

D-DI/PLT用于藏族预测呼吸系统疾病患者静脉血栓栓塞发生的临床研究

尼 珠, 小巴桑, 张云桃*

拉萨市人民医院呼吸与危重症医学科, 西藏 拉萨

收稿日期: 2023年9月6日; 录用日期: 2023年10月1日; 发布日期: 2023年10月9日

摘 要

目的: 通过分析拉萨市人民医院呼吸重症与危重症医学科藏族呼吸系统疾病患者相关临床资料, 寻找早期判断VTE发生的预警指标。方法: 2021年9月至2023年4月在拉萨市人民医院呼吸与危重症医学科救治的藏族呼吸系统疾病患者, 根据是否发生静脉血栓栓塞(VTE)分为非VTE组和VTE组, 比较两组基线和入院24 h检查资料, 将组间差异指标进行logistic回归分析, 寻找与VTE发生相关的指标, 将相关指标进行COX回归分析, 寻找可用于预测VTE的指标并进行指标间相关分析。结果: 共纳入439例藏族呼吸系统疾病患者进行研究, 非VTE组347例, VTE组92例。组间年龄、脉搏、呼吸、白细胞计数、红细胞压积、血小板计数、凝血酶原时间、D-二聚体、总胆红素、尿素氮、尿酸、Caprini评分、D-二聚体与血小板计数比值(D-DI/PLT)均存在明显差异($p < 0.05$)。Logistic回归发现白细胞计算、红细胞压积、凝血酶原时间、Caprini评分、D-DI/PLT这5个指标与VTE的发生明显相关。COX曲线显示Caprini评分、D-DI/PLT可以作为预测VTE的指标, 且二者无相关性。结论: Caprini评分、D-DI/PLT可以作为预测VTE的指标。其中D-DI/PLT容易获取, 可作为藏族患者在呼吸系统疾病救治过程中预测VTE发生的指标指导临床分层治疗。

关键词

静脉血栓栓塞, D-二聚体/血小板, 藏族

Clinical Study of D-DI/PLT Used to Predict the Occurrence of Venous Thromboembolism in Tibetan Patients with Respiratory Diseases

Zhu Ni, Basang Xiao, Yuntao Zhang*

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Lhasa People's Hospital, Lhasa Tibet

*通讯作者。

文章引用: 尼珠, 小巴桑, 张云桃. D-DI/PLT用于藏族预测呼吸系统疾病患者静脉血栓栓塞发生的临床研究[J]. 临床医学进展, 2023, 13(10): 15565-15573. DOI: 10.12677/acm.2023.13102177

Abstract

Objective: To search for early warning indicators of VTE occurrence by analyzing the clinical data of Tibetan patients with respiratory diseases in the Department of Respiratory Intensive Care and Critical Care Medicine of Lhasa People's Hospital. **Methods:** Tibetan patients with respiratory diseases treated in the Department of Respiratory and Critical Care Medicine of Lhasa People's Hospital from September 2021 to April 2023 were divided into non-VTE group and VTE group according to whether they had venous thromboembolism (VTE). The baseline and 24 h examination data of the two groups were compared, and the difference indexes between the two groups were analyzed by logistic regression. Indicators related to the occurrence of VTE were found, and COX regression analysis was carried out on the relevant indicators to find indicators that could be used to predict VTE and correlation analysis among indicators was carried out. **Results:** A total of 439 Tibetan patients with respiratory diseases were included in the study, including 347 in the non-VTE group and 92 in the VTE group. There were significant differences in age, pulse, respiration, WBC, HTC, PLT, PT, D-dimer, TBIL, BUN, UA, Caprini score, and D-DI/PLT among groups ($p < 0.05$). Logistic regression found that five indexes, including leukocyte count, WBC, HTC, PT, Caprini score and D-DI/PLT, were significantly correlated with the occurrence of VTE. COX curve shows that Caprini score and D-DI/PLT can be used as indicators to predict VTE, and there is no correlation between them. **Conclusion:** Caprini score and D-DI/PLT can be used as predictors of VTE. Among them, D-DI/PLT is easy to obtain and can be used as an indicator to predict the occurrence of VTE in the treatment of respiratory diseases in Tibetan patients to guide clinical stratified treatment.

