

心脑血管疾病诊断与治疗领域的检测指标和特色

康熙雄

作者单位:100050 北京市,首都医科大学附属北京天坛医院实验诊断中心

【摘要】 心脑血管疾病是危害人类健康的主要疾病之一。在我国心脑血管疾病居各类疾病之首,由于致病机制是由血液的病变所引起,其对人体的损害是隐秘的、逐渐的、全身性的,早期很少有明显的临床症状,故被称为“沉默的疾病”,被视为人类健康的第一杀手。寻找合理、有效的生物标志物来诊断、分级、指导治疗心脑血管疾病一直是临床检验诊断学学科一个重点关注的内容。目前,已经有一系列较为成熟、临床普遍开展的生物标志物检测对心脑血管疾病的诊断与治疗提供重要的参考依据,其中也包括与其相关的一些危险因素指标。

【关键词】 心脑血管疾病;生物标志物;D-二聚体;凝血酶原片段 1+2;肌钙蛋白;心钠素

doi: 10.3969/j.issn.1674-7151.2015.02.001

心脑血管疾病是严重威胁人类生命健康的疾病之一,在我国,冠状动脉疾病和脑血管疾病也已成为城市人群的主要疾病和死亡原因。心脑血管标志物包括血管本身和凝血系统的标志物(如血小板和纤维蛋白溶解)、脂代谢标志物和炎症标志物、粥样斑块钙化和非钙化脱落预测性标志物,还有 RNA、DNA 相关标志物等;其次是脏器损伤标志物,如心肌损伤标志物和脑损伤标志物。本文对上述标志物在心脑血管疾病的诊断和治疗中的应用前景做一简述。

1 静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)的检测指标

1.1 D-二聚体 血液中纤维蛋白单体经活化因子Ⅷ交联后,再经活化的纤溶酶水解产生特异的降解产物称为纤维蛋白降解产物(fibrin degradation products, FDP)。D-二聚体是最简单的 FDP,其水平升高反映体内高凝状态和继发性纤溶亢进^[1]。国内姚业轩^[2]通过对深静脉血栓(deep venous thrombosis, DVT)的危险因素进行 Logistic 线性回归分析,研究脑卒中患者住院期间 DVT 形成的危险因素,结果显示 D-二聚体、近期手术史以及肾衰为发生 DVT 的独立危险因素。因此,D-二聚体对血栓性疾病的诊断、疗效评估和预后判断具有重要意义,高灵敏度的 D-二聚体检测可以作为 DVT 的初筛指标。

目前检测 D-二聚体的方法较多,如定量乳胶凝集法、酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)、酶联荧光分析法(enzyme-linked fluorescent assay, ELFA)、乳胶增强免疫测定法、微粒子酶免疫分析法(microparticle enzyme immunoassay, MEIA)、免疫比浊法以及全血凝集法等。其中,乳胶凝集法和全血凝集法由于灵敏度低,2008 年欧洲

心脏病协会(European Society of Cardiology, ESC)制定的《急性肺栓塞指南》指出这两种方法仅适用于排除低度 VTE 可能性的患者,而不适用于排除中度 VTE 可能性的患者。由法国生物梅里埃公司生产的全自动荧光免疫分析仪(mini-VI-DAS)采用 ELFA 法检测 D-二聚体,具有较高的敏感性和较好的阴性预测值,经美国食品药品监督管理局批准该方法用于排除和诊断 VTE。因此,ELFA 法检测 D-二聚体是现阶段临床上用于排除 VTE 即肺栓塞(pulmonary embolism, PE)和 DVT 等疾病的金标准方法,适用于排除低度和中度疑似罹患 VTE 和急性 PE 等疾病的患者,可以减少其他昂贵检查,从而提高医疗资源的有效利用。就安全性而言,2008 年 ESC《急性肺栓塞指南》指出,与其他 D-二聚体检测方法相比,mini-VI-DAS 采用 ELFA 法检测 D-二聚体排除血栓性疾病的灵敏度更高、更安全。2006 年国际血栓与凝血学会对 PE 与 DVT 中各种 D-二聚体检测方法进行了系统性回顾和荟萃分析,结果显示 ELFA 法检测 D-二聚体的灵敏度优于其他方法。目前用于该方法检测的产品已经进展到第二代。第二代的产品可以在 20 min 内快速完成检测,其准确度与第一代相同。

