

血管性血友病因子、D-二聚体、纤维蛋白(原)降解产物、纤维蛋白单体与冠状动脉病变程度及预后的相关性研究

周 洋^{1,2}, 米永华^{1,2*}

¹重庆医科大学附属永川医院检验科, 重庆

²重庆医科大学全科医学院, 重庆

收稿日期: 2026年5月12日; 录用日期: 2026年6月6日; 发布日期: 2026年6月17日

摘 要

冠状动脉粥样硬化性心脏病(Coronary Artery Disease, CAD)是全球范围内致死致残的主要病因之一。据世界卫生组织(WHO) 2024年报告, 全球每年约有960万人死于冠心病。而包含冠心病在内的心脑血管疾病更是当前威胁人类健康的第一大杀手, 据全球疾病负担研究(GBD 2023)数据, 全球每年因这类疾病死亡的人数超过1920万, 致死率和致残率均高于癌症。动脉粥样硬化斑块破裂后触发血栓形成, 是急性冠状动脉综合征(Acute Coronary Syndrome, ACS)的核心病理机制。在此过程中, 凝血系统激活、血小板黏附聚集以及纤溶系统功能紊乱共同决定了血栓的形成、扩展与转归。血管性血友病因子(vWF)、D-二聚体(D-dimer)、纤维蛋白(原)降解产物(FDP)及纤维蛋白单体(FM)作为反映血管内皮功能、凝血酶生成、纤维蛋白形成与降解的关键分子标志物, 近年来在CAD的病情评估和预后判断中受到广泛关注。其中vWF主要由血管内皮细胞合成, 可介导血小板在血管损伤部位的黏附并稳定凝血因子VIII, 能直接反映血管内皮状态; D-二聚体作为纤维蛋白的降解产物, 其浓度增加反映体内高凝状态和继发性纤溶亢进, 而CAD形成过程中会出现凝血亢进、纤溶功能低下, 易导致D-二聚体升高, 这也使其成为CAD病情评估的重要指标。本文系统综述上述四种标志物的生物学特性及其与冠状动脉病变严重程度及长期预后的相关性研究进展, 探讨单一标志物及联合检测的临床应用价值, 并分析现有研究的局限性与未来发展方向。

关键词

冠状动脉病变, 血管性血友病因子, D-二聚体, 纤维蛋白(原)降解产物, 纤维蛋白单体, 预后

Correlation of von Willebrand Factor, D-Dimer, Fibrin(ogen) Degradation Products, and Fibrin Monomer with the Severity and Prognosis of Coronary Artery Disease

*通讯作者。

文章引用: 周洋, 米永华. 血管性血友病因子, D-二聚体, 纤维蛋白(原)降解产物, 纤维蛋白单体与冠状动脉病变程度及预后的相关性研究[J]. 临床医学进展, 2026, 16(6): 1104-1113. DOI: 10.12677/acm.2026.1662316

Yang Zhou^{1,2}, Yonghua Mi^{1,2*}

¹Department of Clinical Laboratory, The Affiliated Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

²General Practice School of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: May 12, 2026; accepted: June 6, 2026; published: June 17, 2026

Abstract

Coronary artery disease (CAD) is one of the leading causes of death and disability worldwide. According to the World Health Organization (WHO) 2024 report, approximately 9.6 million people die from CAD globally each year. Cardiovascular and cerebrovascular diseases, including CAD, represent the foremost threat to human health, with the Global Burden of Disease Study (GBD 2023) reporting over 19.2 million annual deaths worldwide from these conditions, whose mortality and disability rates exceed those of cancer. Thrombus formation triggered by atherosclerotic plaque rupture constitutes the core pathophysiological mechanism of acute coronary syndrome (ACS). In this process, coagulation system activation, platelet adhesion and aggregation, and fibrinolytic system dysfunction collectively determine thrombus formation, extension, and outcome. Von Willebrand factor (vWF), D-dimer, fibrin(ogen) degradation products (FDP), and fibrin monomer (FM)—as key molecular markers reflecting vascular endothelial function, thrombin generation, and fibrin formation and degradation—have garnered widespread attention in recent years for the assessment and prognostic evaluation of CAD. vWF, primarily synthesized by vascular endothelial cells, mediates platelet adhesion at sites of vascular injury and stabilizes coagulation factor VIII, thus directly reflecting endothelial status. Elevated D-dimer levels, as a degradation product of fibrin, indicate a hypercoagulable state and secondary hyperfibrinolysis. Given that hypercoagulability and hypofibrinolysis occur during CAD progression, D-dimer elevation serves as an important indicator for CAD severity assessment. This article systematically reviews the biological characteristics of the above four biomarkers and their correlations with the severity of coronary artery lesions and long-term prognosis, discusses the clinical utility of individual markers and their combined detection, and analyzes the limitations of existing studies as well as future directions.

