

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2025.09.010

✦ 临床医学研究 ✦

动态监测抗凝蛋白活性变化与下肢深静脉血栓抗凝疗效的纵向关联分析

梁柳如, 温庆辉, 黄瑞莹, 张志斌, 黎志勤, 凌东波

(南方医科大学第十附属医院·东莞市人民医院检验科, 广东 东莞 523000)

【摘要】目的: 探讨抗凝蛋白(AT、PC、PS)活性动态变化与下肢深静脉血栓(DVT)患者抗凝疗效的纵向关联。**方法:** 纳入220例DVT患者为研究对象, 均给予标准低分子肝素联合华法林治疗, 分别在治疗前(T_0)、治疗1周(T_1)、1个月(T_2)、3个月(T_3)动态监测AT、PC、PS活性及血栓体积、静脉阻塞率、侧支循环、静脉壁厚度、血流速度, 采用线性混合模型(LMM)和COX回归分析其相关性。**结果:** 统计220例DVT患者治疗3个月的临床疗效, 并将其分为无效组(31例)、有效组(189例)。有效组患者年龄、治疗延迟时间、遗传性易栓症家族史占比、合并症数 ≥ 2 种占比均低于无效组($P < 0.05$); 有效组AT、PC、PS活性在 $T_1 \sim T_3$ 均持续上升, T_3 达峰值($P < 0.05$), 而无效组各时间点活性均无统计学变化($P > 0.05$); T_1 时, 两组患者影像学指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 有效组在 $T_1 \sim T_3$ 期间血栓体积、静脉阻塞率及静脉壁厚度持续下降($P < 0.001$), 侧支循环分级与血流速度同步提升($P < 0.001$); 无效组在 $T_1 \sim T_3$ 期间影像学指标均无统计学差异($P > 0.05$)。经LMM模型结果显示, AT、PC、PS与DVT抗凝疗效的混合暴露与AT、PC、PS均呈正相关关系($P < 0.05$); COX回归分析显示, AT活性 $\leq 70\%$ 、PC活性 $\leq 65\%$ 及PS活性 $\leq 55\%$ 均是DVT患者抗凝疗效不良的独立危险因素($P < 0.05$)。**结论:** 动态监测AT、PC、PS活性可早期预测抗凝疗效, 活性恢复不足与血栓消退延迟相关, 为个体化治疗提供重要依据。

【关键词】 下肢深静脉血栓; 抗凝蛋白活性; 抗凝疗效; 纵向关联; 动态监测

【中图分类号】 R54 **【文献标志码】** A

Longitudinal analysis of the dynamic monitoring of changes in anticoagulant protein activity and its association with the efficacy of anticoagulation therapy for lower extremity deep vein thrombosis

LIANG Liu-ru, WEN Qing-hui, HUANG Rui-ying, ZHANG Zhi-bin, LI Zhi-qin, LING Dong-bo

(Department of Laboratory Medicine, the Tenth Affiliated Hospital of Southern Medical University, Dongguan People's Hospital, Dongguan 523000, Guangdong, China)

【Abstract】Objective: To examine longitudinal associations between dynamic changes in anticoagulant protein (AT, PC, PS) activity and anticoagulation efficacy in lower extremity deep vein thrombosis (DVT) patients. **Methods:** 220 DVT patients received standard LMWH-warfarin therapy. Serial measurements of AT, PC, PS activity and imaging parameters (thrombus volume, venous obstruction rate, collateral circulation, venous wall thickness, blood flow velocity) were taken at baseline (T_0), 1 week (T_1), 1 month (T_2), and 3 months (T_3). Associations were analyzed using linear mixed models (LMM) and Cox regression. **Results:** Patients were stratified by 3-month efficacy: ineffective ($n = 31$) and effective ($n = 189$) groups. The effective group had lower age, treatment delay, hereditary thrombophilia family history, and ≥ 2 comorbidities ($P < 0.05$). In the effective group, the activities of AT, PC, PS demonstrated continuous increases from T_1 to T_3 , reaching peak levels at T_3 ($P < 0.05$), whereas no significant changes in activity were observed at any time point in the ineffective group ($P > 0.05$). At the T_1 assessment, no statistically significant differences were found in imaging indices between the two groups ($P > 0.05$). During the T_1 to T_3 period, the effective group showed continuous declines in thrombus volume, venous obstruction rate, and venous wall thickness ($P < 0.001$), accompanied by parallel improvements in collateral circulation grading and blood flow velocity ($P < 0.001$). In contrast, the ineffective group exhibited no significant changes in imaging indices during T_1 to T_3 ($P > 0.05$). LMM revealed significant positive associations between combined AT, PC, PS exposure and efficacy ($P < 0.05$). Cox regression identified AT $\leq 70\%$, PC $\leq 65\%$, and PS $\leq 55\%$ as independent predictors of poor efficacy ($P < 0.05$). **Conclusion:** Dynamic AT, PC, PS monitoring predicts anticoagulation efficacy early. Insufficient activity recovery correlates with delayed thrombus regres-

