

多指标联合检测诊断下肢骨折患者术后深静脉血栓形成的价值

王秀袖

(四川广元市第一人民医院检验科, 四川广元 628017)

摘要:目的 研究 D-二聚体、纤维蛋白单体(FM)及血栓调节蛋白(TM)在下肢骨折术后患者血清中的表达,分析三者预测深静脉血栓形成的效能。方法 选择该院 2015 年 1 月至 2016 年 12 月下肢骨折手术患者 93 例作为研究对象,根据术后静脉有无血栓形成分为血栓组 44 例和非血栓组 49 例。采用胶乳免疫比浊法检测血浆中 D-二聚体、免疫比浊法检测血清中 FM、化学发光酶免疫测定法检测血清中 TM 的表达水平;多因素分析采用二元 logistics 回归;采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析三者术后深静脉血栓诊断中的价值;采用 Pearson 分析 D-二聚体、FM、TM 间相关性。结果 血栓组患者 D-二聚体、FM 和 TM 表达水平分别为 $(12.26 \pm 8.36) \mu\text{g/mL}$ 、 $(21.93 \pm 16.27) \mu\text{g/mL}$ 、 $(9.23 \pm 2.50) \text{IU/mL}$ 均高于非血栓组 $(6.65 \pm 3.12) \mu\text{g/mL}$ 、 $(9.14 \pm 5.52) \mu\text{g/mL}$ 、 $(6.40 \pm 1.19) \text{IU/mL}$, 差异有统计学意义($t=4.369, 5.186, 7.080, P<0.05$)。ROC 曲线下面积(AUC)比较,三者联合检测 AUC 高于单独检测 D-二聚体、FM 及 TM, 差异有统计学意义(Z 值分别为 3.849, 3.045, 2.596, $P=0.002, 0.000, 0.001$);虽三者联合检测 AUC 高于 D-二聚体+FM、D-二聚体+TM 及 FM+TM, 但差异无统计学意义(Z 值分别为 1.390, 1.915, 1.294, $P=0.072, 0.067, 0.085$);D-二聚体+FM 联合检测 AUC 高于单独检测 D-二聚体、FM 及 TM(Z 值分别为 2.638, 1.713, 1.331, $P=0.003, 0.062, 0.075$);D-二聚体+TM 联合检测 AUC 高于单独检测 D-二聚体、FM 及 TM, 但差异无统计学意义(Z 值分别为 2.041, 1.087, 0.738, $P=0.054, 0.091, 0.105$);FM+TM 联合检测 AUC 高于单独检测 D-二聚体、FM 及 TM (Z 值分别为 2.662, 1.746, 1.368, $P=0.000, 0.058, 0.077$)。D-二聚体与 TM 呈正相关($r=0.318, P=0.002$);FM 与 TM 呈正相关($r=0.296, P=0.004$)。结论 D-二聚体、FM 及 TM 在下肢骨折术后深静脉血栓患者中表达水平升高,监测血清中三项指标水平的变化对深静脉血栓的诊断具有重要的意义,联合检测可提高诊断的准确率。

关键词: D-二聚体; 纤维蛋白单体; 血栓调节蛋白; 静脉血栓形成

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2019.06.015

中图法分类号: R473.6

文章编号: 1673-4130(2019)06-0698-05

文献标识码: A

Diagnostic value of combined detection of multiple indicators in postoperative deep venous thrombosis in patients with lower limb fracture

WANG Xiuxiu

(Department of Clinical Laboratory, First People's Hospital of Guangyuan, Guangyuan, Sichuan 628017, China)