Keywords

Coronary Artery Disease, von Willebrand Factor, D-Dimer, Fibrin(ogen) Degradation Products, Fibrin Monomer, Prognosis

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

冠状动脉粥样硬化性心脏病(Coronary Artery Disease, CAD)是指冠状动脉因动脉粥样硬化病变而发生狭窄或阻塞,导致心肌缺血、缺氧或坏死的一类心脏疾病。CAD 是全球范围内导致心血管疾病死亡的主要原因之一[1]。血浆生物标志物检测作为一种无创或微创辅助手段,在冠心病诊断和病情评估中日益受到重视。FM、vWF、FDP 和 D-dimer 作为凝血-纤溶系统的重要成员,其水平变化可能准确反映冠状动脉病变程度,联合检测有望为 CAD 患者提供更全面、精准的病情评估信息,指导临床治疗决策。已有临床研究显示,对 362 例经冠状动脉造影确诊为冠心病的患者进行相关指标检测发现,多支病变患者的相

关凝血指标水平显著高于单支、双支病变患者,这也进一步佐证了凝血相关指标水平与冠状动脉病变程度的关联,同时也说明多指标联合检测在冠心病病情评估中的应用价值。

动脉粥样硬化血栓形成是 ACS 的核心病理过程。血管内皮损伤后,内皮下胶原暴露,触发血小板黏附、激活与聚集,同时启动凝血级联反应,最终形成富含血小板的动脉血栓[2][3]。在这一复杂过程中,多种分子标志物的水平变化可反映血栓形成与溶解的动态平衡状态。

本文旨在系统综述上述四种血栓相关标志物与 CAD 患者冠状动脉病变严重程度及长期预后的相关研究进展,为临床风险分层和个体化治疗决策提供理论依据。

2. 冠状动脉粥样硬化的病理生理机制

CAD 病理机制复杂,涉及氧化应激失衡、炎症激活以及程序性细胞死亡等多种病理过程[4]-[6]。低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)在动脉内皮下的异常沉积是动脉粥样硬化斑块形成的起始因素。当 LDL-C 突破血管内皮屏障进入内皮下层后,会在氧化应激作用下转化为氧化型低密度脂蛋白(OX-LDL)。OX-LDL 作为强效致炎物质,可诱导血管内皮细胞释放炎性介质,同时吸引外周血单核细胞迁移至内皮下层并分化为巨噬细胞[7][8]。巨噬细胞通过表面的 CD36、TLR4、LOX-1 等模式识别受体大量吞噬 OX-LDL,转化为富含脂质的泡沫细胞,这是动脉粥样硬化的标志;泡沫细胞堆积、凋亡后释放脂质,形成脂质核心,同时泡沫细胞释放的蛋白水解酶还会促使平滑肌细胞迁移增殖参与斑块形成,逐步发展为早期脂质条纹。随着病变进展,血管中膜的平滑肌细胞会迁移至内膜层,合成细胞外基质并形成纤维帽,覆盖脂质核心,构成纤维粥样斑块[9]。当斑块受血流剪切力、炎症反应等因素影响变得不稳定时,纤维帽发生破裂,暴露内皮下胶原、组织因子等成分,迅速激活血小板与凝血系统-血小板黏附、聚集形成血小板血栓,凝血系统激活生成凝血酶,将纤维蛋白原转化为 FM 并交联为纤维蛋白多聚体,最终形成混合血栓,导致冠状动脉急性闭塞,引发 ACS,包括急性 ST 段抬高性心肌梗死、急性非 ST 段抬高性心肌梗死和不稳定型心绞痛。临床数据显示,约 70% 的急性心肌梗死病例与这类不稳定的动脉粥样硬化斑块破裂直接相关,而急性冠状动脉综合症的病理基础正是冠状动脉不稳定粥样硬化斑块破裂或侵袭,继发血栓形成导致的血管闭塞或部分闭塞。在这一过程中,凝血-纤溶系统的动态平衡至关重要,一旦平衡被打破,将加速病变进展与血栓形成。

3. 四种凝血-纤溶标志物与冠状动脉病变的关系

3.1. 血管性血友病因子(vWF)

3.1.1. vWF 的生物学特性

vWF 是一种由血管内皮细胞和巨核细胞合成的大型多聚体糖蛋白,在止血和血栓形成中发挥双重作用:一方面,在高剪切应力条件下,vWF 介导血小板在受损血管壁的初始黏附;另一方面,vWF 作为凝血因子 VIII 的载体蛋白,防止 FVIII 被蛋白水解灭活,从而在凝血级联反应中发挥关键作用[10]。此外,vWF 还是一种急性时相反应蛋白,在炎症状态下其水平可显著升高[11]。

在动脉粥样硬化进程中,vWF 不仅是血管内皮损伤的标志物,还积极参与了病理过程。研究表明,vWF 可通过募集白细胞、促进炎症反应和介导血小板黏附加速动脉粥样硬化斑块的形成与进展[12][13]。

3.1.2. vWF 与冠状动脉病变程度的相关性

多项研究采用不同评估方法(Gensini 评分、SYNTAX 评分、IVUS)探讨了 vWF 与冠脉病变严重程度的关系(见表 1)。其中 Gensini 评分、SYNTAX 评分是目前临床常用的冠状动脉病变评分方法,SYNTAX 评分可从冠脉病变的解剖特点来对冠心病进行危险分层,指导治疗及预测预后。

Table 1. Main studies on the correlation between vWF and the severity of coronary artery disease
表 1. vWF 与冠状动脉病变程度相关性的主要研究