Keywords

Venous Thromboembolism, D-DI/PLT, Tibetan

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)是全球第三大常见死因, VTE 的发病率因国家而异, 西方国家为每 1000 人年 1~2 例, 而东方国家则较低(每 1000 人年<1 例) [1]。全球约有 4 亿人居住在海拔 1500 米以上的地区, 肺泡缺氧是高海拔环境最显著的特征, 对心肺系统造成严重影响。长期缺氧会引起肺血管重塑和肺动脉高压, 此外慢性心肺疾病、血栓或栓塞性疾病也是高原居住人群常见疾病[2], 据统计, 高原人群 VTE 的发病率为 1.37%, 是平原人群的 13 倍[3]。藏族世居我国青藏高原, 高原缺氧环境影响机体的呼吸系统和血管循环系统, 藏族人群容易发生慢性肺部疾病及血栓性疾病[4]。慢性肺部疾病以及由此引发的其他疾病是高原呼吸医学最常见的病种, 因此青藏高原呼吸科医生需警惕 VTE 的发生[5]。因为一旦出现 VTE, 脱落的血栓致生急性肺栓塞发生, 导致患者猝死。此外还可引起血栓后综合征, 长期、持续的影响患者身心健康[6] [7]。目前有观点认为对于 VTE 发生风险较高的人群应采取药物提前干预, 但一项纳入 18,890 例患者的研究表明, 对血栓形成高危患者常规进行 VTE 预防的做法会导致出血风险增加, 且没有明显的临床效果[8]。因此, 寻找某种 VTE 的预测手段指导分层治疗极为重要[9]。Khorana 评分是

一种通过癌症部位、白细胞计数、血红蛋白水平、血小板计数和体重指数进行计算以判断癌症患者预后的评分方法,虽然近年来用于 VTE 预测,但几项临床研究结论之间目前存在争议[10] [11]。藏族群众来呼吸科就诊主要是因为呼吸循环系统疾病, Khorana 风险评分显然不适用。Caprini 评分自 1991 年推出以来已经过大量的临床验证,目前采用的新版本包括近期重大手术、手术时间大于 2 小时、输血、活动受限大于 72 小时、中心静脉导管、当前重大手术、年龄、VTE 病史、髋部或腿部骨折以及严重外伤 10 大类临床情况,40 余项内容为依据进行评分,工作量较大且与患者配合密切程度相关[12],因此需要寻找新的简便易行的预测方法以适应藏区呼吸重症监护室的实际情况。D-二聚体与血小板比值(D-Dimer to Platelet Ratio, D-DI/PLT),是新兴的临床检验比值,简便易行,反应了机体炎症、凝血综合状态,在多种疾病的预测中均有效能[13]。因此,我们将通过分析就诊于我院呼吸与危重症医学科的藏族患者相关临床资料,纳入相关评分和新兴临床检验比值,通过统计学方法寻找早期判断 VTE 发生的指标,用于指导临床治疗。

2. 研究对象与方法

2.1. 研究对象与分组

选取 2021 年 9 月至 2023 年 4 月在拉萨市人民医院呼吸与危重症医学科住院的以急或慢性高原病、肺部感染、慢性阻塞性肺疾病、肺心病就诊的藏族患者纳入研究,排除标准:1) 年龄小于 18 岁;2) 肿瘤患者;3) 入院 24 h 内未完成常规检查化验;4) 未完成 28 d 随访;5) 入院前使用抗凝药物治疗。按照住院期间是否发生 VTE 分为非 VTE 组和 VTE 组。本研究符合伦理要求,已取得伦理委员会批准,批准号 SYLL-2222022。

