

# 血栓性疾病生物标志物研究进展

张雪, 李刚\*

山东第一医科大学第二附属医院血管外科, 山东 泰安

收稿日期: 2026年4月28日; 录用日期: 2026年5月22日; 发布日期: 2026年5月29日

## 摘要

血栓性疾病是全球死亡和残疾的主要原因之一, 早期诊断与精准治疗面临重大挑战。随着血栓形成机制研究的深入, 生物标志物已从单一指标发展为覆盖多个病理生理环节的网络。本文围绕血栓形成的核心病理生理环节, 从内皮损伤与功能障碍、高凝状态与凝血活化、炎症免疫与血小板活化以及纤溶功能失调四个维度, 系统整合各类生物标志物的研究进展与临床价值。传统标志物中, D-二聚体具有高阴性预测值但特异性低, 年龄校正及联合纤维蛋白原可部分提高效能; 凝血因子VIII及THBD基因多态性为静脉血栓栓塞症(VTE)风险提供遗传信息。新型血栓四项(TAT、PIC、TM、t-PAIC)直接反映凝血酶生成、纤溶活化及内皮损伤, 诊断效能显著优于传统指标, 在肿瘤相关VTE、术后VTE及特殊人群风险评估中展现出独特价值。此外, 中性粒细胞胞外诱捕网(NETs)、P-选择素、微小RNA及血小板-炎症相关标志物等新兴分子为血栓机制研究与液体活检提供了新视角。特殊人群(恶性肿瘤、手术创伤、孕产妇及老年患者)的风险评估模型联合分子标志物可显著提高预测准确性。本文进一步设立独立章节, 系统剖析主要新兴标志物在分析前、分析中、分析后全链条面临的标准化挑战, 并探讨从研究发现到进入临床指南所需跨越的循证阶梯, 为转化研究提供现实指导框架。当前研究仍面临样本量不足、缺乏外部验证、机制不清及干预证据匮乏等局限。未来应聚焦大规模多中心前瞻性验证、新型标志物开发、多组学联合建模及标志物指导的个体化干预临床试验, 以推动血栓性疾病诊疗水平的全面提升。

## 关键词

血栓性疾病, 静脉血栓栓塞症, 生物标志物

# Research Progress on Biomarkers for Thrombotic Diseases

Xue Zhang, Gang Li\*

Department of Vascular Surgery, Second Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Tai'an Shandong

Received: April 28, 2026; accepted: May 22, 2026; published: May 29, 2026

\*通讯作者。

文章引用: 张雪, 李刚. 血栓性疾病生物标志物研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(5): 3601-3610.  
DOI: 10.12677/acm.2026.1652184

## Abstract

Thrombotic diseases are a leading cause of global mortality and disability, posing significant challenges in early diagnosis and precise treatment. With advancements in thrombosis mechanisms, biomarkers have evolved from single indicators to networks covering multiple pathophysiological processes. This article systematically integrates research progress and clinical value of various biomarkers around the core pathophysiological mechanisms of thrombosis, focusing on four dimensions: endothelial injury and dysfunction, hypercoagulability and coagulation activation, inflammatory immunity and platelet activation, and fibrinolytic dysfunction. Among traditional biomarkers, D-dimer exhibits high negative predictive value but low specificity, while age correction and combined fibrinogen measurements can partially enhance efficacy. Coagulation factor VIII and THBD gene polymorphisms provide genetic information for venous thromboembolism (VTE) risk assessment. Novel thrombosis quartet markers (TAT, PIC, TM, t-PAIC) directly reflect thrombin generation, fibrinolysis activation, and endothelial injury, demonstrating significantly superior diagnostic performance to traditional indicators. These markers exhibit unique value in tumor-associated VTE, postoperative VTE, and risk assessment for special populations. Additionally, emerging molecules such as neutrophil extracellular traps (NETs), P-selectin, microRNAs, and platelet-inflammatory-related biomarkers offer new perspectives for thrombosis mechanism research and liquid biopsy. Risk assessment models for special populations (malignant tumors, surgical trauma, pregnant women, and elderly patients) significantly improve predictive accuracy when combined with molecular biomarkers. This article further establishes dedicated sections to systematically analyze standardization challenges faced by major emerging biomarkers across pre-analytical, analytical, and post-analytical stages, and explores the evidence-based steps required from research discovery to clinical guideline integration, providing a practical framework for translational research. Current studies still face limitations such as insufficient sample size, lack of external validation, unclear mechanisms, and scarce intervention evidence. Future efforts should focus on large-scale multicenter prospective validation, development of novel biomarkers, multi-omics joint modeling, and biomarker-guided individualized intervention clinical trials to comprehensively enhance the diagnosis and treatment of thrombotic diseases.