作者	研究对象	检测指标	冠状动脉病变评估指标	核心发现
Sonneveld 等 [14]	SAP/ACS 患者	vWF:Ag	IVUS (血管内超声)	vWF 与斑块负荷相关 (SAP 患者)
Kato 等 [15]	91 例接受他汀治疗的 CAD 患者	vWF:Ag	IVUS-PAV (血管内超声测量的斑块体积百分比)	vWF:Ag 与 PAV 正相关, 是 PAV 增加的独立相关因素, 与斑块成分无关
刘娟等 [16]	STEMI 患者	vWF	SYNTAX 评分	vWF 随 SYNTAX 评分升高而逐级升高 (轻度病变组 < 中度病变组 < 重度病变组), 与冠状动脉病变程度正相关
Yan 等 [17]	205 例 AMI 患者, 123 例正常对照	vWF:Ag, vWF:CB	Gensini 评分, 受累血管数量	AMI 患者 vWF:Ag 和 vWF:CB 水平显著高于对照组; 两者与 Gensini 评分及受累血管数量正相关, 是冠状动脉狭窄的独立影响因素
Xier 等 [18]	209 例 AMI 患者, 165 例健康对照	vWF:Ag	长期 MACEs (主要不良心血管事件)	vWF:Ag 是 AMI 的独立危险因素, 较高水平与长期 MACEs 相关
Djuric 等 [19]	慢性冠脉综合征患者	vWF	SYNTAX 评分	vWF 水平升高与 SYNTAX 评分相关

综上所述, vWF 水平与冠状动脉病变严重程度呈显著正相关, 这一结论在不同研究人群 (AMI、STEMI、稳定型 CAD) 和不同评估方法 (Gensini 评分、SYNTAX 评分、IVUS) 中均得到验证。值得注意的是, 即使在接受他汀治疗的患者中, vWF 与斑块负荷的关联依然存在, 提示 vWF 反映了他汀治疗无法完全消除的残余炎症和内皮功能障碍。从病理生理学角度看, vWF 作为内皮功能障碍和炎症反应的敏感标志物, 其水平升高可能反映了动脉粥样硬化斑块的不稳定性增加, 这为临床早期识别高危患者提供了重要依据。

3.1.3. vWF 与 CAD 患者预后的关系

关于 vWF 对 CAD 患者远期预后的预测价值, 多项研究得出一致结论 (见表 2)。

Table 2. Main studies on the relationship between vWF and prognosis in patients with coronary artery disease (CAD)
表 2. vWF 与 CAD 患者预后的主要研究

研究作者	研究设计	样本量	随访时间	主要终点	主要发现
Sonneveld 等 [14]	前瞻性队列	6130	中位 11.3 年	全因死亡、心血管死亡	高 vWF:Ag 组全因死亡和心血管死亡风险均显著增加
Fan 等 [20]	荟萃分析	4184	30 天~13 年	MACE (主要不良心血管事件)	24 h 和 48 h vWF 水平在 MACE 组显著升高
Kurosawa 等 [21]	回顾性队列	1440	4.3 年	全因死亡、心源性死亡	高 vWF 组全因死亡和心源性死亡风险均显著增加
陈珍进等 [22]	前瞻性队列	143	12 个月	MACE (主要不良心血管事件)	vWF 抗原每增加 1 μg/L, 12 个月 MACE 风险升高 3.0%; 最佳截断值 162.5 μg/L (敏感性 84.9%, 特异性 76.7%)。vWF 对 MACE 有较好预测价值

综上所述, vWF 是 CAD 患者预后不良的独立预测因子, 其水平升高与全因死亡、心血管死亡及 MACE 风险增加显著相关, 且在急性血栓事件背景下的预测效能更高。值得注意的是, vWF 对预后的预测价值可能部分被炎症状态所介导, 提示在评估 vWF 时应结合炎症标志物综合判断。

3.2. D-二聚体(D-Dimer)

3.2.1. D-二聚体的生物学特性

D-dimer 是交联纤维蛋白经纤溶酶降解后产生的特异性终末产物, 其血浆水平升高反映体内存在活跃的血栓形成与继发性纤溶激活[23]。在生理条件下, D-dimer 水平极低(通常 <0.5 mg/L FEU); 当体内发生血栓形成并激活纤溶系统时, 其水平显著升高[24]。在动脉血栓性疾病领域, D-dimer 的临床意义更为复杂。动脉粥样硬化斑块的不稳定、裂隙或破裂可导致局部纤维蛋白形成和降解, 使循环 D-dimer 水平轻度升高。这种“低度”升高反映了动脉血栓形成的持续活性, 可能成为预测动脉血栓事件的生物标志物[25]。

3.2.2. D-二聚体与冠状动脉病变程度的相关性

关于 D-dimer 与冠脉病变严重程度的关系, 研究结果尚存争议。部分研究表明二者存在正相关, 而另一些研究则未发现显著关联。Naruse 等[26]在稳定性 CAD 患者中发现, D-dimer 水平与冠脉病变支数无显著相关, 但与肾功能呈负相关, 提示肾功能对 D-dimer 水平的影响可能干扰其与病变程度的相关性分析。然而, Kothari 等[27]采用 IVUS 评估稳定性 CAD 患者的斑块特征, 发现 D-dimer 水平与坏死核心体积和斑块钙化体积呈正相关, 与纤维成分体积呈负相关。这一发现提示 D-dimer 水平可反映斑块的不稳定特征。Gong 等[28]对 STEMI 患者进行分析, 发现术后无复流组的 D-dimer 水平显著高于正常血流组, 且 D-dimer 水平与 TIMI 血栓负荷评分呈正相关, 高血栓负荷者 D-dimer 水平显著升高。多因素回归分析显示, D-dimer 是无复流的独立预测因子。

