



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250580

http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.250580

China Journal of General Surgery, 2026, 35(6):1239-1250.

· 文献综述 ·

静脉血栓栓塞症生物标志物的研究进展与临床应用

陈可¹, 胡先宇¹, 李文东², 查斌山¹, 陈智勇¹

(1. 安徽医科大学第一附属医院 普通外科血管外科, 安徽 合肥 230022; 2. 南京大学医学院附属鼓楼医院 血管外科, 江苏 南京 210093)

摘要

静脉血栓栓塞症 (VTE) 包括深静脉血栓形成和肺血栓栓塞症, 是临床常见且可危及生命的血管疾病。尽管D-二聚体已广泛应用于VTE筛查, 但其特异度有限, 难以满足精准诊断及风险评估需求。近年来, 多种新型生物标志物在VTE早期诊断、危险分层、疗效监测及预后预测中的价值不断受到关注。本文围绕D-二聚体、血清微小核糖核酸、组织因子通路抑制剂、中性粒细胞胞外诱捕网、纤维蛋白单体、血栓调节素、微粒、缺血修饰白蛋白、E/P-选择素及半乳糖凝集素-3等生物标志物, 综述其生物学功能、作用机制及临床应用进展, 并分析多标志物联合检测策略的发展现状与应用前景。未来, 建立标准化检测体系, 推动多标志物联合评估及多组学整合分析, 有望进一步提高VTE的早期诊断能力, 实现精准风险分层和个体化治疗。

关键词

血栓形成; 静脉血栓栓塞; 生物标记; 综述

中图分类号: R654.3

Advances in biomarkers for venous thromboembolism: research progress and clinical applications

CHEN Ke¹, HU Xianyu¹, LI Wendong², ZHA Binshan¹, CHEN Zhiyong¹

(1. Division of Vascular Surgery, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China; 2. Department of Vascular Surgery, Nanjing Drum Tower Hospital of Medical School Affiliated of Nanjing University, Nanjing 210093, China)

Abstract

Venous thromboembolism (VTE), including deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary thromboembolism (PE), is a common and potentially life-threatening vascular disease. Although D-dimer is widely used for VTE screening, its limited specificity restricts its diagnostic accuracy and clinical utility for risk stratification. In recent years, increasing evidence has demonstrated that a variety of emerging biomarkers may contribute to the early diagnosis, risk assessment, therapeutic monitoring, and prognostic evaluation of VTE. This review summarizes the biological characteristics, molecular mechanisms, and clinical applications of representative biomarkers, including D-dimer, microRNAs, tissue factor pathway inhibitor, neutrophil extracellular traps, fibrin monomer, thrombomodulin,

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82070496); 安徽省转化医学研究院科研基金资助项目 (2023zhyx-C53); 安徽医科大学科研水平提升计划基金资助项目 (2020xkjT029)。

收稿日期: 2025-10-19; **修订日期:** 2026-04-14。

作者简介: 陈可, 安徽医科大学第一附属医院主治医师, 主要从事深静脉血栓机制方面的研究。

通信作者: 陈智勇, Email: anyiczy@163.com

microparticles, ischemia-modified albumin, E-/P-selectins, and galectin-3. The current progress in multimarker combination strategies and their potential clinical applications are also discussed. Future studies should focus on standardized detection methods, prospective validation of multimarker panels, and integration with multi-omics technologies to improve early diagnosis, individualized risk stratification, and precision management of VTE.

Key words

Thrombosis; Venous Thromboembolism; Biomarkers; Review

CLC number: R654.3

深静脉血栓形成 (deep venous thrombosis, DVT) 是一种常见的静脉血栓栓塞性疾病, 是指血液非正常地在深静脉内凝结。致病因素主要包括血流缓慢、静脉壁损伤和血液高凝状态。肺动脉栓塞 (pulmonary embolism, PE) 是以各种栓子阻塞肺动脉或其分支为发病原因的一组疾病或临床综合征。当前, 临床上最常见的类型是肺血栓栓塞症, 其血栓大部分来源于下肢, 二者合称为静脉血栓栓塞症 (venous thromboembolism, VTE), 是 VTE 在不同解剖部位及病理阶段的两种临床表现。

众多流行病学证据都表明, DVT 的发病率自 20 世纪后半叶略有增加后, 在过去的 20 年中趋于稳定或小幅下降^[1], 目前主要的治疗方法包括机械取栓以及经导管溶栓^[2-3]。但不可否认的是, DVT 发病率仍然一直保持在高位^[4-5]。值得注意的是, PE 的情况更加不容乐观。在西方国家, PE 在普通人群中的发病率约为每 10 万人中 60~120 例/年, 住院病死率为 14%, 90 d 病死率为 20%^[6-7]。规范化的诊疗体系可显著降低急性肺栓塞 (acute pulmonary embolism, APE) 病死率, 这凸显了早期诊断与干预的临床必要性。

目前, DVT 的临床诊断主要依靠影像学手段, 包括超声和下肢静脉 CT 成像 (CT venography, CTV), 而 PE 的确诊方法主要是肺动脉 CT 血管成像 (CT angiography, CTA) 或肺通气灌注显像。然而, 相当一部分患者就诊时, 证据不典型, 此时对临床工作者来说, 依据患者就诊时的症状及体征进行早期诊断 APE 极具挑战性。因此, 寻找新的生物标志物对于降低 VTE 的发病率及疾病负担具有重要意义。

近年来, 随着分子生物学、高通量测序及多组学技术的发展, 越来越多具有诊断及预测潜力的新型生物标志物不断被发现, 其在 VTE 早期诊断、危险分层及精准治疗中的应用前景受到广泛

关注。本文结合近年来相关研究进展, 对目前具有代表性的 VTE 生物标志物及其临床应用价值进行综述, 以期 VTE 的精准诊疗提供参考。

1 D-二聚体

D-二聚体是纤维蛋白凝块被纤维蛋白溶解系统分解后的产物, 对于 DVT 诊断的敏感度高, 然而, 其低特异度易产生假阳性结果, 其阈值与年龄也有密切联系^[8-9]。一项研究^[10]表明, 产妇年龄 >35 岁是 D-二聚体水平升高的独立危险因素。另一项来自日本的回顾性研究^[11]纳入了足月行择期剖宫产术的 497 例孕妇, 术前在妊娠 32~37 周测量血清 D-二聚体水平。结果发现在妊娠晚期使用 D-二聚体水平筛查 DVT 的效用可能较低。而另一项纳入超过 700 例产妇的研究^[12]进一步确认了 D-二聚体在早期诊断剖宫产术后发生 VTE 的准确率。

由于恶性肿瘤患者是 DVT 的高危人群, D-二聚体在筛查肿瘤患者 DVT 的发生方面也被大量研究。D-二聚体水平的增加与癌症治疗期间 VTE 的发生风险增加相关^[13]。Zhang 等^[14]纳入 171 例结直肠癌手术患者, 认为 Caprini 风险评估模型和 D-二聚体可为腹腔镜结直肠癌根治术后患者提供更准确的风险分层, 这一策略被广泛应用于 DVT/VTE 的预测^[15], 例如, Gao 等^[16]提出将中性粒细胞-淋巴细胞比值 (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR) 与血小板-淋巴细胞比值 (platelet-to-lymphocyte ratio, PLR) 联合 D-二聚体检测, 可显著提升踝关节骨折术后 DVT 筛查效能。