## Keywords

Thrombotic Diseases, Venous Thromboembolism, Biomarker

Copyright © 2026 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

血栓性疾病, 包括静脉血栓栓塞症(Deep venous thrombosis, VTE)以及动脉血栓事件。随着分子生物学、蛋白质组学以及凝血学说的不断深入, 人们对血栓形成机制的认识已从 Virchow 三要素扩展到炎症-凝血网络、免疫细胞参与、遗传多态性等多个维度。这一进步推动了生物标志物的研究浪潮: 从传统的凝血四项和 D-二聚体(D-dimer, D-D), 到反映凝血酶生成、纤溶活化和内皮损伤的新型分子标志物, 再到探索表观遗传调控的微小 RNA 和中性粒细胞胞外诱捕网等。研究趋势也从单一指标的静态检测, 转向多指标联合、动态监测和风险评估模型的构建。本文打破传统“传统/新型”二分法框架, 围绕血栓形成的核心病理生理环节——内皮损伤与功能障碍、高凝状态与凝血活化、炎症免疫与血小板活化、纤溶功能失调——系统综述生物标志物的研究现状, 重点分析了各类标志物在不同临床场景中的诊断价值、预

后判断能力、应用局限及未来发展方向,旨在为血栓性疾病的早期预警、精准诊断和个体化治疗提供全面且深入的理论依据。

## 2. 内皮损伤与功能障碍标志物

血管内皮细胞不仅是血液与组织之间的屏障,更是维持凝血-抗凝平衡的核心调控者。当内皮受损或功能紊乱时,其表达的血栓调节蛋白(Thrombomodulin, TM)及组织纤溶酶原激活物-抑制剂 1 复合物(Tissue plasminogen activator inhibitor 1 complex, t-PAIC)等分子发生质或量的改变,成为反映血管壁健康状态的关键指标。

### 2.1. 血栓调节蛋白(TM)

血管内皮标志物中, TM 的地位最为突出。如前所述, TM 是一种由 557 个氨基酸残基组成的 I 型跨膜糖蛋白,包含五个明确的功能结构域: N-末端 C 型凝集素样结构域、六个表皮生长因子样重复序列(其中第 4~6 个负责结合凝血酶)、一个富含丝氨酸/苏氨酸的区域、一个跨膜结构域和一个短胞质尾区[1], TM 通过其 EGF 样结构域与凝血酶结合,不仅能中和凝血酶的促凝活性,更关键的是能极大加速蛋白 C 的活化[2],进而灭活 FVa 和 FVIIIa,并激活 TAFI(凝血酶激活的纤溶抑制物),在维持血管内皮稳态和抗凝-纤溶平衡中发挥核心枢纽作用[3][4]。有研究证实, TM 水平在骨折手术患者中显著升高,与下肢深静脉血栓发生呈正相关( $r=0.337, P<0.05$ ) [5],表明内皮损伤程度直接关联血栓风险。在弥散性血管内凝血(Disseminated intravascular coagulation, DIC)患者中, TM 水平显著升高,且死亡组远高于存活组,对判断 DIC 患者的内皮损伤严重程度及预后具有重要辅助价值[6]。在恶性肿瘤患者中,有研究指出, TM 水平与肺癌 TNM 分期呈正相关,高 TM 水平可能提示更差的内皮功能状态和更活跃的肿瘤进展,可作为判断肿瘤预后的辅助指标[7]。

### 2.2. 组织纤溶酶原激活物-抑制剂 1 复合物(t-PAIC)

t-PAIC 是组织型纤溶酶原激活物(t-PA)与其主要抑制剂 PAI-1 结合后的产物,其水平升高反映了内皮释放 t-PA 与 PAI-1 抑制之间的失衡,通常指向纤溶功能受损。一项对于急性肺栓塞患者中的研究显示,在血栓四项中, t-PAIC 对诊断肺栓塞的效能低于 TAT [8]。

## 3. 高凝状态与凝血活化标志物

血液高凝状态是血栓形成的核心驱动力,涉及凝血因子水平异常、凝血酶过度生成及抗凝通路缺陷。传统凝血因子检测与新型凝血活化标志物凝血酶-抗凝血酶复合物(Thrombin-antithrombin complex, TAT)从不同层面揭示促凝态势的强度。

### 3.1. 凝血因子 VIII

凝血因子 VIII (Coagulation factor VIII, FVIII)水平升高已被多个前瞻性队列研究证实是 VTE 的独立危险因素。FVIII 作为内源性凝血途径的关键辅因子,其浓度增高可直接加速凝血酶的爆发式生成。更重要的是, FVIII 水平与 VTE 复发风险密切相关[9],荟萃分析显示,当 FVIII 水平超过正常值上限的 230%~250%时, VTE 患者停药后 5 年内的再发风险可接近 30%,这使其成为决定抗凝疗程长短的重要参考指标之一[10]。然而,常规凝血因子检测(如 FII、FV、FVII 等)目前并未作为一线筛查手段,主要原因是其成本较高、缺乏标准化参考范围以及多数异常属于轻度改变,临床决策意义有限。

### 3.2. 凝血酶-抗凝血酶复合物(TAT)

TAT 是凝血酶与抗凝血酶结合形成的无活性复合物,其血浆半衰期仅为 3~15 分钟,水平升高直接

反映了凝血酶的即时生成速率, 是“高凝状态”最敏感的早期指标。郭晓倩在创伤骨科患者中的研究也得出类似结论, TAT 联合 PIC 诊断静脉血栓的 AUC 为 0.849, 不仅优于 D-二聚体, 也优于临床常用的 Caprini 血栓风险评估量表[11]。这表明, 血栓四项能够将“宏观”的临床症状与“微观”的分子事件更紧密地联系起来。