基金项目: 广东省钟南山医学基金会(ZNSXS-20250059)

作者简介: 梁柳如(1988-), 女, 主管技师。E-mail: 13580794933@163.com

sion, guiding individualized therapy.

【Key words】 Deep vein thrombosis; Anticoagulant proteins; Anticoagulation efficacy; Longitudinal analysis; Therapeutic monitoring

下肢深静脉血栓 (deep vein thrombosis, DVT) 形成的发病机制涉及血管内皮损伤、血流淤滞及血液高凝状态三重因素, 据报道^[1-2], 尽管低分子肝素联合维生素 K 拮抗剂的标准化抗凝方案降低了 DVT 患者急性期病死率, 仍有 5%~15% 患者仍面临血栓进展或复发风险, 且约 2%~4% 可能进展为致命性肺栓塞。目前临床疗效评估主要依赖影像学血栓体积测量等非特异性指标, 难以实时反映机体抗凝系统的动态代偿机制, 导致部分患者错失治疗调整窗口期^[3]。抗凝血酶 (AT)、蛋白 C (PC) 及蛋白 S (PS) 作为内源性抗凝系统的核心蛋白, 构成内源性抗凝系统的核心调控网络, 在维持凝血-抗凝平衡中发挥关键作用^[4-5]。既往研究^[6-7]已提出, AT 活性降低可能削弱肝素类药物的抗凝效应, 而 PC/PS 缺陷则与血栓再发风险升高相关。一项队列研究^[8]提示, AT 活性恢复速度与肝素抵抗现象密切相关, 但该研究未纳入长期随访数据。国内最新指南^[9]虽建议高危患者筛查抗凝蛋白, 却未明确动态监测的时间节点及临床干预阈值。故建立抗凝蛋白活性时序变化与血栓消退、复发事件的量化关联模型, 对实现精准抗凝治疗具有重要临床意义。本研究拟采用前瞻性纵向设计, 通过多时点监测 DVT 患者 AT、PC、PS 活性变化轨迹, 结合超声定量血栓体积分析, 以其为个体化抗凝策略调整提供新的生物标志物体系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2023 年 1 月至 2025 年 1 月东莞市人民医院收治的 220 例 DVT 抗患者作为研究对象。纳入标准: (1) 经下肢静脉超声确诊为急性 DVT (发病时间 ≤ 14 d), 血栓累及腘静脉及以上深静脉, 且首次发作; (2) 自愿接受标准抗凝治疗方案 (低分子肝素桥接华法林, INR 目标 2.0~3.0); (3) 依从性良好 (治疗期间 $\geq 80\%$ 的医嘱执行率); (4) 患者及家属对本研究内容完全了解, 自愿参与研究并签署知情同意书。排除标准: (1) 经基因检测确诊为先天性 AT、PC 或 PS 缺陷症者; (2) 近 5 年内确诊活动性恶性肿瘤, 且在接受治疗; (3) 合并严重肝肾等重要脏器功能不全者; (4) 近 3 个月内接受过重大手术或创伤; (5) 需长期使用非甾体抗炎药、抗血小板药物或其他影响凝血功能的药物。脱落标准: (1) 未完成 ≥ 2 次关键时间点的随访检测者; (2) 自行停用抗凝

药物超过 7 d; (3) 因出血等并发症需永久终止抗凝治疗; (4) 关键指标 (抗凝蛋白活性、超声血栓体积等) 数据缺失率 $> 30\%$ 。本研究获医院医学伦理委员会审批。

