



(OSID码)

· 专题研究 ·

凝血因子XI和凝血因子XII与急性肺栓塞患者疾病严重程度的关系及其作用机制研究

孟燕¹, 马强¹, 潘龙飞², 秦皓¹, 张波¹

【摘要】 背景 目前临床已知凝血因子XI(F XI)、凝血因子XII(F XII)均与急性肺栓塞(APE)的常见病因——深静脉血栓形成相关,但其在APE发生、发展及抗凝治疗中的作用机制仍不明确且相关研究较少。目的 探讨F XI、F XII与APE患者疾病严重程度的关系及其作用机制。方法 选取2018—2019年西安交通大学第一附属医院收治的APE患者45例,均给予华法林抗凝治疗。比较患者治疗前及治疗后2、4、6 d血浆D-二聚体(D-D)、F XI、F XII水平及肺栓塞严重指数(PESI)分级,并比较治疗前不同PESI分级的APE患者血浆F XI、F XII水平。采用Pearson相关分析探讨治疗前APE患者血浆F XI、F XII水平与肺动脉阻塞指数的相关性。结果 APE患者治疗后6 d的血浆D-D、F XI、F XII水平低于治疗前及治疗后2、4 d, PESI分级优于治疗前及治疗后2 d ($P<0.05$); APE患者治疗后4 d的血浆D-D、F XI、F XII水平低于治疗前及治疗后2 d, PESI分级优于治疗前 ($P<0.05$); APE患者治疗后2 d的血浆D-D、F XI、F XII水平低于治疗前 ($P<0.05$)。治疗前PESI分级V级的APE患者血浆F XI、F XII水平高于I~IV级者 ($P<0.05$); 治疗前PESI分级III、IV级的APE患者血浆F XI、F XII水平高于I~II级者 ($P<0.05$); 治疗前PESI分级II级的APE患者血浆F XII水平高于I级者 ($P<0.05$)。Pearson相关分析结果显示,治疗前APE患者血浆F XI ($r=0.762$)、F XII ($r=0.837$)水平与肺动脉阻塞指数均呈正相关 ($P<0.001$)。结论 F XI、F XII活性与APE患者疾病严重程度呈正相关,而抗凝治疗可能会减弱F XI、F XII对APE患者血栓形成的影响。

【关键词】 肺栓塞; 凝血因子XI; 凝血因子XII; 肺动脉阻塞指数; 肺栓塞严重程度

【中图分类号】 R 563.5 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.10.002

孟燕, 马强, 潘龙飞, 等. 凝血因子XI和凝血因子XII与急性肺栓塞患者疾病严重程度的关系及其作用机制研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28(10): 9-13. [www.syxnf.net]

MENG Y, MA Q, PAN L F, et al. Relationship between coagulation factor XI, coagulation factor XII and severity of acute pulmonary embolism and its mechanism [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28(10): 9-13.

Relationship between Coagulation Factor XI, Coagulation Factor XII and Severity of Acute Pulmonary Embolism and Its Mechanism MENG Yan¹, MA Qiang¹, PAN Longfei², QIN Hao¹, ZHANG Bo¹

1. Department of Peripheral Vascular Diseases, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China

2. Department of Emergency, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China

Corresponding author: MENG Yan, E-mail: daxianghouzi1981@yeah.net

【Abstract】 **Background** At present, coagulation factor XI (F XI) and coagulation factor XII (F XII) are known to be related to deep vein thrombosis, a common cause of acute pulmonary embolism (APE). However, the mechanism of F XI and F XII in the the occurrence, development and anticoagulant therapy of APE are still unclear and there are few related studies. **Objective** To investigate the relationship between F XI, F XII and severity of APE and its mechanism. **Methods** 45 patients with APE in the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University from 2018 to 2019 were selected, and all patients were given warfarin for anticoagulant therapy. Plasma levels of D-D, F XI, F XII and PESI grade were compared before treatment and 2, 4, 6 days after treatment, the plasma levels of F XI and F XII in APE patients with different PESI grades before treatment were compared. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between plasma levels of F XI, F XII and pulmonary artery occlusion index in APE before treatment. **Results** Plasma levels of D-D, F XI, F XII in APE patients at 6 days after treatment were lower than those before treatment, and 2, 4 days after treatment, and the PESI grade was better than that before