然而,DVT 的临床表现缺乏特异性,导致 DVT 的诊断率往往偏低。Yamaki 和 Subramaniam 等^[3,4]提出利用临床预测法则联合 D-二聚体检验可以排查 DVT。DVT 临床预测法则与 PE 临床预测法思路基本相同,但两者之间存在差异:①临床预测评分系统内容不同;②疾病危险度分级不同,疑似患者选择的辅助检查是下肢静脉超声而不是 CT;③判断下肢近端 DVT 和远端 DVT 的临床准则也需详加考虑。最近,Rahiminejad 等^[5]的研究证实 DVT 改良式 Wells 评分小于 2

分且 D-二聚体检测阴性者,可排除下肢近端 DVT。对于低预测概率的人群结合 D-二聚体检测阴性,可排除下肢远端 DVT,其阴性预测值达 99%。然而,临床上多种疾病都会引起 D-二聚体的升高,长途旅行或久坐等非疾病状态也会引起体内 D-二聚体的生理性升高,因此需结合其他指标联合检测以提高诊断 VTE 的特异性。

1.2 凝血酶原片段 1+2 (prothrombin fragment 1+2, F1+2) F1+2 是凝血酶原水解后产生的多肽片段。凝血过程的中心反应是凝血因子 Xa 复合物作用于凝血酶原,使凝血酶原上 Ar9322 和 Ile323 之间的肽键发生断裂,形成凝血酶。同时,Ar9273 和 Thr274 之间的肽键发生断裂,使凝血酶原氨基端释放出 F1+2 片段,F1+2 由 273 个 AA 组成,其相对分子质量为 35×10^3 ,半衰期为 90 min。F1+2 反映了 Xa 因子复合物的活性,是凝血酶原被激活的特异性分子标志物。目前检测血浆 F1+2 水平的常用方法为双抗液相放免法和 ELISA 法。

一项前瞻性观察研究^[6]包含了 821 例新近诊断为癌症的患者,确立其研究终点为有客观症状或致命性 VTE。多变量分析发现,D-二聚体升高的患者并发 VTE 的风险比为 1.8 (95%CI 为 1.0~3.2; $P=0.048$),F1+2 升高的患者并发 VTE 的风险比为 2.0 (95%CI 为 1.2~3.6; $P=0.015$)。与 D-二聚体和 F1+2 水平未升高的患者(5.0%)相比,D-二聚体和 F1+2 水平升高的癌症患者(15.2%)在 6 个月后发展为 VTE 的比率显著升高,差异有统计学意义。F1+2 水平升高的同时 D-二聚体水平也升高的癌症患者,其发生 VTE 的风险增高 3.6 倍。该研究结果提示 F1+2 水平升高可以独立预测癌症患者 VTE 的发生。Sallah 等^[7]对 223 例发生 VTE 事件的癌症患者随访发现,有 31 例(14%)发生 VTE 复发。在复发 VTE 的患者中发现 F1+2、D-二聚体水平再次升高,提示 F1+2、D-二聚体可特异性的预测 VTE 复发。在随访中死亡的 76 例患者中 65 例(85.5%)归因于肿瘤的进展,2 例死于 PE。在这些患者中发现 F1+2、D-二聚体水平升高,提示在肿瘤患者中 F1+2 持续高水平可能代表肿瘤负荷加重和/或抗肿瘤靶向治疗的失败,F1+2 可被认为是肿瘤患者不良预后的预测因子。近期一项对 694 例疑似 VTE 和确诊 VTE 患者的研究^[8]显示,F1+2 可能是诊断血栓形成早期最有效的因子。ROC 曲线分析显示 F1+2 诊断血栓形成的 cutoff 值为 300 pmol/L,其灵敏度为 86.2%,特异性为 80.6%。