在术后 VTE 预防中, 骨科是术后 VTE 的高发场景, Zhencan Lin 的研究发现, 全髋关节置换术后第一天, 若 TAT 水平超过 24.3 ng/mL, 预测术后发生深静脉血栓的灵敏度可达 87.9%, 特异度为 76.1% [12], 这一发现极具临床价值, 因为术后第一天通常是常规抗凝预防刚刚开始起效的阶段, 通过监测 TAT 可以识别出“抗凝抵抗”或“高凝残余风险”的患者, 从而及时调整抗凝方案。蒋伟在急性肺栓塞患者中的研究同样显示, 在血栓四项中, TAT 对诊断肺栓塞的效能最大(AUC = 0.850), 灵敏度 78.3%, 特异度 81.7%, 优于 PIC 和 t-PAIC [8]。郭晓倩在创伤骨科患者中的研究也再次验证, TAT 联合 PIC 诊断静脉血栓的效能优于传统 D-二聚体和 Caprini 评分[11]。

在肿瘤相关 VTE 中, 现有研究已证实恶性肿瘤患者血栓四项水平显著升高[7] [13]。一项对 904 例恶性肿瘤患者的研究显示, 发生 VTE 的血栓组患者, 其 TAT、PIC、TM、t-PAIC 水平均显著高于无血栓组 ( $P < 0.01$ )。更重要的是, 该研究通过 Cox 回归分析建立了风险分层模型: 对于 TAT > 24.450  $\mu\text{g/L}$  或 PIC > 2.624 mg/L 的高危肿瘤患者, 给予低分子肝素进行初级预防后, 静脉血栓发生率可从 15.56% 显著降至 2.22%, 同时中位生存期从 8.5 个月延长至 10.6 个月[14], 这为肿瘤相关血栓的“精准预防”提供了强有力的分子依据。一项对 1366 例恶性肿瘤患者的大规模研究得出的结论极具临床转化价值: 对于筛选出的 TAT > 24.450  $\mu\text{g/L}$  或 PIC > 2.624 mg/L 的高危肿瘤患者, 给予低分子肝素进行为期 6 个月的一级预防, 可使 VTE 发生率从 15.56% 惊人地降至 2.22%, 同时患者的 1 年生存期从 8.5 个月延长至 10.6 个月[15]。

#### 4. 炎症免疫与血小板活化标志物

炎症与免疫应答是血栓形成的重要驱动力。中性粒细胞胞外诱捕网(NETs)、P-选择素及血小板-炎症复合指标等, 为理解免疫-凝血交互机制和开发新型诊断策略提供了新视角。

##### 4.1. 中性粒细胞胞外诱捕网(Neutrophil Extracellular Traps, NETs)

NETs 是指当中性粒细胞受到细菌、内毒素或炎症因子刺激时, 会通过一种称为“NETosis”的独特程序性死亡方式, 向胞外释放由 DNA 骨架、组蛋白以及多种颗粒蛋白组成的网状结构。这个网状结构原本是为了捕获和杀灭病原体, 但研究发现, 其 DNA 骨架和组蛋白能够为血小板粘附、聚集以及凝血因子(如 FXI、FXII)的活化提供理想的支架, 从而强力促进血栓形成, NETs 成分如 H3Cit 在 DVT 患者中显著升高, 可作为新型生物标志物[16]。尤其在呼吸系统相关疾病 VTE 患者中, 病毒感染诱发的过度 NETosis 被认为是导致肺血管微血栓和大血管血栓的核心机制之一, 针对 NETs 的降解(如应用 DNase I)或抑制 NETosis 过程, 为血栓治疗提供了全新的靶点[17]。

##### 4.2. P-选择素与炎症因子

P-选择素主要储存于血小板的  $\alpha$  颗粒和内皮细胞的 Weibel-Palade 小体中, 当血小板活化或内皮损伤时, 其迅速转位至细胞表面并被剪切释放为可溶性形式(sP-selectin)。sP-selectin 介导血小板与白细胞的初始粘附, 是血栓炎症反应的关键启动步骤。多项前瞻性研究表明, sP-selectin 水平升高是预测 VTE 发生的独立危险因素, 其诊断性能与 D-二聚体相当, 且不受年龄和炎症的显著干扰[18]。此外, P-选择素基因多态性(如 Ser128Arg)被发现与复发性深静脉血栓形成相关, 携带突变等位基因的患者复发风险增加约 1.5 倍[19]。在恶性肿瘤患者中, sP-selectin 水平同样显著升高, 将其与 Wells 评分结合, 可进一步提高对肿瘤相关 VTE 的诊断准确性[20]。

炎症因子在凝血激活中扮演着“上游调控者”的角色。IL-6 是最重要的促炎细胞因子之一, 其可通过刺激单核细胞和血管内皮细胞高表达组织因子, 从而启动外源性凝血瀑布。多项研究证实, 基线 IL-6 水平升高与后续 VTE 风险增加独立相关[20], 而 IL-10 作为一种抗炎细胞因子, 其作用则更为复杂。有研究发现, 在 DVT 形成过程中, IL-10 可通过抑制纤溶系统和促进内皮细胞表型转化, 将内皮细胞的天然抗凝特性转变为促凝状态, 从而在血栓形成中发挥决定性作用[21]。这提示未来可能需要针对特定的细胞因子网络进行干预。

