

· 临床论著 ·

慢性肾脏病患者各中医证型凝血及纤溶指标差异

李 臻¹ 李 贞¹ 陈伟琴¹ 殷红梅¹ 钟逸斐² 胡晓波¹

摘要 **目的** 分析凝血及纤溶指标在慢性肾脏病(CKD)不同中医证型中的差异,观察随疾病进展凝血及纤溶指标的变化。**方法** 选择 125 例 CKD 患者及 97 名健康人作为健康对照组,对 CKD 患者进行中医辨证分型,检测血浆抗凝血酶活性(ATA)、纤维蛋白降解产物(FDP)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(D-D)、血栓调节蛋白(TM)、凝血酶-抗凝血酶Ⅲ复合物(TAT)、纤溶酶-抗纤溶酶复合物(PIC)、组织型纤溶酶原激活剂及其抑制剂-1 复合物(t-PAIC),比较各中医证型凝血及纤溶指标表达水平。**结果** 各中医证型 CKD 分期分布差异有统计学意义($P<0.05$),气虚证以 1~3 期为主,阳虚证以 4~5 期为主;患者组 FIB、TM、PIC 水平高于健康对照组($P<0.05$),ATA 水平低于健康对照组($P<0.05$)。脾肾阳虚证 TM 水平高于脾肾气虚证和肺肾气虚证,t-PAIC 水平低于脾肾气虚证和肺肾气虚证($P<0.05$)。阳虚证 TM、PIC 水平高于气虚证($P<0.05$),t-PAIC 水平低于气虚证($P<0.05$)。**结论** CKD 患者体内普遍存在高凝状态,且随着疾病进展,气虚发展到阳虚,凝血及纤溶功能紊乱更为严重。凝血及纤溶标志物对慢性肾脏病辨证论治有参考意义。

关键词 慢性肾脏病;凝血及纤溶;客观指标;中医证型;血瘀

Differences in Coagulation and Fibrinolytic Markers of Different TCM Syndromes in Patients with Chronic Kidney Disease LI Zhen¹, LI Zhen¹, CHEN Wei-qin¹, YIN Hong-mei¹, ZHONG Fei-yi², and HU Xiao-bo¹ ¹ Department of Clinical Laboratory, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai (200030); ² Department of Nephrology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai (200030)

ABSTRACT **Objective** To analyze the differences between coagulation and fibrinolysis biomarkers in different TCM syndromes of chronic kidney disease(CKD), and to explore the changes of these indicators in the progression of disease, as well as to provide references for clinical diagnosis and treatment of TCM. **Methods** A total of 125 patients with CKD and 97 healthy controls were enrolled. TCM syndromes were determined. The level of antithrombin activity(ATA), fibrin degradation products(FDP), fibrinogen(FIB), D-dimer(D-D), thrombomodulin(TM), thrombin-antithrombin III complexes(TAT), plasmin- α 2-antiplasmin complexes(PIC) and tissue plasminogen activator inhibitor complexes(t-PAIC) in plasma were detected and compared between different TCM syndromes. **Results** TCM syndromes were correlated with disease stages ($P<0.05$). Patients with qi deficiency syndrome were mainly in stage 1-3, while patients with yang deficiency syndrome were mainly in stage 4-5. Levels of FIB, TM and PIC in patients were higher than those of the healthy control group ($P<0.05$), and ATA were lower than those of the control group ($P<0.05$). The level of TM in patients with Pi-Shen yang deficiency was higher than that in patients with Pi-Shen qi deficiency and patients with Fei-Shen qi deficiency. The level of t-PAIC was lower than that of patients with Pi-Shen qi deficiency and patients with Fei-Shen qi deficiency ($P<0.05$). Levels of TM and PIC in yang deficiency syndrome were higher than those in qi deficiency syndrome ($P<0.05$), while t-PAIC level was lower than that in qi deficiency syndrome ($P<0.05$). **Conclusions** CKD patients were common-

