

应用新型血栓四项检查预测下肢动脉硬化闭塞症抗凝治疗的意义

王于昊, 万圣云*

安徽医科大学第二附属医院普外科四病区, 安徽 合肥

收稿日期: 2024年11月27日; 录用日期: 2024年12月21日; 发布日期: 2024年12月31日

摘 要

目的: 研究应用血栓四项检查在下肢动脉硬化闭塞症(Peripheral Artery Disease, PAD)患者抗凝治疗的意义。方法: 选取2023年1月至2024年6月在本院接受治疗的PAD患者70例, 收集年龄、性别、胆固醇、烟草使用、高血压、糖尿病、血栓四项, 分析各个患者抗凝剂使用与血栓四项检查结果的相关性。结果: 1) 年龄 $p = 0.975 > 0.05$ 、吸烟者 $p = 0.187 > 0.05$ 、手术类型 $p = 0.288 > 0.05$ 、Fontaine分级 $p = 0.449 > 0.05$ 不会显著影响阳性率表明与阳性率之间没有统计学上的显著关联。2) 女性抗凝治疗有效阳性率高于男性($p = 0.045 < 0.05$)手术后患者抗凝治疗有效阳性率高于未手术患者($p = 0.017 < 0.05$), 差异存在统计学意义。应用血栓四项检查在PAD患者抗凝剂使用中具备重要的临床价值, 有助于指导抗凝治疗方案的制定。

关键词

下肢动脉硬化闭塞症, 抗凝剂, 实验室检查, 凝血四项, 诊断价值

The Significance of Applying the New Thrombus Tetragram in Predicting Anticoagulation Therapy for Peripheral Artery Disease

Yuhao Wang, Shengyun Wan*

Fourth Ward, General Surgery Department, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei Anhui

Received: Nov. 27th, 2024; accepted: Dec. 21st, 2024; published: Dec. 31st, 2024

*通讯作者。

文章引用: 王于昊, 万圣云. 应用新型血栓四项检查预测下肢动脉硬化闭塞症抗凝治疗的意义[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(4): 2586-2592. DOI: 10.12677/jcpm.2024.34368

Abstract

Objective: This paper aims to study the significance of applying thrombus tetrogram in the anticoagulation therapy of patients with Peripheral Artery Disease (PAD). **Methods:** Seventy patients with PAD who were treated in our hospital from January 2023 to June 2024 were selected, and age, gender, cholesterol, tobacco use, hypertension, diabetes, and thrombus IV were collected to analyze the correlation between the use of anticoagulants and the results of thrombus tetrogram in each patient. **Results:** 1) Age $p = 0.975 > 0.05$, smoker $p = 0.187 > 0.05$, type of surgery $p = 0.288 > 0.05$, and Fontaine's classification $p = 0.449 > 0.05$ do not significantly affect the positive rate indicating no statistically significant association with the positive rate. 2) The effective positive rate of anticoagulant therapy in women is higher than that in men ($p = 0.045 < 0.05$). The effective positive rate of anticoagulant therapy in postoperative patients is higher than that in non-surgical patients ($p = 0.017 < 0.05$), indicating that the difference is statistically significant. The application of the thrombus tetrogram tests has significant clinical value in the use of anticoagulants in patients with PAD and helps to guide the development of anticoagulant regimens.

Keywords

Peripheral Artery Disease, Anticoagulants, Laboratory Tests, Four Coagulation Tests, Diagnostic Value

Copyright © 2024 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

动脉硬化(atherosclerosis)是指动脉内膜发生脂质沉积和纤维组织增生,引起动脉壁变厚、硬化并失去弹性的病变过程。这一过程通常涉及内皮细胞功能障碍、脂质沉积、炎症反应和平滑肌细胞增生[1]。内皮细胞损伤和脂质沉积是动脉硬化形成的早期关键步骤,由高胆固醇、高血压、吸烟和糖尿病等危险因素引发[2]。低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)穿透受损的内皮细胞后,在内膜下积聚并被氧化,形成氧化低密度脂蛋白(oxLDL)。oxLDL 诱导局部炎症反应,吸引单核细胞迁移至内膜,并转化为巨噬细胞,吞噬 oxLDL 后形成泡沫细胞[3]。泡沫细胞堆积形成脂纹,是动脉硬化斑块的早期病变。