### 4.3. 血小板相关标志物

平均血小板体积作为反映血小板大小和活性的指标, 在 VTE 患者中通常升高。然而, 其诊断价值存在较大争议, 因为平均血小板体积受多种因素(如年龄、性别、血小板生成速率)影响, 且不同研究采用的截断值差异较大, 目前尚不建议单独用于临床决策[22]; 相比之下, PLR 整合了血小板和炎症两个维度, 在青年脑出血患者中预测下肢深静脉血栓的 AUC 达到 0.702, 当与其他指标(如 DFR、Wells 评分)联合应用时, 诊断效能可显著提高至 0.95 以上[7]。

## 5. 纤溶功能失调标志物

纤溶系统负责清除已形成的纤维蛋白凝块。纤溶功能过度抑制或异常激活均可导致血栓持续或进展, D-二聚体、PIC 及 t-PAIC 从不同层面反映纤溶状态, 其联合解读可为溶栓决策和复发风险评估提供依据。

### 5.1. D-二聚体的诊断价值与争议

D-二聚体作为纤维蛋白降解产物, 是目前临床应用最广泛、循证医学证据最充分的血栓筛查指标。其核心价值在于超过 95% 阴性预测值, 其水平升高可全面反映血液凝固及纤维蛋白溶解活性[23]。然而, 因为 D-D 本质上是一个急性时相反应产物, 其特异性仅为 40%, 阳性预测值仅为 48%, 在多种非血栓性疾病中均可显著升高, 包括但不限于: 恶性肿瘤(肿瘤细胞直接激活凝血系统)、严重感染或脓毒症(炎症因子瀑布效应)、心肌梗死或心房颤动(心脏内血栓形成或心肌坏死)、妊娠(生理性高凝状态)、近期手术或创伤(组织修复过程)、甚至高龄(亚临床血管病变)等。这些干扰因素导致大量假阳性结果, 不仅增加了患者的焦虑情绪和医疗费用, 也降低了其作为确诊试验的临床效用[24]。Boron 通过一项回顾性研究评估了 D-二聚体/纤维蛋白原比值(D-dimer/fibrinogen ratio, DFR)在排除 VTE 中的作用, 发现 DFR 以 2.65 为截断值时, 敏感性与 500 ng/mL D-二聚体相同(97%), 但特异性更高(55.3%), 提示联合应用纤维蛋白原进行比值校正, 可以部分抵消炎症或年龄对 D-D 的非特异性影响, 从而提高诊断效能[25]。李柳霞进一步证实, D-二聚体联合纤维蛋白原检测在诊断 DVT 中的 ROC 曲线下面积(Area Under the Curve, AUC)为 0.854, 灵敏度 71.7%, 特异度 84.6%, 显著优于单项检测[26]。尽管如此, 临床应用中仍存在诸多争议: 有研究强调, D-D 水平受年龄影响极为显著, 健康老年人的基线水平即可随年龄增长而线性上升。因此, 对于 >50 岁的患者, 推荐采用年龄调整后的截断值(年龄  $\times$  10  $\mu$ g/L, 例如 80 岁患者采用 800  $\mu$ g/L)。这一调整策略可将老年人群的特异性从不足 30% 提升至 70% 以上, 但同时会轻微降低敏感性[25], 这增加了临床应用的复杂性。此外, D-二聚体在肿瘤患者中诊断 VTE 的价值尤为有限, 因为肿瘤本身即可导致 D-二聚体持续处于较高水平, 此时需要结合血栓四项或影像学检查以提高准确性[27]。

### 5.2. 纤溶酶- $\alpha$ 2 纤溶酶抑制物复合物(PIC)

PIC 是纤溶酶被其生理抑制剂  $\alpha$ 2-AP 中和后的产物, 水平升高提示纤溶系统已被激活。郭晓倩在创伤骨科患者中的研究得出: TAT 联合 PIC 诊断静脉血栓的 AUC 为 0.849, 不仅优于 D-二聚体, 也优于临床常用的 Caprini 血栓风险评估量表[11]。在恶性肿瘤患者中, 近五年对新颖生物标志物的研究中, 通过

Cox 回归分析确定, 年龄、晚期分期、存在远处转移、近期接受手术、较大肿瘤直径以及升高的 PIC 水平是影响 VTE 发生的独立危险因素[7]。这提示, 除了肿瘤相关因素外, 纤溶系统的异常激活(以 PIC 升高为标志)是预测 VTE 的关键分子事件。