1.2 方法

所有患者入院后收集年龄、性别、治疗延迟时间、职业类型、Villalta 评分、静脉血栓史、遗传性易栓症家族史、合并症 (高血压、糖尿病、高血脂、冠心病) 数量等一般资料, 并安排其进行抗凝蛋白活性检测、影像特征检测等。

1.2.1 治疗方案 所有患者均接受标准低分子肝素联合华法林治疗。(1) 初始抗凝阶段, 根据体质量, 给予依诺肝素 1 mg/kg, 皮下注射, 1 次/12 h, 持续治疗至少 5 d, 且与华法林 (起始剂量根据年龄、体质量及合并用药调整, 为 2.5~5 mg/d, 目标范围 2.0~3.0) 重叠 ≥ 24 h; (2) 桥接与过渡 INR 连续 2 d 达标后停用依诺肝素, 若 INR 未达标但临床需停用依诺肝素 (如出血风险高), 则延长桥接至 INR ≥ 1.5 , 剂量调整标准 [INR < 1.5 : 增加华法林剂量 10%~20%, 必要时追加依诺肝素剂量 (按 0.5 mg/kg); INR 1.5~1.9: 维持当前剂量, 48 h 后复查; INR > 3.0 : 暂停华法林 1 d, 减少剂量 5%~10%, 并监测出血征象]。治疗期间密切监测患者病情变化。

1.2.2 抗凝蛋白活性检测 分别在治疗前 (T_0)、治疗 1 周 (T_1)、1 个月 (T_2)、3 个月 (T_3) 采集患者空腹静脉血, 置于 3.2% 枸橼酸钠抗凝管, 血液与抗凝剂比例 9:1, 分离血浆后立即检测, 将凝血酶试剂与缓冲液按比例混合, 37 °C 预温 5 min, 加入 5 μ L 血浆 + 250 μ L 凝血酶试剂, 37 °C 孵育 60 s; 随后加入 50 μ L 显色底物, 37 °C 反应 180 s, 加入 50 μ L 醋酸终止反应, 405 nm 波长下测定吸光度 (OD 值), 根据标准曲线计算 AT 活性。用 PC 激活剂激活血浆与缺乏 PC 的基质血浆按比例混合, 加入 APTT 试剂和 CaCl₂, 记录凝固时间 (s), 通过标准曲线换算 PC 活性; 待测血浆与缺乏 PS 的基质血浆混合后加入 APC 和 Ca²⁺, 加入 Xa 因子和显色底物 (如 S-2765), 测定 OD 值。

1.2.3 超声检测 于 T_0 ~ T_3 各时间点采用高频线阵探头 (5-12 MHz) 行下肢静脉超声检查。患者静息 15 min 后, 按标准体位 (仰卧位查股/腘静脉, 俯卧位查小腿肌间静脉) 实施系统扫描 (腹股沟至足跟逐段横纵切面)。检查全程包含: (1) 预设静脉模

式(血流标尺 <10 cm/s,壁滤波 $50\sim 100$ Hz);(2) 加压评估静脉可压瘪性;(3) 乏氏动作观察静脉塌陷;(4) 记录血栓特征及血流信号。

1.3 分组

根据《中国深静脉血栓形成诊治指南》^[10] 推荐的疗效评估体系,结合影像学与临床指标, T_3 时,将血栓体积较 T_0 缩小 $\geq 50\%$ 、静脉管腔阻塞率下降 $\geq 30\%$ 、临床症状完全缓解的患者,但无血栓复发或肺栓塞事件,归为有效组($n=189$);另将血栓体积较基线扩大 $\geq 20\%$ 、新发静脉节段受累、治疗期间或停药后 90 d 内出现影像学证实的血栓复发者,归为无效组($n=31$)。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 26.0 统计学软件进行数据处理与分析。连续变量中符合正态分布的计量资料以($\bar{x}\pm s$)描述,组间比较采用独立样本 t 检验,不同时间点比较采用重复测量方差分析,进一步两两比较行 LSD- t 检验,不符合正态分布的计量资料用 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较用秩和检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 描述,组间比较用独立样本 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