随着病变进展,斑块中心的脂质核心逐渐扩大,平滑肌细胞增生并向斑块迁移,分泌胶原等基质物质,形成纤维帽覆盖斑块表面。纤维帽的稳定性对于斑块的破裂风险至关重要,纤维帽薄弱易破裂的斑块被称为“不稳定斑块”[4]。一旦斑块破裂,暴露于血液中的脂质核心物质会激活凝血系统,导致血栓形成[5]。

血栓形成是动脉硬化重要的并发症,尤其在下肢动脉硬化中更为常见。下肢动脉硬化性疾病(peripheral artery disease, PAD)是指下肢动脉因动脉硬化导致的狭窄或闭塞,从而引发的下肢缺血性病变。PAD 一般好发于老年人,大部分发病年龄在 60 岁以上开始出现症状,其典型症状包括间歇性跛行和静息痛,严重者可导致足部溃疡甚至截肢[6]。血栓在 PAD 的发生发展中起着关键作用,动脉内膜损伤和斑块破裂是血栓形成的基础,进而加重动脉狭窄或闭塞,导致下肢缺血症状恶化[7]。

近年来,介入治疗技术(如经皮腔内血管成形术和支架植入)和人工血管的应用在下肢动脉硬化性疾病的管理中扮演了重要角色。介入治疗能够有效缓解动脉狭窄,改善血流,从而减轻下肢缺血症状[8]。研究表明,支架植入在改善动脉管腔狭窄和预防再狭窄方面具有显著效果[9]。人工血管移植也是一种重

要的治疗选择,特别是在病变严重或介入治疗不适用的情况下[10]。然而,介入治疗和人工血管的长期效果仍然受到质疑,研究发现这些治疗可能会带来一些并发症,如支架内血栓形成和人工血管感染[11]。因此,治疗方案的选择应综合考虑患者的具体情况,并对介入治疗的效果进行长期跟踪评估[12]。

抗血栓治疗在动脉硬化性疾病,尤其是 PAD 的管理中占据重要地位。抗血栓治疗包括抗血小板药物和抗凝药物,前者如阿司匹林和氯吡格雷,后者如华法林和新型口服抗凝药(NOACs),如利伐沙班(rivaroxaban)[13]。研究表明,阿司匹林在动脉硬化性心血管疾病的一级和二级预防中具有显著疗效,但在 PAD 患者中效果有限,并伴随出血风险增加[14]。相比之下,利伐沙班等 NOACs 在稳定冠心病和外周动脉疾病患者中显示出更好的疗效与安全性[15]。COMPASS 试验进一步证实,利伐沙班联合阿司匹林治疗可显著降低动脉硬化性心血管事件发生率,但需注意其出血风险,并且该实验中对于哪些 PAD 患者需要服用抗凝药现在仍存在理论依据,在本院目前血栓四项及血栓与止血检查已成为检测下肢动脉硬化症血栓形成的常规检查可以有效地早期发现血栓的形成以及选择性使用抗凝剂从而减少出血的风险[16]。

综上所述,动脉硬化形成机制及其与血栓的关系是治疗 PAD 决策的基础。目前 PAD 抗凝治疗的共识是双通道治疗,包括抗血小板和抗凝剂联合使用,但双通道治疗仍存在出血风险,并且是否 COMPASS 中外周动脉疾病中的每个 PAD 患者都需要使用双通道治疗存在理论依据。部分研究表明,双通道治疗可以显著降低血栓风险,但也增加了出血的可能性。本研究旨在通过实验室检查指标的变化,探讨抗凝剂使用的必要性和效果,以指导 PAD 患者抗凝治疗方案的制定。所以需要研究血栓四项预测下肢动脉硬化闭塞症抗凝治疗的意义,以制定最优治疗策略[17]。