2.2. 研究方法

比较两组患者基线资料(性别、年龄、体质指数、呼吸、脉搏、血压),入院 24 h 常规化验结果(血常规、肝肾功、凝血全套、血脂),Caprini 评分和 D-DI/PLT。选取组间存在差异的指标,通过 logistic 回归分析,明确差异指标与 VTE 发生的关系。将与 VTE 发生相关的指标进行 COX 回归分析,寻找可用于预测 VTE 的指标并进行指标间相关分析,探索指标间的关联。

2.3. 统计方法

采用 SPSS 23.0 统计学软件进行统计分析,连续变量资料采用 Kolmogorov-Smirnov 行正态分布检验,正态分布计量资料以平均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$),计算资料以(%)表示。预后影响因素分析采用 Logistics 回归;绘制 ROC 曲线及曲线下面积(Area under ROC Curve, AUC),比较不同指标对预测 VTE 的效能;指标间相关性分析采用 Pearson 分析方法;以 $p < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 纳入人数及分组

本研究招募 2021 年 9 月至 2023 年 4 月在拉萨市人民医院呼吸与危重症医学科就诊藏族患者 614 例,根据制定的纳入与排除标准,剔除 175 例不符合病例,最终纳入 439 例资料完整的病例入组并对其随访 28 天。根据是否发生 VTE,分为非 VTE 组 347 例, VTE 组 92 例, VTE 发生率为 26.5% (图 1)。

3.2. 两组间基线资料分析, 入院 24h 内检查及其他指标差异分析

将两组间性别、年龄、体质指数、脉搏、呼吸、平均动脉压等基线资料进行比较,发现 VTE 组年龄、脉搏、呼吸较未发生组存在明显差异($p < 0.05$) (表 1)。

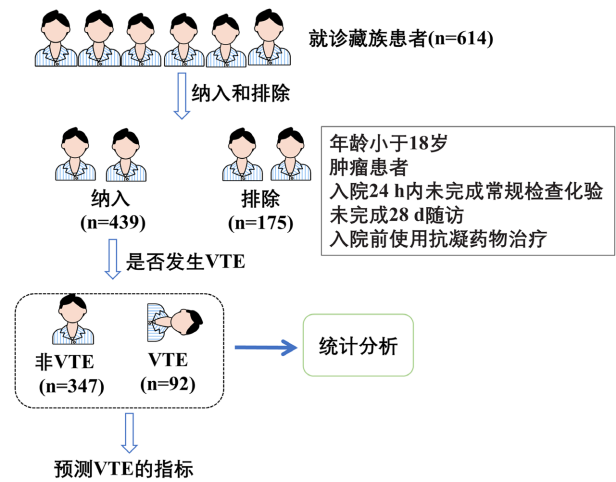


Figure 1. Flow chart of inclusion and exclusion
图 1. 纳入和排除流程图

Table 1. Baseline data were analyzed between the two groups
表 1. 两组间基线资料分析

指标	非 VTE 组	VTE 组	t/c ²	p 值
男性比	175/347	49/92	0.37	0.541
年龄(岁)	58.93 ± 0.94	70.49 ± 1.16	6.004	<0.001*
体质指数	22.80 ± 0.23	23.16 ± 0.48	0.706	0.481
脉搏(次/分)	81.11 ± 0.79	86.80 ± 1.96	3.091	0.002*
平均动脉压(mmHg)	95.58 ± 0.91	97.77 ± 1.58	1.126	0.261

注: * $p < 0.05$ 。

将两组间入院 24 h 内血常规、凝血、肝肾功、血脂检查结果、Caprini 评分与 D-DI/PLT 进行比较, 结果发现白细胞计数、红细胞压积、血小板计数、凝血酶原时间、D-二聚体、总胆红素、尿素氮、尿酸、Caprini 评分、D-DI/PLT 均存在明显差异($p < 0.05$) (表 2)。