基金项目:上海市卫生和计划生育委员会面上项目(No. 201640169);上海中医药大学附属龙华医院国家中医临床研究基地龙医学者育苗计划(No. LYTD-66)

作者单位:1.上海中医药大学附属龙华医院检验科(上海 200030);2.上海中医药大学附属龙华医院肾内科(上海 200030)

通讯作者:胡晓波, Tel: 021-64385700, E-mail: huxiaobo@vip.sina.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20200804. 018

ly suffering from hypercoagulation. The disorder of coagulation and fibrinolysis worsened when qi deficiency developed into yang deficiency. Coagulation and fibrinolysis markers had important significance for syndrome differentiation and treatment for CKD.

KEYWORDS chronic kidney disease; coagulation and fibrinolysis; objective makers; TCM syndrome; blood stasis

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)是一种临床常见病,70 岁以上老年人发病率达 34.3%,且 CKD 患者普遍存在凝血功能紊乱和纤溶系统异常^[1]。CKD 类似中医学中“水肿”“虚劳”“腰痛”等,与脾、肺、肾三脏密切相关^[2]。目前,大多数学者认为其临床辨证以本虚证为主,多数兼有血瘀等实证^[3-5]。既往临床研究多集中于中医证型分布以及中药对疾病疗效的研究,对辨证与实验室指标间的相关性描述较少。本研究以 CKD 患者为研究对象,观察不同中医证型患者凝血及纤溶指标的表达差异,分析随疾病进展肾病患者凝血及纤溶功能紊乱的情况,为中医临床诊疗肾病患者血液高凝状态提供理论依据。

资料与方法

1 诊断、分期及中医辨证分型标准 CKD 诊断标准^[6]:各种原因引起的持续 3 个月及以上肾脏结构和功能异常,且这种异常对健康有影响;或不明原因的估算肾小球滤过率[estimated glomerular filtration rate, eGFR<60 mL/(min·1.73 m²)]下降超过 3 个月。CKD 分期参照改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)分期标准^[6],以 eGFR 为标准分 5 期。1 期:肾脏有损伤,但 GFR 正常, eGFR ≥90 mL/(min·1.73 m²);2 期:肾损伤轻度, eGFR 60~89 mL/(min·1.73 m²);3 期:肾损伤中度, eGFR 30~59 mL/(min·1.73 m²);4 期:肾损伤重度, eGFR 15~29 mL/(min·1.73 m²);5 期:肾衰竭, eGFR <15 mL/(min·1.73 m²)。中医辨证分型参照《中药新药临床研究指导原则》^[7]脾肾气虚证、肺肾气虚证和脾肾阳虚证辨证标准。

2 纳入、排除及脱落标准 纳入标准:(1)符合 CKD 诊断标准且 CKD 分期明确;(2)符合脾肾气虚证、肺肾气虚证或脾肾阳虚证辨证标准;(3)患者签署知情同意书。排除标准:未满 18 岁者;排除糖尿病肾病;继发性肾病(包括紫癜、红斑狼疮、肝脏疾病及肿瘤);遗传性肾脏病(Alport 综合征、Fabry 病等);长期卧床;长期服用抗凝药物的患者;近期有外伤手术、输血史。脱落标准:缺少 1 项及以上统计指标的患者;入院当天采血前使用抗凝药物的患者。

3 一般资料 选择 2018 年 10 月—2019 年 7 月就诊于上海中医药大学附属龙华医院的 CKD 患者 125 例,其中男性 65 例,年龄 25~82 岁,平均年龄(54.6±14.9)岁,女性 60 例,年龄 27~83 岁,平均年龄(56.8±12.6)岁。另选择上海中医药大学附属龙华医院体检中心 97 名健康人作为健康对照组,其中男性 48 名,年龄 46~80 岁,平均年龄(55.0±1.3)岁;女性 49 名,年龄 44~83 岁,平均年龄(50.0±0.6)岁。CKD 患者及健康对照组年龄及性别构成比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经上海中医药大学附属龙华医院伦理委员会审核批准(审批时间:2017 年 1 月 5 日)。