有效组患者年龄、治疗延迟时间、遗传性易栓症家族史占比、合并症数 ≥ 2 种占比均低于无效组($P<0.05$);两组患者性别、职业类型、Villalta 评分、静脉血栓史比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 $[n(\%), \bar{x}\pm s]$

组别	无效组($n=31$)	有效组($n=189$)	χ^2/t 值	P 值
年龄(岁)	60.13 \pm 12.80	53.46 \pm 10.54	3.164	0.002
性别			0.406	0.524
男	18(58.06)	121(64.02)		
女	13(41.94)	68(35.98)		
治疗延迟时间(h)	48.67 \pm 18.26	38.85 \pm 14.76	3.315	0.001
职业类型			3.157	0.206
久坐	15(48.39)	62(32.80)		
体力劳动	10(32.26)	89(47.09)		
其他	6(19.35)	38(20.11)		
Villalta 评分(分)			0.021	0.989
1	3(9.68)	19(10.05)		
2	17(54.84)	101(53.44)		
3	11(35.48)	69(36.51)		
静脉血栓史	7(22.58)	23(12.17)	2.451	0.117
遗传性易栓症家族史	5(16.13)	11(5.82)	4.197	0.040
合并症数(种)			7.469	0.006
≥ 2	19(61.29)	67(35.45)		
< 2	12(38.71)	122(64.55)		

2.2 两组患者抗凝蛋白活性变化比较

T_0 时两组 AT、PC、PS 活性比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。在 $T_1\sim T_3$ 期,两组患者抗凝蛋白活性均较 T_0 升高($P<0.05$),但有效组随治疗时间延长持续递增至 T_3 达峰值($P<0.05$),且有效组均高于无效组($P<0.05$),而无效组 T_1 、 T_2 、 T_3 各时间点间的活性变化无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者抗凝蛋白活性变化比较($\bar{x}\pm s$)

组别	无效组($n=31$)	有效组($n=189$)	t 值	P 值
AT 活性				
T_0	68.23 \pm 8.51	67.49 \pm 9.33	0.414	0.679
T_1	73.36 \pm 9.26 ^①	82.62 \pm 10.16 ^①	4.759	<0.001
T_2	77.18 \pm 10.11 ^①	88.69 \pm 9.55 ^{①②}	6.169	<0.001
T_3	75.45 \pm 11.36 ^①	98.21 \pm 12.16 ^{①②③}	9.745	<0.001
PC 活性				
T_0	72.45 \pm 6.69	71.49 \pm 7.14	0.700	0.485
T_1	78.69 \pm 11.36 ^①	92.36 \pm 16.61 ^①	4.412	<0.001
T_2	81.69 \pm 10.56 ^①	96.46 \pm 11.45 ^{①②}	6.724	<0.001
T_3	80.24 \pm 13.11 ^①	99.69 \pm 15.24 ^{①②③}	6.707	<0.001
PS 活性				
T_0	57.79 \pm 9.82	58.93 \pm 6.36	0.848	0.397
T_1	63.25 \pm 10.23 ^①	73.66 \pm 13.16 ^①	4.198	<0.001
T_2	64.45 \pm 11.26 ^①	79.46 \pm 14.05 ^{①②}	5.654	<0.001
T_3	65.16 \pm 12.06 ^①	85.22 \pm 13.26 ^{①②③}	7.902	<0.001

① $P<0.05$,与同组 T_0 时比较;② $P<0.05$,与同组 T_1 时比较;③ $P<0.05$,与同组 T_2 时比较。

2.3 两组患者影像学指标水平比较

T_0 时,两组患者各影像学指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后($T_1\sim T_3$)时,两组患者各指标均较 T_0 改善($P<0.05$),且有效组血栓体积、静脉管腔阻塞率及静脉壁厚度均持续下降($P<0.05$),侧支循环分级与血流速度同步提升($P<0.05$),而无效组治疗后($T_1\sim T_3$)时,各指标水平变化不明显($P>0.05$)。 T_2 、 T_3 时刻,有效组血栓体积、静脉管腔阻塞率及静脉壁厚度均低于无效组($P<0.05$),侧支循环分级与血流速度高于无效组($P<0.05$)。见表 3。