有研究^[17]纳入了单中心 2005—2020 年间 2 585 例首次出现症状的非癌症相关性 VTE 患者。在平均 3.3 年的随访期内, 395 例患者经历了 VTE 复发。D-二聚体浓度 $\leq 1\ 900$ ng/mL 患者的 1 年和 5 年累积复发率分别为 2.9% 和 11.4%, D-二聚体浓度 $>1\ 900$ ng/mL

患者的1年和5年累积复发率分别为5.0%和18.3%。结果显示,在VTE诊断时测量的最低四分位数内的D-二聚体水平与较低的复发风险相关,可用于识别VTE复发风险低的患者。但也有研究认为,对于抗凝治疗超过1年的VTE患者,依据D-二聚体水平决定是否延长抗凝时间并非明智之举^[18],且根据不同情况调整D-二聚体临界值十分必要^[19]。

D-二聚体识别PE的敏感度极高,但其水平受多种因素影响,如老年患者、癌症或全身感染、妊娠、近期手术或创伤等^[20-22]。Jaouen等^[23]证明,依据纤维蛋白原的数值水平调整的D-二聚体截断值也可在不影响识别敏感度的情况下增加PE诊断特异度。此外,D-二聚体水平高的APE患者发生复发、恶化等不良事件的风险增高。尤其是在COVID-19感染大流行期间,D-二聚体的重要性进一步凸显。

PE是孕产妇死亡的重要原因之一。由于D-二聚体试验的特异度和敏感度低,所有疑似PE的孕妇都要接受CTA或通气灌注扫描,这两种检查都涉及对母亲和胎儿的辐射暴露。在一项发表在*The New England Journal of Medicine*上,涉及疑似PE孕妇的前瞻性研究^[24]中,作者评估了DVT、咯血以及PE的体征,并测量了D-二聚体水平。如果这三个体征均未满足且D-二聚体水平低,或者满足三个标准中的一项或多项且D-二聚体水平低,则排除PE。利用超声检查加以证实,所有未排除PE的患者均应接受肺动脉CTA检查。应用该算法,65%在妊娠早期入组的患者和32%在妊娠晚期入组的患者得以避免CTA检查。*The Journal of the American Medical Association*^[25]发表的一项前瞻性研究纳入了3346例疑似PE患者,结果显示,与固定的D-二聚体截止值相比,试验前临床概率评估与年龄调整的D-二聚体截止值相结合,更多的患者可以考虑排除PE。

2 血清微小核糖核酸(microRNA,miRNA)

血清miRNA是一类内源性的非编码小RNA,通过转录后水平调控靶基因表达,广泛参与细胞增殖、分化、凋亡及炎症反应^[26]。现有研究表明,miRNA不仅参与VTE的发生发展,还在血管内皮

功能调控、炎症反应、凝血及纤溶平衡等多个环节发挥重要作用^[27-30],因此被认为是具有潜力的新型诊断和治疗靶点。

首先,在VTE的发生机制方面,部分miRNA能够通过调控内皮细胞功能、炎症反应及血栓溶解过程参与血栓形成。Wang等^[31]首次发现,miR-150能够通过靶向调控内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPC)的运动能力,在体内促进EPC归巢及血栓溶解,提示其不仅作为标志物,更直接参与血栓修复过程。Ding等^[32]进一步证实,miR-204-5p通过抑制SPRED1表达,激活血管内皮生长因子(VEGF)信号通路,促进EPC的迁移、侵袭及血管生成,从而加速DVT大鼠模型的血栓溶解。这类miRNA通过调控EPC功能,在血栓形成后的机化与再通中发挥关键作用。

另一方面,部分miRNA则促进血栓形成和疾病进展。Zhang等^[33]发现,miR-181b-5p在DVT患者中显著上调,并通过靶向下调HEY2基因表达,诱导血管内皮细胞损伤。Han等^[34]报道,miR-128-3p通过结合SIRT1基因,促进内皮细胞凋亡及炎症因子释放,从而加速DVT进展。Qiu等^[35]的研究则显示,miR-2467-3p/ABLIM1轴通过调控氧化应激与炎症反应,介导DVT的形成与进展。这些研究揭示了miRNA通过直接损伤内皮、激活炎症通路参与血栓形成的上游机制。

除机制研究外,miRNA作为循环生物标志物的临床应用价值也受到广泛关注。Xu等^[36]构建了miR-125a-5p、miR-223-3p联合D-二聚体的诊断模型,显著提升了DVT的筛查效能。值得注意的是,miR-223已被证实可靶向NLRP3炎症小体,通过调控中性粒细胞与血小板的相互作用,在中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)形成及血栓进展中发挥枢纽作用,这提示不同生物标志物之间可能存在深层的机制联系。

综上所述,血清miRNA不仅作为VTE的无创诊断标志物,更通过调控内皮功能、炎症通路、凝血因子及纤溶系统,深度参与血栓形成的病理生理过程。然而,目前多数研究仍停留在关联性分析阶段,具体靶基因的验证、细胞间通讯机制(如外泌体携带miRNA的转运),以及不同miRNA之间的交互网络仍有待阐明。

3 组织因子通路抑制剂 (tissue factor pathway inhibitors, TFPI)

TFPI是一种由内皮细胞分泌的天然抗凝蛋白,对维持血液系统正常功能至关重要。研究表明,TFPI的罕见变异与VTE的发生密切相关^[37-40],该结论基于一项纳入超过28 000名参与者的大规模队列研究。TFPI的抗凝机制主要包括形成TFPI/FXa复合物以及非活性的四元复合物(TF/VIIa/Xa/TFPI),从而抑制凝血。2021年,Cao等^[41]开展了一项前瞻性病例对照研究,探讨TFPI在创伤患者中的作用。研究发现,与未发生DVT的创伤患者相比,DVT患者的TFPI抗凝活性显著升高。研究还确定了TFPI初始抗凝时间比的最佳截点,并评估了其敏感度和特异度。此外,TFPI水平的升高可能反映了DVT患者对体内高凝状态的适应性反应。进一步的研究表明,TFPI在恶性肿瘤患者中也可能具有重要价值。一项纳入898例癌症患者的多中心队列研究^[42]显示,中位随访时间24个月,其间,67例(7.5%)发生VTE,387例(43.1%)死亡。在多变量分析中,调整了年龄、性别、癌症类型和分期后,TFPI水平与VTE风险显著相关。日本学者^[43]进一步提出,联合检测D-二聚体与TFPI可优化VTE风险分层,提高高危患者识别效率。因此,TFPI参数有望成为预测DVT的生物标志物,特别是在创伤患者或肿瘤患者的风险评估中^[44]。

4 NETs

NETs是由DNA骨架、组蛋白、颗粒成分及胞浆蛋白组成的网状结构,通过促进红细胞、白细胞和血小板的黏附活化,直接激活凝血因子(如XII因子),并调控促凝蛋白表达,在VTE发病中发挥核心作用^[45-47]。Liu等^[48]针对创伤骨折患者的前瞻性研究显示,DVT患者血浆瓜氨酸化组蛋白H3(citrullinated histone H3, H3Cit)浓度显著高于非DVT对照组,提示NETs参与骨折后DVT的病理进程。