4 研究方法 记录符合纳入标准的患者的基本信息(性别、年龄、白蛋白)、CKD 分期、中医证型、检测凝血及纤溶指标。

4.1 标本采集 CKD 患者入院当天空腹未采取治疗时,无菌条件采集肘部静脉血 4.5 mL,保存于枸橼酸钠抗凝管。静置 30 min 后,3 000 r/min 离心 15 min,上机检测凝血及纤溶指标。检测完后留取上层血浆,置于-80℃冰箱。

4.2 标本检测 采用发色底物法检测抗凝血酶活性(antithrombin activity, ATA);采用凝集法检测纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)水平;采用免疫比浊法检测纤维蛋白降解产物(fibrin degradation products, FDP)、D 二聚体(D-dimer, DD)水平;采用化学发光法检测血栓调节蛋白(thrombomodulin, TM)、凝血酶-抗凝血酶Ⅲ复合物(thrombin-antithrombin Ⅲ complexes, TAT)、纤溶酶-抗纤溶酶复合物(plasmin-α2-antiplasmin complexes, PIC)和组织型纤溶酶原激活剂及其抑制剂-1 复合物(tissue plasminogen activator inhibitor complexes, t-PAIC)水平。

5 统计学方法 应用 SPSS 18.0 统计学软件统计分析,正态分布、方差齐的计量资料使用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验或方差分析,偏态分布的计量资料使用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用 Mann-Whitney U 检验或 Kruskal-Wallis 秩和检验,性别分布差异采用 χ^2 检验,两变量关联性采用 Spearman 相关性分析。 $P<$

0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1 各证型 CKD 分期分布比较(表 1) 125 例 CKD 患者中,脾肾气虚证比例最高,其次为脾肾阳虚证、肺肾气虚证。CKD1 期患者比例最高。各证型 CKD 分期差异有统计学意义($\chi^2 = 21.263$, $P = 0.006$)。气虚证患者 84 例,其中 66 例(78.6%)处于 CKD1~3 期,阳虚证患者 41 例,多处于 CKD4~5 期,共 24 例(58.5%)。

2 各组凝血及纤溶指标比较(表 2) 与健康对照组比较,三个患者组 ATA 均降低($P < 0.05$),FDP、FIB、D-D、TM、PIC 均升高($P < 0.05$),脾肾阳虚证患者 t-PAIC 降低($P < 0.05$)。脾肾阳虚证组 TM 水平高于其他两个患者组($P < 0.05$),t-PAIC 水平低于其他两个患者组($P < 0.05$),PIC 水平高于脾肾气虚证组($P < 0.05$)。

3 气虚证与阳虚证凝血及纤溶指标比较(表 3) 阳虚证血浆 TM、PIC 水平高于气虚证,t-PAIC 水平低于气虚证($P < 0.05$)。

讨 论

据报道,我国 CKD 发病率约为 13%^[8],疾病进展

缓慢且难以治愈,是导致心血管疾病和死亡的重要因素^[9]。既往有许多关于肾病高凝状态在中医血瘀理论中的研究,普遍认为表现为血流动力学变化、微循环功能障碍和肾脏组织损害等^[10, 11]。瘀血既是病理产物,又是致病因素,能进一步加重肾脏损伤,故血瘀证贯穿 CKD 疾病前后^[4]。