## 6. 特殊人群的 VTE 风险评估与防治

不同临床场景中, 上述各病理生理环节的贡献权重各异。将临床特征与环节特异性分子标志物相整合, 可显著提升 VTE 预测的准确性。

### 6.1. 恶性肿瘤患者

恶性肿瘤患者 VTE 发生率约 20%, 是死亡的第二大原因[15]。不同肿瘤类型的 VTE 风险差异显著, 其中肺癌、胰腺癌、胃癌、子宫体癌、卵巢癌、脑胶质瘤等属于极高风险类型, 而乳腺癌、前列腺癌风险相对较低[14]。现有研究已证实恶性肿瘤患者血栓四项水平显著升高[7] [13]。一项对 904 例恶性肿瘤患者的研究显示, 发生 VTE 的血栓组患者, 其 TAT、PIC、TM、t-PAIC 水平均显著高于无血栓组( $P < 0.01$ )。更重要的是, 该研究通过 Cox 回归分析建立了风险分层模型: 对于  $TAT > 24.450 \mu\text{g/L}$  或  $PIC > 2.624 \text{mg/L}$  的高危肿瘤患者, 给予低分子肝素进行初级预防后, 静脉血栓发生率可从 15.56% 显著降至 2.22%, 同时中位生存期从 8.5 个月延长至 10.6 个月[14]。一项对 1366 例恶性肿瘤患者的大规模研究得出的结论极具临床转化价值: 对于筛选出的  $TAT > 24.450 \mu\text{g/L}$  或  $PIC > 2.624 \text{mg/L}$  的高危肿瘤患者, 给予低分子肝素进行为期 6 个月的一级预防, 可使 VTE 发生率从 15.56% 惊人地降至 2.22%, 同时患者的 1 年生存期从 8.5 个月延长至 10.6 个月[15]。

### 6.2. 手术与创伤患者

手术和创伤是 VTE 的强诱发因素, 其机制包括血管直接损伤、术后制动导致的血流淤滞以及急性期反应诱发的高凝状态。Zhencan Lin 的研究明确指出, 全髋关节置换术后第一天测量 TAT 水平, 是预测术后 DVT 的可靠指标, 其预测价值甚至优于术后第 3 天或第 7 天的检测, 体现了 TAT 对于急性凝血活化的快速反应优势[12]。蒋伟指出, 在急性肺栓塞患者中, TAT 的诊断效能最大( $AUC = 0.850$ ) [8]。在一项创伤骨科患者中的研究也证实, 相较于目前广泛使用的 Caprini 评分(主要依赖临床危险因素), TAT 联合 PIC 这一简单的双指标组合, 在诊断静脉血栓方面的 AUC 更高, 提示分子标志物可以弥补临床评分的主观性和滞后性[11]。在治疗层面, 刘正立强调, 对于髂股静脉血栓这一特殊类型, 采用抗凝联合导管接触性溶栓治疗的方案, 相较于单纯抗凝, 能显著提高血栓的早期再通率、降低血栓后综合征的发生率, 尽管该方案费用较高且需要介入操作经验[28]。此外, 针对下肢静脉血栓介入综合治疗后可能出现的血栓后综合征(Post-Thrombotic Syndrome, PTS), 研究者构建了包含临床和分子变量的列线图预测模型, 其 AUC 为 0.816~0.824, 经过内部验证显示出良好的区分度和临床实用性, 有助于提前识别 PTS 高危患者并加强康复干预[29]。

### 6.3. 青少年、老年及内科住院患者

在青年脑出血患者这一特殊群体中, 由于出血与血栓风险并存, 抗凝决策极为困难。研究发现, 血小板与淋巴细胞比率(Platelet to lymphocyte ratio, PLR)和 DFR 联合 Wells 评分, 预测下肢深静脉血栓的 AUC 高达 0.951, 灵敏度 97.65%, 特异度 92.43%, 显示出极高的区分度[30]。对于内科住院患者(如心力衰竭、慢性阻塞性肺疾病急性加重等), Padua 风险评估模型是目前常用的工具。一项研究证实, 在 Padua 评分基础上联合检测血栓标志物(特别是 TAT 和 PIC), 预测 VTE 的 AUC 可从 0.78 提升至 0.939, 灵敏度 87.76%, 特异度 100.00%, 显著改善了内科患者的风险分层能力[31]。此外, 针对下肢

深静脉血栓是否累及髂静脉这一临床问题, 有研究者指出, 老龄、高体重指数、合并高血压以及较长病程是血栓累及髂静脉(即中心型血栓)的独立危险因素, 其中病程是权重最大的独立危险因素( $OR > 3.0$ ) [32], 这意味着对于病程较长、年龄偏大的 VTE 患者, 需要更积极地考虑介入治疗以防止血栓后综合征的发生。

## 7. 新兴标志物的临床转化挑战与路径

尽管大量生物标志物在研究层面展现出良好价值, 但从实验室发现走向临床常规应用仍面临分析前、分析中、分析后全链条的标准化瓶颈以及严格的循证证据要求, 系统应对这些挑战是实现临床转化的关键。

### 7.1. 分析前挑战

样本采集与处理直接影响检测可靠性。TAT 血浆半衰期极短(3~15 分钟), 采血后须在 30 分钟内低温离心并即时检测或冻存, 否则体外凝血酶继续生成将导致结果假性升高。NETs 成分(如 H3Cit)检测面临更严峻挑战: 采血、离心及处理延迟均可诱发体外 NETosis, 造成假阳性, 而标准化采血管和处理流程尚未统一[33]。miRNA 检测亦受溶血程度、抗凝剂种类及内参选择不一致的困扰。制定针对各类标志物的样本处理共识指南是解决分析前问题的前提。