Table 2. The examination and other indexes were compared between the two groups within 24 hours after admission
表 2. 两组间入院 24 h 内检查及其他指标比较

指标	非 VTE 组	VTE 组	t	p 值
WBC ($\times 10^9/L$)	6.32 ± 0.14	7.64 ± 0.50	3.469	0.012*
RBC ($\times 10^{12}/L$)	5.44 ± 0.13	5.27 ± 0.11	0.706	0.481
HGB (g/L)	154.46 ± 1.62	156.94 ± 3.10	1.126	0.261
HTC (%)	46.63 ± 0.52	51.04 ± 3.33	2.643	0.009*
PLT ($\times 10^9/L$)	229.18 ± 4.80	173.38 ± 8.00	5.477	<0.001*
PT (s)	13.12 ± 0.09	13.84 ± 0.29	3.027	0.003*
APTT (s)	43.37 ± 1.58	40.11 ± 1.21	1.030	0.304
INR	1.27 ± 0.27	1.14 ± 0.03	0.243	0.808

Continued

FIB (g/l)	4.10 ± 0.09	4.01 ± 0.17	0.456	0.093
D-DI	1.46 ± 0.18	3.99 ± 0.44	5.947	<0.001*
ALT (IU/L)	35.79 ± 2.37	29.96 ± 4.64	1.124	0.262
AST (IU/L)	29.19 ± 1.56	27.93 ± 1.71	0.401	0.689
TBIL (umol/L)	16.76 ± 0.69	22.79 ± 2.06	3.542	<0.001*
Cr (umol/L)	67.12 ± 2.12	67.60 ± 2.58	0.111	0.911
BUN (mmol/L)	4.58 ± 0.18	5.78 ± 0.36	3.026	0.003*
UA (umol/L)	324.90 ± 5.92	358.56 ± 13.23	2.518	0.012*
TC (mmol/L)	3.90 ± 0.10	4.11 ± 0.53	0.651	0.515
TG (mmol/L)	1.00 ± 0.02	0.90 ± 0.04	1.949	0.052
Caprini 评分	2.94 ± 0.09	5.48 ± 0.24	11.675	<0.001*
D-DI/PLT	0.01 ± 0.00	0.03 ± 0.00	8.211	<0.001*

注：WBC：白细胞计数，RBC：红细胞计数，HGB：血红蛋白，HTC：红细胞压积，PLT：血小板计数，PT：凝血酶原时间，APTT：部分活化凝血酶原时间，INR：国际化标准比值，FIB：纤维蛋白原，D-DI：D-二聚体，ALT：谷丙转氨酶，AST：谷草转氨酶，TBIL：总胆红素，Cr：肌酐，BUN：尿素氮，UA：尿酸，TC：胆固醇，TG：甘油三酯。* $p < 0.05$ 。

3.3. 组间差异结果的二元 Logistic 回归分析

将两组间存在差异的年龄、脉搏、呼吸、白细胞计数、红细胞压积、血小板计数、凝血酶原时间、D-二聚体、总胆红素、尿素氮、尿酸、Caprini 评分、D-DI/PLT 指标纳入二元 logistic 回归，结果显示白细胞、红细胞压积、凝血酶原时间、Caprini 评分、D-二聚体/PLT 这 5 个指标与 VTE 的发生明显相关($p < 0.05$) (表 3)。

Table 3. Binary logistic analysis results
表 3. 二元 logistic 回归结果

项目	常量	标准误差	瓦尔德系数	显著性	OR 值
年龄	-0.024	0.014	2.805	0.094	0.976
P	-0.011	0.009	1.482	0.224	0.989
R	-0.050	0.029	2.904	0.088	0.951
Caprini 评分	-0.542	0.092	34.442	0.000*	0.582
WBC	-0.116	0.050	5.517	0.019*	0.890
HTC	-0.021	0.010	4.096	0.043*	0.979
PLT	-0.000	0.002	0.041	0.840	1.000
PT	0.214	0.078	7.509	0.006*	1.239
D-二聚体	0.071	0.068	1.081	0.298	1.073
TBIL	-0.003	0.009	0.083	0.774	0.997