Abstract: Objective To study the expression of D-dimer, fibrin monomer (FM) and thrombomodulin (TM) in the serum of patients after lower limb fracture, and to analyze the diagnostic efficacy of three indexes with deep venous thrombosis (DVT). **Methods** 93 cases patients with lower extremity fracture surgery from January 2015 to December 2016 in a hospital were selected and divided into thrombus group ($n=44$) and non-thrombosis group ($n=49$) according to whether there was thrombosis in the vein after operation. The serum levels of D-dimer were detected by latex immunoturbidimetry in plasma, and the serum levels of FM were detected by immunoturbidimetry, the serum level of TM were detected by chemiluminescent enzyme immunoassay; the combined analysis of multiple factors adopted two element logistics regression, the receiver operating characteristic curve (ROC) was used to analyze the value of the three in the diagnosis of deep vein thrombosis after operation; the correlation between D-dimer, FM and TM was analyzed by Pearson. **Results** The levels of D-dimer, FM and TM in the thrombus group were $(12.26 \pm 8.36) \mu\text{g/mL}$, $(21.93 \pm 16.27) \mu\text{g/mL}$

作者简介: 王秀袖,女,副主任技师,主要从事临床医学检验研究。

本文引用格式: 王秀袖. 多指标联合检测诊断下肢骨折患者术后深静脉血栓形成的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(6): 698-702.

and (9.23 ± 2.50) IU/mL higher than that of non thrombus group $(6.65 \pm 3.12) \mu\text{g/mL}$, $(9.14 \pm 5.52) \mu\text{g/mL}$ and (6.40 ± 1.19) IU/mL, and the difference was statistically significant ($t=4.369, 5.186, 7.080, P<0.05$). Compared with the area under the ROC curve, the three joint detection AUC was higher than D-dimer, FM and TM alone, the difference was statistically significant (Z values were $3.849, 3.045, 2.596, P=0.002, 0.000, 0.001$), although the AUC of three combined tests were higher than D-dimer + FM, D-dimer + TM and FM + TM, the differences were not statistically significant (Z values were $1.390, 1.915, 1.294, P=0.072, 0.067, 0.085$), D-dimer + FM combined detection of AUC was higher than D-dimer, FM and TM alone (Z values were $2.638, 1.713, 1.331, P=0.003, 0.062, 0.075$), D-dimer + TM combined detection of AUC was higher than D-dimer, FM and TM alone, but the difference was not statistically significant (Z values were $2.041, 1.087, 0.738, P=0.054, 0.091, 0.105$), FM + TM combined detection of AUC was higher than that of D-dimer, FM and TM alone (Z values were $2.662, 1.746, 1.368, P=0.000, 0.058, 0.077$). D-dimer was positively correlated with TM ($r=0.318, P=0.002$); FM was positively correlated with TM ($r=0.296, P=0.004$).

Conclusion The expression of D-dimer, FM and TM increased in the patients with DVT after the fracture of lower limbs, the changes of the level of the three indexes in serum are of great significance for the diagnosis of DVT, combined detection can improve the accuracy of diagnosis.

Key words: D-dimer; fibrin monomer; thrombomodulin; venous thrombosis

静脉血栓是静脉的一种急性非化脓性炎症,伴有继发性血管腔内血栓形成的疾病。静脉血栓病变部位主要在四肢浅静脉和下肢深静脉,其中下肢深静脉血栓形成较为常见^[1]。临床调查发现,骨科手术为引起静脉血栓形成的原因之一,约 36%~60% 的患者术后会发生静脉血栓,当深静脉血栓形成比较严重时,血栓脱落造成肺栓塞,从而危及患者生命^[2-3]。为预防血栓形成,美国胸科医师学会建议术后患者常规抗凝 10~14 d^[4]。然而,深静脉血栓患者大部分早期症状不明显。及早的监测凝血指标变化,可有效辅助静脉血栓诊断^[5]。本研究通过检测下肢骨折术后患者血清中 D-二聚体、纤维蛋白单体(FM)及血栓调节蛋白(TM)的表达情况,运用统计学分析,比较了各指标的诊断效能,旨在探讨各指标间相关性,为术后深静脉血栓形成的早期预防提供一定的参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2015 年 1 月至 2016 年 12 月下肢骨折手术患者 93 例,包括膝关节手术患者 47 例,踝关节手术患者 46 例。根据深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第 2 版)^[6]的标准对深静脉血栓进行诊断。根据术后有无血栓形成分为血栓组、非血栓组。其中血栓组患者 44 例,男 27 例,女 17 例,年龄 35~62 岁,平均 (50.02 ± 3.26) 岁;非血栓组患者 49 例,男 26 例,女 23 例,年龄 31~69 岁,平均 (49.33 ± 7.10) 岁。两组患者性别、年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)明确诊断为膝关节骨折和踝关节骨折患者;(2)年龄在 18 岁及以上患者;(3)骨折至手术治疗时间在两周以内患者。排除标准:(1)陈旧性骨折患者;(2)骨折前有其他原