### 7.2. 分析中挑战

多数新兴标志物缺乏国际标准品与参考测量程序, 不同检测方法间一致性差。血栓四项试剂盒虽已商品化, 但各厂家校准品溯源不同、抗体表位各异, 批间变异大且截断值无法互用。TM 检测还因血浆中多种剪切形式的存在, 导致不同试剂盒捕获效率不一。NETs 指标从 ELISA 到质谱法, 标准化程度极低 [34]。sP-selectin 及 miRNA 检测也面临类似的平台差异。推动国际标准品制备、建立参考测量程序和室内质量评价体系, 是提升检测结果可比性的根本出路。

### 7.3. 分析后挑战

参考区间受年龄、性别、种族、基础疾病及药物等多因素影响, 目前多数标志物仍借用厂家有限参考范围, 缺乏基于大规模人群的分层参考数据。此外, 多指标联合解读难度大, 医师需理解各标志物在具体病理生理环节中的含义, 而非简单依赖截断值。将多变量通过回归或机器学习转化为个体化风险概率并嵌入电子病历系统, 是促进其临床落地的关键。

### 7.4. 从发现到指南的循证路径

标志物进入临床需经历完整证据链: 阶段一(回顾性病例-对照研究)仅能产生关联假设, 证据等级低; 阶段二(前瞻性队列研究)通过增量预测价值评估(如 AUC、NRI、IDI)验证其能否提升现有评分效能; 阶段三(多中心随机对照试验)按标志物水平分组, 评估个体化干预的净获益, 如 TAT/PIC 指导肿瘤预防的探索性研究[14][15]; 此外, 2025 年一项随机对照试验比较了阿托伐他汀与利伐沙班对肿瘤化疗患者炎症及凝血活化标志物的影响, 进一步验证了以生物标志物为终点的干预研究设计在肿瘤相关 VTE 领域的可行性[35]。阶段四(实效性试验与卫生经济学评价)为指南推荐和医保决策提供依据。当前绝大多数标志物尚停留于阶段一、二, 未来需重点推动多中心前瞻性队列与基于标志物的干预性随机对照试验, 并整合多组学建模与成本-效益评估, 方能实现临床转化。Shaw 系统回顾了血栓领域生物标志物临床转化的关键障碍, 指出转化与实施科学、创新试验设计以及产学研合作是弥合从发现到实践鸿沟的必要条件[36]。

## 8. 其他新兴标志物的探索

### 8.1. 微小 RNA 与基因标志物

微小 RNA (miRNA) 是一类通过转录后水平调控靶基因表达的长度约为 22 个核苷酸的非编码 RNA, 其稳定性高、存在于所有体液中且检测方便, miRNA 作为液体活检标志物具有巨大潜力。研究者发现, miR-582、miR-195 和 miR-532 在 DVT 患者血清中表达显著增高, 且与血栓分期相关, 可能作为非侵入性诊断和监测标志物[13] [33]。从机制上看, miRNA-185 被发现可通过直接靶向并抑制 PI3K/AKT 信号通路中的关键分子, 从而减少炎症刺激下内皮细胞和组织因子的表达, 发挥抑制血栓形成的保护作用[34]。这提示 miRNA-185 的模拟物可能成为未来抗血栓治疗的新策略。

### 8.2. 基因多态性

除了 miRNA, 基因多态性尤其是天然抗凝蛋白相关基因的变异, 在亚洲人群 VTE 发病中占有重要地位。一项纳入 6629 例患者的 Meta 分析发现, 血栓调节蛋白基因(Thrombomodulin gene, THBD) c.1418C>T 多态性与亚洲人群 VTE 风险增加有关(OR = 1.48, 95% CI: 1.06~2.07), 但在非亚洲人群中却呈现出相反的保护性趋势。这一结果强烈提示, 遗传背景对 VTE 易感性具有重要影响, 不同种族人群可能需要建立不同的遗传风险评估模型[35]。也有文献指出, PROC、PROS1 和 THBD 基因变异在亚洲人群中较为常见, 是 VTE 的重要遗传危险因素[34] [36]。因此, 对于不明原因、复发或具有家族史的 VTE 患者, 特别是在亚洲人群中, 进行上述基因的测序分析具有重要的诊断价值。

## 9. 当前研究的不足与未来方向

### 9.1. 研究局限性

综合分析所有文献, 当前研究存在以下主要局限: 尽管发现了多种标志物与 VTE 的关联, 但其具体作用机制尚不完全清楚。包括 NETs 在 VTE 中的具体分子机制需要进一步探索、THBD 基因多态性与 VTE 风险的关系机制仍需大规模高质量研究验证。此外, 如上所述, 新兴标志物在分析前标准化、分析中平台一致性、分析后参考区间建立及结果解读等全链条均面临显著的转化障碍, 且当前多数研究证据仍停留在回顾性关联阶段, 缺乏多中心前瞻性验证和基于标志物的干预试验证据。