基金项目: 陕西省重点研发计划项目 (2017SF-254)

1. 710061 陕西省西安市, 西安交通大学第一附属医院周围血管科 2. 710004 陕西省西安市, 西安交通大学第二附属医院急诊科

通信作者: 孟燕, E-mail: daxianghouzi1981@yeah.net

treatment, and 2 days after treatment ($P<0.05$); plasma levels of D-D, F XI, F XII in APE patients at 4 days after treatment were lower than those before treatment, and 2 days after treatment, and the PESI was better than that before treatment ($P<0.05$); plasma levels of D-D, F XI, F XII in APE patients at 2 days after treatment were lower than those before treatment ($P<0.05$). Plasma levels of F XI, F XII in APE patients with PESI grade V were higher than those in patients with PESI grade I ~ IV before treatment ($P<0.05$); plasma levels of F XI, F XII in APE patients with PESI grade III and IV were higher than those in patients with PESI grade I ~ IV before treatment ($P<0.05$); plasma level of F XII in APE patients with PESI grade II was higher than that in patients with PESI grade I before treatment ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that, plasma levels of F XI ($r=0.762$), F XII ($r=0.837$) were significantly positively correlated with the pulmonary artery occlusion index in patients with APE before treatment ($P<0.001$). **Conclusion** The activity of F XI, F XII are positively correlated with the severity of disease in patients with APE, and anticoagulant therapy can effectively reduce the impact of activity of F XI, F XII on thrombosis in patients with APE.

【Key words】 Pulmonary embolism; Coagulation factor XI; Coagulation factor XII; Pulmonary artery occlusion index; Pulmonary embolism severity degree

急性肺栓塞 (acute pulmonary embolism, APE) 主要因血栓堵塞肺动脉而导致急性肺循环障碍, 并诱发肺动脉高压和右心功能衰竭, 患者主要表现为胸痛、咯血、呼吸困难、休克等症状, 严重者猝死, 严重威胁患者的生命健康。APE 临床病死率较高, 但其具体发病机制尚未完全明确。凝血因子 XII (coagulation factor XII, F XII) 作为凝血接触途径的重要组成部分因子, 亦是内源性凝血途径激活过程中的重要参与因子^[1]; 凝血因子 XI (coagulation factor XI, F XI) 则是维持内源性凝血途径及凝血级联反应的关键因子^[2], 二者均与血栓性疾病如静脉血栓栓塞症 (venous thromboembolism, VTE) 等有关^[3-5], 而深静脉血栓形成是 APE 的常见病因^[6-7]。目前关于 F XI、F XII 在 APE 发生、发展中作用机制的研究较少, 且其指导 APE 患者抗凝治疗临床意义的研究也相对较少。本研究旨在探讨 F XI、F XII 与 APE 患者疾病严重程度的关系, 并探讨其在 APE 发生、发展中的可能作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性选取 2018—2019 年西安交通大学第一附属医院收治的 APE 患者 45 例, 均符合相关指南制定的肺栓塞诊断标准^[8-9] 并为首次发病, 且经 CT 肺动脉造影 (CT pulmonary arteriography, CTPA) 等检查确诊。纳入标准: (1) 年龄 ≥ 18 岁; (2) 发病时间 <14 d; (3) 临床资料及随访资料完整。排除标准: (1) 合并严重肝肾功能不全、严重感染、恶性肿瘤、结缔组织病或其他血栓性疾病者; (2) 近 2 周内使用抗凝、溶栓药物治疗者; (3) 合并严重创伤或出血性疾病者; (4) 合并凝血功能异常或血液系统疾病者; (5) 妊娠期或哺乳期妇女; (6) 既往有急诊介入治疗或手术治疗史者; (7) 死亡者。所有患者中, 男 28 例, 女 17 例; 年龄 35~69 岁, 中位年龄 53 岁。本研究经西安交通大学第一附属医院医学伦理委员会审核批准 (No.XJTU1AF2018LSK-010), 患者及家属对本研究知情并签署知情同意书。

