

老年急性冠状动脉综合征患者血浆膜联蛋白 V 的检测及相关性研究

陈铁汉, 孟云霞, 王全懂, 李晓春, 史璐行

(徐州医科大学附属连云港市第一人民医院老年医学科, 江苏省连云港市 222002)

[关键词] 急性冠状动脉综合征; 膜联蛋白 V; 纤维蛋白原; D-二聚体; 血小板聚集率

[摘要] **目的** 通过检测老年急性冠状动脉综合征(ACS)患者膜联蛋白 V(Annexin V)的表达率,来探讨其与心血管疾病危险因素、纤维蛋白原、D-二聚体及血小板聚集率(PAR)的相关性。**方法** 选取 2014 年 12 月至 2016 年 5 月在我院行冠状动脉造影者 156 例,其中 ACS 88 例,稳定型心绞痛(SAP)36 例和冠状动脉造影正常(对照组)32 例。采用流式细胞仪检测 Annexin V 表达率和血小板聚集率,同时采用免疫荧光法测定纤维蛋白原、D-二聚体,并详细记录患者的年龄、吸烟史、高血压、糖尿病病史等。比较不同组间 Annexin V 表达率,分析其与心血管疾病危险因素、纤维蛋白原、D-二聚体及 PAR 的相关性。**结果** ACS 组 Annexin V 表达率与 SAP 组、对照组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),而 SAP 组与对照组比较差异无统计学意义($P = 0.487$);当 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.876 时, cut-off 值为 29.36%,诊断 ACS 的敏感性 & 特异性分别为 80.1%、79.9%。ACS 患者 Annexin V 表达率与血浆纤维蛋白原($r = 0.468, P = 0.047$)、D-二聚体($r = 0.451, P = 0.040$)、PAR($r = 0.531, P = 0.010$)、吸烟($r = 0.510, P = 0.009$)、高血压($r = 0.506, P = 0.012$)、糖尿病($r = 0.493, P = 0.026$)呈正相关。**结论** 老年 ACS 患者血浆 Annexin V 表达率与糖尿病、高血压、吸烟、纤维蛋白原、D-二聚体、PAR 呈正相关,对预测 ACS 的发生及临床风险有一定的参考价值。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Detection of plasma Annexin V and correlation research in elderly patients with acute coronary syndrome

CHEN Tie-Han, MENG Yun-Xia, WANG Quan-Dong, LI Xiao-Chun, SHI Lu-Xing

(Department of Geriatrics, the First People's Hospital of Lianyungang Affiliated to Xuzhou Medicine University, Lianyungang, Jiangsu 222002, China)

[KEY WORDS] Acute coronary syndrome; Annexin V; Fibrinogen; D-dimer; Platelet aggregation rate

[ABSTRACT] **Aim** To detect the plasma Annexin V expression rate in elderly patients with acute coronary syndrome (ACS), and explore the correlation between Annexin V expression rate and cardiovascular risk factors, fibrinogen (FIB), D-dimer, platelet aggregation rate (PAR). **Methods** 156 patients who were successfully examined by coronary angiography were recruited in our hospital from December 2014 to May 2016. These patients were divided into ACS group ($n = 88$), stable angina pectoris (SAP) group ($n = 36$) and control group ($n = 32$). The Annexin V expression rate and PAR were detected by flow cytometry instrument, the levels of FIB and D-dimer were detected by immunofluorescence method determination. Detailed information were recorded in age, history of smoking, diabetes, hypertension and so on. Different groups were compared to analyse the correlation between the Annexin V expression rate and cardiovascular risk factors, FIB, D-dimer, PAR. **Results** The differences of Annexin V expression rate in ACS group were statistically significant compared with SAP group and control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), but there was no statistically significant difference between SAP group and control group ($P = 0.487$). When the area under the ROC curve (AUC) was 0.876, the cut-off point was 29.36%, the sensitivity and specificity of diagnosis of ACS were 80.1% and 79.9%. The Annexin V expression rate in ACS group had a positive correlation with plasma FIB ($r = 0.468, P = 0.047$), D-dimer ($r = 0.451, P = 0.040$), PAR ($r = 0.531, P = 0.010$), smoking ($r = 0.510, P = 0.009$), hypertension ($r = 0.506, P = 0.012$) and diabetes

[收稿日期] 2016-08-31

[修回日期] 2016-11-15

[作者简介] 陈铁汉,医学博士,研究方向为冠心病介入治疗,E-mail 为 839958566@qq.com。

($r = 0.493$, $P = 0.026$). **Conclusion** The plasma Annexin V expression rate in elderly patients with ACS were positively correlated with diabetes, hypertension, smoking, FIB, D-dimer and PAR, which may be helpful to predict the occurrence and clinical risk of ACS.