因导致的下肢深静脉血栓形成患者;(3)病理性骨折患者;(4)处于围产期的患者;(5)正在进行抗凝治疗或凝血功能障碍患者。所有患者均签署知情同意书,同时本研究经本院医学伦理委员会批准。

1.2 方法 骨科手术术后 4 d 分别采集两组患者清晨空腹静脉血 10 mL,以 3 500 r/min 的转速离心 10 min,分离血清后于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存。采用胶乳免疫比浊法检测血浆中 D-二聚体水平;采用免疫比浊法检测血清中 FM 水平;采用化学发光酶免疫测定法检测血清中 TM 水平。所有操作严格按照产品说明书进行。

1.3 仪器与试剂 全自动血凝分析仪(日本 Sysmex 公司);全自动化学发光免疫分析仪(西门子公司)。D-二聚体胶乳免疫比浊试剂盒、纤维蛋白单体免疫比浊试剂盒、血栓调节蛋白检测试剂盒均购自威士达医疗有限公司。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件处理本实验研究数据,两组计量资料分别采用 Shapiro-Wilk 正态检验,符合正态分布的资料,用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组数据采用独立样本 t 检验分析;计数资料采用 χ^2 检验;多因素联合分析采用二元 logistics 回归;运用受试者工作特征(ROC)曲线分析 D-二聚体、FM 和 TM 预测术后静脉血栓的效能;采用 Pearson 相关分析检验 D-二聚体、FM 和 TM 三者之间相关性。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组中计量资料的 Shapiro-Wilk 正态检验 血栓组与非血栓组中的计量资料正态性检验后,得出两组资料均符合正态分布,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组计量资料的 Shapiro-Wilk 正态检验

组别	n	年龄		D-二聚体		FM		TM	
		W	P	W	P	W	P	W	P
血栓组	44	0.960	0.129	0.983	0.749	0.992	0.987	0.984	0.785
非血栓组	49	0.966	0.167	0.988	0.906	0.984	0.759	0.960	0.094

2.2 两组一般资料比较 44 例血栓组患者与 49 例非血栓组的年龄、男女性别比例等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 2。

表 2 两组受试者一般资料比较

组别	n	年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	男/女(n/n)
血栓组	44	50.02±3.26	27/17
非血栓组	49	49.33±7.10	26/23
t/χ^2		0.612	0.652
P		0.540	0.419

2.3 D-二聚体、FM 及 TM 在血栓患者和非血栓患者中表达 血栓组患者 D-二聚体、FM 和 TM 的表达均高于非血栓组患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组受试者血清 D-二聚体、FM 和 TM 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	D-二聚体($\mu\text{g/mL}$)	FM($\mu\text{g/mL}$)	TM(IU/mL)
血栓组	44	12.26±8.36	21.93±16.27	9.23±2.50
非血栓组	49	6.65±3.12	9.14±5.52	6.40±1.19
t		4.369	5.186	7.080
P		<0.05	<0.05	<0.05