1.2 治疗方法 患者入院后即给予吸氧、维持生命体征稳定等对症支持治疗^[8-10], 针对高度疑似 APE 者给予依诺肝素钠注射液 [商品名: 克赛, 赛诺菲 (北京) 制药有限公司生产, 注册证号: H20170269] 100 U/kg, 1 次/12 h; 待患者确诊后给予华法林 (上海上药信谊药厂有限公司生产, 国药准字

H31022123) 3 mg, 口服, 1 次/d, 待其国际标准化比值 (INR) >2 后 2 d 停用低分子肝素钠注射液, 但需继续口服华法林并依据 INR 调整剂量。INR 参考范围为 2~3。

1.3 观察指标

1.3.1 D-二聚体 (D-dimer, D-D)、F XI、F XII 水平 分别于治疗前 (入院时) 及治疗后 2、4、6 d 抽取患者肘静脉血 3 ml, 1 500 $\times$ g 离心 10 min, 取血浆置于常温环境下并于 4 h 内应用 Sysmex CS-5100 全自动凝血分析仪及配套测定试剂盒进行检测, 其中 D-D 水平采用颗粒增强免疫比浊法测得, F XI、F XII 水平采用酶联免疫吸附试验测得。

1.3.2 肺栓塞严重程度 分别于治疗前 (入院时) 及治疗后 2、4、6 d 采用肺栓塞严重指数 (pulmonary embolism severity index, PESI) 分级^[11] 评估患者肺栓塞严重程度。

1.3.3 肺动脉阻塞指数 治疗前采用 Mastora 评分方法^[12] 根据 31 支肺动脉内栓子的数量和肺动脉截面阻塞程度评分计算患者肺动脉阻塞指数, 其中肺动脉截面阻塞程度评分标准为: 血管阻塞程度 $<25\%$ 计 1 分, 血管阻塞程度为 $25\%\sim49\%$ 计 2 分, 血管阻塞程度为 $50\%\sim74\%$ 计 3 分, 血管阻塞程度为 $75\%\sim99\%$ 计 4 分, 血管阻塞程度为 100% 计 5 分^[13]。肺动脉阻塞指数 = $[\sum (\text{肺动脉内栓子的数量} \times \text{肺动脉截面阻塞程度评分}) / 155] \times 100\%$ 。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计学软件进行数据处理。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 组内两两比较采用 LSD- t 检验; 计数资料以相对数表示, 重复测量的等级资料比较采用 Friedman 检验; APE 患者血浆 F XI、F XII 水平与肺动脉阻塞指数的相关性分析采用 Pearson 相关分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 APE 患者不同治疗时间血浆 D-D、F XI、F XII 水平及 PESI 分级 APE 患者不同治疗时间的血浆 D-D、F XI、F XII 水平及 PESI 分级比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。其中 APE 患者治疗后 6 d 的血浆 D-D、F XI、F XII 水平低于治疗前及治疗后 2、4 d, PESI 分级优于治疗前及治疗后 2 d, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); APE 患者治疗后 4 d 的血浆 D-D、F XI、F XII 水平低于治疗前及治疗后 2 d, PESI 分级优于治疗前,

差异有统计学意义 ($P<0.05$) ; APE 患者治疗后 2 d 的血浆 D-D、F XI、F XII 水平低于治疗前, 差异有统计学意义 ($P<0.05$, 见表 1)。APE 患者治疗前肺动脉阻塞指数为 $(36.72 \pm 15.47) \%$ 。

