能正常;(4)一般资料完整。排除标准:(1)存在严重神经系统疾病史或继发脑实质性出血的患者;(2)对抗凝药物存在禁忌证的患者;(3)近期或长期服用影响凝血功能药物的患者;(4)既往存在严重重要脏器功能障碍或衰竭病史的患者;(5)出血性脑血管疾病患者。另选 50 例同期体检健康者作为对照组,其中男 30 例、女 20 例,年龄 33.6~79.2 岁、平均 (53.63 ± 9.45) 岁,BMI 19.6~26.0 kg/m²、平均 (23.40 ± 2.41) kg/m²。观察组与对照组性别、年龄、BMI 比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。本研究经大连医科大学附属第二医院医学伦理学委员会审核通过,所有患者家属及体检健康者均知情同意本研究。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案 防止脑血管痉挛,常规使用钙拮抗剂尼莫地平针剂,2 mg/h,微泵静脉注射;活血抗凝剂抑制血小板聚集,改善微循环;根据颅内压和神经系统监测情况使用脱水剂、止血剂和抗菌药物。

1.2.2 标本采集及检测 分别采集观察组入院次日、对照组体检当日清晨的空腹肘静脉血 15 mL,分成 3 份,均使用枸橼酸钠抗凝剂(血与抗凝剂比为 9:1)抗凝,以 3 000 r/min 离心 15 min,分离血浆,于 2 h 内测定。采用深圳雷杜生命科学股份有限公司的 RAC-120 全自动凝血分析仪及上海西唐生物科技有限公司相应试剂盒测定血浆 t-PA、PAI-1 水平。采用活化部分凝血活酶时间(APTT)±APC(Dahlback)法及合肥莱尔生物科技有限公司相应试剂盒测定血浆

APCR, 标准化的 APC 敏感比值 ≤ 0.68 为阳性。P 选择素(PS)、D-二聚体(D-D)水平采用酶联免疫吸附试验及相应试剂盒进行检测, PS、D-D 检测试剂盒均购自上海梵态生物科技有限公司。所有操作步骤均按照试剂盒说明书进行。

1.2.3 观察指标 观察患者下肢就静脉血栓形成及 30 d 内预后(死亡、存活)情况。下肢静脉血栓形成经超声检查确诊, 诊断标准: 静脉腔无法压闭; 管腔低回声或无回声; 血栓段静脉内无血流信号或仅有少量血流信号; 脉冲多普勒显示无血流或频谱不随呼吸而改变。根据是否发生下肢静脉血栓形成分为栓塞组(57 例)和未栓塞组(65 例); 根据预后情况分为死亡组(20 例)和存活组(102 例)。记录并比较各组血浆 t-PA、PAI-1、APCR、PS、D-D 水平。分析大面积脑梗死患者下肢静脉血栓形成的影响因素及大面积脑梗死患者预后影响因素。

1.4 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件进行数据分析。计数资料以例数、率表示, 采用 χ^2 检验进行比较。计量资料经正态性和方差齐性检验均符合正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检

验。采用 Logistic 回归模型分析大面积脑梗死患者下肢静脉血栓形成的影响因素, 采用 Kaplan-Meier 生存曲线进行生存分析并行 Log-rank 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 观察组和对照组 PS、D-D、t-PA、PAI-1 水平及 APCR 阳性率比较 观察组 t-PA 水平低于对照组 ($P < 0.05$), 而 PS、D-D、PAI-1 水平及 APCR 阳性率高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 大面积脑梗死患者下肢静脉血栓形成影响因素的单因素分析 单因素分析结果显示, 年龄、PS、D-D、t-PA、PAI-1、APCR 与大面积脑梗死患者下肢静脉血栓形成有关 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 大面积脑梗死患者下肢静脉血栓形成影响因素的 Logistic 回归模型分析 以大面积脑梗死患者是否发生下肢静脉血栓形成为因变量, 以表 2 中差异有统计学意义的指标为自变量建立 Logistic 回归模型, 分析结果显示, t-PA 水平降低, PAI-1、PS、D-D 水平及 APCR 阳性率升高是大面积脑梗死患者下肢静脉血栓形成的独立影响因素 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 观察组与对照组 PS、D-D、t-PA、PAI-1 水平及 APCR 阳性率比较

组别	<i>n</i>	PS($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)	D-D($\bar{x} \pm s, \text{mg/L}$)	t-PA($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)	PAI-1($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)	APCR 阳性[<i>n</i> (%)]
观察组	122	68.96 $\pm$ 10.82	2.38 $\pm$ 0.50	12.67 $\pm$ 1.73	36.88 $\pm$ 8.20	12(9.84)
对照组	50	21.25 $\pm$ 5.05	0.28 $\pm$ 0.08	15.06 $\pm$ 3.09	25.26 $\pm$ 7.22	0(0.00)
χ^2/t		29.837	29.495	6.441	8.726	3.880
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.048