2.4 血栓患者血清各指标检测诊断术后静脉血栓形成的效能 三者联合检测诊断术后静脉血栓形成的效能高于 D-二聚体、FM 和 TM 单独检测。三者联合检测 ROC 曲线下面积(AUC)均高于 D-二聚体、FM 和 TM 单独检测 AUC,差异有统计学意义(Z 值分别为 3.849、3.045、2.596, $P=0.002$ 、 0.000 、 0.001);虽三者联合检测 AUC 高于 D-二聚体+FM、D-二聚体+TM 及 FM+TM,但差异无统计学意义(Z 值分别为 1.390、1.915、1.294, $P=0.072$ 、 0.067 、 0.085);D-二聚体+FM 联合检测 AUC 高于单独检测 D-二聚体、FM 及 TM(Z 值分别为 2.638、1.713、1.331, $P=$

0.003、0.062、0.075);D-二聚体+TM 联合检测 AUC 高于单独检测 D-二聚体、FM 及 TM,但差异无统计学意义(Z 值分别为 2.041、1.087、0.738, $P=0.054$ 、 0.091 、 0.105);FM+TM 联合检测 AUC 高于单独检测 D-二聚体、FM 及 TM(Z 值分别为 2.662、1.746、1.368, $P=0.000$ 、 0.058 、 0.077)。FM+TM 联合检测 AUC 高于 D-二聚体+FM、D-二聚体+TM 的 AUC,D-二聚体+FM 联合检测的 AUC 高于 D-二聚体+TM 的 AUC,但差异无统计学意义(Z 值分别为 0.059、0.641、0.594, $P=0.117$ 、 0.096 、 0.108)。D-二聚体、FM、TM 预测静脉血栓形成的约登指数最大时,其最佳截断点分别为 10.13 $\mu\text{g/mL}$ 、10.24 $\mu\text{g/mL}$ 、8.24 IU/mL。见图 1 和表 4~6。

表 4 D-二聚体、FM、TM 回归分析

变量	β	SE	Wald	P	OR
D-二聚体	4.499	0.613	5.107	0.028	1.221
FM	5.636	0.455	6.205	0.013	1.889
TM	5.163	0.551	10.079	0.001	1.177

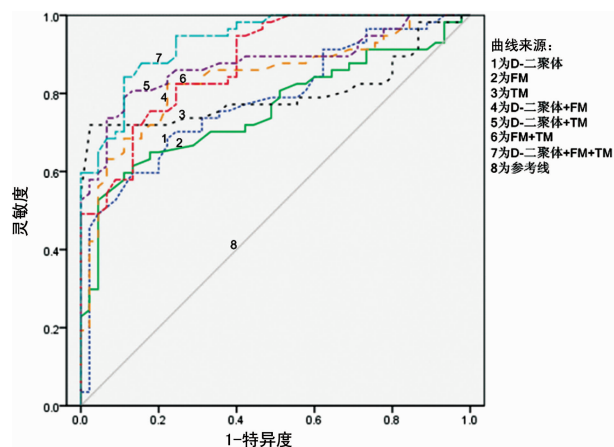


图 1 D-二聚体、FM、TM 及联合检测诊断术后静脉血栓形成 ROC 曲线

表 5 各指标检测对下肢骨折术后深静脉血栓形成的诊断价值

指标	灵敏度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阳性预测值的 95%CI	阴性预测值 (%)	阴性预测值的 95%CI	阳性似然比	阳性似然比的 95%CI	阴性似然比	阴性似然比的 95%CI	准确率 (%)
D-二聚体	54.55	81.63	72.7	65.3~81.6	66.7	58.77~73.04	3.0	2.4~3.6	0.6	0.2~0.9	68.8
FM	56.82	75.51	67.6	59.3~75.9	66.1	60.14~75.33	2.3	1.5~3.7	0.6	0.1~1.1	66.7
TM	63.6	85.7	80.0	72.1~92.1	72.4	61.74~82.68	4.5	3.8~5.6	0.4	0.1~0.9	76.3