2.4 应用线性混合模型(LMM)评估动态监测抗凝蛋白活性变化与 DVT 抗凝疗效的纵向相关性

采用 LMM 模型对 AT、PC、PS、血栓体积、静脉管腔阻塞率、侧支循环形成情况、静脉壁厚度、血流速度均经过自然对数转换,a:未校正协变量模型,b:校正协变量模型。结果显示,在校正相关协变量后,AT、PC、PS 与 DVT 抗凝疗效的混合暴露与 AT、PC、PS 均呈正相关关系($P<0.05$)。见表 4。

表 3 两组患者血栓相关指标水平比较 $[\bar{x}\pm s, M(P_{25}, P_{75})]$

组别	无效组(n=31)	有效组(n=189)	t/Z 值	P 值
血栓体积(cm ³)				
T ₀	12.56±3.35	13.16±4.23	0.752	0.453
T ₁	9.24±3.49 ^①	8.79±2.89 ^①	0.779	0.437
T ₂	8.83±3.21 ^①	5.34±1.68 ^{①②}	9.177	<0.001
T ₃	8.52±3.16 ^①	3.51±1.11 ^{①②③}	16.563	<0.001
静脉管腔阻塞率(%)				
T ₀	84.43±7.16	85.79±6.58	1.053	0.293
T ₁	68.38±6.77 ^①	66.29±6.53 ^①	1.643	0.102
T ₂	66.35±6.52 ^①	42.79±12.63 ^{①②}	10.153	<0.001
T ₃	67.68±6.13 ^①	20.53±5.49 ^{①②③}	43.587	<0.001
侧支循环形成分级				
T ₀	1[0,2]	1[0,2]	0.118	0.891
T ₁	3[2,4] ^①	3[3,4] ^①	0.567	0.542
T ₂	3[1,4] ^①	4[3,5] ^{①②}	8.428	<0.001
T ₃	3[1,3] ^①	4[3,5] ^{①②③}	23.464	<0.001
静脉壁厚度(mm)				
T ₀	1.83±0.34	1.84±0.41	0.129	0.898
T ₁	1.65±0.31 ^①	1.45±0.30 ^①	3.424	0.001
T ₂	1.62±0.29 ^①	1.22±0.23 ^{①②}	8.632	<0.001
T ₃	1.53±0.28 ^①	1.04±0.19 ^{①②③}	12.350	<0.001
血流速度(cm/s)				
T ₀	8.52±2.10	8.47±2.37	0.111	0.912
T ₁	13.57±2.34 ^①	14.31±3.57 ^①	1.114	0.266
T ₂	14.15±2.55 ^①	20.71±4.22 ^{①②}	8.397	<0.001
T ₃	14.85±2.76 ^①	25.44±4.78 ^{①②③}	11.997	<0.001

①P<0.05,与同组 T₀ 时比较;②P<0.05,与同组 T₁ 时比较;
③P<0.05,与同组 T₂ 时比较。

表 4 应用 LMM 评估动态监测抗凝蛋白活性变化与 DVT 抗凝疗效的纵向关联

抗凝蛋白	$\beta(95\%CI)$	P 值	正向关联的 系数之和	负向关联的 系数之和
AT				
T ₀	0.191(0.150~0.330)	<0.001	0.207	-0.010
T ₁	0.240(0.201~0.344)	<0.001	0.270	-0.010
T ₂	0.251(0.209~0.352)	<0.001	0.263	-0.001
T ₃	0.389(0.346~0.443)	<0.001	0.381	0.001
PC				
T ₀	0.201(0.169~0.223)	<0.001	0.201	-0.010
T ₁	0.250(0.213~0.300)	<0.001	0.289	-0.025
T ₂	0.26(0.220~0.311)	<0.001	0.275	-0.020
T ₃	0.371(0.322~0.409)	<0.001	0.393	0.001
PS				
T ₀	0.242(0.150~0.320)	<0.001	0.290	-0.046
T ₁	0.422(0.301~0.544)	<0.001	0.467	-0.061
T ₂	0.566(0.440~0.683)	<0.001	0.635	-0.080
T ₃	0.588(0.479~0.693)	<0.001	0.682	-0.094