表 2 大面积脑梗死患者下肢静脉血栓形成影响因素的单因素分析

组别	<i>n</i>	性别(男/女, <i>n/n</i>)	年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	BMI($\bar{x} \pm s, \text{kg/m}^2$)	PS($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)
栓塞组	57	28/29	57.93 $\pm$ 6.41	23.30 $\pm$ 2.48	75.36 $\pm$ 8.32
未栓塞组	65	34/31	48.30 $\pm$ 3.58	23.75 $\pm$ 2.12	63.34 $\pm$ 9.68
χ^2/t		0.123	7.156	1.537	7.303
<i>P</i>		0.726	<0.001	0.127	<0.001

组别	<i>n</i>	D-D($\bar{x} \pm s, \text{mg/L}$)	t-PA($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)	PAI-1($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)	APCR 阳性[<i>n</i> (%)]
栓塞组	57	2.89 $\pm$ 0.45	11.90 $\pm$ 1.22	40.22 $\pm$ 9.17	11(19.30)
未栓塞组	65	1.93 $\pm$ 0.42	13.36 $\pm$ 2.17	33.96 $\pm$ 7.15	1(1.54)
χ^2/t		12.183	4.494	4.230	10.801
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	0.001

表 3 大面积脑梗死患者下肢静脉血栓形成影响因素的 Logistic 回归模型分析

自变量	β	SE	Wald	<i>P</i>	OR	OR 的 95%CI
t-PA	-2.236	1.033	4.685	0.030	0.107	0.014~0.810
PAI-1	1.078	0.134	64.718	<0.001	2.939	2.260~3.821
APCR	1.189	0.312	14.523	<0.001	3.284	1.782~6.053
年龄	0.227	0.529	0.184	0.668	1.255	0.445~3.539
PS	1.326	0.401	10.934	0.001	3.766	1.716~8.264
D-D	0.858	0.094	83.314	<0.001	2.358	1.962~2.836

2.4 栓塞组、未栓塞组的生存情况分析 30 d 内栓塞组死亡 15 人,平均生存时间(14.16±5.17)d;未栓塞组死亡 5 人,平均生存时间(20.17±2.08)d。Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示,血栓组的累积生存率低于未栓塞组,差异有统计学意义($\chi^2=17.958$, $P<0.001$)。见图 1。

2.5 大面积脑梗死患者预后影响因素的单因素分析 单因素分析结果显示,t-PA、PAI-1、APCR 与大面积脑梗死患者预后有关($P<0.05$),见表 4。

2.6 大面积脑梗死患者预后影响因素的 Logistic 回归模型分析 以预后(定义“死亡”=1,“存活”=2)作为因变量,以死亡组和存活组比较差异有统计学意义

的指标(t-PA、PAI-1 及 APCR)作为自变量,建立 Logistic 回归模型,分析结果显示,t-PA 水平降低,PAI-1 水平及 APCR 阳性率升高是大面积脑梗死患者死亡的危险因素($P<0.05$)。见表 5。

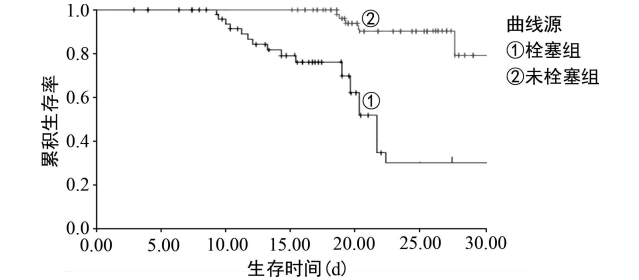


图 1 栓塞组、未栓塞组的 Kaplan-Meier 生存曲线

表 4 大面积脑梗死患者预后影响因素的单因素分析

组别	n	性别(男/女,n/n)	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	PS($\bar{x}\pm s$,μg/L)
死亡组	20	12/8	53.87±8.05	23.35±2.44	69.18±10.25
存活组	102	50/52	51.58±9.23	23.75±2.12	67.84±11.25
χ^2/t		0.807	1.034	0.752	0.494
P		0.369	0.303	0.453	0.622

组别	n	D-D($\bar{x}\pm s$,mg/L)	t-PA($\bar{x}\pm s$,ng/L)	PAI-1($\bar{x}\pm s$,ng/L)	APCR 阳性[n(%)]
死亡组	20	2.39±0.51	8.24±1.05	47.18±9.24	8(40.00)
存活组	102	2.32±0.48	15.17±2.09	31.22±7.09	4(3.92)
χ^2/t		0.590	14.400	8.735	20.642
P		0.556	<0.001	<0.001	<0.001