近年来,大量研究证实,NETs是连接炎症与血栓形成的重要桥梁,在VTE发生发展过程中发挥关键作用。NETs不仅能够作为血栓形成的支架促进血小板聚集和纤维蛋白沉积,还可激活凝血

级联反应,进一步放大炎症和凝血之间的相互作用。基于NETs在VTE发生中的核心作用,其已成为近年来重要的潜在治疗靶点。目前的干预策略主要包括促进NETs降解和抑制NETs形成两大方向。例如,脱氧核糖核酸酶I(deoxyribonuclease I, DNase I)能够裂解NETs中的DNA骨架,从而减少血栓形成。Peña-Martínez等^[49]研究显示, DNase I与组织型纤溶酶原激活剂联合应用可实现NETs结构的完全溶解,较单一酶解更具溶栓优势。然而,该途径存在潜在风险: DNase I介导的NETs分解可能伴随促凝成分(如组蛋白、弹性蛋白酶)的释放,诱发局部炎症反应或再栓塞^[50]。此外, DNase I体内半衰期较短,临床应用多局限于局部给药或作为辅助溶栓手段。肽基精氨酸脱亚胺酶4(peptidylarginine deiminase 4, PAD4)抑制剂则可通过阻断NETs释放发挥抗血栓作用。目前研究热点包括: (1) PAD4介导的组蛋白瓜氨酸化是抑制NETs形成的关键步骤,其特异性抑制剂(如GSK484、Cl-amidine)在动物模型中展现出良好的抗血栓效果^[51]; (2) 中性粒细胞弹性蛋白酶拮抗剂可阻断NETs释放; (3) 靶向丙酮酸激酶或补充维生素C等干预手段亦被证实可抑制NETs生成。

综合现有证据,抑制NETs的形成在治疗潜力上可能更具优势。(1) 预防性: 抑制NETs的形成可在血栓形成早期或高风险期(如感染、手术、肿瘤)进行干预,更符合VTE的一级预防策略; (2) 靶点特异性: PAD4主要表达于造血细胞,其抑制剂脱靶效应较低,且小分子药物具备口服生物利用度优势,更利于长期抗栓治疗; (3) 安全性: 直接降解NETs虽起效快,但可能诱发炎症因子释放及促凝成分暴露,而抑制形成能维持机体稳态,降低不良反应风险^[50]。尽管如此, DNase I在急性溶栓中仍具有不可替代的快速起效价值。未来研究需进一步探索两类策略的联合应用时机及适用人群。NETs通过多重机制参与血栓形成,针对其降解或生成抑制的策略为抗栓治疗提供了新视角。目前学界更看好靶向抑制NETs形成的上游干预策略,但其临床转化仍需解决生物标志物动态监测、给药时机优化等问题。

5 纤维蛋白单体(fibrin monomer, FM)

FM是血栓形成早期的关键产物,其生成早于

D-二聚体。FM水平的升高表明凝血酶的产生,提示凝血机制已被激活。因此,FM被认为在DVT的早期诊断中具有潜在价值^[52-53]。Akagawa等^[54]假设血栓形成标志物的激活程度可能与血栓的大小相关,基于此,他们进一步研究了膝关节手术后患者血栓形成标志物与DVT血栓体积之间的相关性。29例行关节手术的患者中,9例(31.0%)表现为无症状的远端DVT,而1例(3.4%)表现为无症状的近端DVT。无患者发生肺栓塞。统计分析显示,只有术后第1天的FM浓度与血栓体积显著相关。日本学者观察到D-二聚体的敏感度高,具有排除VTE的优势,但由于特异度低,不利于诊断VTE。需要一种方法来增加D-二聚体在VTE诊断中的有用性,故他们在一项前瞻性研究^[55]中探讨D-二聚体和可溶性纤维蛋白单体复合物(soluble fibrin monomer complex, SFMC)的组合在VTE诊断中的有效性,这项针对109名受试者的前瞻性研究同时测量受试者的D-二聚体和SFMC水平,最终,在41名D-二聚体结果呈阳性的受试者中,17名受试者被诊断患有VTE。SFMC的曲线下面积为0.848($P<0.001$, 95% CI=0.722~0.974),最佳临界值为10.0 $\mu\text{g/mL}$ (敏感度58.8%,特异度100%,阳性预测值100%,阴性预测值77.4%),该研究确认了FM作为DVT标志物的潜在可能,Imuro等^[56]也认为,对于术后第1天FM值较高的患者,应进行超声检查以排除VTE。然而,目前该领域的前瞻性研究较少,且尚未建立明确的诊断临界值,需进一步探索。尽管如此,FM作为凝血早期的标志物,在术后DVT的早期诊断中具有重要价值,尤其是在D-二聚体水平异常而超声检查正常的患者中,FM的诊断意义更为突出。未来研究需进一步优化FM的检测方法并确定其诊断临界值,以充分发挥其在VTE早期诊断中的潜力。

6 血栓调节素(thrombomodulin, TM)

TM是内皮细胞特异性表达的跨膜糖蛋白,通过介导抗凝效应、抑制炎症反应、维护内皮完整性及调控血管稳态等多元生物学功能,成为评估内皮损伤程度的关键分子标志物^[57-58]。病理学研究揭示,DVT发生发展过程中,内皮稳态失衡可引发凝血-抗凝系统动态平衡瓦解。尤其值得注意的是,炎症微环境诱导的TM表达抑制与组织因子

(tissue factor, TF)活性增强的协同作用,已被确认为DVT内皮功能紊乱的核心病理特征^[59]。最近发表的Meta分析^[60]对血栓调节素基因(thrombomodulin gene, THBD) c.1418 C>T多态性对VTE发生的影响进行了研究,纳入了2 980例VTE患者以及对照组3 649例患者,结果发现,THBD c.1418 C>T多态性与亚洲人群VTE相关。TM能够将凝血酶从促进凝血的蛋白酶转化为抗凝物,并激活纤溶抑制物(fibrinolytic inhibitor, FI),因此,它在防止血栓形成中起到了重要的作用。

在COVID-19大流行期间,TM在凝血中的作用被反复提及。Li等^[61]通过前瞻性临床试验证明了TM水平对于2型糖尿病患者并发PE具有一定的预测价值,来自约翰霍普金斯大学的研究纳入了2020年4月—2020年10月的66例成人COVID-19感染患者(40例中度疾病,26例重度疾病)和9例对照组患者,结果显示,有3例(4.5%)发生PE,病死率为7.5%。Logistic回归显示D-二聚体、血管生成素1、vWF:Ag、TM、白细胞、绝对中性粒细胞计数和血红蛋白水平与严重程度相关^[62]。