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)病理生理学基础是以冠状动脉内不稳定性斑块出现破裂或糜烂从而诱发急性血栓形成,引起血管急性完全或不完全闭塞的过程^[1]。ACS的发生与冠状动脉内斑块的不稳定性及继发性血栓的形成有着密切的关系,但目前临床上检测心血管疾病不稳定性斑块及血栓形成的方法有经食管超声心动图(trans-esophageal echocardiography, TEE)、血管内超声(intravascular ultrasound, IVUS)、血管造影术(digital subtraction angiography, DSA)等,但这些检查往往是在血栓形成之后才能发现。血液方面的检查有血小板聚集率(platelet aggregation rate, PAR)、高敏C反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、凝血酶、纤维蛋白原、D-二聚体等,但由于缺乏特异性且在血栓形成过程中变异性较大致使敏感性不高,不能准确地判断人体不稳定性斑块及血栓情况。因此临床上迫切寻求一种新的标记物,能够早期识别心血管系统急性并发症的发生,其中膜联蛋白V(Annexin V)成为了该领域研究的热点^[2]。

Annexin V是钙离子依赖的磷脂结合蛋白Annexin家族成员之一,当血管内不稳定性斑块破裂会刺激血小板,使其细胞膜表面的磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS)从细胞膜内侧翻转到细胞膜外侧,导致Annexin V与磷脂之间的亲和力下降,从而促进血栓形成^[3]。尽管目前Annexin V在血栓学研究中日益受到重视,但是其与心血管疾病的临床研究尚不够深入,本研究旨在检测老年ACS患者Annexin V表达率,并探讨其与心血管疾病危险因素、纤维蛋白原、D-二聚体及PAR的相关性,以评估Annexin V对ACS发生及风险程度的预测价值。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选取2014年12月至2016年5月在我院行冠状动脉造影检查的老年患者156例,男87例,女69例,年龄60~78岁,平均 69.87 ± 7.80 岁。32例患者冠状动脉造影检查正常;124例经冠状动脉造影检查确诊为冠心病,其中ACS患者88例,稳定型心绞痛(stable angina pectoris, SAP)患者36。排除标准:①合并心房颤动、心脏瓣膜病、慢性阻塞性肺疾病、

白血病、多发性骨髓瘤、感染性疾病、自身免疫性疾病、周围血管病、恶性肿瘤等影响Annexin V表达水平者;②活动性肝病患者(血清转氨酶持续升高或超过正常值的3倍)、严重的肾功能损伤者(肌酐清除率 <30 mL/min);③近1个月内有新发脑血管疾病(如脑血栓形成、脑出血等)者;④近期有创伤、骨折或接受外科手术患者;⑤近期有接受过肝素治疗或长期口服华法林及避孕药者;⑥不同意参加试验者或未签署知情同意书者。

1.2 一般情况收集

所有患者入院时收集的指标包括年龄、性别、吸烟史、糖尿病病史、高血压病史、既往史、用药史等相关疾病史,并测定总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、肌酐(creatinine, Cr)、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、糖化血红蛋白(haemoglobin A1c, HbA1c)、体质指数(body mass index, BMI)、hs-CRP、纤维蛋白原、D-二聚体、PAR等生物化学指标。

1.3 冠状动脉造影检查

依据2012年中华医学会心血管病学分会发布的《中国经皮冠状动脉介入治疗指南》^[4],所有入组患者取右侧桡动脉或股动脉为手术入路,以seldinger法穿刺桡动脉或股动脉血管,穿刺成功后置入动脉鞘管并注入肝素3000单位进行抗凝,分别对左、右冠状动脉行造影术。手术操作在西门子血管造影机下进行,支架均采用雷帕霉素药物洗脱支架,手术操作均由两位介入治疗经验丰富的高年资医师完成。