### 9.2. 未来研究方向

大规模多中心前瞻性研究: 结论需要大规模和高质量研究进一步支持。

新型标志物开发与验证: 新型标志物具有巨大的潜力。例如: miRNA-185、miR-21 等可能作为 VTE 治疗靶点; 血清微小核糖核酸、E-选择素、TFPI 等标志物需要进一步临床验证; 外泌体(EVs)在 VTE 中的作用机制仍需深入探究。转化研究体系建设: 应系统推进标志物检测的标准化(包括分析前处理共识、国际标准品制备、室间质评推行)、建立基于大人群的分层参考区间、并严格遵循从回顾性关联到多中心随机对照试验的完整循证路径, 以弥合发现与临床实践之间的鸿沟。

## 10. 结论

血栓性疾病生物标志物研究已从传统 D-二聚体检测发展到新型血栓四项(TAT、PIC、TM、t-PAIC)联合应用, 再到 miRNA、NETs、基因多态性等分子标志物的深度探索。这些标志物在 VTE 的早期诊断、风险评估、治疗监测和预后判断中展现出重要价值, 但仍面临样本量不足、缺乏外部验证、机制研究不深等挑战。特别地, 新兴标志物在分析前、分析中、分析后全链条的标准化瓶颈以及从关联研究到干预试验的循证证据鸿沟, 是制约其临床转化的关键障碍。未来研究应聚焦大规模多中心前瞻性验证、新型

标志物开发、个体化精准医疗和技术方法创新, 并着力构建覆盖检测标准化与证据升级的转化研究体系, 以推动血栓性疾病诊疗水平的全面提升。

## 参考文献

- [1] Dittman, W. and Majerus, P. (1990) Structure and Function of Thrombomodulin: A Natural Anticoagulant. *Blood*, **75**, 329-336. <https://doi.org/10.1182/blood.v75.2.329.329>
- [2] Loghmani, H. and Conway, E.M. (2018) Exploring Traditional and Nontraditional Roles for Thrombomodulin. *Blood*, **132**, 148-158. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-12-768994>
- [3] Suzuki, K. (2025) Thrombomodulin: A Key Regulator of Intravascular Blood Coagulation, Fibrinolysis, and Inflammation, and a Treatment for Disseminated Intravascular Coagulation. *Proceedings of the Japan Academy, Series B*, **101**, 75-97. <https://doi.org/10.2183/pjab.101.006>
- [4] Stepanova, T.V., Ivanov, A.N., Tereshkina, N.E., Popyhova, E.B. and Lagutina, D.D. (2019) Markers of Endothelial Dysfunction: Pathogenetic Role and Diagnostic Significance. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*, **64**, 34-41. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-1-34-41>
- [5] 谢春艳. D-二聚体与 C 反应蛋白、血常规联合检测在血栓性疾病诊治中的临床意义[J]. 中国实用医药, 2020, 15(10): 90-92.
- [6] 邹姣. 血栓四项分子标记物 TAT、PIC、TM、t-PAIC 在 DIC 诊疗中的临床价值[D]: [硕士学位论文]. 赣州: 赣南医学院, 2023.
- [7] 许勤宸, 高世林, 吴洲鹏, 等. 深静脉血栓形成相关生物标志物的研究进展[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2024, 31(8): 1019-1024.
- [8] 蒋伟, 常显东, 陈剑华. TM、TAT、PIC、tPAIC 与下肢深静脉血栓发生及抗凝疗效的关系[J]. 河北医药, 2025, 47(10): 1628-1632.
- [9] Cosmi, B., Legnani, C., Cini, M., Favaretto, E. and Palareti, G. (2008) D-Dimer and Factor VIII Are Independent Risk Factors for Recurrence after Anticoagulation Withdrawal for a First Idiopathic Deep Vein Thrombosis. *Thrombosis Research*, **122**, 610-617. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2007.12.024>
- [10] Simioni, P., Cagnin, S., Sartorello, F., Sales, G., Pagani, L., Bulato, C., et al. (2021) Partial f8 Gene Duplication (Factor VIII Padua) Associated with High Factor VIII Levels and Familial Thrombophilia. *Blood*, **137**, 2383-2393. <https://doi.org/10.1182/blood.2020008168>
- [11] 郭晓倩. 新型血栓标志物在创伤骨科患者中的临床应用[D]: [硕士学位论文]. 武汉: 武汉大学, 2019.
- [12] Lin, Z., Sun, H., Li, D., Cai, Z., Chen, M., Zhang, W., et al. (2022) Thrombin Antithrombin Complex Concentration as an Early Predictor of Deep Vein Thrombosis after Total Hip Arthroplasty and Total Knee Arthroplasty. *BMC Musculoskeletal Disorders*, **23**, Article No. 574. <https://doi.org/10.1186/s12891-022-05532-1>
- [13] 马筱洁, 陈伟. 静脉血栓栓塞症潜在生物标志物的研究进展[J]. 临床输血与检验, 2025, 27(1): 135-140.
- [14] 周坤, 周玉珍, 郑遵荣, 等. 血栓四项在恶性肿瘤患者静脉血栓形成中的应用研究[J]. 中国医师进修杂志, 2019, 42(11): 994-999.
- [15] 郑洋洋, 闫海润, 李琪, 等. 恶性肿瘤患者血栓分子标志物的临床评价[J]. 中华检验医学杂志, 2020, 43(1): 78-84.
- [16] Wang, W., Zhang, J., Zheng, N., Li, L., Wang, X. and Zeng, Y. (2020) The Role of Neutrophil Extracellular Traps in Cancer Metastasis. *Clinical and Translational Medicine*, **10**, e126. <https://doi.org/10.1002/ctm2.126>
- [17] 宣言, 王慕宁, 常思瑶, 等. 血栓四项在静脉血栓栓塞症中的应用进展[J]. 中华血管外科杂志(中英文), 2025, 10(3): 229-234.
- [18] Pabinger, I., Thaler, J. and Ay, C. (2013) Biomarkers for Prediction of Venous Thromboembolism in Cancer. *Blood*, **122**, 2011-2018. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-04-460147>
- [19] Wu, Z., Lou, Y., Lu, L., Liu, Y., Chen, Q., Chen, X., et al. (2014) Heterogeneous Effect of Two Selectin Gene Polymorphisms on Coronary Artery Disease Risk: A Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **9**, e88152. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088152>
- [20] Du, T. and Tan, Z. (2014) Relationship between Deep Venous Thrombosis and Inflammatory Cytokines in Postoperative Patients with Malignant Abdominal Tumors. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, **47**, 1003-1007. <https://doi.org/10.1590/1414-431x20143695>
- [21] Low, C., Syed, D., Khan, D., Tetik, S., Walborn, A., Hoppensteadt, D., et al. (2017) Modulation of Interleukins in Sepsis-Associated Clotting Disorders. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, **23**, 34-39. <https://doi.org/10.1177/1076029616659696>