2.2 治疗前不同 PESI 分级的 APE 患者血浆 F XI、F XII 水平比较 治疗前不同 PESI 分级的 APE 患者血浆 F XI、F XII 水平比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。其中, 治疗前 PESI 分级 V 级的 APE 患者血浆 F XI、F XII 水平高于 I ~ IV 级者, 差异有统计学意义 ($P<0.05$) ; 治疗前 PESI 分级 III、IV 级的 APE 患者血浆 F XI、F XII 水平高于 I ~ II 级者, 差异有统计学意义 ($P<0.05$) ; 治疗前 PESI 分级 II 级的 APE 患者血浆 F XII 水平高于 I 级者, 差异有统计学意义 ($P<0.05$, 见表 2)。

表 2 治疗前不同 PESI 分级的 APE 患者血浆 F XI、F XII 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, %)

Table 2 Comparison of plasma levels of F XI and F XII in APE patients with different PESI grades before treatment

PESI 分级	例数	F XI	F XII
I 级	8	79.98 ± 2.82	73.44 ± 3.55
II 级	11	81.34 ± 4.48	77.23 ± 3.34^a
III 级	12	84.53 ± 2.89^{ab}	80.35 ± 2.75^{ab}
IV 级	9	86.97 ± 2.26^{ab}	82.38 ± 3.21^{ab}
V 级	5	92.34 ± 1.24^{abcd}	86.20 ± 1.86^{abcd}
F 值		16.047	17.374
P 值		<0.001	<0.001

注: 与 I 级比较, $^aP<0.05$; 与 II 级比较, $^bP<0.05$; 与 III 级比较, $^cP<0.05$; 与 IV 级比较, $^dP<0.05$

2.3 治疗前 APE 患者血浆 F XI、F XII 水平与肺动脉阻塞指数的相关性 Pearson 相关分析结果显示, 治疗前 APE 患者血浆 F XI、F XII 水平与肺动脉阻塞指数呈正相关 (r 值分别为 0.762、0.837, P 值均 <0.001 , 见图 1~2)。

3 讨论

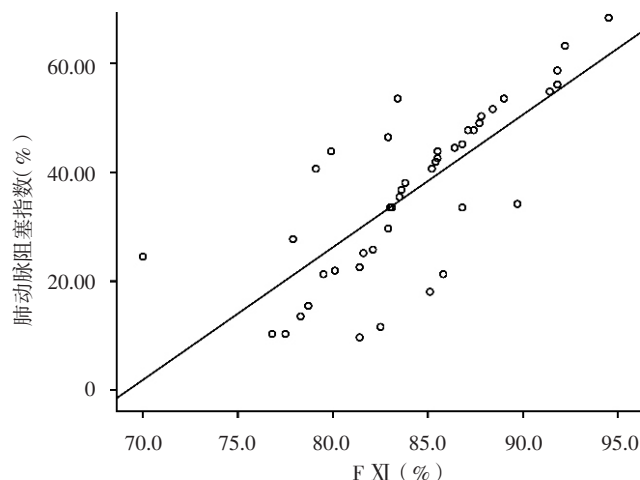
肺栓塞的主要病理改变为血液的高凝状态和纤溶能力下降, 进而导致肺动脉出现不同程度阻塞^[14], 在此过程中, 机体的凝血系统与纤溶系统失衡, 导致深静脉血栓形成, 游离后堵塞肺部血管床^[15]。近年关于凝血/纤溶系统指标与肺栓塞患者病情严重程度的关系一直是临床研究的热点^[16-17]。

表 1 APE 患者不同治疗时间血浆 D-D、F XI、F XII 水平及 PESI 分级比较 ($n=45$)

Table 1 Comparison of plasma levels of D-D, F XI, F XII and PESI grade at different time of treatment in patients with APE