1.4 实验相关指标测定

各组患者于入院时即从肘正中静脉抽取静脉血5 mL,加入枸橼酸钠溶液抗凝,在4℃离心机下以800 r/min离心10 min,取富含血小板血浆10 μ L置于-80℃冰箱中保存。同期采用流式细胞仪(美国Beckman Coulter公司,试剂分别选用Annexin V-异硫氰酸荧光素和多聚甲醛)测定Annexin V表达率和PAR,采用免疫荧光法测定纤维蛋白原和D-二聚体水平。

1.5 统计学分析

符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正

态分布多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD-t 检验;偏态分布数据以中位数表示,偏态分布资料多组间比较用 Kruskal Wallis 检验,两组间比较用 Mann-Whitney 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验,分析指标间的相关性采用直线相关分析(符合双变量正态分布采用 Pearson 相关分析,不符合采用 Spearman 秩相关分析),以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

表 1. 三组患者临床资料比较

Table 1. Comparison of clinical data in the three groups

项目	ACS 组 ($n=88$)	SAP 组 ($n=36$)	对照组 ($n=32$)
年龄(岁)	70.78±8.05	69.13±7.84	68.20±7.70
男/女(例)	48/40	21/15	18/14
吸烟史[例(%)]	61(69.32) ^{ab}	17(47.22)	12(37.50)
糖尿病[例(%)]	24(27.27) ^a	8(22.22) ^a	2(6.25)
高血压[例(%)]	58(65.91) ^a	20(55.56) ^a	10(31.25)
BMI(kg/m ²)	25.34±1.96	24.84±2.00	24.20±2.10

a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.05$, 与 SAP 组比较。

2.2 生物化学指标比较

ACS 组 hs-CRP、LDLC、纤维蛋白原、D-二聚体、PAR 水平高于对照组 ($P < 0.05$), ACS 组 D-二聚体、hs-CRP、PAR 水平高于 SAP 组 ($P < 0.05$), 而 SAP 组各指标与对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2 结果

2.1 临床基本资料比较

ACS 组与 SAP 组、对照组在年龄、性别、BMI 方面均无统计学差异 ($P > 0.05$); ACS 组吸烟史、糖尿病和高血压比例高于对照组 ($P < 0.05$); SAP 组糖尿病、高血压比例高于对照组 ($P < 0.05$); ACS 组吸烟比例高于 SAP 组 ($P < 0.05$ 表 1)。

ACS 组 Annexin V 表达率与 SAP 组、对照组比较差异均有统计学意义 ($F = 10.534$, P 值分别为 0.024、0.000), 而 SAP 组 Annexin V 表达率与对照组比较差异无统计学意义 ($F = 10.534$, $P = 0.487$; 表 2 和图 1)。

表 2. 三组患者生物化学指标比较

Table 2. Comparison of biochemical indicator in the three groups

项目	ACS 组 ($n=88$)	SAP 组 ($n=36$)	对照组 ($n=32$)
TC (mmol/L)	4.19±1.17	4.13±1.08	4.04±1.11
TG (mmol/L)	2.15±0.48	2.08±0.72	1.95±0.53
LDLC (mmol/L)	2.82±0.65 ^a	2.59±0.77	2.48±0.61
HDLC (mmol/L)	1.09±0.21	1.11±0.23	1.18±0.19
Cr (μ mol/L)	69.94±9.75	66.55±10.21	65.77±9.88
FPG (mmol/L)	5.94±1.47	5.87±1.58	5.71±1.60
HbA1c (%)	6.21±1.31	6.08±1.27	5.76±0.63
hs-CRP (mg/L)	7.4(5.2, 10.1) ^{ab}	1.6(0.7, 2.8)	0.8(0.3, 1.1)
纤维蛋白原 (g/L)	5.55±1.35 ^a	4.07±1.02	3.86±0.72
D-二聚体 (μ g/L)	871(299, 1400) ^{ab}	451(187, 763)	329(126, 537)
PAR (%)	65.31±13.26 ^{ab}	47.11±10.29	42.06±10.53
Annexin V (%)	32.10±19.73 ^{ab}	6.36±3.51	2.54±0.82