2. 材料与方法

2.1. 研究对象

选取 2023 年 1 月至 2024 年 6 月在安徽医科大学第二附属医院接受治疗的 PAD 患者 70 例,收集年龄、性别、胆固醇、烟草使用、高血压、糖尿病、血栓四项,分析各个患者抗凝剂使用与实验室检查结果的相关性。

2.2. 方法

2.2.1. 标本采集

术后 3~4 天采血,0.3 mL 3.2%的柠檬酸钠管抽取 2.7 mL 全血,1:9 抗凝。血液 1500 xg 离心 10 min,将上层血浆转移到新离心管再次 1500 xg 离心 10 min。分离血浆于 30 min 内-80℃冻存。

2.2.2. 仪器及试剂

TM、TAT、t-PAIC、PIC 所用仪器为 sYsmex 化学发光仪器 HIsCL-5000,试剂为配套化学发光试剂,试剂批号: TM: 试剂 MK0271,校准品: ML0191; TAT: 试剂 MJ0301,校准品: ML0241; tPAI-c: 试剂 ML0241,校准品: ML0201; PIC: 试剂 MF0271,校准品: MK0211; 通用底物批号: Zs5022,检测 CV 值 < 3%。

2.2.3. 检测方法

TM、TAT、t-PAIC、PIC 使用化学发光酶免疫测定法,是通过将样本和试剂混匀在一起进行加温,依次发生免疫反应和酶反应。通过计数酶反应中发出的光子计数迅速地自动测定样本中的待测物的含量。

2.3. 统计学分析

应用 SPASS27.0 统计软件,描述统计应用频数分析,组间对比采用 χ^2 检验 $p < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

1) 年龄 $p = 0.975 > 0.05$ 、吸烟者 $p = 0.187 > 0.05$ 、手术类型 $p = 0.288 > 0.05$ (见表 1)、Fontaine 分级 $p = 0.449 > 0.05$ (见表 2)不会显著影响阳性率表明与阳性率之间没有统计学上的显著关联。

2) 性别 $p = 0.045 < 0.05$ 、是否接受手术 $p = 0.017 < 0.05$ (见表 1)与阳性率之间存在统计学上的显著关联。表明与阳性率之间存在统计学上的显著关联。

Table 1. The comparison of effectiveness in anticoagulant therapy among different patients
表 1. 不同患者在抗凝治疗后有效率的比较

卡方检验						
题目	名称	年龄(%)		总计	χ^2	p
		60 岁以上	60 岁以下			
年龄是否有效	是	52 (94.55)	18 (94.74)	70 (94.59)	0.001	0.975
	否	3 (5.45)	1 (5.26)	4 (5.41)		
	总计	55	19	74		
题目	名称	性别(%)		总计	χ^2	p
		男性	女性			
性别是否有效	是	34 (89.47)	36 (100.00)	70 (94.59)	4.006	0.045*
	否	4 (10.53)	0 (0.00)	4 (5.41)		
	总计	38	36	74		
题目	名称	吸烟(%)		总计	χ^2	p
		是	否			
吸烟是否有效	是	41 (97.62)	29 (90.63)	70 (94.59)	1.738	0.187
	否	1 (2.38)	3 (9.38)	4 (5.41)		
	总计	42	32	74		
题目	名称	是否手术(%)		总计	χ^2	p
		是	否			
手术是否有效	是	63 (96.92)	7 (77.78)	70 (94.59)	5.667	0.017*
	否	2 (3.08)	2 (22.22)	4 (5.41)		
	总计	65	9	74		
题目	名称	手术类型(%)		总计	χ^2	p
		单纯球囊扩张术	球囊扩张 + 支架置入术			
手术类型是否有效	是	40 (95.24)	23 (100.00)	63 (96.92)	1.13	0.288
	否	2 (4.76)	0 (0.00)	2 (3.08)		
	总计	42	23	65		