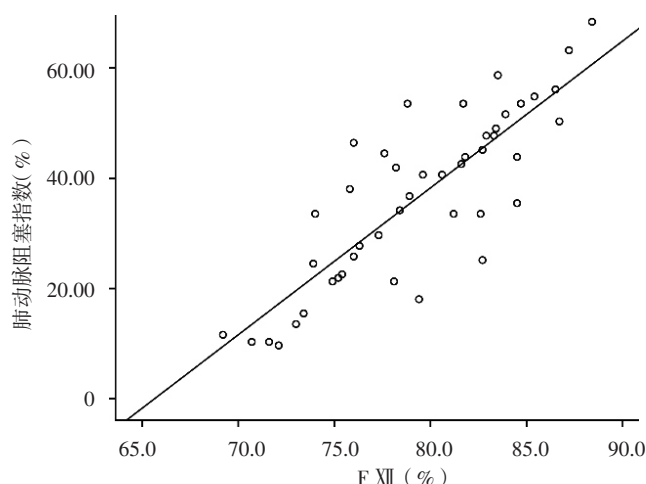
时间	D-D ($\bar{x} \pm s$, mg/L)	F XI ($\bar{x} \pm s$, %)	F XII ($\bar{x} \pm s$, %)	PESI 分级 [n (%)]				
				I 级	II 级	III 级	IV 级	V 级
治疗前	2.50 ± 0.50	84.30 ± 4.84	79.41 ± 4.85	8 (17.8)	11 (24.4)	12 (26.7)	9 (20.0)	5 (11.1)
治疗后 2 d	1.88 ± 0.46^a	79.60 ± 4.87^a	69.84 ± 5.05^a	10 (22.2)	12 (26.7)	11 (24.4)	9 (20.0)	3 (6.7)
治疗后 4 d	1.41 ± 0.43^{ab}	77.31 ± 4.88^{ab}	66.40 ± 4.59^{ab}	12 (26.7) ^a	14 (31.1) ^a	10 (22.2) ^a	7 (15.6) ^a	2 (4.4) ^a
治疗后 6 d	0.97 ± 0.34^{abc}	69.97 ± 5.03^{abc}	56.32 ± 5.01^{abc}	13 (28.9) ^{ab}	15 (33.3) ^{ab}	9 (20.0) ^{ab}	6 (13.3) ^{ab}	2 (4.4) ^{ab}
F (Z) 值	105.353	151.175	389.857	48.722 ^d				
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001				

注: 与治疗前比较, $^aP<0.05$; 与治疗前 2 d 比较, $^bP<0.05$; 与治疗前 4 d 比较, $^cP<0.05$; d 为 Z 值; D-D=D-二聚体, F XI = 凝血因子 XI, F XII = 凝血因子 XII, PESI = 肺栓塞严重指数



注: F XI = 凝血因子 XI

图 1 治疗前 APE 患者血浆 F XI 水平与肺动脉阻塞指数关系的散点图
Figure 1 Scatter plot of relationship between plasma level of F XI and pulmonary artery occlusion index in patients with APE before treatment



注: F XII = 凝血因子 XII

图 2 治疗前 APE 患者血浆 F XII 水平与肺动脉阻塞指数关系的散点图
Figure 2 Scatter plot of relationship between plasma level of F XII and pulmonary artery occlusion index in patients with APE before treatment

研究表明, 血浆凝血因子 I、II、IX、XI、XII 水平升高可明显增加下肢深静脉血栓形成的发生风险^[18]。其中 F XII 是

由肝脏合成的一种丝氨酸蛋白酶,是凝血接触途径的重要组成部分因子,也是内源性凝血途径激活过程中的重要参与因子^[1],其能与负电荷物质表面、促凝物质等接触后形成活化的F XII,进而促进凝血酶和纤维蛋白形成^[19]。目前,关于F XII的生理功能尚不完全明确,但有研究发现其与血栓形成密切相关^[20]。多项研究证实,冠心病、脑梗死、VTE等疾病患者血浆F XII水平均较高^[21-23],推测F XII是血栓形成的影响因素;动物实验表明,通过外源性途径激活F XII基因缺陷大鼠的多聚磷酸盐/F XII通路后,可增加APE发生风险,而多聚磷酸盐/F XII通路又可能是肿瘤导致VTE甚至APE的重要途径^[24],进一步推测F XII是APE的影响因素。