a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.05$, 与 SAP 组比较。

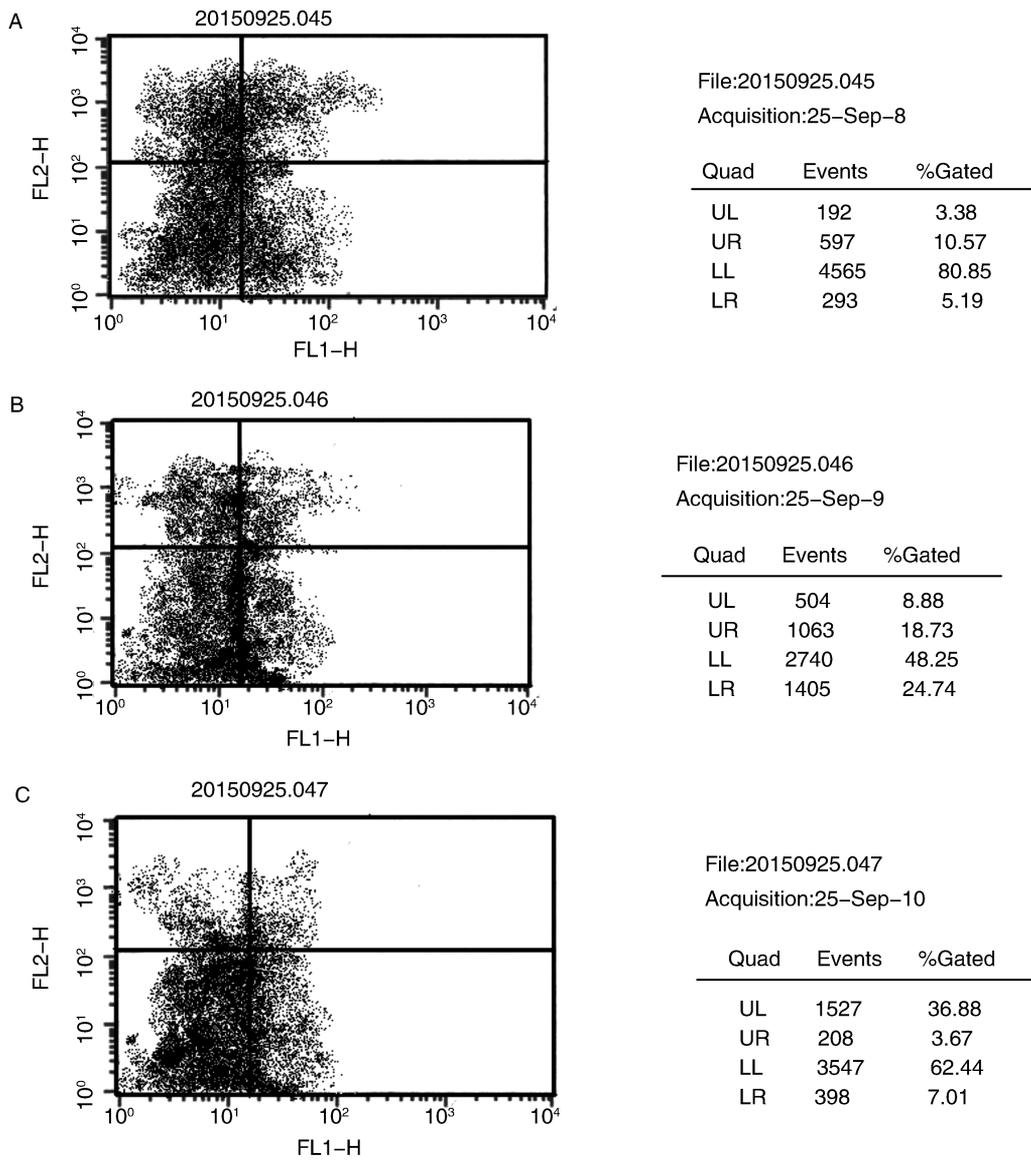


图 1. 流式细胞仪检测 Annexin V 表达 A 为 ACS 组, B 为 SAP 组, C 为对照组。

Figure 1. Flow cytometry was used to detect the expression of Annexin V

2.3 ACS 患者血浆 Annexin V 表达水平的 ROC 曲线分析

根据 ACS 患者 Annexin V 表达水平进行分析, 确定好测定值的上下限、组距以及截断点 (cut-off point), 并以敏感性为纵坐标代表真阳性率, 以特异性为横坐标代表假阳性率, 绘制 ROC 曲线, 结果显示, 当 ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.876 时, cut-off 值为 29.36%, 诊断 ACS 的特异性为 79.9%, 敏感性为 80.1%, 说明 Annexin V 预测 ACS 的发生及风险有一定的临床价值 (图 2)。