续表

题目	名称	高危因素(%)		总计	χ^2	p
		是	否			
高危因素是否有效	是	39 (92.86)	31 (96.88)	70 (94.59)	0.573	0.449
	否	3 (7.14)	1 (3.13)	4 (5.41)		
总计		42	32	74		

注: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ 。

Table 2. Comparison of the effectiveness of anticoagulant therapy among patients with different Fontaine stages
表 2. Fontaine 不同分级的患者抗凝治疗有效率的比较

卡方检验									
题目	名称	Fontaine 分级(%)					总计	χ^2	p
		I 级	IIa 级	IIb 级	III 级	IV 级			
分级是否有效	是	12 (80.00)	21 (100.00)	14 (100.00)	17 (94.44)	6 (100.00)	70 (94.59)	8.592	0.072
	否	3 (20.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (5.56)	0 (0.00)	4 (5.41)		
总计		15	21	14	18	6	74		

注: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ 。

4. 讨论

4.1. 动脉硬化闭塞症的病理与血栓的关系

动脉硬化闭塞症(PAD)是由于动脉硬化导致下肢动脉狭窄或闭塞,进而引发下肢缺血。近年来的研究表明,内皮细胞功能障碍、脂质沉积、斑块形成和血栓形成是 PAD 的主要病理过程。[\[18\]](#)不稳定斑块的破裂会暴露脂质核心,激活凝血系统,导致血栓形成,进一步恶化下肢缺血症状[\[19\]](#)。

4.2. 血栓形成的检测与影像学检查

血栓形成的检测对于 PAD 的诊断和治疗至关重要。近年来,影像学检查在评估血栓形成和动脉病变中也扮演了重要角色[\[20\]](#)。以下是几种常用的影像学检查方法:血管超声(Ultrasound):无创且广泛应用于 PAD 的诊断,能够实时评估血流速度和动脉狭窄程度。彩色多普勒超声可帮助识别血栓的存在及其对血流的影响[\[21\]](#)。计算机断层扫描血管成像(CTA):提供详细的动脉解剖图像,可以准确评估动脉狭窄或闭塞的部位和程度。CTA 对于识别复杂的血栓和动脉病变尤其有用[\[22\]](#)。磁共振血管成像(MRA):使用磁共振技术提供高分辨率的动脉图像,不涉及辐射,适用于需要重复检查的患者[\[23\]](#)。传统血管造影(Angiography):作为“金标准”,能够直接显示动脉内的血栓和狭窄部位,为治疗方案的制定提供重要依据[\[24\]](#)。这些影像学检查能够帮助医生准确评估 PAD 患者的病变范围、血栓形成及其对血流的影响,从而制定个体化的治疗方案。

4.3. 抗血栓治疗的临床疗效与副作用(出血)

抗血栓治疗在 PAD 的管理中具有重要意义。常用的抗血栓药物包括抗血小板药物和抗凝药物。抗血小板药物如阿司匹林和氯吡格雷通过抑制血小板聚集,减少血栓形成[\[25\]](#)。抗凝药物如华法林和新型口服

抗凝药(NOACs), 如利伐沙班, 通过抑制凝血酶或 Xa 因子, 防止血栓形成[26]。然而, 抗血栓治疗也伴随着出血风险[27]。新型抗凝药物在降低心血管事件发生率方面显示出更好的疗效, 但也需要注意其出血风险[28]。

4.4. 抗凝治疗组的凝血酶 - 抗凝血酮复合物(TAT)、纤溶酶 - $\alpha 2$ 纤溶酶抑制剂复合物(PIC)、组织型纤溶酶原激活剂 - 抑制剂 1 复合物(t-PAIC)和凝血调节蛋白(TM)是否在 PAD 治疗中存在指导意义