3.2.3. D-二聚体与 CAD 患者预后的关系

D-dimer 对 CAD 患者远期死亡的预测价值已在多项大规模研究中得到验证(见表 3)。

Table 3. Main studies on the relationship between D-dimer and prognosis in patients with coronary artery disease (CAD)
表 3. D-二聚体与 CAD 患者预后的主要研究

研究作者	研究设计	样本量	随访时间	主要发现
Kikkert 等[29]	RCT 亚组分析	461	3 年	高 D-二聚体与 MACE 和大出血风险均显著相关
Naruse 等[26]	前瞻性队列	1341	73 个月	高 D-二聚体合并 CKD 患者死亡风险显著增加
Simes 等[24]	RCT 事后分析	7863	16 年	高 D-二聚体组全因死亡和心血管死亡风险均显著增加
Yu 等[30]	前瞻性队列	5923	住院期间	D-二聚体升高与住院死亡风险增加显著相关
Chen 等[31]	回顾性队列	3972	720 天	高风险组死亡率显著升高, 加入 GRACE 后预测效能提高
Li 等[32]	回顾性队列	662	住院期间	D-二聚体是非糖尿病 NSTEMI 患者住院死亡的独立预测因子, 与死亡风险呈线性正相关
Li 等[33]	荟萃分析	28,537	各异	高 D-二聚体与全因死亡、心源性死亡、MACE 风险均显著相关
Jia 等[34]	前瞻性队列	5139	5 年	D-二聚体 ≥ 0.28 $\mu\text{g/mL}$ 者 5 年全因死亡和心源性死亡风险显著增加; 加入 D-二聚体可提高 PARIS 评分预测效能

此外, Zhang 等[35]与 Wu 等[36]的系统综述和荟萃分析均提示 D-dimer 水平与心血管死亡率及 MACE 呈剂量依赖性正相关。综上所述, D-dimer 是 CAD 患者预后评估的重要生物标志物, 其升高与全因死亡、心源性死亡及 MACE 风险显著相关。特别值得关注的是, D-dimer 可显著改善 GRACE 评分的预测效能, 年龄校正后的阈值能更好地排除年龄因素的干扰。高 D-dimer 同时预示缺血和出血风险增加, 提示临床决策需在强化抗栓治疗与避免出血之间进行个体化权衡。D-dimer 不仅反映凝血-纤溶激活, 还与炎症、斑块易损性及血栓负荷密切相关, 可作为传统风险评分的有效补充, 并为抗栓治疗强度和血运重建策略的个体化调整提供新思路。

3.3. 纤维蛋白(原)降解产物(FDP)

3.3.1. FDP 的生物学特性

FDP 是纤溶酶作用于纤维蛋白原或纤维蛋白产生的多种降解片段的总称, 包括 X 片段、Y 片段、D 片段、E 片段以及 D-dimer 等。与 D-dimer 不同, FDP 无法区分降解产物来源于纤维蛋白原还是交联纤维蛋白, 因此其特异性低于 D-二聚体[23]。然而, FDP 检测具有更高的敏感性, 在某些临床情境下(如 DIC、严重感染)可提供补充信息。在 CAD 背景下, FDP 水平升高可反映纤维蛋白原向纤维蛋白转化的活性增强以及随后的纤溶激活。与 D-dimer 相比, FDP 与纤维蛋白原水平的关联更为密切, 可能受急性期反应的影响更大[37]。

3.3.2. FDP 与冠状动脉病变程度及预后的关系

Corban 等[38]纳入稳定性 CAD 患者, 发现血清 FDP 水平与冠脉粥样斑块负荷及坏死核心面积呈正相关, 高 FDP 水平组斑块负荷显著增加, 多因素回归显示 FDP 是斑块负荷的独立预测因子, 且该关联在 ACS 患者中更为显著。Simes 等[24]在 LIPID 研究中发现 D-dimer 与 FDP 高度相关, 提示两者在预后预测方面可能具有相似价值。然而, 由于 FDP 特异性较低, 其在 CAD 预后评估中的应用逐渐被 D-dimer 所取代。

3.4. 纤维蛋白单体(FM)

3.4.1. FM 的生物学特性

FM 是凝血酶将纤维蛋白原裂解为纤维蛋白过程中的关键中间产物。FM 分子可自发聚合形成不溶性纤维蛋白凝块, 也可与纤维蛋白原或其他 FM 结合形成可溶性纤维蛋白单体复合物[39]。与 D-dimer 不同, FM 出现在凝血级联反应的更早阶段——在交联纤维蛋白形成之前, 甚至在纤溶系统激活之前。因此, FM 升高可更早期地反映凝血酶活性和纤维蛋白形成[40]。这一特性使 FM 在早期血栓检测和高凝状态评估中具有独特价值。FM 不仅是纤维蛋白聚合的前体, 其本身还参与复杂的止血调控网络, 包括调节凝血酶生成、与血小板受体(如整合素 $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ 、GPVI)相互作用以及影响纤溶系统活性[37]。这些机制性认识为 FM 在动脉血栓性疾病中的临床应用提供了理论依据。