F XI同样作为由肝脏合成的一种丝氨酸蛋白酶,不仅可在活化F XII的作用下被激活并进一步激活凝血因子IX,也可在凝血酶的反馈作用下激活凝血因子IX^[6]。另外,活化的F XI可激活凝血因子V和凝血因子VIII^[25],因此,F XI是内源性凝血途径的重要因子,同时也是凝血级联反应的关键因素。研究表明,F XI与VTE、心脑血管病等血栓性疾病有关^[4];F XI缺乏的患者血栓性疾病发生风险明显降低,而通过抑制F XI表达可发挥明显的抗凝作用,因此目前F XI被认为是抗血栓治疗的新靶点^[26]。但F XI在APE中的具体作用机制尚未明确。

本研究结果显示,APE患者血浆F XI、F XII水平与肺动脉阻塞指数均呈正相关,且该指标水平随着PESI分级的加重而逐渐升高,分析原因为:活化的F XII需与F XI的Arg369-Ile370位点结合来激活后者,而封闭F XI的A2结构域可阻断活化的F XII对F XI的激活作用,进而减少外源性组织因子导致的肺栓塞^[27-28],提示F XI与F XII存在某种协同作用共同参与APE的发生、发展,亦进一步提示抗凝治疗可能降低了F XI、F XII在APE患者血栓形成中的作用,但F XII在其中的具体作用机制仍需深入研究。

血浆D-D虽不能用于诊断APE,但其对APE的阴性预测价值较高^[9, 29-30],且与患者的肺动脉阻塞程度呈正相关^[15, 31]。本研究结果显示,随着抗凝治疗时间的延长,APE患者血浆D-D、F XI、F XII水平逐渐降低,分析原因可能为血栓形成导致F XI、F XII消耗增加;也可能是在抗凝治疗早期,抗凝药物导致凝血-纤溶系统发生改变,间接导致凝血功能亢进并加重F XI、F XII消耗。有研究表明,除凝血作用外,F XII还具有促进纤溶的作用,而F XI具有抑制纤溶的作用^[28, 32-35]。因此,APE患者在接受抗凝治疗后,血浆F XI、F XII水平降低的原因仍需进一步探索。

综上所述,F XI、F XII活性与APE患者疾病严重程度呈正相关,而抗凝治疗可能会减弱F XI、F XII对APE患者血栓形成的影响。但本研究纳入样本量较少、观察时间较短,且在患者治疗后2、4、6d未检查肺动脉阻塞指数,缺乏该指标的动态观察,导致结论可能存在偏倚;另外,本研究仅纳入了采用华法林抗凝治疗的患者,而溶栓治疗及利伐沙班等新型口服抗凝药治疗是否同样会对F XI、F XII活性产生影响尚需进一步探讨。