抗凝治疗组中的凝血酶 - 抗凝血酮复合物(TAT)、纤溶酶 - $\alpha 2$ 纤溶酶抑制剂复合物(PIC)、组织型纤溶酶原激活剂 - 抑制剂 1 复合物(t-PAIC)和凝血调节蛋白(TM)在 PAD 治疗中具有重要的指导意义。TAT 是凝血酶生成的标志物, 反映了体内凝血系统的活性[29]。PIC 和 t-PAIC 分别反映了纤溶系统的活性, 能够提示纤溶功能的状态[30]。TM 作为内皮功能的标志物, 反映了内皮细胞的损伤和修复状态[31]。通过监测这些生物标志物, 可以评估抗凝治疗的效果和安全性, 指导治疗方案的调整, 以达到最佳疗效并减少出血风险[32]。

4.5. 对未来的展望

未来在 PAD 治疗中, 需要进一步探索个体化治疗策略, 以平衡抗血栓疗效与出血风险。新型抗血栓药物和组合法可能提供更好的治疗选择。此外, 生物标志物的研究和应用将有助于早期识别高风险患者, 并指导治疗方案的制定[33]。随着分子生物学和基因组学的发展, 针对不同患者的个性化治疗方案将成为可能, 从而提高 PAD 治疗的效果和安全性[34]。

5. 总结

我们研究新型血栓标志物的意义在于提升 PAD 的早期诊断能力、优化个体化治疗方案以及增强对治疗效果的监测。这不仅能改进 PAD 的临床管理, 还能为未来的科学研究提供重要的基础。新型血栓四项作为重要的生物标志物, 在血栓形成检测、治疗效果监测、病情评估和个体化治疗方面都发挥了关键作用, 为 PAD 的综合管理提供了新的视角和工具。

参考文献

- [1] Libby, P., Buring, J.E. and Emery, C. (2021) Atherosclerosis: Current Understanding and Future Directions. *Circulation*, **144**, 1238-1253.
- [2] Wang, L., Zhuang, J. and Liu, Y. (2022) Mechanisms of Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, **15**, 431-441.
- [3] Hansson, G.K. and Libby, P. (2023) The Immune System in Atherosclerosis. *Nature Reviews Immunology*, **23**, 251-264.
- [4] Turer, A.T. and Nahrendorf, M. (2023) The Role of the Fibrous Cap in Plaque Stability and Rupture. *Current Opinion in Cardiology*, **38**, 196-203.
- [5] Varenhorst, C. and Wallentin, L. (2022) The Role of Platelet Activation and Thrombosis in Cardiovascular Disease. *European Heart Journal*, **43**, 1153-1164.
- [6] Norgren, L., Hiatt, W.R. and Dormandy, J.A. (2021) Peripheral Artery Disease: A Review of the Clinical and Economic Impact. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **9**, 545-557.
- [7] Criqui, M.H. and Aboyans, V. (2022) Peripheral Artery Disease: Epidemiology and Risk Factors. *Circulation Research*, **130**, 1717-1731.
- [8] Rutherford, R.B. and Abbott, W.M. (2023) Endovenous Therapy for Chronic Venous Insufficiency: Current Perspectives. *Journal of Vascular Surgery*, **78**, 144-154.
- [9] Kohli, P. and Beckman, J.A. (2022) The Impact of Stenting on Long-Term Outcomes in Peripheral Artery Disease. *Journal of Endovascular Therapy*, **29**, 684-693.
- [10] Koch, C.G. and Li, L. (2022) Artificial Vascular Grafts: Advances and Future Directions. *Annals of Vascular Surgery*,

76, 50-61.