3.4.2. FM 与冠状动脉病变程度及预后的关系

关于 FM 在冠状动脉疾病中的研究价值, 多项研究提供了重要证据。Brugger-Andersen 等[40]在 STEMI 患者中发现, 溶栓治疗后 FM 水平显著升高, 而经皮冠状动脉介入治疗(PCI)后 FM 升高程度较轻, 提示治疗方式可影响 FM 水平。Ieko 等[41]在 AMI 患者中观察到, FM 在发病 24 小时内显著升高, 24 至 48 小时内恢复正常, 表明 FM 可作为 AMI 极早期诊断的标志物。Refaai 等[39]的系统回顾指出, FM 在弥散性血管内凝血(DIC)、静脉血栓栓塞(VTE)、卒中及 AMI 中均具有临床应用价值, 但目前缺乏标准化的截断值, 这是其主要限制。Guria 等[37]的系统综述进一步证实, FM 在 AMI 急性期显著升高, 并可独立预

测患者 3 个月死亡率; 联合 D-二聚体检测可提高诊断准确性。综上, FM 在 AMI 早期风险分层中具有独特价值, 但检测方法未标准化及缺乏通用截断值仍是临床推广的主要障碍。

3.5. 多标志物联合检测的临床应用价值

单一凝血-纤溶标志物在 CAD 病情评估和预后预测中各有优势, 但也存在明显局限。vWF 反映内皮功能与炎症状态, 但对血栓形成的特异性较低; D-dimer 敏感度高, 却受年龄、肾功能等多种因素干扰; FDP 虽敏感性好但特异性不足; FM 可早期反映凝血酶活性, 但检测方法尚未标准化。因此, 多标志物联合检测成为弥补单一指标不足、提升评估效能的重要策略。

从病理生理机制看, 四种标志物分别作用于血栓形成的不同阶段: vWF 参与血小板初始黏附, FM 反映凝血酶生成与纤维蛋白单体形成, D-dimer 与 FDP 则体现交联纤维蛋白的降解。联合检测可实现对血栓形成与溶解全过程的动态监测, 理论上能够提供比单一指标更全面的病情信息。

目前已有部分研究探索了联合检测的临床应用。Guria 等[37]的系统综述指出, FM 联合 D-dimer 检测可提高 AMI 诊断的准确性, 前者反映凝血酶活性和纤维蛋白生成, 后者证实交联纤维蛋白的降解, 两者互补覆盖了血栓形成与溶解的全过程。在 ACS 患者中, 同时检测 vWF 与 D-dimer 有助于从内皮损伤和血栓负荷两个维度综合评估血栓风险[17]。此外, 有研究提示将 D-dimer 与 GRACE 评分或 PARIS 评分联合使用, 可显著改善对 ACS 患者长期预后的预测效能[31] [34], 这实质上是标志物与传统临床风险评估工具的“宏观联合”。

尽管联合检测策略展现出良好前景, 目前仍缺乏针对 vWF、D-dimer、FDP、FM 四者联合应用的大规模临床研究。现有证据多来自单一标志物或两两联合的分析, 四种标志物同步检测能否提供递增的预后信息、最佳组合方式及权重如何设定、不同临床情境下应采用何种联合方案等关键问题, 均有待进一步探究。建立标准化的多标志物联合检测体系和相应的临床决策阈值, 是推动这一策略从研究走向临床实践的核心任务。

为弥补上述证据缺口, 推动联合检测从理论走向实践, 基于现有文献提出以下具体循证建议: (1) 稳定性 CAD 患者的长期风险分层: 推荐联合检测 vWF 与 D-dimer, 并给予 D-dimer 更高的权重(多项大规模前瞻性研究证实其对远期死亡的预测效能更强)。两者均显著升高者, 可考虑强化降脂或延长双联抗血小板治疗(DAPT)时长。(2) 疑似 ACS 的急诊早期诊断: 推荐联合检测 FM 与 D-dimer。FM 在急性心肌梗死发病早期(数小时内)即显著升高, 而 D-dimer 升高相对滞后。建议将 FM 阳性与 D-dimer 阳性作为双指标阈值: 若两者均阳性, 优先采取早期侵入性策略(<2 小时); 若仅 D-dimer 阳性而 FM 阴性, 可采取延迟侵入策略(24~48 小时)。(3) PCI 术后抗栓治疗强度与时长的个体化调整: 推荐动态监测 vWF 与 D-dimer (如术后 30 天及 6 个月)。两者均持续高于参考范围上限与支架内血栓及远期死亡率增加显著相关, 可考虑将 DAPT 从 12 个月延长至 24 个月或联合低剂量利伐沙班。此策略可借鉴正在进行的 PRIDE-ACS 随机对照试验设计, 未来应开展专门试验验证其有效性。(4) 四种标志物联合的增量价值验证: 建议开展前瞻性队列研究, 采用 LASSO 回归或随机森林筛选最优标志物组合, 并比较不同组合相较于传统风险评分(如 GRACE、PARIS)的净重分类改善指数(NRI)及决策曲线分析(DCA)的临床净获益。

综上所述, 多标志物联合检测应聚焦于具体临床决策路径的假设驱动研究, 优先开展旨在验证上述策略的随机对照试验, 以提供高等级循证依据。

4. 结论与未来展望

综上所述, vWF、D-dimer、FDP 及 FM 作为凝血-纤溶系统的核心组分, 从不同维度反映了冠状动脉粥样硬化血栓形成过程中的关键病理环节。vWF 主要反映内皮功能障碍与炎症状态, 其水平与斑块负