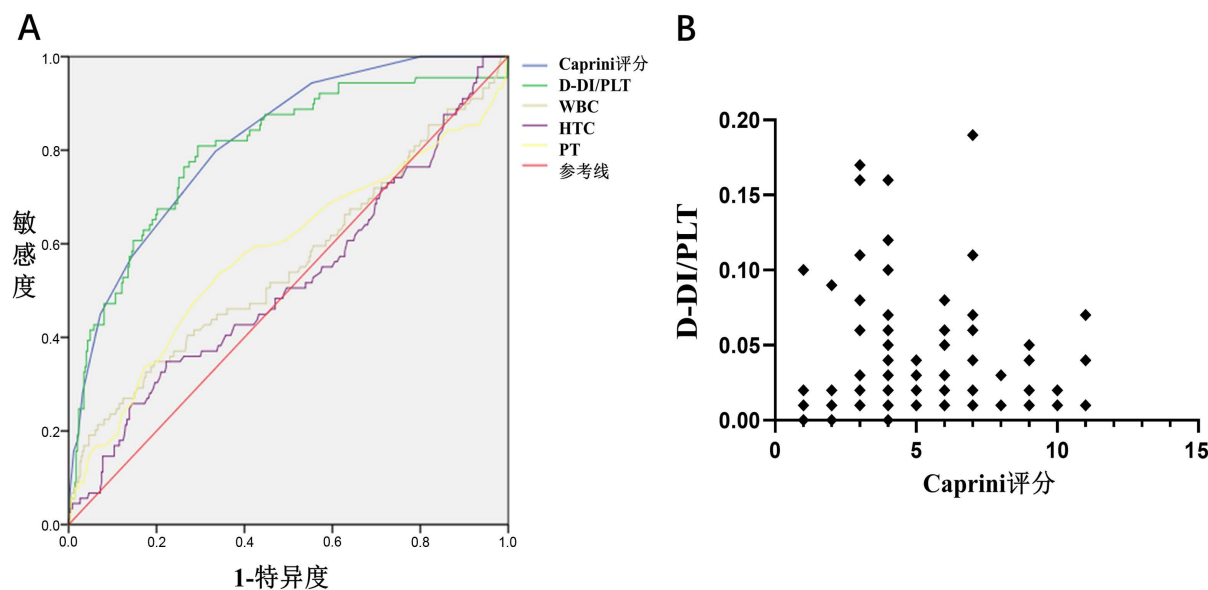
Continued

BUN	-0.039	0.041	0.902	0.342	0.962
UA	0.001	0.001	0.175	0.676	1.001
D-DI/PLT	-36.708	14.005	6.870	0.009*	0.000

注：* $p < 0.05$ 。

3.4. ROC 曲线分析判断 VET

将筛选出的白细胞计数、红细胞压积、凝血酶原时间、Caprini 评分、D-DI/PLT 利用 ROC 曲线分析其判断 VET 的效能，结果发现 D-DI/PLT 和 Caprini 评分曲线下面积最大，其中 D-DI/PLT 为 80%，截断值为 0.005；Caprini 评分为 82%，截断值为 3.5 (图 2(A)，表 4)。为了验证 D-DI/PLT 和 Caprini 评分是否存在相关性，进行了皮尔逊相关性检验，结果显示皮尔逊系数:0.137,95%的置信区间为-0.001797~0.2706, $p = 0.053$ 。无相关性(图 2(B))。