2.5 应用 COX 回归分析 AT、PC、PS 活性与 DVT 患者抗凝疗效不良的相关性

COX 回归分析显示,AT 活性 $\leq 70\%$ 、PC 活性 $\leq 65\%$ 及 PS 活性 $\leq 55\%$ 均是 DVT 患者抗凝疗效不良的独立危险因素(P<0.05)。见表 5。

表 5 应用 COX 回归分析 AT、PC、PS 活性与 DVT 患者抗凝疗效不良的相关性

影响因素	β 值	SE 值	Wald 值	HR(95%CI)	P 值
AT $\leq 70\%$	0.942	0.418	5.769	2.311(1.452~3.682)	0.003
PC $\leq 65\%$	1.294	0.609	8.189	1.892(1.223~2.930)	0.012
PS $\leq 55\%$	0.635	0.583	3.461	1.544(1.052~2.273)	0.028

3 讨论

本研究纳入 220 例 DVT 患者应用标准低分子肝素联合华法林治疗,14%患者存在疗效不足情况,提示传统方案难以满足个体化需求。抗凝治疗早期(T₁ 时),抗凝早期(T₁)血栓体积、静脉阻塞率、侧支循环、静脉壁厚度及血流速度均较基线改善,但有效组与无效组 T₁ 时改善幅度不明显,表明初始获益可能源于机械性血流恢复或炎性反应减轻,远期疗效分化则与抗凝蛋白活性动态恢复密切相关。进一步发现,有效组患者 T₁~T₃ 时血栓体积、静脉阻塞率及静脉壁厚度持续下降,血流速度与侧支循环分级同步提升;无效组 T₁ 时出现短暂血栓缩小及血流加速,但 T₂~T₃ 指标停滞甚至逆转,提示远期疗效依赖抗凝蛋白驱动的持续血栓消退而非早期机械溶解。研究中纵向监测抗凝蛋白活性,有效组 AT、PC、PS 活性 T₁~T₃ 持续上升(T₃ 达峰值);无效组 T₁ 时短暂升高,但 T₃ 回落至近基线水平。AT 作为肝素核心辅因子,其活性水平直接决定 Xa 因子抑制效率^[11]。无效组 AT 活性持续<75%,提示肝素抵抗(与林建丽等^[12]报道 AT<70%者需求增量类似);有效组 PC 活性 T₂ 接近正常,可能通过抑制 Va/VIIIa 及增强纤溶阻断血栓扩展,而无效组 PC 活性 T₃ 仍<80%导致凝血失衡;PS 活性持续升高可能通过增强活化蛋白 C 抗炎作用改善静脉壁厚度^[13]。此外,PS 活性在有效组的持续上升可能通过增强活化蛋白 C 的抗炎作用,减轻静脉壁损伤,这与有效组静脉壁厚度的改善相呼应^[14]。

本研究通过纵向监测抗凝蛋白活性与影像学指标,经 LMM 显示,AT、PC、PS 活性与抗凝疗效均呈正向关联。动物实验^[15]表明,抗凝蛋白可通过激活内皮蛋白 C 受体(EPCR)抑制 NF- κ B 通路抑制血栓机化。COX 回归明确,AT $\leq 70\%$ 、PC $\leq 65\%$ 、PS $\leq 55\%$ 为疗效不良独立危险因素。PC 不足削弱纤

溶清除能力,PS低下加剧凝血酶介导的内皮纤维化。其中AT活性 $\leq 70\%$ 的患者抗凝失败风险增加2.31倍(95%CI:1.45~3.68),与Reda等^[16]报道的“AT $< 80\%$ 需调整肝素剂量”的结论一致,但本研究进一步明确了更低阈值(70%)的预警价值。PC活性不足($\leq 65\%$)可能导致活化蛋白C生成减少,无法有效抑制PAI-1,从而削弱纤溶系统对血栓的清除能力,PC低活性患者的血栓体积缩小率降低^[17]。PS活性 $\leq 55\%$ 时可能加剧凝血酶介导的内皮炎症反应,促进静脉壁纤维化^[18]。临床中可对T₀时AT活性 $\leq 70\%$ 、PC活性 $\leq 65\%$ 及PS活性 $\leq 55\%$ 的高危患者,初始治疗可选择更强效方案。