综上,F1+2 对癌症患者静脉血栓事件的发生存在较大的预测价值。联合检测 D-二聚体可进一步提高其对抗凝药物治疗影响下 VTE 复发的预测价值。

1.3 遗传标志物 DVT 发病还与遗传性致栓因素,包括先天性抗凝血酶(antithrombin, AT)Ⅲ缺乏症、凝血因子 V-Leiden 变异、活化蛋白 C 抵抗、蛋白 C(protein C, PC)和蛋白 S(protein S, PS)缺乏、纤维蛋白原异常、凝血因子Ⅷ、Ⅸ、Ⅺ异常或

高同型半胱氨酸血症等有关。因此,在年龄小于 40 岁的复发性 DVT 患者,或有 DVT 家族史的患者中应该考虑高凝状态的检测。

由于种族差异的存在,这些因素具有多样性。西方人群主要由凝血因子 V-Leiden(FV R506Q)基因多态性和凝血酶原 G20210A 点突变引起,而亚洲人群最常见的遗传因素是 AT、PC、PS 这三个抗凝蛋白的基因缺陷,其中影响最大的是 AT 基因缺陷。

1.3.1 凝血酶原 G20210A 突变 凝血酶原基因 3' 非翻译区存在 G20210A 突变,该突变伴有血浆凝血酶原水平的上升,可增加 VTE 的发生风险。Folsom 等^[9]一项针对 21 690 例受试者的前瞻性研究发现,在 DVT 组和对照组中,该变异基因的检出率分别为 4.0%和 2.4%。国内 Jun 等^[10]对中国人的研究中,共选择 35 例 DVT 合并 PE 患者,178 例 DVT 患者,54 例 PE 患者及 102 例对照者,进行凝血因子 V-Leiden 和凝血酶原 G20210A 基因突变检测,结果均未发现上述基因的携带者,表明上述基因突变在中国人人群中的发生率很低。

1.3.2 血栓调节蛋白(thrombomodulin, TM)缺乏 TM 是血管内皮细胞与抗凝有关的受体,其作为 PC 系统中的一个关键辅助因子而受到关注。在一项 VTE 的病例对照研究^[11]中,虽然检测到 TM 有缺失和减少,但其是否和 VTE 相关还有待进一步印证。

1.3.3 遗传性抗凝血酶缺陷症 (antithrombin deficiency, ATD) ATD 是由于 AT 基因(SERPINC1)突变所引起的一种常染色体遗传病,多为显性遗传,是 VTE 的主要遗传性危险因素之一,可使 VTE 发生的危险性增加 20 倍^[12]。大部分由单一突变引起的 AT 缺陷症患者,其 AT 活性降至正常值的一半左右。严重缺陷的病例很少见,且通常其 AT 活性和抗原都检测不到或者有明显的下降,如纯合突变、罕见突变、复合杂合突变等。ATD 在健康人群中的发病率为(2~5)/10 000,而在 VTE 患者中的发病率高达 1%~8%^[13]。

总之,在制订 DVT 防治的规章制度和流程中,应该积极探索研究与 DVT 相关的实验室检查指标,不断提高 DVT 检查手段的灵敏度和阳性率,满足临床需要。但目前关于 DVT 的实验室检测指标还相当贫乏,特别是遗传标志物的检测。若能在基因和分子水平上充分了解遗传相关性 VTE 的致病机制,加强对抗凝蛋白的基因检测和致病机制的研究,将有利于进一步对该疾病进行掌控,未来更有希望能研制出专门针对各种抗凝蛋白或其致病基因靶点的药物,为血栓形成导致心脑血管疾病患者的预防和预后带来福音。

2 心肌损伤的标志物

2.1 肌钙蛋白 (troponin, Tn) Tn 是肌肉收缩的调节蛋白,其存在于骨骼肌和心肌中。心肌肌钙蛋白 (cardiac troponin, cTn)是 Tn 复合体中与心肌收缩功能有关的一组蛋白,由 cT-

nT、cTnI 和 cTnT 三种亚单位组成。其中, cTnT 和 cTnI 是心肌特有的抗原, 利用抗 cTnT 和 cTnI 的特异性抗血清可以进行测定。心肌损伤时, 心肌细胞的通透性增加, cTn 在血清中浓度增高。血清中 cTn 浓度可反映心肌受损情况, 是心肌损伤的特异性标志物, 其特异性和灵敏度均优于目前常用的心肌酶^[14]。