(A) WBC、HCT、PT、Caprini 评分、D-DI/PLT 判断 VET 的 ROC 曲线。(B) D-DI/PLT 与 Caprini 评分的相关性分析。

Figure 2. ROC curve and correlation analysis

图 2. ROC 曲线和相关性分析

Table 4. ROC curve results

表 4. ROC 曲线分析结果

项目	曲线下面积	截断值	约登指数	显著性(p)	95%置信区间
D-DI/PLT	0.80	0.005	45.85	<0.001	0.771~0.864
Caprini 评分	0.82	3.5	43.15	<0.001	0.744~0.855
WBC	0.56	7.73	15.19	0.102	0.483~0.629
HCT	0.52	52.45	12.59	0.562	0.449~0.591
PT	0.58	13.45	19.86	0.019	0.506~0.654

4. 讨论

VTE 是一种多因素疾病,涉及多种遗传和后天风险因素[14]。青藏高原居住的藏族群众受高原缺氧的影响,血管完整性相关分子的表达受到干扰,导致慢性高原病及 VTE 的发生[15]。长期居住在中高海拔地区的人、VTE 发生率约为 6%,明显高于低海拔地区人群[16],低海拔重症监护室中 VTE 的发生率在 10%左右[17],而我们的研究发现呼吸 ICU 救治的藏族人群 VTE 的发生率为 26.5%,明显高于低海拔重症监护室人群 VTE 发生率。因此,如何判断 VTE 易发生人群,予以精准的分层治疗,是藏区呼吸科医生需要关注的难题。

我们通过对 439 名就诊于我科室的藏族人群基线资料和 24 小时入院血常规、凝血、肝肾功、血脂等常规检查指标进行分析,发现未发生 VTE 组和发生 VTE 组存在 12 个指标的明显差异。其中 VTE 组年龄较大、呼吸频率较高,脉搏较快,白细胞较高,血小板及凝血功能明显异常,肝肾功较差。这些特征说明 VTE 组患者可能病情较重。有研究显示 ICU 入住的 37.2% 的严重脓毒症休克患者最终发生 VTE [18],另外一项对 ICU 中严重创伤患者的调查显示,大约 27% 的患者可能发生 VTE [19],可见 VTE 的发生率与病情严重程度存在一定关系。我们进一步对组间差异结果进行了 logistic 回归分析,筛选出 WBC、HTC、PT、D-DI/PLT、Caprini 评分这 5 个与 VTE 发生存在明显相关的指标,进一步通过 ROC 分析得出 D-DI/PLT、Caprini 评分可以预测 ICU 中藏族患者 VTE 的发生风险。

D-DI/PLT 包含两个临床参数,即 D-DI 与 PLT,均可通过血常规检测快速获取。最新的观点认为 VTE 与局部/全身炎症和血液低氧血症引起的静脉内皮损伤有关[15]。D-DI 作为体内凝血-纤维蛋白溶解的良好标志物,能够反映机体凝血变化,已被广泛应用于炎症性血管状态,血栓形成事件及凝血异常相关疾病的全因死亡率评估及治疗措施的指导[20] [21] [22]。血小板能够通过分泌及释放促炎因子及免疫粘附介质,与免疫细胞相互作用,进一步加重炎症反应,形成炎性血栓[23] [24]。高海拔对血小板功能存在较大的影响[25]。因此由 D-DI 与 PLT 组成的 D-DI/PLT 预测藏族重症患者 VTE 发生有一定的道理。D-DI/PLT 是一个比较新的比值,结合 D-DI 与 PLT 两者变化,最初可用于区分妊娠时孕妇凝血系统情况。D-DI/PLT 可作为预测是否发生高凝反应的指标[13],而 VTE 与全身炎症反应激活凝血系统有关[26]。D-DI/PLT 的变化可能反映 VTE 形成过程中炎症和凝血改变。我们的研究首次将 D-DI/PLT 作为 VTE 风险的判断指标,在我们的研究中通过多因素 Cox 回归分析发现 ROC 曲线结果提示 D-DI/PLT 较其他指标判断预后特异度更高,效能更准确。此外 Caprini 血栓风险评分曲线下面积与 D-DI/PLT 相近,但是我们通过相关性分析发现两者之间无明显相关性,我们考虑 Caprini 评分主要以病情等 40 余个指标进行评估,反映的可能是患者的疾病状态[12],而 D-DI/PLT 可能反应机体炎症/凝血状态,因此二者不存在相关性。本研究中 Caprini 评分最佳截断值为 3.5,与其他重要研究得出的 10 以上可能发生 VTE 的结论不相符[14]。因此我们认为 D-DI/PLT 简便易行,与 Caprini 评分比便于快速评估重症患者 VTE 风险。当然,由于基金项目要求,我们的研究仅涉及了本中心救治的藏族患者,缺乏多中心以及高海拔地区长期居住的汉族患者的相关研究,需要进一步扩大研究中心,纳入更多民族患者以便深入研究。