7 微粒

微粒是粒径介于100~1 000 nm范围的膜性囊泡结构,源于细胞活化或程序性死亡过程,其促凝血特性与表面暴露的磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS)及TF表达水平密切相关^[63-64]。研究证实,PS作为关键促凝配体,其表面暴露的PS通过与凝血因子V/VIII的C结构域特异性结合,形成凝血酶原酶复合物的组装平台,显著加速凝血级联反应进程。在临床研究领域,肿瘤相关性DVT的微粒机制备受关注。来自美国哈佛医学院的一项前瞻性研究^[65]结果显示,恶性肿瘤晚期患者中循环系统TF阳性微粒的异常升高可诱发高凝状态,致使DVT发生风险激增。然而,Stark等^[66]通过胰腺癌模型实验发现,微粒表面磷脂酰乙醇胺的促凝贡献度超过TF,提示靶向清除该成分或可成为防治肿瘤相关DVT的新型抗凝策略,这一发现对传统理论构成重要挑战。值得注意的是,微粒除介导凝血调控外,还可作为miRNA等生物活性分子的运输载体,通过EPC与成熟内皮细胞间的遗传信息传递影响血栓微环境。尽管该领域研究持续深化,但微粒亚群分类标准

尚未统一，其参与DVT形成的分子机制仍存在争议。更为关键的是，现有研究普遍缺乏对微粒检测方法学（如敏感度、特异度阈值）的标准化验证，导致其作为DVT诊断标志物的临床应用仍面临重大技术瓶颈。

Rezania团队^[67]采用聚苯乙烯荧光微球定量分析法，对比APE患者与健康对照者的血浆微粒水平，发现APE组微粒浓度呈现统计学显著上调。进一步分析表明，微粒水平与临床参数及生物标志物谱（如D-二聚体、纤维蛋白原）的联合检测模型可显著提升APE的鉴别诊断效能。尽管现有实验数据支持微粒浓度升高与血栓前状态存在相关性，但两者间尚未建立明确的因果关联。基于此，亟须设计多中心前瞻性队列研究，动态监测APE急性期后微粒水平的时序性变化，重点关注抗凝剂撤除后的动态演变规律，以系统评估微粒在血栓复发预警中的生物学价值。此类研究成果可为临床制定个体化抗凝疗程决策提供分子依据，进而实现二级预防策略的精准优化。

8 缺血修饰白蛋白 (ischemia-modified albumin, IMA)

IMA是由活性氧自由基介导白蛋白氨基末端结构修饰而形成的一种分子变体^[68]。近年来，该分子在VTE中的潜在预测价值逐渐引起关注。在诊断效能方面，有研究评估了IMA对VTE的预测能力，结果显示当血清IMA临界值设定为0.40时，其对VTE的诊断敏感度为53.85%，特异度为85.96%，提示其具有一定的筛查潜力，尤其在特异度方面表现较为突出^[69]。除诊断价值外，IMA水平还与APE的病情严重程度存在一定关联。研究表明，高危APE患者的血清IMA水平显著高于中低危患者（ $P<0.001$ ），且随着APE严重程度的增加，IMA水平呈现逐渐升高的趋势^[70]。这一发现提示IMA可能在评估APE患者早期风险分层中具有一定参考价值。然而，IMA在APE诊断中的应用仍存在争议。部分研究未能复现上述结果，指出健康对照组与APE患者之间的IMA水平并无显著差异^[71]，提示该指标在急性血栓事件中的诊断效能可能不稳定。这种研究结果不一致，可能与各研究人群的基础白蛋白水平差异、合并症情况、样本处理方式等因素有关，需进一步探讨其影响因

素。值得注意的是，目前围绕IMA与VTE/APE关联的研究多为小样本探索性研究，尚缺乏多中心、大样本的前瞻性临床试验支持。因此，未来研究应聚焦于明确IMA在不同类型VTE患者中的动态变化规律、优化检测阈值，并结合其他生物标志物进行联合分析，以更全面地评估其在VTE诊断、病情评估及预后判断中的临床价值。

9 E-选择素/P-选择素

E-选择素是一种由活化内皮细胞表达的糖蛋白，主要存在于内皮细胞表面，能够与P-选择素结合，促进白细胞向炎症部位聚集，从而参与凝血过程^[72-74]。Myers等^[75]的动物实验比较了E-选择素抑制剂（GMI-1271）单独使用及其与低分子量肝素（low molecular weight heparin, LMWH）联合使用的效果。结果显示，单独使用GMI-1271可完全避免静脉壁增厚，而联合使用组和空白对照组的静脉壁增厚率分别为26%和80%，表明单独使用E-选择素抑制剂在防止静脉壁增厚方面优于联合治疗。GMI-1271^[76]在人体实验中也收到了同样的效果。因此，E-选择素抑制剂可作为DVT的独立治疗或辅助治疗手段，弥补传统抗凝剂的不足，降低出血风险，具有潜在的临床应用价值。然而，仍需大规模临床研究进一步验证其疗效和安全性。

P-选择素在癌症相关血栓形成、诊断及复发中展现出良好的预测潜力^[74]。Ay等^[77]通过对687例癌症患者的前瞻性队列研究首次证实，可溶性P-选择素血浆水平升高是VTE风险增加的重要指标。然而，也有研究并不支持这一结论，来自挪威的研究并未发现血浆P-选择素水平与VTE风险之间存在关联。尽管性别分层分析显示，P-选择素水平处于最高四分位数的女性，患VTE的风险高于P-选择素水平处于最低四分位数^[78]。凝血功能障碍和血栓栓塞是COVID-19感染的已知并发症，研究者^[79]利用前瞻性收集的急性COVID-19生物样本库，研究了一系列凝血蛋白的血浆水平与VTE发生的关联，包括305例确诊的感染者，13例（4.2%）在住院期间被诊断为VTE。结果显示，在VTE患者中，9种凝血蛋白表达差异显著。P-选择素与VTE诊断关联最强。这支持了内皮激活在VTE机制通路中的重要性，P-选择素与D-二聚体的诊断能力优于单用D-二聚体。

10 半乳糖结合凝集素 3(galectin-3,Gal-3)

半乳糖苷结合蛋白 (galectin, Gal) 是一类对 β -半乳糖苷具有特异性亲和力的可溶性凝集素,其通过保守的碳水化合物识别结构域识别并结合细胞表面或细胞外基质中的糖缀合物。这类蛋白在细胞黏附、免疫调节、炎症反应及肿瘤转移等多种生理病理过程中发挥关键作用,通过介导细胞-细胞及细胞-基质间的相互作用参与信号转导网络的调控。近年来,研究发现 Gal-3 与 VTE 的发生发展密切相关。研究表明, Gal-3 通过介导转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β) 信号通路激活、调控巨噬细胞极化表型转换等机制,深度参与器官纤维化进程、氧化应激反应及先天免疫调控网络。值得注意的是, Gal-3 可能通过白细胞介素 6 (interleukin 6, IL-6) 依赖性 NETs

形成机制,以及血小板-内皮细胞互作界面调控,在静脉血栓形成的级联反应中发挥枢纽作用。基于其在血栓形成微环境中的特异性表达特征, Gal-3 被认为具有作为静脉血栓无创性诊断生物标志物的转化潜力,其动态监测或可为血栓性疾病的精准防治提供新靶点^[80]。Wang 等^[81]利用机器学习的方法,筛选出了 12 个标志物,并认为 Gal-3 是 DVT 的理想诊断及治疗靶点。Kara 等^[82]纳入的 100 例 APE 患者中,采用受试者工作特征曲线评估 APE 组和对照组的 Gal-3 值时,计算曲线下面积为 0.99 (95% $CI=0.979\sim 1$)。因此, Gal-3 可能是预测静脉血栓形成或 APE 的理想指标。