荷及远期不良事件密切相关; D-dimer 作为交联纤维蛋白的特异性降解产物, 与血栓负荷、斑块易损性及长期死亡率呈剂量依赖性相关; FDP 虽特异性较低, 但在评估全身性纤溶激活方面仍具有一定价值; FM 则因其出现在凝血级联的极早期阶段, 在 AMI 早期诊断与风险分层中显示出独特优势。

面向未来, 研究工作应着力于多个方向。首先, 亟须建立多标志物联合检测的标准化参考区间与动态监测体系, 以克服单一指标特异性不足的问题。其次, 应开展大规模、多中心、前瞻性研究, 系统验证联合检测策略在 CAD 风险分层与个体化治疗中的增量价值。具体而言, 应优先探索以下可操作的科学问题: (1) vWF/FM 比值是否能比单一指标更好地预测服用他汀类药物后患者的残余血栓风险? (2) 一项前瞻性随机对照试验能否验证基于动态 D-dimer 水平调整双联抗血小板治疗(DAPT)时程(例如, D-dimer 持续 > 0.5 mg/L 者将 DAPT 延长至>12 个月, 而 D-dimer 正常者缩短至 6 个月)的有效性和安全性? (3) 联合检测 vWF、D-dimer、FDP、FM 四者并采用 LASSO 回归构建预测模型, 能否比现行的 GRACE 或 PARIS 评分更精准地预测 ACS 患者院内死亡率及 1 年 MACE? 同时, 探索将凝血-纤溶标志物与传统危险因素及影像学评估(如冠脉 CTA、IVUS)相结合的整合风险预测模型, 有望实现更精准的风险分层。此外, 针对不同治疗策略(保守治疗、PCI)下的标志物动态变化及其与预后的关系进行深入研究, 将有助于指导临床决策。已有研究证实, 多标志物联合策略可为心血管疾病的早期检测、预后评估和风险分层提供递增的预后信息[42]。通过上述努力, 凝血-纤溶标志物的联合应用有望最终改善 CAD 患者的临床管理策略与远期预后。

基金项目

项目名称: 血栓分子标志物及炎症因子在血液透析患者中与内瘘血栓形成和溶栓治疗效果的临床应用研究。项目编号: 2024yc-cxfz30046。

项目名称: 急性心肌梗死患者中血浆 vWF、ADAMTS13、Gal-3 水平与心梗面积及心血管结局事件的关系。基金号: YJL2024031。

参考文献

- [1] Palaniappan, L.P., Allen, N.B., Almarzooq, Z.I., Anderson, C.A.M., Arora, P., Avery, C.L., *et al.* (2026) 2026 Heart Disease and Stroke Statistics: A Report of US and Global Data from the American Heart Association. *Circulation*, **153**, e275-e906. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000001412>
- [2] Vilahur, G. and Fuster, V. (2025) Interplay between Platelets and Coagulation: From Protective Haemostasis to Pathological Arterial Thrombosis. *European Heart Journal*, **46**, 413-423. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae776>
- [3] Tomaiuolo, M., Brass, L.F. and Stalker, T.J. (2017) Regulation of Platelet Activation and Coagulation and Its Role in Vascular Injury and Arterial Thrombosis. *Interventional Cardiology Clinics*, **6**, 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.iccl.2016.08.001>
- [4] Ajoalabady, A., Pratico, D., Lin, L., Mantzoros, C.S., Bahijri, S., Tuomilehto, J., *et al.* (2024) Inflammation in Atherosclerosis: Pathophysiology and Mechanisms. *Cell Death & Disease*, **15**, Article No. 817. <https://doi.org/10.1038/s41419-024-07166-8>
- [5] Myszkowski, M., Bychowski, J., Skrzydlewska, E. and Łuczaj, W. (2025) The Dual Role of Oxidative Stress in Atherosclerosis and Coronary Artery Disease: Pathological Mechanisms and Diagnostic Potential. *Antioxidants*, **14**, 275. <https://doi.org/10.3390/antiox14030275>
- [6] Liu, L., Wang, Z., Ma, L. and Wu, S. (2025) Recent Insights into the Pathophysiology and Implications for Surgery in Atherosclerosis. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, **20**, Article No. 410. <https://doi.org/10.1186/s13019-025-03655-9>
- [7] Ross, R. (1999) Atherosclerosis—An Inflammatory Disease. *New England Journal of Medicine*, **340**, 115-126. <https://doi.org/10.1056/nejm199901143400207>
- [8] 陈倍佳, 洪李锋, 李建军. 冠状动脉粥样硬化斑块的形成、发展和逆转[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2022, 22(5): 4873-4877.
- [9] Singh, R.B., Mengi, S.A., Xu, Y.J., Arreja, A.S. and Dhalla, N.S. (2002) Pathogenesis of Atherosclerosis: A