作者贡献:孟燕、马强、潘龙飞进行文章的构思与设计,

研究的实施与可行性分析;孟燕、马强、秦皓、张波进行数据收集、整理、分析;孟燕、潘龙飞进行结果分析与解释;孟燕负责撰写论文及文章的质量控制、审校,并对文章整体负责、监督管理;潘龙飞进行论文的修订。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 韩艳鑫.中国健康人群凝血因子XII正常值水平及其基因学研究[D].北京:北京协和医学院,2015.
- [2] VINE A K.Recent advances in haemostasis and thrombosis[J].Retina, 2009, 29(1): 1-7.DOI: 10.1097/IAE.0b013e31819091dc.
- [3] VON BRÜHL M L, STARK K, STEINHART A, et al.Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo[J].J Exp Med, 2012, 209(4): 819-835.DOI: 10.1084/jem.20112322.
- [4] HE R, CHEN D, HE S L.Factor XI: hemostasis, thrombosis, and antithrombosis[J].Thromb Res, 2012, 129(5): 541-550. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.11.051.
- [5] LÖWENBERG E C, MEIJERS J C M, MONIA B P, et al.Coagulation factor XI as a novel target for antithrombotic treatment[J].J Thromb Haemost, 2010, 8(11): 2349-2357.DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.04031.x.
- [6] 宋彬.凝血因子XI及其基因多态性与深静脉血栓形成关系的研究进展[J].中华骨科杂志, 2016, 36(10): 634-639.DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2352.2016.10.009.
- [7] 黄天卓.凝血因子XII的研究进展[J].海南医学, 2018, 29(17): 2463-2467.DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2018.17.027.
- [8] KONSTANTINIDES S V, TORBICKI A, AGNELLI G, et al.2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism[J].Eur Heart J, 2014, 35(43): 3033-3069, 3069a-3069k.DOI: 10.1093/eurheartj/ehu283.
- [9] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组,中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会,全国肺栓塞与肺血管病防治协作组.肺血栓栓塞症诊治与预防指南[J].中华医学杂志, 2018, 98(14): 1060-1087.DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.14.007.
- [10] 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组.急性肺栓塞诊断与治疗中国专家共识(2015)[J].中华心血管病杂志, 2016, 44(3): 197-211. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2016.03.005.
- [11] LEE S, JEONG H, IN K, et al.Clinical characteristics of acute pulmonary thromboembolism in Korea[J].Int J Cardiol, 2006, 108(1): 84-88.DOI: 10.1016/j.ijcard.2005.05.032.
- [12] MASTORA I, REMY-JARDIN M, MASSON P, et al.Severity of acute pulmonary embolism: evaluation of a new spiral CT angiographic score in correlation with echocardiographic data[J].Eur Radiol, 2003, 13(1): 29-35.DOI: 10.1007/s00330-002-1515-y.
- [13] WELSH J D, HOOFNAGLE M H, BAMEZAI S, et al.Hemodynamic regulation of perivascular endothelial gene expression