综上,抗凝蛋白活性动态恢复是血栓溶解的核心驱动力,其抗凝-抗炎双重作用促进静脉再通。

参考文献

- [1] Wolf S,Barco S,Nisio MD,*et al.* Epidemiology of deep vein thrombosis [J]. VASA Zeitschrift Fur Gefasskrankheiten, 2024,53(5):298-307.
- [2] Navarrete S,Solar C,Tapia R,*et al.* Pathophysiology of deep vein thrombosis[J]. Clinical and Experimental Medicine,2023,23(3):645-654.
- [3] 魏铁奎,刘景春,杨牧源,等. 血小板聚集率、ET-1、sEPCR对患者术后下肢深静脉血栓形成的预测效能[J]. 海南医学,2024,35(11):1628-1632.
- [4] 胡耀嘉,刘淑媚,姚倩,等. 培门冬酶致T淋巴瘤母细胞白血病/淋巴瘤患者颅内静脉窦血栓形成的临床诊疗并文献复习[J]. 国际输血及血液学杂志,2022,45(1):51-61.
- [5] Yao M, Ma J, Wu D, *et al.* Neutrophil extracellular traps mediate deep vein thrombosis: from mechanism to therapy [J]. Frontiers in Immunology, 2023,14:1198952.
- [6] 范臻佳,刘禹,许冠群,等. 华法林抗凝治疗患者维生素K依赖性凝血因子、蛋白C及蛋白S活性改变的分析[J]. 诊断学理论与实践,2022,21(3):362-366.
- [7] 薛雁,谢海嘯,徐琦煜,等. 一个II型遗传性抗凝血酶缺陷导致深静脉血栓形成的家系分析[J]. 浙江医学,2022,44(22):2432-2436.
- [8] Rijn MJE,Kakkos SK. Early thrombus removal in iliofemoral

deep vein thrombosis to prevent post-thrombotic syndrome [J]. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery, 2023,65(2):169-170.

- [9] 邵仲萍,于心怡,姜彬彬. 肢体血管超声及血浆D-二聚体、纤维蛋白原对脑卒中瘫痪患者下肢深静脉血栓形成的评估价值分析[J]. 中华保健医学杂志,2024,26(2):133-136.
- [10] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第三版)[J]. 中华普通外科杂志,2017,32(9):807-812.
- [11] Ji Y, Temprano-Sagrera G, Holle LA, *et al.* Antithrombin, protein C, and protein S: genome and transcriptome-wide association studies identify 7 novel loci regulating plasma levels [J]. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2023,43(7):e254-e269.
- [12] 林建丽,李慧,吴小妹,等. 复发性流产血栓前状态孕妇血清BNP、ATⅢ、Anti- β -GPI水平对疾病转归的预测价值[J]. 广东医学,2023,44(5):596-601.
- [13] Wang X, Ma Y, Hui X, *et al.* Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors versus conventional anticoagulants for the treatment of deep vein thrombosis [J]. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2023,4(4):CD010956.
- [14] Elfaki EM, Algarni A, Yousif TYE, *et al.* Protein C and protein S deficiencies are associated with increased risk of deep vein thrombosis in pregnant women using oral contraceptives [J]. Blood Coagulation & Fibrinolysis, 2023,34(7):446-450.
- [15] Lai Z, Li J, Zhou S, *et al.* Mutation Ter462GlnextTer17 introduces a tail to C-terminus of protein C and causes venous thrombosis [J]. Thrombosis Research, 2024,240:109044.
- [16] Reda S, Chang J, Busse J, *et al.* Assessment of hypercoagulability in splanchnic vein thrombosis by measurement of the hemostasis enzymes thrombin and activated protein C [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2024,26(1):292.
- [17] Emmerich J, Zuily S, Gouin-Thibault I, *et al.* Impact of thrombophilia on venous thromboembolism management [J]. La Presse Médicale, 2024,53(4):104247.
- [18] Alnor AB, Gils C, Vinholt PJ. Venous thromboembolism risk in adults with hereditary thrombophilia: a systematic review and meta-analysis [J]. Annals of Hematology, 2024,103(10):4285-4294.

(收稿日期:2025-03-28

修回日期:2025-05-29)