- Multifactorial Process. *Experimental & Clinical Cardiology*, 7, 40-53.
- [10] Kozlov, S., Okhota, S., Avtaeva, Y., Melnikov, I., Matroze, E. and Gabbasov, Z. (2022) Von Willebrand Factor in Diagnostics and Treatment of Cardiovascular Disease: Recent Advances and Prospects. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9, Article 1038030. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1038030>
- [11] Gragnano, F., Sperlongano, S., Golia, E., Natale, F., Bianchi, R., Crisci, M., et al. (2017) The Role of Von Willebrand Factor in Vascular Inflammation: From Pathogenesis to Targeted Therapy. *Mediators of Inflammation*, 2017, Article ID: 5620314. <https://doi.org/10.1155/2017/5620314>
- [12] Kawecki, C., Lenting, P.J. and Denis, C.V. (2017) Von Willebrand Factor and Inflammation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 15, 1285-1294. <https://doi.org/10.1111/jth.13696>
- [13] Yadegari, H. (2026) Von Willebrand Factor at the Crossroads of Hemostasis and Inflammation. *Hämostaseologie*, 46, 34-43. <https://doi.org/10.1055/a-2755-5477>
- [14] Sonneveld, M.A., Cheng, J., Oemrawsingh, R., de Maat, M.P.M., Kardys, I., Garcia-Garcia, H., et al. (2015) Von Willebrand Factor in Relation to Coronary Plaque Characteristics and Cardiovascular Outcome. *Thrombosis and Haemostasis*, 113, 577-584. <https://doi.org/10.1160/th14-07-0589>
- [15] Kato, Y., Iwata, A., Futami, M., Yamashita, M., Imaizumi, S., Kuwano, T., et al. (2018) Impact of Von Willebrand Factor on Coronary Plaque Burden in Coronary Artery Disease Patients Treated with Statins. *Medicine*, 97, e0589. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000010589>
- [16] 刘娟, 楚艳贞, 牛锁成. 外周血中血管性血友病因子水平与 ST 段抬高型心肌梗死患者冠状动脉病变程度的关系 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2019, 11(5): 548-550, 555.
- [17] Yan, B., Wang, Q., Du, W., Zhai, S., Gou, C., Hu, T., et al. (2020) Elevated Plasma Von Willebrand Factor Antigen and Activity Levels Are Associated with the Severity of Coronary Stenosis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 26, 1-9. <https://doi.org/10.1177/1076029619900552>
- [18] Xier, Z., Zhu, Y., Tang, S., Kong, C., Aili, D., Huojia, G., et al. (2023) Plasma VWF: Ag Levels Predict Long-Term Clinical Outcomes in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9, Article 1013815. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1013815>
- [19] Djuric, P., Mladenovic, Z., Jovic, Z., Vukotic, S., Spasic, M., Mijuskovic, M., et al. (2025) The Association of Elevated Factor VIII and Von Willebrand Factor (vWF) Levels with SYNTAX Score in Patients with Chronic Coronary Syndrome. *Biomedicines*, 13, Article 2284. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13092284>
- [20] Fan, M., Wang, X., Peng, X., Feng, S., Zhao, J., Liao, L., et al. (2020) Prognostic Value of Plasma Von Willebrand Factor Levels in Major Adverse Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*, 20, Article No. 72. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01375-7>
- [21] Kurosawa, Y., Shimizu, T., Ando, T., Akama, J., Muto, Y., Kimishima, Y., et al. (2022) The Prognostic Impact of D-Dimer on Long-Term Mortality in Patients with Coronary Artery Disease after Percutaneous Coronary Intervention. *International Heart Journal*, 63, 1070-1077. <https://doi.org/10.1536/ihj.22-377>
- [22] 陈珍进, 金晓青, 祁安宁, 韩崇旭. 血浆血管性血友病因子抗原水平对老年急性心肌梗死患者长期预后的预测价值[J]. 天津医药, 2025, 53(6): 589-593.
- [23] Weitz, J.I., Fredenburgh, J.C. and Eikelboom, J.W. (2017) A Test in Context: D-Dimer. *Journal of the American College of Cardiology*, 70, 2411-2420. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.024>
- [24] Simes, J., Kirby, A. and Tonkin, A. (2019) Response by Simes et al to Letter Regarding Article, "D-Dimer Predicts Long-Term Cause-Specific Mortality, Cardiovascular Events, and Cancer in Patients with Stable Coronary Heart Disease". *Circulation*, 139, 1245-1246. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.038480>
- [25] Danesh, J., Whincup, P., Walker, M., Lennon, L., Thomson, A., Appleby, P., et al. (2001) Fibrin D-Dimer and Coronary Heart Disease: Prospective Study and Meta-Analysis. *Circulation*, 103, 2323-2327. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.19.2323>
- [26] Naruse, H., Ishii, J., Takahashi, H., Kitagawa, F., Okuyama, R., Kawai, H., et al. (2017) Prognostic Value of Combination of Plasma D-Dimer Concentration and Estimated Glomerular Filtration Rate in Predicting Long-Term Mortality of Patients with Stable Coronary Artery Disease. *Circulation Journal*, 81, 1506-1513. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-16-1272>
- [27] Kothari, H., Nguyen, A.T., Yang, X., Hisada, Y., Tsimikas, S., Mackman, N., et al. (2018) Association of D-Dimer with Plaque Characteristics and Plasma Biomarkers of Oxidation-Specific Epitopes in Stable Subjects with Coronary Artery Disease. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, 11, 221-229. <https://doi.org/10.1007/s12265-018-9790-4>
- [28] Gong, X., Lei, X., Huang, Z., Song, Y., Wang, Q., Qian, J., et al. (2021) D-Dimer Level Predicts Angiographic No-Reflow Phenomenon after Percutaneous Coronary Intervention within 2-7 Days of Symptom Onset in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, 14, 728-734.