各种 VTE 生物标志物具有不同的优势及局限,其特点见表 1。近年来,多标志物联合检测逐渐成为提升 VTE 诊断效能的重要策略,不同临床场景下推荐的联合检测模式见表 2。

表 1 VTE 生物标志物的分类与特征比较

Table 1 Comparison of classification and characteristics of biomarkers for venous thromboembolism

分类(标志物)	核心机制	优势	不足
凝血-纤溶系统			
D-二聚体	纤维蛋白降解产物	高敏感度,标准化程度高	特异度低,受多种因素干扰
TFPI	天然抗凝蛋白,抑制 TF/FVIIa 复合物	机制明确,与高凝状态相关	临床证据有限,临界值未统一
FM	凝血酶裂解纤维蛋白原的早期产物	生成早于 D-二聚体,特异度较高	前瞻性研究少,诊断临界值未建立
TM	内皮细胞表面抗凝分子,激活蛋白 C 系统	反映内皮功能,与炎症相关	检测方法未标准化
内皮损伤与功能障碍			
选择素	活化内皮黏附分子,介导白细胞募集	靶点明确,抑制剂临床前景好	临床证据多为临床前/早期阶段
IMA	缺血诱导的白蛋白构象变化	检测便捷,成本低	研究结果不一致,特异度不足
炎症与免疫调控			
NETs	中性粒细胞释放的 DNA 网状结构	机制明确,双重干预策略	检测方法未标准化,临床转化待验证
Gal-3	凝集素家族成员,调控炎症和纤维化	诊断效能高,机制多维	特异度需进一步验证
细胞外囊泡与多分子复合物			
微粒	细胞活化/凋亡释放的膜性囊泡	反映细胞活化状态,携带促凝成分	检测方法未标准化,亚群分类不统一
miRNA	非编码小 RNA,调控靶基因表达	调控网络广泛,外泌体介导细胞通讯	单个 miRNA 效能有限,需联合检测

表 2 多标志物联合检测策略与临床应用场景

Table 2 Multimarker combination strategies and clinical application scenarios for venous thromboembolism

临床场景	推荐组合策略	生物学基础	预期价值	指南推荐 (证据等级)
筛查与排除	D-二聚体	临床概率与凝血激活联合评估	减少不必要的影像学检查	高
术后早期 DVT 诊断	D-二聚体+FM	FM 早于 D-二聚体生成,特异度更高	提高诊断特异度,减少假阳性	中
肿瘤相关血栓风险分层	D-二聚体+TFPI	多维度评估肿瘤促凝活性	精准识别高危人群,指导预防	中
炎症相关血栓评估	D-二聚体+NETs+Gal-3+CRP	反映炎症-凝血交联	指导抗炎-抗凝联合治疗	较低
APE 严重程度分层	D-二聚体+IMA	缺血、心肌损伤、心功能负荷多维度评估	指导治疗策略选择	中
个体化抗凝疗程决策	停药后 D-二聚体动态监测+微粒动态监测	反映血栓前状态动态演变	识别复发高风险人群	较低
miRNA 组合模型	miR-125a-5p+miR-223-3p+D-二聚体	miRNA 调控网络与凝血激活	提升诊断准确率	—

11 总结与展望

基于上述对各生物标志物特征及其互补性的分析,多标志物联合检测已成为提升VTE临床管理效能的重要方向。根据不同临床场景构建针对性的组合策略,可在保持高敏感度的同时显著提升诊断特异度,实现对患者的个体化风险分层。值得注意的是,不同类别标志物之间可能存在深层的机制联系,如炎症调控分子与凝血通路关键蛋白之间的交互作用,这为多维度联合检测提供了生物学基础。未来,研究应着力于推动有潜力标志物的检测方法标准化,通过大样本前瞻性队列验证多标志物组合在不同人群中的诊断效能和预测价值,深化标志物之间相互作用网络的机制研究,并开展卫生经济学评估以明确其成本效益比。与此同时,随着多组学技术的快速发展,蛋白质组学、代谢组学及单细胞测序等手段为发现新型生物标志物提供了前所未有的机遇。例如,从血栓局部微环境的角度出发,寻找反映内皮细胞活化状态、血小板功能异质性或静脉壁重塑过程的特异性分子,或可从机制源头填补现有标志物的空白。此外,基于液体活检技术的循环肿瘤DNA、内皮细胞来源的外泌体等新型分析对象,也展现出在肿瘤相关血栓及复发性VTE风险评估中的应用潜力。最终目标是实现VTE管理从单一的“诊断-治疗”模式向“预警-预防-个体化治疗-长期管理”的全周期健康管理模式转变,通过多维度整合评估体系指导抗凝疗程决策、预测血栓后综合征风险、监测治疗反应,从而真正改善患者预后并降低疾病负担。

VTE作为临床常见的可危及生命的急症,早期诊断及治疗对于减少病死率,改善患者预后具有重要意义,在此背景下,生物标志物的价值被进一步凸显。目前常见的生物标志物还包括长链非编码RNA、环状RNA、肌钙蛋白等,但其识别VTE的特异度不高,可作为补充诊断指标。尽管时至今日,除了D-二聚体之外,尚未有任何一种生物标志物能够单独识别、诊断VTE,更无法取代影像学检查的作用,但随着精准医学及多组学技术的发展,多标志物联合检测和机制驱动的生物标志物筛选将成为VTE精准诊疗的重要方向,有望推动VTE管理由经验医学向精准医学转变,最终改善患者长期预后。

作者贡献声明:陈可负责选题、文献检索与筛选、初稿撰写;胡先宇、李文东负责文献检索与筛选;查斌山、陈智勇负责稿件修改与润色,审阅定稿。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Beckman MG, Grosse SD, Kenney KM, et al. Developing public health surveillance for deep vein thrombosis and pulmonary embolism[J]. *Am J Prev Med*, 2011, 41(6):S428-S434. doi:10.1016/j.amepre.2011.09.011.
- [2] 田轩, 刘建龙. 机械血栓清除装置治疗下肢深静脉血栓形成:应用现状与展望[J]. *中国普通外科杂志*, 2025, 34(12):2552-2560. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250574.
Tian X, Liu JL. Mechanical thrombectomy for lower extremity deep vein thrombosis: current evidence and future perspectives[J]. *China Journal of General Surgery*, 2025, 34(12): 2552-2560. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.250574.
- [3] 李金勇, 刘建龙, 刘笑, 等. Aspirex机械血栓清除装置治疗创伤后急性下肢深静脉血栓形成的临床疗效[J]. *中国普通外科杂志*, 2022, 31(6): 735-743. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.06.005.
Li JY, Liu JL, Liu X, et al. Clinical efficacy of the Aspirex mechanical thrombectomy in treatment of iliofemoral deep vein thrombosis after trauma[J]. *China Journal of General Surgery*, 2022, 31(6):735-743. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.06.005.
- [4] Ortel TL, Neumann I, Ageno W, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(19):4693-4738. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001830.
- [5] Galanaud JP, Sevestre MA, Pernod G, et al. Epidemiology and 3-year outcomes of combined oral contraceptive-associated distal deep vein thrombosis[J]. *Res Pract Thromb Haemost*, 2020, 4(7): 1216-1223. doi:10.1002/rth2.12409.
- [6] Keller K, Hobohm L, Ebner M, et al. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(4): 522-529. doi: 10.1093/eurheartj/ehz236.
- [7] Lehnert P, Lange T, Möller CH, et al. Acute pulmonary embolism in a national Danish cohort: increasing incidence and decreasing mortality[J]. *Thromb Haemost*, 2018, 118(3):539-546. doi:10.1160/TH17-08-0531.
- [8] Freund Y, Chauvin A, Jimenez S, et al. Effect of a diagnostic strategy using an elevated and age-adjusted D-dimer threshold on thromboembolic events in emergency department patients with