续表 5 各指标检测对下肢骨折术后深静脉血栓形成的诊断价值

指标	灵敏度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阳性预测值的 95%CI	阴性预测值 (%)	阴性预测值的 95%CI	阳性似然比	阳性似然比的 95%CI	阴性似然比	阴性似然比的 95%CI	准确率 (%)
D-二聚体+FM	77.3	83.7	81.0	71.2~90.8	80.4	71.89~90.37	4.7	3.8~5.5	0.3	0.1~0.7	80.7
D-二聚体+TM	70.5	89.8	86.1	76.9~95.0	77.2	65.38~89.03	6.9	5.8~8.4	0.3	0.1~0.8	80.7
FM+TM	77.3	89.8	87.2	78.7~96.1	81.5	72.54~89.95	7.6	6.6~9.0	0.3	0.1~0.7	83.9
D-二聚体+FM+TM	86.4	95.9	95.0	89.6~98.9	88.7	80.23~95.76	21.2	16.6~33.5	0.1	0.1~0.3	91.4

表 6 D-二聚体、FM、TM 及联合检测诊断术后静脉血栓形成的 AUC

指标	AUC	SE	P	95%CI	约登指数
D-二聚体	0.715	0.055	<0.05	0.607~0.823	0.398
FM	0.788	0.046	<0.05	0.698~0.879	0.474
TM	0.809	0.047	<0.05	0.716~0.901	0.618
D-二聚体+FM	0.887	0.035	<0.05	0.818~0.955	0.655
D-二聚体+TM	0.855	0.041	<0.05	0.774~0.936	0.662
FM+TM	0.890	0.036	<0.05	0.819~0.960	0.730
D-二聚体+FM+TM	0.946	0.024	<0.05	0.900~0.993	0.795

2.5 D-二聚体、FM 及 TM 的相关性分析 D-二聚体与 FM 之间无相关性($r=0.085, P=0.417$);D-二聚体与 TM 呈正相关($r=0.318, P=0.002$);FM 与 TM 呈正相关($r=0.296, P=0.004$)。

3 讨论

深静脉血栓形成是院内骨科手术患者常见的一种并发症,目前主要根据患者的临床表现和实验室检测指标进行初步诊断,然而依靠临床表现进行诊断的误诊率高达 20%^[7],因此实验室指标显得尤为重要。本研究为近年来关注较多的血清 D-二聚体、FM 及 TM 水平变化在深静脉血栓形成的早期诊断方面的应用价值。

D-二聚体是一种重要的纤溶标志物,多数研究证实血浆中 D-二聚体水平可反映纤溶活性及体内凝血状态,是血栓形成或溶解的标志^[8-9],血浆中 D-二聚体检测对血栓的诊断及治疗具有重要价值^[10]。既往研究指出,D-二聚体水平高的骨折患者发生血栓的概率明显升高。本研究中,血栓组患者血清中的 D-二聚体表达要高于非血栓组患者,与上述研究结果相符。另外,D-二聚体诊断术后静脉血栓形成的特异度为 81.63%,灵敏度仅为 54.55%。WATANABLE 等^[11]的研究证实了上述结果。提示,D-二聚体对术后静脉血栓形成具有一定诊断价值,但由于 D-二聚体易受炎症、应激反应等的影响,因此其灵敏度不高,研究表明仅凭 D-二聚体诊断术后深静脉血栓形成易造成误诊或漏诊。FM 由凝血酶作用于纤维蛋白原后水解产生,其能反映凝血酶的活性^[12],健康人血液中 FM 水平极微,研究指出 FM 表达升高提示凝血系统被激