2.4 Annexin V 表达率与心血管疾病危险因素的相关性

血浆 Annexin V 表达率与年龄、性别、MBI、TC、TG、hs-CRP、HDLc、LDLc、Cr、FPG、HbA1c 指标均无明显相关性, 而与血浆纤维蛋白原、D-二聚体、

PAR、吸烟史、高血压、糖尿病呈正相关 (表 3)。

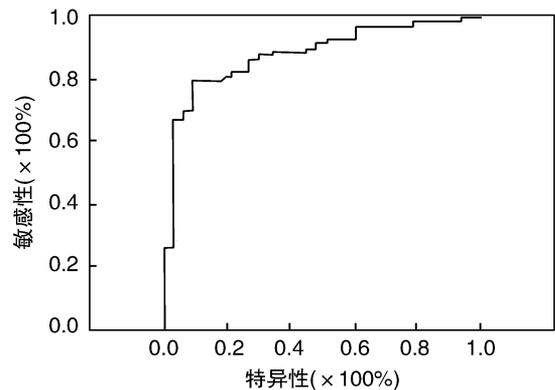


图 2. ROC 曲线图

Figure 2. ROC curve

表 3. ACS 患者 Annexin V 表达率与心血管疾病危险因素的相关性

Table 3. The correlation between the expression rate of Annexin V and risk factors of cardiovascular disease in ACS patients

项 目	<i>r</i>	<i>P</i> 值
年龄(岁)	0.167	0.149
男性		0.660
高血压	0.506	0.012
糖尿病	0.493	0.026
吸烟史	0.510	0.009
MBI(kg/m ²)		0.667
TC(mmol/L)		0.445
TG(mmol/L)		0.683
LDLC(mmol/L)	0.151	0.198
HDLC(mmol/L)	-0.057	0.536
Cr(μmol/L)		0.997
FPG(mmol/L)		0.245
HbA1c		0.760
hs-CRP(mg/L)	0.226	0.367
PAR	0.531	0.010
纤维蛋白原(g/L)	0.468	0.047
D-二聚体(μg/L)	0.451	0.040

3 讨 论

近几年在对 ACS 研究愈加深入的同时,心血管疾病标记物方面的研究也有了长足的进步,能够在一定程度上反映 ACS 疾病过程的各个阶段,但临床上仍存在局限性。目前临床上无论是血管内超声、冠状动脉造影等有创影像学检查,还是 CT、MRI、凝血指标等无创检查,都存在特异性和敏感性差的缺点,不能在早期检测到不稳定性斑块及血栓的形成。为了早期能更敏感地预测心血管危险事件的发生,Annexin V 成为了近年来发现的较热门的且较有前景的血栓标记物。

Annexin V 是钙离子依赖性磷脂结合蛋白超家族中的一员,其与 PS 有高度的亲和力。正常人血浆中 Annexin V 含量为 0~6 μg/L,主要分布于细胞内。当血管内不稳定斑块破裂引起血小板活化时,细胞内的 PS 会暴露至细胞外侧面,此时带阴离子的磷脂与 Annexin V 结合,抑制磷脂依赖性凝血酶原酶复合物形成,从而阻断磷脂抗体 Annexin V 的识别,导致 Annexin V 与磷脂之间的亲和力下降,加速凝血过程及血栓形成^[5]。近年来研究表明,Annexin V 的生物活性与细胞分化及凋亡、炎症反应及血栓形成等过程密切相关^[6-8]。Dumont 等^[9]应用荧光标记小鼠 Annexin V,