- suspected pulmonary embolism: a randomized clinical trial[J]. *Jama*, 2021, 326(21):2141. doi:10.1001/jama.2021.20750.
- [9] Le Gal G, Robert-Ebadi H, Thiruganasambandamoorthy V, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out deep vein thrombosis[J]. *Jama*, 2026, 335(5): 416. doi: 10.1001/jama.2025.21561.
- [10] Miyamoto K, Komatsu H, Nagaya Y, et al. Changes in serum D-dimer level and effect of enoxaparin sodium after a cesarean section: a retrospective study[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2022, 35(3):509–514. doi:10.1080/14767058.2020.1725884.
- [11] Miyamoto K, Komatsu H, Okawa M, et al. D-dimer level significance for deep vein thrombosis screening in the third trimester: a retrospective study[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2022, 22(1):21. doi:10.1186/s12884-021-04353-9.
- [12] Chen XY, Jiang HY, Zhou AP, et al. Is early bilateral compression ultrasonography and D-dimer monitoring appropriately for prophylaxis and diagnosis of deep venous thrombosis after cesarean section women: a single-center observation study of Chinese Han population[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2024, 24(1):181. doi:10.1186/s12884-024-06372-8.
- [13] Nakamura M, Sakon M, Sasako M, et al. Association of D-dimer level with thrombotic events, bleeding, and mortality in Japanese patients with solid tumors: a Cancer-VTE Registry subanalysis[J]. *Int J Clin Oncol*, 2024, 29(4):407–416. doi:10.1007/s10147-024-02475-6.
- [14] Zhang WM, Sun RZ, Hu XQ, et al. Caprini risk assessment model combined with D-dimer to predict the occurrence of deep vein thrombosis and guide intervention after laparoscopic radical resection of colorectal cancer[J]. *World J Surg Oncol*, 2023, 21(1): 299. doi:10.1186/s12957-023-03183-7.
- [15] Kubo K, Nakamura K, Okamoto K, et al. The combination of D-dimer and Glasgow prognostic score can be useful in predicting VTE in patients with stage IIIC and IVA ovarian cancer[J]. *Acta Med Okayama*, 2022, 76(2):129–135. doi:10.18926/AMO/63406.
- [16] Gao ZD, Zhao K, Jin L, et al. Combination of neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio with plasma D-dimer level to improve the diagnosis of deep venous thrombosis (DVT) following ankle fracture[J]. *J Orthop Surg Res*, 2023, 18(1):362. doi:10.1186/s13018-023-03840-3.
- [17] Rinde FB, Jørgensen CT, Pettersen HH, et al. Low D-dimer levels at diagnosis of venous thromboembolism are associated with reduced risk of recurrence: data from the TROLL registry[J]. *J Thromb Haemost*, 2023, 21(7): 1861–1868. doi: 10.1016/j.jtha.2023.03.026.
- [18] Tayal D, Jain P, Goswami B. D-dimer-a multifaceted molecule[J]. *Horm Mol Biol Clin Investig*, 2024, 45(2): 75–84. doi: 10.1515/hmbci-2022-0093.
- [19] Biciusca T, Gruenewald LD, Martin SS, et al. Optimizing resource allocation: Cost-effectiveness of specified D-dimer cut-offs in cancer patients with suspected venous thromboembolism[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2024, 57(6): 996–1007. doi: 10.1007/s11239-024-03000-2.
- [20] Brotman DJ. Higher D-dimer thresholds for excluding pulmonary embolism: No free lunch?[J]. *Ann Intern Med*, 2022, 175(2):295–296. doi:10.7326/m21-4295.
- [21] Freund Y, Cohen-Aubart F, Bloom B. Acute pulmonary embolism: a review[J]. *JAMA*, 2022, 328(13): 1336. doi: 10.1001/jama.2022.16815.
- [22] Giannitsis E, Mills NL, Mueller C. D-Dimer in suspected pulmonary embolism[J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2023, 12(10):721–722. doi:10.1093/ehjacc/zuad109.
- [23] Jaouen S, Mingant F, Lippert E, et al. Using an age and fibrinogen levels adjusted D-dimer cutoff significantly improves the specificity of two equivalent D-dimer assays for excluding pulmonary embolism[J]. *Thromb Res*, 2023, 228: 191–199. doi: 10.1016/j.thromres.2023.06.016.
- [24] van der Pol LM, Tromeur C, Bistervels IM, et al. Pregnancy-adapted YEARS algorithm for diagnosis of suspected pulmonary embolism[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(12): 1139–1149. doi: 10.1056/nejmoa1813865.
- [25] Righini M, Van Es J, Den Exter PL, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study[J]. *JAMA*, 2014, 311(11): 1117–1124. doi: 10.1001/jama.2014.2135.
- [26] Silva VR, Azar A, Goncalves ER, et al. microRNA-mediated regulation of vascular endothelium: from pro-inflammation to atherosclerosis[J]. *Int. J. Mol. Sci.*, 2025, 26(13):5919. doi:10.3390/ijms26135919.
- [27] Smith SRM, Morgan NV, Brill A. Venous thrombosis unchained: Pandora's box of noninflammatory mechanisms[J]. *Blood Adv*, 2025, 9(12):3002–3013. doi:10.1182/bloodadvances.2024014114.
- [28] Guo P, Du K, Xiao Y, et al. M1 macrophage-derived exosomal miR-126-5p promotes endothelial cell senescence and deep vein thrombosis by targeting splicing factor SRSF11[J]. *Int Immunopharmacol*, 2026, 169: 115891. doi: 10.1016/j.intimp.2025.115891.
- [29] Zhao K. Pathological, diagnostic, and therapeutic implications of non-coding RNAs in deep vein thrombosis: a comprehensive review[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2025. doi: 10.1007/s11239-025-03202-2. [Online ahead of print]
- [30] Shen Z, Dong X, Liu L. MicroRNAs as potential biomarkers and future therapeutic targets in thrombosis: From molecular