总之,我们通过分析我中心就诊的藏族患者临床资料,发现 D-DI/PLT 可以作为预测呼吸系统疾病的藏族患者发生 VTE 的判断指标,可用于高海拔 ICU 患者分层治疗。当然,本研究为单中心研究,需要进行多中心联合研究进一步明确结论。

基金项目

西藏自治区拉萨市科技计划项目: LSKJ202302。

参考文献

- [1] Pastori, D., Cormaci, V.M., Marucci, S., et al. (2023) A Comprehensive Review of Risk Factors for Venous Thromboembolism: From Epidemiology to Pathophysiology. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 3169. <https://doi.org/10.3390/ijms24043169>
- [2] Sydykov, A., Mamazhakypov, A., Maripov, A., et al. (2021) Pulmonary Hypertension in Acute and Chronic High Altitude Maladaptation Disorders. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **18**, Article No. 1692. <https://doi.org/10.3390/ijerph18041692>
- [3] 李慧杰, 王菊萍, 付勤德, 等. 高原静脉血栓栓塞症的研究现状和防治思考[J]. 高原医学杂志, 2023, 33(1): 54-56.
- [4] 尼珠, 贺航咏, 张云桃. 高原内科住院患者静脉血栓栓塞症风险因素分析及 Caprini 风险评分的预测价值[J]. 西藏科技, 2022(10): 34-37.
- [5] 秦毅. 青藏高原主要疾病影响因素分析及人体健康风险评价[D]: [硕士学位论文]. 兰州: 西北师范大学, 2021.
- [6] Phillippe, H.M. (2017) Overview of Venous Thromboembolism. *The American Journal of Managed Care*, **20**, S376-S382.
- [7] 张超杰, 赵辉. 深静脉血栓诊断及治疗相关检验学标志物的研究进展[J]. 山东医药, 2022, 62(4): 112-115.
- [8] Gafter-Gvili, A., Drozdinsky, G., Zusman, O., et al. (2020) Venous Thromboembolism Prophylaxis in Acute Medically Ill Patients: A Retrospective Cohort Study. *The American Journal of Medicine*, **133**, 1444-1452.e3. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.04.026>
- [9] Stevens, H., Peter, K., Tran, H., et al. (2020) Predicting the Risk of Recurrent Venous Thromboembolism: Current Challenges and Future Opportunities. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article No. 1582. <https://doi.org/10.3390/jcm9051582>
- [10] Nishimura, A. and Ikeda, Y. (2021) Predicting the Incidence of Venous Thromboembolism Using the Khorana Score: A Literature Review. *Yakugaku Zasshi*, **141**, 611-622. <https://doi.org/10.1248/yakushi.20-00228>
- [11] Wang, Y., Attar, B.M., Fuentes, H.E., et al. (2018) Performance of Khorana Risk Score for Prediction of Venous Thromboembolism in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, **24**, 471-476. <https://doi.org/10.1177/1076029617699088>
- [12] Hazeltine, M.D., Scott, E.M. and Dorfman, J.D. (2022) An Abbreviated Caprini Model for VTE Risk Assessment in Trauma. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, **53**, 878-886. <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02611-3>
- [13] Limonta, G., Intra, J. and Brambilla, P. (2022) The Clinical Utility of D-Dimer/Platelet Count Ratio in Pregnant Women. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **35**, 3602-3611. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1833322>
- [14] Srivastava, S., Kumari, B., Garg, I., et al. (2020) Targeted Gene Expression Study Using TaqMan Low Density Array to Gain Insights into Venous Thrombo-Embolic (VTE) Pathogenesis at High Altitude. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, **2020**, Article ID: 102421. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2020.102421>