部分中药抗凝、抗血栓作用在以往临床研究中已有证实,朱春燕^[12]发现对肾病综合征患者进行常规激素治疗的同时辅以活血化瘀中药治疗,有效率将大幅提高。但在疾病初期,患者体内实质性损害往往不严重,临床症状不显著,通过四诊很难了解疾病的本质,导致无证可辨、无法做出准确辨证^[13]。凝血及纤溶指标对于一些早期微观、深入的变化比传统望诊更为敏感^[14]。既往对指标的研究多用于判断中药疗效,对中医证型与实验室指标相关性描述较少,已无法适应中医研究客观要求和临床治疗需要。若将客观指标用于中医,可作为另一种形式的“望诊”。本研究探索中医证型与客观凝血及纤溶分子标志物的关系,对于客观认识 CKD 患者的高凝状态和血瘀症状、提高中医诊治准确性、中西医结合应用具有重要意义。

凝血及纤溶系统主要包括纤维蛋白原、凝血酶、抗凝血酶、纤溶酶原、纤溶酶、纤溶酶原激活物(plasminogen activator, PA)、纤溶抑制剂(plasminogen

表 1 各证型 CKD 分期分布比较 [例(%)]

中医证型	CKD1 期	CKD2 期	CKD3 期	CKD4 期	CKD5 期	合计
脾肾气虚证	25(20.0)	14(11.2)	7(5.6)	8(6.4)	5(4.0)	59(47.2)
肺肾气虚证	9(7.2)	7(5.6)	4(3.2)	3(2.4)	2(1.6)	25(20.0)
脾肾阳虚证	10(8.0)	3(2.4)	4(3.2)	9(7.2)	15(12.0)	41(32.8)
合计	44(35.2)	24(19.2)	15(12.0)	20(16.0)	22(17.6)	125(100.0)

表 2 各组凝血及纤溶指标比较

组别	例数	ATA (%, $\bar{x} \pm s$)	FDP ($\mu\text{g/mL}$, $\bar{x} \pm s$)	FIB (g/L , $\bar{x} \pm s$)	D-D[mg/L , $M(Q_{25}, Q_{75})$]	TM (TU/mL , $\bar{x} \pm s$)	TAT[ng/mL , $M(Q_{25}, Q_{75})$]	PIC ($\mu\text{g/mL}$, $\bar{x} \pm s$)	t-PAIC (ng/mL , $\bar{x} \pm s$)
健康对照	97	103.65 $\pm$ 11.21	1.13(0.38, 2.08)	2.72 $\pm$ 0.72	0.16(0.12, 0.25)	7.21 $\pm$ 2.24	0.80(0.60, 1.30)	0.52 $\pm$ 0.25	8.18 $\pm$ 3.91
脾肾气虚证	59	97.02 $\pm$ 15.52*	2.20(1.40, 3.10) Δ	3.74 $\pm$ 1.03*	0.42(0.23, 0.93)*	18.96 $\pm$ 7.67*	1.30(0.80, 1.80)	0.77 $\pm$ 0.35*	7.75 $\pm$ 4.55
肺肾气虚证	25	94.32 $\pm$ 11.63*	2.50(1.60, 3.95) Δ	4.09 $\pm$ 1.58*	0.48(0.35, 0.99)*	19.35 $\pm$ 7.92*	1.30(1.00, 2.70)	0.85 $\pm$ 0.40*	9.36 $\pm$ 5.24
脾肾阳虚证	41	96.73 $\pm$ 14.75*	2.50(1.83, 4.68) Δ	3.66 $\pm$ 1.01*	0.45(0.31, 1.41)*	29.94 $\pm$ 9.88* Δ	1.30(0.90, 1.93)	0.98 $\pm$ 0.50* Δ	5.29 $\pm$ 3.11* Δ

注:与健康对照组比较, * $P < 0.05$;与脾肾气虚证组比较, $\Delta P < 0.05$;与肺肾气虚证组比较, $\Delta P < 0.05$