- prevents deep venous thrombosis[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(12): 5489–5500. DOI: 10.1172/JCI124791.
- [14] 黄启俊, 傅应云. 蛋白 C/蛋白 S 缺乏肺血栓栓塞症中血小板聚集功能的研究进展[J]. *临床肺科杂志*, 2019, 24(4): 751–754. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2019.04.043.
- HUANG Q J, FU Y Y. Research progress of platelet aggregation function in pulmonary thromboembolism due to protein C/protein S deficiency[J]. *Journal of Clinical Pulmonary Medicine*, 2019, 24(4): 751–754. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2019.04.043.
- [15] 冯宗莲, 秦志强, 许承琼, 等. 肺栓塞患者治疗后凝血纤溶系统指标变化与血栓近期溶解的关系[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2017, 24(1): 49–53. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.01.015.
- [16] 冯宗莲, 秦志强, 覃少佳, 等. 肺栓塞患者凝血纤溶系统指标与CT肺动脉阻塞指数的关系[J]. *中国急救医学*, 2016, 36(11): 1001–1005. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2016.11.008.
- FENG Z L, QIN Z Q, TAN S J, et al. Relations between coagulation-fibrinolytic system and pulmonary artery obstruction index in pulmonary embolism[J]. *Chinese Journal of Critical Care Medicine*, 2016, 36(11): 1001–1005. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2016.11.008.
- [17] SEZER S, ACAR D K, EKIZ A, et al. Prenatal diagnosis of left pulmonary artery sling and review of literature[J]. *Echocardiography*, 2019, 36(5): 1001–1004. DOI: 10.1111/echo.14325.
- [18] 程克斌, 王乐民, 胡莺, 等. 肺栓塞患者血浆凝血因子基因表达谱的差异[J]. *上海医学*, 2008, 31(6): 381–384.
- [19] DIDIASOVA M, WUJAK L, SCHAEFER L, et al. Factor XIII in coagulation, inflammation and beyond[J]. *Cell Signal*, 2018, 51: 257–265. DOI: 10.1016/j.cellsig.2018.08.006.
- [20] RENNÉ T, STAVROU E X. Roles of factor XIII in innate immunity[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2011. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02011.
- [21] NICKEL K F, LONG A T, FUCHS T A, et al. Factor XIII as a therapeutic target in thromboembolic and inflammatory diseases[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(1): 13–20. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.308595.
- [22] SCHMAIER A H. The contact activation and kallikrein/kinin systems: pathophysiologic and physiologic activities[J]. *J Thromb Haemost*, 2016, 14(1): 28–39. DOI: 10.1111/jth.13194.
- [23] SCHULIGA M, GRAINGE C, WESTALL G, et al. The fibrogenic actions of the coagulant and plasminogen activation systems in pulmonary fibrosis[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2018, 97: 108–117. DOI: 10.1016/j.biocel.2018.02.016.
- [24] NICKEL K F, RONQUIST G, LANGER F, et al. The polyphosphate-factor XIII pathway drives coagulation in prostate cancer-associated thrombosis[J]. *Blood*, 2015, 126(11): 1379–1389. DOI: 10.1182/blood-2015-01-622811.
- [25] WHELIHAN M F, ORFEO T, GISSEL M T, et al. Coagulation procofactor activation by factor XIII a[J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(7): 1532–1539. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03899.x.
- [26] PUY C, RIGG R A, MCCARTY O J. The hemostatic role of factor XI[J]. *J Thromb Res*, 2016, 141(Suppl 2): S8–11. DOI: 10.1016/S0049-3848(16)30354-1.
- [27] CHENG Q F, TUCKER E I, PINE M S, et al. A role for factor XIII a-mediated factor XI activation in thrombus formation in vivo[J]. *Blood*, 2010, 116(19): 3981–3989. DOI: 10.1182/blood-2010-02-270918.
- [28] LEUNG P Y, HURST S, BERNY-LANG M A, et al. Inhibition of factor XIII-mediated activation of factor XI provides protection against experimental acute ischemic stroke in mice[J]. *Transl Stroke Res*, 2012, 3(3): 381–389. DOI: 10.1007/s12975-012-0186-5.
- [29] CRAWFORD F, ANDRAS A, WELCH K, et al. D-dimer test for excluding the diagnosis of pulmonary embolism[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016(8): CD010864. DOI: 10.1002/14651858.CD010864.pub2.
- [30] KOZLOWSKA M, PLYWACZEWSKA M, CIURZYNSKI M, et al. Age-adjusted plasma D-dimer levels in suspected acute pulmonary embolism: a retrospective, single-center study[J]. *Pol Arch Intern Med*, 2017, 127(1): 38–40. DOI: 10.20452/pamw.3886.
- [31] 吴长蓉, 陈毅斐, 陶兆武. 急性肺栓塞患者可溶性血栓调节蛋白、D-二聚体水平与CT肺动脉阻塞指数的关系分析[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2019, 17(12): 29–31, 38. DOI: 10.3969/j.issn.16725131.2019.12.010.
- WU C R, CHEN Y F, TAO Z W. Relationship between levels of soluble thrombomodulin and D-dimer and CT pulmonary artery occlusion index in patients with acute pulmonary embolism[J]. *Chinese Journal of CT and MRI*, 2019, 17(12): 29–31, 38. DOI: 10.3969/j.issn.16725131.2019.12.010.
- [32] CARRIERI C, GALASSO R, SEMERARO F, et al. The role of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and factor XI in platelet-mediated fibrinolysis resistance: a thromboelastographic study in whole blood[J]. *J Thromb Haemost*, 2011, 9(1): 154–162. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.04120.x.
- [33] GAILANI D, RENNÉ T. The intrinsic pathway of coagulation: a target for treating thromboembolic disease? [J]. *J Thromb Haemost*, 2007, 5(6): 1106–1112. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02446.x.
- [34] MÜLLER F, GAILANI D, RENNÉ T. Factor XI and XIII as antithrombotic targets[J]. *Curr Opin Hematol*, 2011, 18(5): 349–355. DOI: 10.1097/moh.0b013e3283497e61.
- [35] 贺石林, 王东生, 文志斌, 等. 内在凝血途径的接触激活——抗血栓形成研究的新靶点[J]. *血栓与止血学*, 2015, 21(1): 57–64. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6213.2015.01.020.

(收稿日期: 2020-08-10; 修回日期: 2020-09-04)

(本文编辑: 李越娜)