目前认为 Tn 作为判断心肌损伤的指标, 对急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)、不稳定性心绞痛、围手术期心肌损伤等疾病的诊断、病情监测、疗效观察及预后评估都具有较高的价值, 其灵敏度和特异性均高于心肌酶; 尤其对微小的、小灶性心肌梗死的诊断更有价值^[14]。AMI 时, 血清 cTnT、cTnI 开始升高的时间均为 3~6 h, 达到峰值时间为 10~24 h, 恢复正常的时间前者为 10~15 d, 后者为 5~7 d, 其升高倍数分别为 30~200 倍和 20~50 倍。cTnT、cTnI 与肌酸激酶(creatine kinase, CK) 及其同工酶联合检测诊断 AMI 的灵敏度和特异性均较高。

不稳定性心绞痛时 cTn 常升高, 提示有小范围心肌梗死的可能^[14]。但骨骼肌疾病和肾衰时 cTnT 也可能升高, 故 cTnT 升高要注意排除非 AMI 的升高。

由于 cTn 升高在心肌梗死时的窗口期较长, 不宜用于监测再梗死的发生, 但对监控溶栓治疗和诊断胸痛发生后 1~2 w 内的亚急性心肌梗死和隐性心肌梗死有一定的意义。

2.2 肌红蛋白(myoglobin, Mb) Mb 是一种氧结合蛋白, 和血红蛋白一样含有亚铁血红素, 能结合和释放氧分子, 因而有贮氧和运输氧的功能。Mb 存在于心肌和骨骼肌中, 分子量小, 易从坏死的细胞中被释放。正常时血中 Mb 含量很低, 当心肌和骨骼肌损害时, 血中和尿中 Mb 水平升高, 故测定 Mb 对心肌梗死和某些骨骼肌损害的诊断有意义。

在 AMI 发病后 3 h 内 Mb 开始升高, 6~12 h 达到高峰, 18~30 h 恢复到正常水平。由于 AMI 时 Mb 升高早于其他心肌标志物, 故可用于 AMI 早期诊断和再梗死的发现, 但其特异性较差。急性胸痛发作 6~10 h Mb 阴性可排除 AMI^[15]。

Mb 升高还见于急性骨骼肌损伤、肾功能衰竭、心功能衰竭等疾病。肌红蛋白尿主要见于遗传性肌红蛋白尿症、挤压综合征和某些病理性肌肉组织变性、炎症等。

2.3 血清 CK 及其同工酶 CK 或肌酸磷酸激酶同工酶主要分布于骨骼肌和心肌, 其次为脑组织。与心肌损伤有关的 CK 同工酶主要是 CK-MB。正常人血清中以 CK-MM 为主, CK-MB 少量, CK-BB 极微量。测定 CK 总活性及分析 CK 同工酶的类型, 对判断是否存在心肌梗死有一定意义。

AMI 时 CK、CK-MB 都上升, 后者变化早于前者, 对于 AMI 的早期诊断, CK-MB 的敏感性高于 CK。如 AMI 发病后 CK-MB 一直升高不下降, 说明心肌梗死在继续; 若下降后又升高, 表明原梗死部位在扩展或有新的梗死病灶出现。一些

心肌炎和肌病时 CK 会升高, 其他的心肌损伤如心绞痛、心包炎、冠脉造影等也可能造成 CK-MB 升高, 某些肌病和骨骼肌损伤如肌营养不良、肌萎缩等 CK-MB 也可升高。

2.4 乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH) 及其同工酶 LDH 主要分布于心肌、骨骼肌和肾脏。当这些组织损伤时, LDH 可释放入血, 使血中 LDH 活性升高。但血中 LDH 活性升高对心肌损伤的特异性不高。LDH 同工酶中的 LDH1 和 LDH2 在 AMI 等心肌病变时明显升高, 其改变早于 LDH^[16]。

AMI 时 LDH 活性在 12~24 h 内升高, 比 CK、CK-MB 和天冬氨酸氨基转移酶升高晚, 但持续时间长。如在病程中出现升高不降或再次升高, 提示心肌梗死面积扩大或再次出现梗死。同工酶 LDH1 和 LDH2 升高早于 LDH, 且 LDH1 高于 LDH2, LDH2/LDH1 小于 1.0。