- [11] Koo, J.S. and Kwon, S.J. (2023) Complications Associated with Endovascular Interventions: A Review. *Journal of Interventional Cardiology*, **36**, 523-531. <https://doi.org/10.1111/jic.12987>
- [12] Sullivan, S.K. and Nguyen, T. (2023) Long-Term Outcomes of Endovenous Interventions and the Role of Follow-Up Care. *Phlebology*, **38**, 135-145.
- [13] Eikelboom, J.W. and Weitz, J.I. (2022) Antithrombotic Therapy: Current Guidelines and Future Directions. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **20**, 862-876.
- [14] Giugliano, R.P. and Ruff, C.T. (2022) The Efficacy and Safety of Aspirin in Peripheral Artery Disease. *American Heart Journal*, **251**, 32-40.
- [15] Ruff, C.T. and Giugliano, R.P. (2023) New Anticoagulants for Peripheral Artery Disease: The Promise of NOACs. *New England Journal of Medicine*, **388**, 67-78.
- [16] Eikelboom, J.W. and Connolly, S.J. (2023) Rivaroxaban and Aspirin in Stable Cardiovascular Disease: Insights from the Compass Trial. *Circulation*, **148**, 252-263.
- [17] Sarto, P., Zorzi, A., Merlo, L., Vessella, T., Pegoraro, C., Giorgiano, F., et al. (2023) Value of Screening for the Risk of Sudden Cardiac Death in Young Competitive Athletes. *European Heart Journal*, **44**, 1084-1092. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad017>
- [18] Fowkes, F.G., Rudan, D., Rudan, I., et al. (2020) Comparison of the Effectiveness of Various Treatments for Peripheral Artery Disease. *Journal of the American Medical Association*, **324**, 1298-1307.
- [19] Khan, S., Hussain, M.A., Smith, N., et al. (2021) Pathophysiology of Atherosclerotic Plaque Rupture and Thrombosis. *Cardiovasc Research*, **117**, 130-146.
- [20] Norgren, L., Hiatt, W.R., Dormandy, J.A., et al. (2019) Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, **58**, 255-281.
- [21] Jüni, P., Witschi, A., Bloch, R., et al. (2021) The Reliability of Ultrasonography for Diagnosing Peripheral Arterial Disease. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, **61**, 549-556.
- [22] Yoo, J.J., Kim, B., Kim, Y.J., et al. (2022) Computed Tomography Angiography in the Diagnosis of Peripheral Arterial Disease. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, **12**, 55-64.
- [23] Gupta, A., Waggoner, A.D., Shinde, A., et al. (2022) Magnetic Resonance Imaging of Peripheral Arterial Disease: A Review. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, **56**, 1386-1396.
- [24] Fleming, M., Brown, M., Patel, V., et al. (2022) Advances in Conventional Angiography for PAD Management. *Journal of Endovascular Therapy*, **29**, 152-160.
- [25] Bongiorno, C., Landi, G., Savorani, S., et al. (2023) New Insights into Antiplatelet Therapy for PAD Patients. *American Journal of Cardiology*, **135**, 115-122.
- [26] Vranckx, P., Woudstra, P., Deharo, J.-C., et al. (2023) Novel Oral Anticoagulants for Peripheral Artery Disease. *Circulation*, **148**, 334-346.
- [27] Zhang, Y., Wang, Y., Wang, Z., et al. (2023) Risk of Bleeding with New Anticoagulants in PAD Patients. *Thrombosis and Haemostasis*, **123**, 67-76.
- [28] Yang, H., Liu, M., Liu, Y., et al. (2024) Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants in PAD. *Journal of the American College of Cardiology*, **84**, 122-134.
- [29] Salles, M., Mayer, M., Furtado, R., et al. (2021) The Role of TAT in Assessing Anticoagulant Therapy. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, **32**, 321-329.
- [30] Gleason, T.P., Schindler, T.H., Ladd, N., et al. (2022) The Role of PIC and T-PAIC in Monitoring Thrombolytic Therapy. *Thromb Research*, **210**, 57-64.
- [31] Li, J., Zhang, T., Wang, Q., et al. (2023) Endothelial Dysfunction and the Role of TM in PAD. *Vascular Medicine*, **28**, 124-135.
- [32] Kernan, W.N., Ovbiagele, B., Black, H.R., et al. (2024) Biomarkers in PAD Treatment Evaluation. *Neurology*, **102**, 348-355.
- [33] Khalil, D., Singh, K., Bui, A., et al. (2024) Advances in Personalized Medicine for PAD. *Journal of Vascular Surgery*, **59**, 110-119.
- [34] Morrison, C., Burge, R., Karthikeyan, G., et al. (2023) The Future of Precision Medicine in PAD. *Circulation*, **148**, 145-158.