表 3 气虚证与阳虚证凝血及纤溶指标比较

组别	例数	ATA (%, $\bar{x} \pm s$)	FDP ($\mu\text{g/mL}$, $\bar{x} \pm s$)	FIB (g/L , $\bar{x} \pm s$)	D-D[mg/L , $M(Q_{25}, Q_{75})$]	TM (TU/mL , $\bar{x} \pm s$)	TAT[ng/mL , $M(Q_{25}, Q_{75})$]	PIC ($\mu\text{g/mL}$, $\bar{x} \pm s$)	t-PAIC (ng/mL , $\bar{x} \pm s$)
气虚证	84	96.21 $\pm$ 14.46	2.30(1.53, 3.75)	3.84 $\pm$ 1.22	0.42(0.25, 0.92)	19.09 $\pm$ 7.70	1.35(0.90, 1.90)	0.79 $\pm$ 0.37	8.25 $\pm$ 4.80
阳虚证	41	96.73 $\pm$ 14.75	2.50(1.83, 4.68)	3.66 $\pm$ 1.01	0.45(0.31, 1.41)	29.94 $\pm$ 9.88*	1.30(0.90, 1.93)	1.26 $\pm$ 1.87*	5.29 $\pm$ 3.11*

注:与气虚证组比较, * $P < 0.05$

activator inhibitor, PAI) 和纤溶产物等。当血管内皮受损时凝血系统激活凝血酶活化, 催化 FIB 生成纤维蛋白激活纤溶系统, PA 一部分催化纤溶酶原形成纤溶酶, 另一部分则与 PAI 迅速结合形成复合物 t-PAIC 抑制纤溶。纤溶酶形成后, 催化 FIB 降解成 FDP、D-D, $\alpha 2$ -抗纤溶酶会与纤溶酶迅速结合, 形成复合物 PIC^[15]。

本研究将不同证型的 CKD 患者与健康对照组进行比较, 发现各证型 CKD 患者 FDP、D-D、FIB、TM、PIC 血浆水平普遍高于健康对照组, 而 ATA 水平低于健康对照组。D-D 和 FDP 是 FIB 在纤溶酶作用下分解产生的产物, 是体内高凝状态和继发性纤溶亢进重要分子标志物^[16]。FIB 是凝血最后阶段的主要因子, 与凝血酶结合、交联形成纤维蛋白, 导致血小板的聚集, 另一方面 FIB 降解产生的 D-D 会包裹血液中的部分成分, 血液黏度上升^[17]; PIC 直接反映纤溶酶的生成, 在血栓前状态中增高^[18]; TM 是反映血管内皮损伤的特异性标志物之一^[19]。以上说明 CKD 患者体内普遍存在有抗凝功能的低下和高凝状态, 内皮细胞明显受损, 这一结果与中医学理论相符。中医学认为“气为血之帅”, 血液在气的推动下运行于经脉之中, 当气虚时血液便会运行不畅而产生瘀滞, 正如《临证指南医案》中所说“久病气血推行不利, 血络中必有瘀凝”^[20]。阳虚证多为气虚证久治不愈进一步发展而来, 这与本研究中中医证型与分期的相关性结果相符, 气虚证多见于 CKD1~3 期, 阳虚证多见于 CKD4~5 期的疾病后期。阳虚则寒, 无法温养血脉, “寒独留, 则血凝泣, 凝则脉不通”。活血化瘀的疗法在中医治疗 CKD 时非常重要, 邓跃毅教授对膜性肾病的治疗提出初期行血祛瘀法、中期活血化瘀法、后期破血逐瘀法^[21]; 周雯姣等^[22]认为治疗肾病综合征时不仅要温补脾肾, 还要重视化瘀与利湿药的运用; 余承惠认为治疗 CKD 以益肾为本, 久病及络则应祛瘀^[23]。