肝脏疾病也可使 LDH 升高, 主要是 LDH4 和 LDH5。LDH5 升高提示有肝细胞坏死; 肝细胞黄疸时 LDH5 大于 LDH4, 阻塞性黄疸时 LDH4 大于 LDH5。肝癌时可伴有 LDH4 和 LDH5 明显升高。恶性肿瘤时肿瘤细胞坏死常引起血清 LDH 升高。

2.5 心钠素 心钠素是心肌细胞产生的一种神经激素, 其主要功能是增加尿、钠排泄, 降低血管紧张素-醛固酮引起的血管收缩及血压升高。心钠素有三种, 包括心房钠尿肽(atrial natriuretic peptide, ANP), 其大量储存于心房中; 心室钠尿肽(B-type natriuretic peptide, BNP), 即 B 型钠尿肽, 心室为其主要储存和释放部位; 血管钠尿肽(C-type natriuretic peptide, CNP)。其中 BNP 最稳定, 被作为心衰的诊断指标。正常时 BNP 在心肌细胞内以前体(pro-BNP)形式存在, 当心室压力增高, 容积增大时, pro-BNP 分子水解成两个片段(活性形式的 active-BNP 和非活性形式的 NT-pro-BNP, 后者代谢清除途径为肾脏, 前者代谢清除途径不受肾脏影响), 从心肌细胞大量释放入血; 但心室储存 BNP 能力有限, 心衰时心室和心房心肌细胞中 BNP 的浓度都会明显升高。因此其浓度不受肾脏影响, 血中 BNP 浓度的升高能反映心衰时心室压力的升高及容积的增加。所以, 血 BNP 浓度测定是目前心力衰竭诊断最好的临床化学诊断指标, 但也有研究^[17]表明 BNP 和 NT-pro-BNP 两者临床价值相同, 都可用于心力衰竭的诊治。

BNP 和 NT-pro-BNP 能用于心衰的诊断和心衰分级, 心衰患者无论有无心衰症状, 其 BNP 水平均明显升高, 升高幅度与心衰严重程度成正比, 在心衰早期 BNP 水平即可升高。因此, BNP 检测可作为无症状性心衰诊断和心衰早期诊断的筛选指标。由于 BNP 的灵敏度(97%)和阴性预测值(96%)都很高, 所以, BNP 水平不升高的疑似患者基本上可以排除心力衰竭的诊断。又由于 BNP 的升高幅度与心衰严重程度成正比, 故结合临床根据 BNP 水平可以对心衰进行分级。美国心脏病协会认为 BNP 是预测有无心力衰竭及其严重程度的独

立且准确的指标。但即使是高水平的 BNP, 诊断心力衰竭时也必须密切结合临床。

BNP 和 NT-pro-BNP 还用于呼吸困难的鉴别, 心源性呼吸困难与肺源性呼吸困难不易鉴别, 但前者 BNP 水平升高, 后者不升高, 借此可以帮助进行鉴别诊断。BNP 和 NT-pro-BNP 还是心肌梗死后心功能监测和预后判断的指标, AMI 发病早期(6-24 h)BNP 水平即显著升高, 1 w 后达到高峰, 但此时临床可能没有心衰表现; BNP 水平还可以反映梗死面积和严重程度。Antman 等^[18]对 325 例心力衰竭患者随访 6 个月的研究表明, BNP 大于 230 ng/L 者, 6 个月死亡的危险系数为 24。因此, 通过 BNP 检测可帮助监测心肌梗死后心功能的状态及判断预后。BNP 和 NT-pro-BNP 还用于左心室肥厚、肥大性阻塞性心肌病和扩张性心肌病的判断, 左心室肥厚是高血压病心血管并发症的重要危险因素, 高血压(尤其是心室肥厚者)患者的血 BNP 水平明显高于血压正常者, 其 BNP 升高与心肌肥厚有关, 而与其血压升高程度无关。研究^[19]表明, NT-pro-BNP 水平与左心室射血分数成负相关。因此, NT-pro-BNP 还是反映左心室超负荷(梗阻性肥厚型心肌病、扩张性心肌病和动脉高压)的指标。BNP 作为心衰治疗的监测、病情观察的指标, 其检测有助于减少心力衰竭患者心血管意外的发生率。因为 BNP 是对容积敏感的激素, 半衰期较短(18-22 min), 可用于指导利尿剂及血管扩充剂的临床应用。同样, BNP 可用于对心脏手术患者的术前、术后心功能评估, 并帮助临床选择最佳手术时机。