表 5 大面积脑梗死患者预后影响因素的 Logistic 回归模型分析

自变量	β	SE	Wald	P	OR	OR 的 95%CI
t-PA	-2.255	1.029	4.802	0.028	0.105	0.014~0.788
PAI-1	1.092	0.148	54.440	0.000	2.980	2.230~3.983
APCR	1.216	0.307	15.689	0.000	3.374	1.848~6.158

3 讨 论

下肢静脉血栓形成是脑梗死常见的严重并发症,其原因是血管静脉系统内凝血,阻塞回流,引起肢体肿胀和疼痛,通常发生于脑梗死后 2 d 内,其中 50% 的下肢静脉血栓形成可合并肺栓塞^[5]。肺栓塞是脑梗死常见的死亡原因,约占脑梗死急性期死亡的 1/3^[6]。下肢静脉血栓形成的机制包括内膜损伤、血流缓慢和血液高凝状态引起的凝血通路紊乱^[7]。因此,寻找大面积脑梗死患者下肢静脉血栓形成的预测因子对于及时诊断和治疗此病具有十分重要的临床意义。

t-PA 在体内主要由血管内皮细胞合成、储存和释放到血液中,是纤溶系统的主要调节因子。t-PA 是高亲和纤维蛋白,可选择性激活血凝块中的纤溶酶原,产生纤溶酶^[8]。纤溶酶催化纤维蛋白水解,溶解血凝块,使血液流动顺畅^[9]。t-PA 和 PAI-1 处于平衡状

态,维持血流状态,在纤溶系统的活性中起决定性作用^[10]。临床研究表明,PAI-1 在这种平衡中起重要作用,PAI-1 是 t-PA 的快速抑制剂,t-PA 和 PAI-1 的活性呈负相关,表明其相互控制,共同调节纤溶系统的平衡,如果二者之间的平衡被打破,就会造成许多严重的损害^[11]。蛋白 C 系统在抗凝物质中起着非常重要的作用,APC 的水平可以直接反映机体的抗凝能力,并通过抑制相关凝血因子和血小板的结合来降低凝血因子的活性,有助于纤维蛋白的溶解,并促进某些血块血管的疏通^[12]。APCR 不仅可以影响 APC 对凝血因子的降解,还可以破坏内皮血栓调节蛋白依赖的蛋白 C 活性,降低循环的 APC 水平,使机体处于高凝状态,参与血栓形成机制^[13]。

机体受创伤、炎症刺激后可刺激血小板大量活化,引起 PS 高表达。本研究结果显示,栓塞组 PS 水平较未栓塞组高($P<0.05$),表明 PS 高表达可增加栓塞的发生。D-D 在下肢静脉血栓形成发生、发展中的价值已得到证实。本文研究结果显示,观察组 t-PA 水平低于对照组($P<0.05$),而 PS、D-D、PAI-1 水平及 APCR 阳性率高于对照组($P<0.05$);单因素分析结果显示,年龄、PS、D-D、t-PA、PAI-1、APCR 与大面积脑梗死患者下肢静脉血栓形成有关($P<0.05$);Logistic 回归模型分析结果显示,t-PA 水平降低,

PAI-1、PS、D-D 水平及 APCR 阳性率升高是大面积脑梗死患者下肢静脉血栓形成的独立影响因素($P<0.05$)。这些结果提示 t-PA、PAI-1、PS、D-D 及 APCR 可作为大面积脑梗死患者下肢静脉血栓形成的预测因素。本研究结果还显示, t-PA、PAI-1、APCR 与大面积脑梗塞患者预后有关($P<0.05$)。Logistic 回归模型分析结果显示, t-PA 水平降低, PAI-1 水平及 APCR 阳性率升高是大面积脑梗死患者死亡的危险因素($P<0.05$)。提示 t-PA、PAI-1、APCR 可作为大面积脑梗死患者预后的预测因子。程永红等^[14]研究结果显示, 下肢静脉血栓形成组和有症状组患者血浆 t-PA 活性低于正常组($P<0.01$); 下肢静脉血栓形成组和有症状组 PAI-1 活性高于正常组($P<0.01$)。提示 t-PA 和 PAI-1 水平可评价机体的纤溶状态, 预测血栓的发生, 预估病情的进展。林毅秋等^[15]研究结果显示, 下肢静脉血栓形成组 APCR 阳性率比无下肢静脉血栓形成组高($P<0.01$)。程永红等^[14]、林毅秋等^[15]的研究结果与本研究结果基本一致。

综上所述, 大面积脑梗死患者 t-PA 水平降低, PAI-1 水平及 APCR 阳性率升高, 三者是大面积脑梗死患者下肢静脉血栓形成的独立影响因素, 也是大面积脑梗死患者死亡的危险因素, 可作为大面积脑梗死患者下肢静脉血栓形成及其预后的评估指标。

参考文献

[1] NOMA K, HIGASHI Y. Cilostazol for treatment of cerebral infarction[J]. Expert Opin Pharmacother, 2018, 19(15):1719-1726.