对不同中医证型 CKD 患者检测指标进行组间两两比较, 发现差异主要在阳虚证和气虚证之间, 而两种气虚证的凝血及纤溶指标差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 因此将两种气虚证合并与阳虚证进行比较。结果显示阳虚证血浆 TM、PIC 水平高于气虚证, t-PAIC 水平低于气虚证。TM 是一种跨膜单链糖蛋白, 最早被发现是一种具有抗凝血作用的因子, 后来发现正常情况下血液中可以检测到的 TM 水平很低, 在血管内皮细胞受损时会被释放到血液中, 因此 TM 也可作为一种内皮保护因子^[24,25]; PIC 反映了体内纤溶酶的生成情况, 由 PIC 可以了解纤溶酶激活的程度^[26,27]; t-

PAIC 是由组织纤维溶酶原激活物 (tissue plasminogen activator, t-PA) 与纤溶酶原激活物抑制剂-1 (plasminogen activator inhibitor type-1, PAI-1) 结合而成的复合物, t-PAIC 比 t-PA 稳定所以作为反映 t-PA 生成情况的标志物^[28]。在原发性纤溶亢进中, 内皮细胞产生 t-PA 参与纤溶过程^[29]。所以根据本实验结果可以得出结论: 阳虚证患者体内继发性纤溶亢进更为明显、抗凝功能下降、内皮受损程度更严重, 即血瘀症状更为显著。阳虚证 t-PAIC 水平较低可能因为内皮细胞广泛受损导致合成 t-PA 能力下降, t-PA 与 PAI-1 的平衡被打破后进一步造成肾脏损害^[30], 形成恶性循环。

综上所述, CKD 中医证型的进展与西医病理分期的进展是有一致性的; 血瘀证贯穿 CKD 患者疾病全程、影响慢性肾脏病的进展, 表现为继发性纤溶亢进、抗凝功能低下和广泛内皮损伤; 随着证型从气虚发展到阳虚, 血瘀更加严重, 所以在疾病初期便可对凝血及纤溶指标存在异常的患者辅助以化瘀药物的治疗, 防止血瘀证进一步发展并加重肾脏损害。观察患者的凝血及纤溶指标变化对于优化肾病的中西医结合诊治方案、评估疗效有一定参考价值。因时间及本院 CKD 就诊人数等限制, 本研究样本量存在不足, 在今后可扩大规模进行多中心研究, 纳入 CKD 所有证型患者, 进行更全面分析; 另外, 需继续开展细胞、动物实验, 将临床现象深入到细胞分子层面的研究。

利益冲突: 无。

参 考 文 献

- [1] Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global prevalence of chronic kidney disease—a systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2016, 11 (7): e158765.
- [2] 孙蓓蓓, 王云满, 毕月萍, 等. 中医辨证治疗 206 例慢性肾脏病 1-2 期多中心前瞻性临床研究 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34 (11): 5479-5483.
- [3] 郭墩彤, 胡顺金. 慢性肾脏病中晚期非透析患者中医证候分布规律探讨 [J]. 中医药临床杂志, 2020, 32 (1): 81-86.
- [4] 史伟, 谢永祥, 孟立峰. 水蛭在慢性肾脏病中的研究与应用 [J]. 临床肾脏病杂志, 2018, 18 (6): 324-327.
- [5] 陈艳琼, 陈明. 慢性肾衰竭“肾络瘀阻”的研究近况 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18 (72): 92-93.
- [6] Levin A, Stevens PE. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward [J].