3 心脑血管疾病的相关危险因素

危险因素虽然不是病因, 也不是疾病的诊断依据, 但危险因素常常与某些疾病的发生有关, 可以提示某些疾病发生的危险性。因此, 对与心脏疾病有关的危险因素的研究和了解十分重要。世界卫生组织预测, 如果通过一系列有效方法减少心血管疾病的危险因素, 可使人口健康预期寿命延长 5-10 年。心脑血管疾病的危险因素有很多, 世界卫生组织《2000 年世界卫生报告》中提出了目前全球十大危险因素, 其中心血管病危险因素占 50%(高血压、吸烟、饮酒、高胆固醇、肥胖)。也有流行病学研究^[20]认为, 心血管疾病的主要危险因素是高血压、血脂异常、吸烟、糖尿病、肥胖和缺乏运动, 并认为前四项是当前心脑血管病最主要的危险因素。其中, 仅高血压可导致全球 50% 心血管疾病患者死亡, 高胆固醇血症可导致全球 33% 心血管疾病患者死亡。

常见的危险因素指标检测有血清脂质, 具体包括总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、脂蛋白(a)和载脂蛋白等。以及同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)及 C 反应蛋白(C reactive protein, CRP)。Hcy 是蛋白质代谢过程中的降解产物, 正常时, 血液中的 Hcy 在酶和维生素 B₆、叶酸的辅助下参与机体转硫基、转甲基过程, 并被降解

为半胱氨酸, 转换为部分蛋白质。当机体新陈代谢出现障碍时, Hcy 会因无法降解而在体内聚集。高浓度的 Hcy 会对血管内壁造成损害, 使血管内膜增厚、粗糙、斑块形成, 管腔狭窄甚至阻塞, 动脉供血不全, 导致动脉粥样硬化和冠心病的发生。因此, 血 Hcy 水平的检测可用于心血管疾病危险性评估。

CRP 是一种非特异性的急性时相反应蛋白, 当细菌感染引起炎症、组织损伤和手术后, 于炎症进程 6-12 h 血中浓度即可明显升高。CRP 也是心血管炎症性病变的生物标志物, 多次检测增高是炎症持续存在的信号, 提示存在动脉粥样硬化的危险。

4 小结

目前临床用于心脑血管疾病诊断的相关标志物较多, 其应用原则主要有: 心脑血管疾病相关标志物应对相关疾病的诊断、危险性分类和预后评估有较好的诊断及预测价值; 正确应用心脑血管疾病相关标志物的目的在于帮助明确诊断, 以避免漏诊和误诊, 有助于及早进行有效治疗, 减少其他不必要的检查和医疗资源的浪费, 减少患者的痛苦和经济负担; 心脑血管疾病相关标志物的应用和结果解释, 必须密切结合患者病理生理变化和临床表现; 心脑血管疾病相关标志物应用的同时注意其各项检测指标的标准化和方法学评价。

5 参考文献

- 1 王鸿利. D-二聚体的检测及其临床应用. 实用检验医师杂志, 2013, 5: 199-201.
- 2 姚业轩. 脑卒中患者住院期间深静脉血栓形成的危险因素分析. 安徽医学, 2013, 34: 956-958.
- 3 Yamaki T, Nozaki M, Sakurai H, et al. Combined use of pretest clinical probability score and latex agglutination D-dimer testing for excluding acute deep vein thrombosis. J Vasc Surg, 2009, 50: 1099-1105.
- 4 Subramaniam RM, Chou T, Heath R, et al. Importance of pretest probability score and D-dimer assay before sonography for lower limb deep venous thrombosis. AJR Am J Roentgenol, 2006, 186: 206-212.
- 5 Rahiminejad M, Rastogi A, Prabhudesai S, et al. Evaluating the Use of a Negative D-Dimer and Modified Low Wells Score in Excluding above Knee Deep Venous Thrombosis in an Outpatient Population, Assessing Need for Diagnostic Ultrasound. ISRN Radiol, 2014: 519875.
- 6 Ay C, Vormittag R, Dunkler D, et al. D-dimer and prothrombin fragment 1 + 2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. J Clin Oncol, 2009, 27: 4124-4129.
- 7 Sallah S, Husain A, Sigounas V, et al. Plasma coagulation markers in patients with solid tumors and venous thromboembolic disease receive-