- [22] Gasparyan, A.Y., Ayvazyan, L., P. Mikhailidis, D. and D. Kitas, G. (2011) Mean Platelet Volume: A Link between Thrombosis and Inflammation? *Current Pharmaceutical Design*, **17**, 47-58. <https://doi.org/10.2174/138161211795049804>
- [23] Marciandò, T. and Franchini, S. (2021) Could a D-Dimer/Fibrinogen Ratio Have a Role in Ruling-Out Venous Thromboembolism? *Emergency Medicine Journal*, **39**, 941-944. <https://doi.org/10.1136/emered-2020-210688>
- [24] 李炯, 唐博. 静脉血栓栓塞生物标志物的研究进展[J]. 重庆医学, 2012, 41(22): 2326-2328.
- [25] Boron, M., Hauzer-Martin, T., Keil, J. and Sun, X. (2022) Circulating Thrombomodulin: Release Mechanisms, Measurements, and Levels in Diseases and Medical Procedures. *TH Open*, **6**, e194-e212. <https://doi.org/10.1055/a-1801-2055>
- [26] 李柳霞. D-二聚体联合纤维蛋白原对肺血栓栓塞症和深静脉血栓形成的诊断价值分析[D]: [硕士学位论文]. 福州: 福建医科大学, 2019.
- [27] 张鹏, 刘金波, 王宏宇. 不同生物标志物在静脉血栓栓塞症中应用价值的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2021, 42(11): 978-981.
- [28] 刘正立. 滤器相关急性下腔静脉血栓形成的介入治疗及预后分析[D]: [硕士学位论文]. 南京: 南京医科大学, 2022.
- [29] 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.
- [30] Wen, H. and Chen, Y. (2021) The Predictive Value of Platelet to Lymphocyte Ratio and D-Dimer to Fibrinogen Ratio Combined with WELLS Score on Lower Extremity Deep Vein Thrombosis in Young Patients with Cerebral Hemorrhage. *Neurological Sciences*, **42**, 3715-3721. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-05007-y>
- [31] 刘劲燕, 郭璐. 静脉血栓栓塞症的发病机制及早期诊断标志物的研究进展[J]. 实用医院临床杂志, 2019, 16(3): 266-269.
- [32] 杜鑫. 年轻下肢深静脉血栓形成患者临床特征及预后影响因素分析[D]: [硕士学位论文]. 太原: 山西医科大学, 2020.
- [33] 彭瑞, 王芳, 丛祥凤, 等. DNase I预处理和样本储存时间对血浆中性粒细胞胞外诱捕网相关指标检测结果的影响[J]. 检验医学, 2024, 39(2): 181-184.
- [34] 陈玉年, 顾兵, 李华南. 中性粒细胞胞外诱捕网检测技术的研究进展[J]. 天津医药, 2020, 48(7): 676-681.
- [35] Setiawan, B., Budiando, W., Sukarnowati, T.W., Rizky, D., Pangarsa, E.A., Santosa, D., *et al.* (2025) The Efficacy of Atorvastatin on Inflammation and Coagulation Markers in High-Risk Thrombotic Cancer Patients Undergoing Chemotherapy: A Randomized Controlled Trial. *Thrombosis Journal*, **23**, Article No. 27. <https://doi.org/10.1186/s12959-025-00705-z>
- [36] Shaw, J.R., Nopp, S., Stavik, B., Youkhana, K., Michels, A.L., Kennes, S., *et al.* (2025) Thrombosis, Translational Medicine, and Biomarker Research: Moving the Needle. *Journal of the American Heart Association*, **14**, e038782. <https://doi.org/10.1161/jaha.124.038782>