- mechanisms to clinical implications[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2026, 219: 107464. doi:10.1016/j.ejps.2026.107464.
- [31] Wang WB, Li CL, Li WD, et al. miR-150 enhances the motility of EPCs in vitro and promotes EPCs homing and thrombus resolving in vivo[J]. *Thromb Res*, 2014, 133(4): 590–598. doi: 10.1016/j.thromres.2013.12.038.
- [32] Ding MC, Chi GQ, Li F, et al. Up-regulated miR-204-5p promoted the migration, invasion, and angiogenesis of endothelial progenitor cells to enhance the thrombolysis of rats with deep venous thrombosis by targeting SPRED1[J]. *Exp Cell Res*, 2022, 411(1): 112985. doi:10.1016/j.yexcr.2021.112985.
- [33] Zhang D, Cheng C, Yang M, et al. MicroRNA-181b-5p/HEY2 axis is involved in the progress of deep venous thrombosis via mediating vascular endothelial injury[J]. *Hematology*, 2024, 29(1): 2423438. doi:10.1080/16078454.2024.2423438.
- [34] Han JN, Hao WJ, Ma YP, et al. miR-128-3p promotes the progression of deep venous thrombosis through binding SIRT1[J]. *Phlebology*, 2023, 38(8): 540–549. doi: 10.1177/02683555231190268.
- [35] Qiu Y, Yang MY, Che XT, et al. miR-2467-3p/ABLM1 axis mediates the formation and progression of deep vein thrombosis by regulating inflammation and oxidative stress[J]. *Int J Angiol*, 2024, 33(3):174–181. doi:10.1055/s-0044-1779663.
- [36] Xu LL, Ji CH, Miao XL, et al. Combination of circulating miR-125a-5p, miR-223-3p and D-dimer as a novel biomarker for deep vein thrombosis[J]. *Am J Med Sci*, 2022, 364(5): 601–611. doi: 10.1016/j.amjms.2022.04.033.
- [37] Arafat A, Gennari P, Ignatov A, et al. Role of tissue factor pathway inhibitor in hormone-induced venous thromboembolism[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2023, 34(4): 233–238. doi: 10.1097/mbc.0000000000001198.
- [38] Didembourg M, Douxfils J, Carlo A, et al. Effect of tissue factor pathway inhibitor on thrombin generation assay[J]. *Int J Lab Hematol*, 2022, 44(3):e115–e119. doi:10.1111/ijlh.13758.
- [39] Kobayashi H, Matsubara S, Imanaka S. The role of tissue factor pathway inhibitor 2 in the coagulation and fibrinolysis system[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2023, 49(7): 1677–1683. doi: 10.1111/jog.15660.
- [40] Manderstedt E, Lind-Halldén C, Halldén C, et al. Genetic variation of the blood coagulation regulator tissue factor pathway inhibitor and venous thromboembolism among middle-aged and older adults: a population-based cohort study[J]. *Res Pract Thromb Haemost*, 2022, 6(7):e12842. doi:10.1002/rth2.12842.
- [41] Cao XY, Su Y, Zhang WJ, et al. The impact of anticoagulant activity of tissue factor pathway inhibitor measured by a novel functional assay for predicting deep venous thrombosis in trauma patients: a prospective nested case-control study[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2021, 27: 10760296211063877. doi: 10.1177/10760296211063877.
- [42] Englisch C, Moik F, Thaler J, et al. Tissue factor pathway inhibitor is associated with risk of venous thromboembolism and all-cause mortality in patients with cancer[J]. *Haematologica*, 2024, 109(4): 1128–1136. doi:10.3324/haematol.2023.283581.
- [43] Yamanaka S, Miyake R, Yamada Y, et al. Tissue factor pathway inhibitor 2: a novel biomarker for predicting asymptomatic venous thromboembolism in patients with epithelial ovarian cancer[J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2022, 87(2): 133–140. doi: 10.1159/000524804.
- [44] Li HX, Song LH, Chen YH, et al. A narrative literature review on the clinical utility of activated partial thromboplastin time and anti-factor Xa activity assays in cancer patients with anticoagulant therapy[J]. *Transl Cancer Res*, 2025, 14(10): 7438–7449. doi: 10.21037/tcr-2025-1944.
- [45] Dinc R, Ardic N. Relationship between neutrophil extracellular traps and venous thromboembolism: pathophysiological and therapeutic role[J]. *Br J Hosp Med (Lond)*, 2025, 86(5):1–15. doi: 10.12968/hmed.2024.0660.
- [46] Fang Y, Wang J, Liu C, et al. Targeting P2Y14R alleviates platelet-induced NET formation and venous thrombosis through PKA/AKAP13/RhoA axis[J]. *Eur Heart J*, 2025, 2025: ehaf836. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf836.
- [47] Imiela AM, Kucharska J, Kukliński F, et al. Advanced research in the pathophysiology of venous thromboembolism-acute pulmonary embolism[J]. *Biomedicines*, 2025, 13(4): 906. doi: 10.3390/biomedicines13040906.
- [48] Liu L, Zhang WJ, Su Y, et al. The impact of neutrophil extracellular traps on deep venous thrombosis in patients with traumatic fractures[J]. *Clin Chim Acta*, 2021, 519: 231–238. doi: 10.1016/j.cca.2021.04.021.
- [49] Peña-Martínez C, Durán-Laforet V, García-Culebras A, et al. Pharmacological modulation of neutrophil extracellular traps reverses thrombotic stroke tPA (tissue-type plasminogen activator) resistance[J]. *Stroke*, 2019, 50(11): 3228–3237. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.026848.
- [50] Li WQ, Chi DC, Ju S, et al. Platelet factor 4 promotes deep venous thrombosis by regulating the formation of neutrophil extracellular traps[J]. *Thromb Res*, 2024, 237: 52–63. doi: 10.1016/j.thromres.2024.03.005.
- [51] Flora GD, Ghatge M, Nayak MK, et al. Deletion of pyruvate dehydrogenase kinases reduces susceptibility to deep vein thrombosis in mice[J]. *Blood Adv*, 2024, 8(15): 3906–3913. doi: 10.1182/bloodadvances.2024013199.