- ing oral anticoagulation therapy. *Clin Cancer Res*, 2004, 10: 7238-7243.
- 8 Ota S, Wada H, Abe Y, et al. Elevated levels of prothrombin fragment 1+2 indicate high risk of thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2008, 14: 279-285.
- 9 Folsom AR, Cushman M, Tsai MY, et al. Prospective study of the G20210A polymorphism in the prothrombin gene, plasma prothrombin concentration, and incidence of venous thromboembolism. *J Am J Hematol*, 2002, 71: 285-290.
- 10 Jun ZJ, Ping T, Let Y, et al. Prevalence of factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in Chinese patients with deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Clin Lab Haematol*, 2006, 28: 111-116.
- 11 Heit JA, Petterson TM, Owen WG, et al. Thrombomodulin gene polymorphisms or haplotypes as potential risk factors for venous thromboembolism: a population-based case-control study. *J Thromb Haemost*, 2005, 3: 710-717.
- 12 Norlelawati AT, Rusmawati I, Naznin M, et al. Inherited Anti-Thrombin Deficiency in A Malay-Malaysian Family: A Missense Mutation at Nucleotide g.13267C>A aka anti-thrombin Budapest 5 (p. Pro439Thr) of the SERPINC 1 gene. *Med J Malaysia*, 2014, 69: 27-30.
- 13 Di Minno MN, Ambrosino P, Ageno W, et al. Natural anticoagulants deficiency and the risk of venous thromboembolism: a meta-analysis of observational studies. *Thromb Res*, 2015, 135: 923-932.
- 14 Sachdeva A, Paul B. Newer cardiac biomarkers in myocardial necrosis. *J Assoc Physicians India*, 2014, 62: 83-84.
- 15 李艳芳. 血清心肌钙蛋白 I、肌红蛋白和肌酸激酶同工酶检测在冠心病早期诊断中的价值. *中国实验诊断学*, 2014, 18: 812-813.
- 16 史占林, 付红芹. 心肌酶、肌钙蛋白 I、肌红蛋白的联合应用在急性心肌梗死诊断中的意义. *中国保健营养(下旬刊)*, 2013, 4: 1682.
- 17 Zdrenghea DT, Ilea M, Bodizs G, et al. NT-pro-BNP during isotonic and isometric exercise in heart failure patients with preserved LV ejection fraction. *Clin Lab*, 2014, 60: 2055-2061.
- 18 Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Developed in collaboration with the Canadian Cardiovascular Society). *Circulation*, 2004, 110: e282-e292.
- 19 Tengizi, Türk UO, Alioqlu E, et al. The relationship between adiponectin, NT-pro-BNP and left ventricular ejection fraction in non-cachectic patients with systolic heart failure: an observational study. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2013, 13: 221-226.
- 20 Giral P, Ratzu V, Chapman JC. Letter regarding article by Ruttman et al, "gamma-Glutamyltransferase as a risk factor for cardiovascular disease mortality: an epidemiological investigation in a cohort of 163,944 Austrian adults". *Circulation*, 2006, 113: e299-e300.

(收稿日期: 2015-04-30)

(本文编辑: 杨军)

消 息

致谢

《实用检验医师杂志》编辑部全体工作人员衷心感谢以下编委/专家对本刊出版的大力支持! (姓名以拼音为序)

陈 葳 段 荣 胡晓波 贾克刚 康熙雄 李健开 李立和
梁国威 刘树业 穆 红 唐爱国 陶庆春 魏殿军 夏时海
徐建华 袁 慧 张会英 张时民 张 展 赵克斌 郑 磊
周 欣