30 min 后结扎冠状动脉造成心肌缺血,30 min 后解除结扎,使心肌细胞缺血再灌注。通过流式细胞仪检测到 Annexin V 与心肌梗死小鼠心肌细胞凋亡外翻的 PS 发生结合,从而证实 Annexin V 与参与了心肌梗死过程。至于 ACS 如何引起 Annexin V 的升高,与 ACS 复杂的发病机制相关,其中最主要的病理生理学可能是不稳定性斑块的破裂导致局部血流动力学改变,产生高切变可激活血小板,引起继发性血栓形成。Mallat 等^[10]收集了 42 例冠心病患者,其中 SAP 患者 13 例,ACS 患者 29 例,非冠心病患者 15 例为对照组,利用 Annexin V 与微粒表面 PS 结合的特性来分析各组患者血浆中 Annexin V 的表达水平,结果发现 ACS 患者 Annexin V 表达水平明显高于 SAP 组及非冠心病组,这表明体内 Annexin V 表达率升高对 ACS 的发生有一定的预测价值。本研究发现 ACS 患者血浆 Annexin V 表达率明显高于 SAP 组和对照组,但 SAP 组与对照组之间并无统计学差异,这可能与 ACS 和 SAP 急性发作时病理生理学不同有关。相比 ACS 而言,SAP 病理基础是冠状动脉粥样硬化斑块相对稳定,血流动力学较为稳定,无继发性血栓形成,因而 SAP 组患者体内 Annexin V 表达水平远低于 ACS 组。

有学者通过对 217 例急性心肌梗死患者血浆 Annexin V 表达水平进行研究,结果发现,Annexin V 表达水平与 D-二聚体、纤维蛋白原、血糖、血脂等无明显相关性,而与年龄、吸烟史、糖尿病、高血压、Cr 水平呈弱相关性^[11],这与本试验结果不完全一致。本研究结果发现,老年 ACS 患者血浆 Annexin V 表达水平与年龄、性别、MBI、TC、TG、HDLC、LDLC、Cr、hs-CRP、FPG、HbA1c 指标均无明显相关性,而与纤维蛋白原、D-二聚体、PAR、吸烟史、高血压、糖尿病呈正相关。众所周知,高龄、肥胖、血脂异常、男性、高血压、糖尿病等危险因素被公认为是心血管疾病的独立因素。本研究可能存在选取样本量偏少、年龄差较小、本地居民饮食结构等因素,致使研究结果与上述研究结果不一致。但都证实了老年 ACS 患者血浆 Annexin V 表达水平与高血压、糖尿病、吸烟史呈正相关。

ACS 不仅与传统的冠状动脉危险因素有关,而且还和新近提出的影响斑块及血栓形成的危险因素(PAR、纤维蛋白原、D-二聚体等)密切相关。其中血液凝血、抗凝、纤溶功能紊乱以及血小板聚集是血栓形成的关键因素。血浆纤维蛋白原是肝脏细胞合成和分泌的血浆糖蛋白,与血小板膜糖蛋白 GPIIb/IIIa 结合激活血小板,促进血小板之间聚集,同时能够吸附在红细胞表面,增加红细胞之间的聚集,导致血液黏滞度增高,

加速血栓形成^[12-13];有研究证实,纤维蛋白原与 ACS 发生及危险程度密切相关^[14],对 ACS 早期危险分层及预后评估具有参考依据。血浆 D-二聚体作为纤维蛋白降解产物,在临床上反映血栓形成的敏感指标,随着近几年检测技术水平的提高,D-二聚体在动脉血栓性疾病中应用价值逐步引起重视^[15-16]。Barakett 等^[17]通过临床试验表明,血浆 D-二聚体水平增高与心肌细胞受损程度呈正相关。当机体在病理状态下(血管壁受损、血小板激活、凝血机制亢进等),会使循环系统中血液流经冠状动脉时形成栓子,堵塞部分或全部血管腔导致 ACS,引起 D-二聚体含量升高。因此,本研究发现老年 ACS 患者血浆 Annexin V 表达率与纤维蛋白原、D-二聚体水平呈正相关,在一定程度上提示 Annexin V 参与了血液的凝血/纤溶过程,是对体内不稳定性斑块破裂引起继发性血栓形成过程的反应。至于血小板聚集程度与心血管疾病的相关性,多项临床试验已证实血小板聚集贯穿于整个 ACS 过程中^[18-20]。说明当血小板受到一定刺激后,Annexin V 与磷脂之间的亲和力下降,促进了血栓形成。也印证了老年 ACS 患者血浆 Annexin V 表达率与血小板聚集率呈正相关。