- [52] Wei M, Pan YJ, Qin Z, et al. Analysis of the diagnostic role of fibrin-related markers in perioperative venous thromboembolism[J]. *Front Surg*, 2025, 12: 1530576. doi: 10.3389/fsurg.2025.1530576.
- [53] Guria K, Melnikov I, Shtelmakh V, et al. Fibrin monomer in thrombosis and haemostasis: a clinical biomarker and beyond[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(24):11822. doi:10.3390/ijms262411822.
- [54] Akagawa M, Kijima H, Kimura Y, et al. Fibrin monomer complex on postoperative day 1 is correlated with the volume of deep vein thrombosis after knee surgery[J]. *J Exp Orthop*, 2022, 9: 47. doi: 10.1186/s40634-022-00482-y.
- [55] Takeshima M, Ishikawa H, Ogasawara M, et al. The usefulness of the combination of D-dimer and soluble fibrin monomer complex for diagnosis of venous thromboembolism in psychiatric practice: a prospective study[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2021, 17: 239–246. doi:10.2147/VHRM.S307689.
- [56] Imuro T, Saito M. Preoperative lower extremity motor weakness affects deep vein thrombosis during the perioperative period of lumbar surgery[J]. *Spine*, 2022, 47(3): E116-E123. doi: 10.1097/brs.0000000000004133.
- [57] Lai Z, Yuan J, Li F, et al. Thrombomodulin Arg403Lys mutation impairs protein C activation and increases thrombosis risk[J]. *Thromb Res*, 2025, 252: 109375. doi: 10.1016/j.thromres.2025.109375.
- [58] Van Laer C, Lavend'homme R, Baert S, et al. Functional assessment of genetic variants in thrombomodulin detected in patients with bleeding and thrombosis[J]. *Blood*, 2025, 145(17): 1929–1942. doi:10.1182/blood.2024026454.
- [59] Lin ZC, Sun H, Li D, et al. Thrombin antithrombin complex concentration as an early predictor of deep vein thrombosis after total hip arthroplasty and total knee arthroplasty[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2022, 23(1): 574. doi:10.1186/s12891-022-05532-1.
- [60] Wang L, Ran LQ, Tian YZ, et al. Effect of thrombomodulin gene polymorphisms on venous thromboembolism: an analysis of evidence involving 6, 629 patients[J]. *Vascular*, 2024, 32(2): 374–384. doi:10.1177/17085381221135698.
- [61] Li F, Yuan LF, Shao N, et al. Changes and significance of vascular endothelial injury markers in patients with diabetes mellitus and pulmonary thromboembolism[J]. *BMC Pulm Med*, 2023, 23(1): 183. doi:10.1186/s12890-023-02486-5.
- [62] Francischetti IMB, Toomer K, Zhang YF, et al. Upregulation of pulmonary tissue factor, loss of thrombomodulin and immunothrombosis in SARS-CoV-2 infection[J]. *EClinicalMedicine*, 2021, 39: 101069. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101069.
- [63] Voukalis C, Shantsila E, Lip GYH. Microparticles and cardiovascular diseases[J]. *Ann Med*, 2019, 51(3/4): 193–223. doi: 10.1080/07853890.2019.1609076.
- [64] Lugo-Gavidia LM, Burger D, Matthews VB, et al. Role of microparticles in cardiovascular disease: implications for endothelial dysfunction, thrombosis, and inflammation[J]. *Hypertension*, 2021, 77(6): 1825–1844. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.16975.
- [65] Zwicker JI, Liebman HA, Bauer KA, et al. Prediction and prevention of thromboembolic events with enoxaparin in cancer patients with elevated tissue factor-bearing microparticles: a randomized-controlled phase II trial (the Microtec study) [J]. *Br J Haematol*, 2013, 160(4): 530–537. doi:10.1111/bjh.12163.
- [66] Stark K, Schubert I, Joshi U, et al. Distinct pathogenesis of pancreatic cancer microvesicle-associated venous thrombosis identifies new antithrombotic targets in vivo[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(4): 772–786. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.310262.
- [67] Rezaian S, Puskarich MA, Petrusca DN, et al. Platelet hyperactivation, apoptosis and hypercoagulability in patients with acute pulmonary embolism[J]. *Thromb Res*, 2017, 155: 106–115. doi:10.1016/j.thromres.2017.05.009.
- [68] Shevtsova A, Gordienko I, Tkachenko V, et al. Ischemia-modified albumin: origins and clinical implications[J]. *Dis Markers*, 2021, 2021(1): 9945424. doi:10.1155/2021/9945424.
- [69] Kaya Z, Kayrak M, Gul EE, et al. The role of ischemia modified albumin in acute pulmonary embolism[J]. *Heart Views*, 2014, 15(4): 106. doi:10.4103/1995-705x.151083.
- [70] Yang JC, Xu JZ, Xu SL, et al. Oxidative stress in acute pulmonary embolism: emerging roles and therapeutic implications[J]. *Thromb J*, 2024, 22(1): 9. doi:10.1186/s12959-023-00577-1.
- [71] Ereren E, Erenler A, Karavelioğlu Y, et al. Ischemia-Modified Albumin is not Elevated in Deep Venous Thrombosis[J]. *Clin Lab*, 2015, 61(5/6): 513–516. doi:10.7754/clin.lab.2014.141001.
- [72] Peterson JM, Smith TA, Rock EP, et al. Selectins in biology and human disease: opportunity in E-selectin antagonism[J]. *Cureus*, 2024, 16(6): e61996. doi: 10.7759/cureus.61996.
- [73] Zhang JJ, Huang SS, Zhu ZY, et al. E-selectin in vascular pathophysiology[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1401399. doi: 10.3389/fimmu.2024.1401399.
- [74] Yadav R, Kumari K, Joshi R, et al. P-selectin and E-selectin: Key macromolecules in thrombus formation and resolution[J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 318(Pt 4): 145259. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2025.145259.
- [75] Myers DD Jr, Ning JJ, Lester P, et al. E-selectin inhibitor is superior to low-molecular-weight heparin for the treatment of

- experimental venous thrombosis[J]. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord, 2022, 10(1):211–220. doi:10.1016/j.jvsv.2020.12.086.
- [76] Devata S, Angelini DE, Blackburn S, et al. Use of GMI-1271, an E-selectin antagonist, in healthy subjects and in 2 patients with calf vein thrombosis[J]. Res Pract Thromb Haemost, 2020, 4(2): 193–204. doi:10.1002/rth2.12279.
- [77] Ay C, Jungbauer LV, Kaider A, et al. P-selectin gene haplotypes modulate soluble P-selectin concentrations and contribute to the risk of venous thromboembolism[J]. Thromb Haemost, 2008, 99(5): 899–904. doi:10.1160/TH07–11–0672.
- [78] Swamy S, Ueland T, Hansen JB, et al. Plasma levels of P-selectin and future risk of incident venous thromboembolism[J]. J Thromb Haemost, 2023, 21(9):2451–2460. doi:10.1016/j.jtha.2023.04.038.
- [79] Fenyves BG, Mehta A, Kays KR, et al. Plasma P-selectin is an early marker of thromboembolism in COVID-19[J]. medRxiv [Preprint], 2021, 14:21260293. doi:10.1101/2021.07.10.21260293.
- [80] Signorelli SS, Conti GO, Fiore M, et al. Inter-relationship between platelet-derived microparticles and oxidative stress in patients with venous thromboembolism[J]. Antioxidants, 2020, 9(12): 1217. doi: 10.3390/antiox9121217.
- [81] Wang QT, Chi JY, Zeng WJ, et al. Discovery of crucial cytokines associated with deep vein thrombus formation by protein array analysis[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2024, 24(1):374. doi:10.1186/s12872-024-04030-7.
- [82] Kara H, Bayir A, Altug E, et al. Diagnostic value of galectin-3 for identifying acute pulmonary embolism in the emergency department[J]. J Emerg Med, 2022, 63(1):93–101. doi: 10.1016/j.jemermed.2022.04.001.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式:陈可, 胡先宇, 李文东, 等. 静脉血栓栓塞症生物标志物的研究进展与临床应用[J]. 中国普通外科杂志, 2026, 35(6):1239–1250. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.250580

Cite this article as: Chen K, Hu XY, Li WD, et al. Advances in biomarkers for venous thromboembolism: research progress and clinical applications[J]. Chin J Gen Surg, 2026, 35(6):1239–1250. doi: 10.7659/j.issn.1005–6947.250580

本刊2026年各期重点内容安排

本刊2026年各期重点内容安排如下, 欢迎赐稿。

第1期 肝脏外科临床与实验研究

第2期 胆道外科临床与实验研究

第3期 胰腺外科临床与实验研究

第4期 胃肠肿瘤、减重代谢外科基础与临床研究

第5期 乳腺、甲状腺外科临床与实验研究

第6期 血管外科临床与实验研究

第7期 肝脏肿瘤基础与临床研究

第8期 胆道肿瘤基础与临床研究

第9期 胰腺肿瘤基础与临床研究

第10期 疝与腹壁外科临床与基础研究

第11期 甲状腺肿瘤基础与临床研究

第12期 血管外科基础与临床研究

中国普通外科杂志编辑部