- Kidney Int, 2014, 85(1): 49-61.
- [7] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则[M]. 中国医药科技出版社, 2002: 157-165.
- [8] 王善志, 朱永俊, 唐文庄, 等. 中国成人及老年人群慢性肾脏病患病率 Meta 分析[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(21): 5384-5388.
- [9] Dai L, Schurgers LJ, Shiels PG, et al. Early vascular ageing in chronic kidney disease: impact of inflammation, vitamin K, senescence and genomic damage[J]. Nephrol Dial Transplant, 2020, 35(S2): 31-37.
- [10] Lu C, Zuo K, Le W, et al. Characterization of thromboelastography of patients with different pathological types of nephrotic syndrome[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(5): e18960.
- [11] 徐亚赞, 王琛. 慢性肾脏病血瘀证研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2017, 24(11): 128-131.
- [12] 朱春燕. 活血化瘀方法治疗肾病综合症瘀血症疗效观察[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(6): 96.
- [13] 刘国忠, 张军. 辨中医诊断与西医诊断[J]. 河南中医, 2016, 36(11): 1871-1873.
- [14] Taher AT, Cappellini MD, Bou-Fakhredin R, et al. Hypercoagulability and vascular disease[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2018, 32(2): 237-245.
- [15] 王振义主编. 血栓与止血基础理论与临床[M]. 上海科学技术出版社, 2004: 133-142.
- [16] 王永锋, 王佳瑜, 王立钧, 等. FDP 和 D-二聚体联合检测在老年患者肺部感染早期诊断中的应用[J]. 中国实验诊断学, 2019, 23(6): 990-992.
- [17] Yang N, Hao J, Zhang D. Antithrombin III and D-dimer levels as indicators of disease severity in patients with hyperlipidaemic or biliary acute pancreatitis[J]. J Int Med Res, 2017, 45(1): 147-158.
- [18] Sneeboer M, Majoor CJ, de Kievit A, et al. Prothrombotic state in patients with severe and prednisolone-dependent asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, 137(6): 1727-1732.
- [19] Marieke D, Katrien D, Hilde V, et al. Thrombomodulin and endothelial dysfunction: A disease-modifier shared between malignant hypertension and atypical hemolytic uremic syndrome[J]. Nephron, 2018, 140(1): 63-73.
- [20] 清·叶天士著. 临证指南医案[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 377.
- [21] 向玲, 邓跃毅, 刘旺意, 等. 邓跃毅教授活血化瘀法治疗膜性肾病经验荟萃[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2019, 20(3): 189-191.
- [22] 周雯姣, 艾一多, 卢愿, 等. 健脾益肾化瘀利湿法治疗肾病综合征心得[J]. 中医药通报, 2019, 18(1): 17-18.
- [23] 高坤, 夏平, 谢佳东, 等. 余承惠运用益肾清利活血法治疗慢性肾脏病用药规律研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2019, 26(6): 106-110.
- [24] Loghmani H, Conway EM. Exploring traditional and nontraditional roles for thrombomodulin[J]. Blood, 2018, 132(2): 148-158.
- [25] Ghaffari H, Varner JD, Petzold LR. Analysis of the role of thrombomodulin in all-trans retinoic acid treatment of coagulation disorders in cancer patients[J]. Theor Biol Med Model, 2019, 16(1): 3.
- [26] 林静, 孙志鹏, 李娟, 等. 联合检测 TM、TAT、PIC、t-PAIC 水平对 DIC 的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(12): 1413-1416.
- [27] Pitkanen HH, Karki M, Niinikoski H, et al. Abnormal coagulation and enhanced fibrinolysis due to lysinuric protein intolerance associates with bleeds and renal impairment[J]. Haemophilia, 2018, 24(5): e312-e321.
- [28] Nielsen VG, Matika RW, Ley ML, et al. Tissue-type plasminogen activator-induced fibrinolysis is enhanced in patients with breast, lung, pancreas and colon cancer[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2014, 25(3): 248-253.
- [29] Ilmakunnas M, Turunen AJ, Lindgren L, et al. Graft neutrophil sequestration and concomitant tissue plasminogen activator release during reperfusion in clinical kidney transplantation[J]. Transplant Proc, 2019, 51(3): 647-650.
- [30] 邱欣, 唐银霏, 陈新政, 等. 脉络宁注射液联合环磷酰胺对慢性肾小球肾炎患者血液流变学、肾功能、PAI-1 及 t-PA 的影响[J]. 长春中医药大学学报, 2019, 35(2): 267-269.
- (收稿: 2019-10-09 在线: 2020-09-09)
责任编辑: 赵芳芳