综上所述,通过检测老年 ACS 患者血浆 Annexin V 表达率,对 ACS 的发生及风险层次有一定的临床参考价值。但老年 ACS 患者在住院期间会给予不同治疗方案(药物保守治疗、介入治疗等),因而本研究未在治疗后进行相关生物化学指标检测,对于 Annexin V 表达水平变化趋势没有直观的反映。另外,由于本研究的样本量较少,结果尚需要更大规模的临床研究及循证医学证据去进一步验证,为 Annexin V 判断老年 ACS 患者发生及风险层次提供更多的依据。

[参考文献]

- [1] 胡乐章. 冠状动脉栓塞[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2014, 34(2): 216-221.
- [2] 赵冬梅, 毕亚艳, 黄永麟. 乳粘素及膜连蛋白 V 与心血管疾病血栓形成的关系[J]. 心血管病学进展, 2012, 23(1): 48-51.
- [3] Nomura S. Function and clinical significance of platelet-derived microparticles[J]. *Int J Hematol*, 2001, 74(4): 47-55.
- [4] 中华医学会心血管病分会介入心脏病学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中华经皮冠状动脉介入治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2012, 40(4): 271-277.
- [5] Rouzet F, Dominguez Hernandez M, Hervatin F, et al. Technetium 99m-labeled annexin V scintigraphy of platelet activation in vegetations of experimental endocarditis[J]. *Circulation*, 2008, 117(6): 781-789.
- [6] Straface E, Gambardella L, Metere A, et al. Oxidative stress and defective platelet apoptosis in naive patients with Kawasaki disease[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 392(3): 426-430.
- [7] Blankenberg FG. Imaging the molecular signatures of apoptosis and injury with radiolabeled annexin V[J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2009, 6: 469-476.
- [8] Xin H, Wang HL. Expression changes and clinical significance of annexin V in maternal blood and placenta in patients with preeclampsia[J]. *Zhong Hua Fu Chan Ke Za Zhi*, 2011, 46(2): 88-93.
- [9] Dumont EA, Reutelingsperper CP, Smits JF, et al. Real-time imaging of apoptotic cell-membrance changes at the single-cell level in the beating murine heart[J]. *Nat Med*, 2001, 7(12): 1352-355.
- [10] Mallat Z, Benamer H, Johnson B, et al. Elevated levels of shed membrane microparticles with procoagulant potential in the peripheral circulating blood of patients with acute coronary syndrome[J]. *Circulation*, 2000, 101(8): 841-843.
- [11] Dasgupta SK. Lactadherin binding and phosphatidylserine expression on cell surface comparison with Annexin V in acute coronary syndrome[J]. *Transl Res*, 2006, 148(1): 19-25.
- [12] 贾雪芹, 董明明, 秦静, 等. 冠心病急性期凝血与纤溶参数变化及其药物干预效果评价[J]. 中华危重急救医学, 2012, 24(6): 225-228.
- [13] 耿睫, 陈树涛, 王林, 等. 老年冠心病患者脂蛋白与纤维蛋白原的相关性分析[J]. 中华医学杂志, 2013, 93(6): 436-439.
- [14] 马冰宁, 徐戈. 纤维蛋白原与急性冠状动脉综合征及其危险程度的相关性分析[J]. 实用医学, 2015, 31(14): 2283-286.
- [15] 安东梅, 宗刚军, 曹丽, 等. 急性冠状动脉综合征患者 FDP 及 D-二聚体与短期预后的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24(8): 829-832.
- [16] 元淑巧, 杨银芳. 血浆 D-二聚体及纤维蛋白产物检测及临床意义[J]. 解放军医报, 2014, 35(9): 896-898.
- [17] Barakett N, Ouaddour A, Lahidherb D, et al. Role of fibrin D-dimer in acute coronary syndrome. Prospective study of 22 cases[J]. *Tunis Med*, 2004, 82(suppl 1): 132-135.
- [18] Hohnloser SH, Shestakovska O, Eikelboom J, et al. The effects of apixaban on hospitalizations in patients with different types of atrial fibrillation: insights from the AVERROES trial[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(35): 2752-754.
- [19] 但刚, 江忠勇, 刘媛, 等. 急性冠状动脉综合征患者血小板活化及聚集的相关性研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2015, 22(3): 183-187.
- [20] 贝俊杰, 孟璟, 胡厚源. 血小板微粒与心血管疾病[J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(9): 849-854.

(此文编辑 文玉珊)