- <https://doi.org/10.1007/s12265-020-09991-6>
- [29] Kikkert, W.J., Claessen, B.E., Stone, G.W., Mehran, R., Witzenbichler, B., Brodie, B.R., *et al.* (2014) D-Dimer Levels Predict Ischemic and Hemorrhagic Outcomes after Acute Myocardial Infarction: A HORIZONS-AMI Biomarker Substudy. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, **37**, 155-164. <https://doi.org/10.1007/s11239-013-0953-5>
- [30] Yu, T., Jiao, Y., Song, J., He, D., Wu, J., Sun, Z., *et al.* (2019) Hospital Mortality in Acute Coronary Syndrome: Adjustment of GRACE Score by D-Dimer Enables a More Accurate Prediction in a Prospective Cohort Study. *BMC Cardiovascular Disorders*, **19**, Article No. 252. <https://doi.org/10.1186/s12872-019-1239-4>
- [31] Chen, R., Liu, C., Zhou, P., Tan, Y., Sheng, Z., Li, J., *et al.* (2021) Prognostic Value of D-Dimer in Patients with Acute Coronary Syndrome Treated by Percutaneous Coronary Intervention: A Retrospective Cohort Study. *Thrombosis Journal*, **19**, Article No. 30. <https://doi.org/10.1186/s12959-021-00281-y>
- [32] Li, B., Liu, X., Gao, M., Ma, L., Yao, W. and Zhao, Y. (2024) Predictive Value of D-Dimer for In-Hospital Mortality in Non-Diabetic Patients with Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, **30**, 1-8. <https://doi.org/10.1177/10760296241276820>
- [33] Li, H., Liang, Y., Yuan, Z., Lu, L. and Liao, T. (2026) Association of Baseline D-Dimer with Adverse Outcomes after Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Coronary Heart Disease: A Meta-Analysis. *Medicine*, **105**, e46910. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000046910>
- [34] Jia, S., Yuan, D., Song, Y., Xu, J., Wang, P., Chen, Y., *et al.* (2025) Impact of D-Dimer on the Prognostic Value of PARIS Thrombosis Risk Score in Acute Coronary Syndrome Patients Undergoing PCI: From a Large Prospective Cohort Study. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, **106**, 144-152. <https://doi.org/10.1002/ccd.31526>
- [35] Zhang, H., Yao, J., Huang, Z., Zhao, Z., Wang, B. and Zhao, J. (2022) Prognostic Value of Baseline d -Dimer Level in Patients with Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *Angiology*, **73**, 18-25. <https://doi.org/10.1177/00033197211019805>
- [36] Wu, K., Van Name, J. and Xi, L. (2026) D-Dimer as Biomarker for Prognosis of Coronary Artery Disease and Heart Failure: Reappraisal of Its Central Role. *Cardiology*, **151**, 181-191.
- [37] Guria, K., Melnikov, I., Shtelmakh, V., Avtaeva, Y., Okhota, S., Saburova, O., *et al.* (2025) Fibrin Monomer in Thrombosis and Haemostasis: A Clinical Biomarker and Beyond. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article 11822. <https://doi.org/10.3390/ijms262411822>
- [38] Corban, M.T., Hung, O.Y., Mekonnen, G., Eshtehardi, P., Eapen, D.J., Rasoul-Arzrumly, E., *et al.* (2016) Elevated Levels of Serum Fibrin and Fibrinogen Degradation Products Are Independent Predictors of Larger Coronary Plaques and Greater Plaque Necrotic Core. *Circulation Journal*, **80**, 931-937. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-15-0768>
- [39] Refaai, M., Riley, P., Mardovina, T. and Bell, P. (2018) The Clinical Significance of Fibrin Monomers. *Thrombosis and Haemostasis*, **118**, 1856-1866. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1673684>
- [40] Brügger-Andersen, T., Hetland, Ø., Pönitz, V., Grundt, H. and Nilsen, D.W.T. (2007) The Effect of Primary Percutaneous Coronary Intervention as Compared to Tenecteplase on Myeloperoxidase, Pregnancy-Associated Plasma Protein A, Soluble Fibrin and D-Dimer in Acute Myocardial Infarction. *Thrombosis Research*, **119**, 415-421. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2006.03.009>
- [41] Ieko, M., Naito, S., Yoshida, M., Kanazawa, K., Mizukami, K., Sato, H., *et al.* (2009) Plasma Soluble Fibrin Monomer Complex as a Marker of Coronary Thrombotic Events in Patients with Acute Myocardial Infarction. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, **219**, 25-31. <https://doi.org/10.1620/tjem.219.25>
- [42] Bokhari, S.F.H., Umair, M., Faizan Sattar, S.M., Mehboob, U., Iqbal, A., Amir, M., *et al.* (2025) Novel Cardiac Biomarkers and Multiple-Marker Approach in the Early Detection, Prognosis, and Risk Stratification of Cardiac Diseases. *World Journal of Cardiology*, **17**, Article ID: 106561. <https://doi.org/10.4330/wjc.v17.i7.106561>