- [15] Prabhakar, A., Chatterjee, T., Bajaj, N., et al. (2019) Venous Thrombosis at Altitude Presents with Distinct Biochemical Profiles: A Comparative Study from the Himalayas to the Plains. *Blood Advances*, **3**, 3713-3723. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024554>
- [16] Algahtani, F.H., AlQahtany, F.S., Al-Shehri, A., et al. (2020) Features and Incidence of Thromboembolic Disease: A Comparative Study between High and Low Altitude Dwellers in Saudi Arabia. *Saudi Journal of Biological Sciences*, **27**, 1632-1636. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.03.004>
- [17] Gao, X., Zeng, L., Wang, H., et al. (2022) Prevalence of Venous Thromboembolism in Intensive Care Units: A Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*, **11**, 6691. <https://doi.org/10.3390/jcm11226691>
- [18] Kaplan, D., Casper, T.C., Elliott, C.G., et al. (2015) VTE Incidence and Risk Factors in Patients with Severe Sepsis and Septic Shock. *Chest*, **148**, 1224-1230. <https://doi.org/10.1378/chest.15-0287>
- [19] Torres, C. and Haut, E.R. (2020) Prevention, Diagnosis, and Management of Venous Thromboembolism in the Critically Ill Surgical and Trauma Patient. *Current Opinion in Critical Care*, **26**, 640-647. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000771>
- [20] Zhang, X., Wang, S., Sun, L., et al. (2020) Prognostic Value of D-Dimer in Acute Myocardial Infarction Complicated by Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *ESC Heart Failure*, **7**, 4118-4125. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13027>
- [21] Lyngholm, L.E., Nickel, C.H., Kellett, J. and Brabrand, M. (2019) A Negative D-Dimer Identifies Patients at Low Risk of Death within 30 Days: A Prospective Observational Emergency Department Cohort Study. *QJM*, **112**, 675-680. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcz140>
- [22] 张涛, 万亚楠, 王逸平, 等. 脓毒症患者 DIC 预警系统构建与临床研究[J]. 临床急诊杂志, 2021, 22(8): 513-520.

-
- [23] de Bont, C.M., Boelens, W.C. and Pruijn, G.J.M. (2019) NETosis, Complement, and Coagulation: A Triangular Relationship. *Cellular & Molecular Immunology*, **16**, 19-27. <https://doi.org/10.1038/s41423-018-0024-0>
 - [24] Uzun, G., Pelzl, L., Singh, A., *et al.* (2022) Immune-Mediated Platelet Activation in COVID-19 and Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 837629. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.837629>
 - [25] Wang, Y., Huang, X., Yang, W. and Zeng, Q. (2022) Platelets and High-Altitude Exposure: A Meta-Analysis. *High Altitude Medicine & Biology*, **23**, 43-56. <https://doi.org/10.1089/ham.2021.0075>
 - [26] Pham, K., Parikh, K. and Heinrich, E.C. (2021) Hypoxia and Inflammation: Insights from High-Altitude Physiology. *Frontiers in Physiology*, **12**, Article ID: 676782. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.676782>