[2] 李艳, 周欣荣, 孙惠萍, 等. 血栓前状态分子标志物的变化在不稳定型心绞痛合并高血压患者中的价值[J]. 血栓与止血学, 2017, 23(1):32-35.

[3] 陈浩, 肖占祥, 戚悠飞, 等. 海南地区静脉血栓栓塞症患者活化蛋白 C 抵抗与凝血因子 V 基因多态性研究[J]. 第三军医大学学报, 2018, 40(20):86-89.

[4] VALLEJO-VILLALOBOS M F, LEÓN-PENˆA A, LEÓN-GONZÁLEZ M, et al. Primary thrombophilia in

México XI: activated protein C resistance phenotypes are multifactorial[J]. Indian J Hematol Blood Transfus, 2017, 33(3):375-379.

[5] NEEDLEMAN L, CRONAN J J, LILLY M P, et al. Ultrasound for lower extremity deep venous thrombosis: multidisciplinary recommendations from the Society of Radiologists in ultrasound consensus conference[J]. Circulation, 2018, 137(14):1505-1515.

[6] DOHERTY S. Pulmonary embolism an update[J]. Aust Fam Physician, 2017, 46(11):816-820.

[7] REN B, YAN F, DENG Z, et al. Extremely high incidence of lower extremity deep venous thrombosis in 48 patients with severe COVID-19 in Wuhan[J]. Circulation, 2020, 142(2):181-183.

[8] 郑斯莉, 缪朝玉. 组织型纤溶酶原激活剂治疗急性缺血性脑卒中的作用机制及临床应用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2018, 32(8):595-606.

[9] 毛连根, 刘昌铭, 杨粟, 等. 知柏地黄丸对阴虚“上火”证血清抗炎凝血蛋白的影响[J]. 世界中医药, 2017, 12(12):2889-2891.

[10] 何明杰, 王恩任, 樊庆荣, 等. 介入支架治疗脑梗塞临床疗效及对患者纤溶系统影响研究[J]. 陕西医学杂志, 2018, 47(3):299-301.

[11] 李敏, 林海, 王晨. 凝血指标、同型半胱氨酸评估急性脑梗死患者病情的价值分析[J]. 血栓与止血学, 2020, 26(6):71-72.

[12] 彭敏, 汪玲, 邵华远, 等. 膳食多不饱和脂肪酸摄入对急性缺血性卒中或短暂性脑缺血发作患者血清脂蛋白、C 反应蛋白及高半胱氨酸的影响[J]. 国际脑血管病杂志, 2019, 27(10):750-754.

[13] 顾佳鑫, 高玉娟, 刘述川, 等. 获得性活化蛋白 C 抵抗发生机制[J]. 临床血液学杂志, 2019, 32(5):397-399.

[14] 程永红, 张熊, 李毅. 血浆 t-PA、PAI-1、D-D 和 vWF: Ag 水平检测在下肢关节置换术后并发下肢深静脉血栓形成中的价值研究[J]. 陕西医学杂志, 2018, 47(5):665-667.

[15] 林毅秋, 丁娣. APCR、ACA、P-selectin 的表达与下肢创伤性骨折患者深静脉血栓形成的关系[J]. 创伤外科杂志, 2019, 21(12):916-919.

(收稿日期:2022-03-14 修回日期:2022-09-12)

(上接第 2775 页)

[19] 林嘉鸿, 陈国强, 张红卫, 等. 阿仑膦酸钠联合 NSAIDs 通过调节炎症水平和骨代谢改善 AS 患者幸福指数[J]. 北方药学, 2019, 16(7):25-26.

[20] 陈小波, 唐卫东, 陈红. 针刺华佗夹脊穴和督脉穴对强直性脊柱炎患者血清中 HMGB1 和 β -CTX 水平及病情活动度的影响[J]. 中医药临床杂志, 2020, 32(3):708-711.

[21] SOLMAZ D, USLU S, KOZACI D, et al. Evaluation of periostin and factors associated with new bone formation in ankylosing spondylitis: periostin may be associated

with the Wnt pathway[J]. Int J Rheum Dis, 2018, 21(2):502-509.

[22] 刘小莉, 张红梅, 张静, 等. 脊柱关节炎患者血清中 25-(OH)D₃、t-PINP、b-CTX 水平表达及临床相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(3):26-30.

[23] 袁芳芳, 陈亚慧, 林吉霞, 等. 艾拉莫德联合甲氨蝶呤治疗难治性强直性脊柱炎疗效及对患者血清 SOD、CTX-I 水平影响[J]. 药物流行病学杂志, 2020, 29(3):163-165.

(收稿日期:2022-04-27 修回日期:2022-09-28)