活、血液呈高凝状态^[13]。并且 FM 仅在血管内生成释放,其浓度升高可作为弥漫性血管内纤维蛋白生成的信号,是血栓即将发生的标志物,被称为血栓前标志物^[14-15]。本研究发现,血栓组患者 FM 水平高于非血栓组患者,提示 FM 可作为判别患者发生血栓的依据。FM 诊断深静脉血栓形成的 ROC 曲线面积为 0.788。相比较 D-二聚体,FM 的灵敏度有所提高,但特异度略低。表明,FM 单独诊断术后深静脉血栓形成也存在一定的误诊及漏诊率。TM 通常在 endothelial 细胞表面表达,可辅助凝血酶激活蛋白 C 系统产生抗凝效果。在凝血酶的作用下,TM 被切割下其胞外段,而研究者检测的就是胞外段 TM,内皮细胞活化的代表即为 TM^[16]。研究证实,TM 为深静脉血栓形成中的重要标志物^[17]。本文发现,血栓组 TM 要高于非血栓组,说明了血栓组内皮细胞活化,可能原因是凝血酶生成刺激内皮细胞,从而释放 TM,或者是手术本身刺激内皮细胞的活化。TM 诊断深静脉血栓形成的 AUC 为 0.809,此时诊断的灵敏度只有 65.91%,但特异度高达 85.71%,由此看出其特异度非常好。由于受到全身代谢的影响及单一指标只能反映深静脉血栓形成的一个方面,因此本研究采用多指标联合检测。所以在单指标检测的基础上,根据临界值进行联合检测,结果表明,两两联合检测诊断深静脉血栓形成,其灵敏度及特异度均有所提升,但特异度提升幅度较小,三种组合的灵敏度低于以往报道,特异度与既往研究较为相符,因此将三项指标联合结果显示,诊断的灵敏度及特异度均大幅升高。分析原因,以往研究仅以血清指标来诊断缺乏病理对照,而本研

究中以术后病理结果来分组,利用 ROC 曲线连续变量确定临界值,兼顾灵敏度与特异性。本研究同时分析 D-二聚体、FM 和 TM 的相关性,发现 D-二聚体与 FM 之间无相关性,D-二聚体与 TM、FM 与 TM 均呈正相关。

4 结 论

D-二聚体、FM 及 TM 在下肢骨折术后深静脉血栓患者中特异性表达,联合检测对术后深静脉血栓形成的诊断具有重要意义。本研究过程中仅对样本进行了血清学检测,后续将结合影像学,进一步扩大样本量验证实验结果。

参考文献

- [1] ZALESKI A L, TAYLOR B A, PESCATELLO L S, et al. Performance of wells score to predict deep vein thrombosis and pulmonary embolism in endurance athletes[J]. *Phys Sports Med*, 2017, 45(4): 358-364.
- [2] WHITING P S, JAHANGIR A A. Thromboembolic disease after orthopedic trauma[J]. *Orthop Clin North Am*, 2016, 47(2): 335-344.
- [3] MUMOLI N, VITALE J, GIORGI M, et al. General practitioner-performed compression ultrasonography for diagnosis of deep vein thrombosis of the leg: A multicenter, prospective cohort study[J]. *Ann Fam Med*, 2017, 15(6): 535-539.
- [4] WOOD R C, STEWART D W, SLUSHER L, et al. Retrospective evaluation of postoperative bleeding events in patients receiving rivaroxaban after undergoing total hip and total knee arthroplasty: comparison with clinical trial data [J]. *Phar Ther*, 2015, 35(7): 663-669.
- [5] GRANZIERA S, COHEN A Y. VTE primary prevention, including hospitalised medical and orthopaedic surgical patients[J]. *Thromb Haemost*, 2015, 113(6): 1216-1223.
- [6] 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 2 版)[J]. *中华外科杂志*, 2012, 5(7): 53-57.
- [7] JIN Q Q, SUN J H, DU Q X, et al. Integrating microRNA and messenger RNA expression profiles in a rat model of deep vein thrombosis[J]. *Int J Mol Med*, 2017, 40(4): 1019-1028.
- [8] LEE J S, MOON T, KIM T H, et al. Deep vein thrombosis in patients with pulmonary embolism: prevalence, clinical significance and outcome[J]. *Vasc Specialist Int*, 2016, 32(4): 166-174.
- [9] 莫超越. 下肢骨手术患者动态检测 D-二聚体和超氧化物歧化酶的临床意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2014, 35(15): 2100-2101.
- [10] HILTUNEN S, PUTAALA J, HAAPANIEMI E, et al. D-dimer and clinicoradiologic features in cerebral venous thrombosis[J]. *J Neurol Sci*, 2013, 327(1/2): 12-14.
- [11] WATANABLE Y, ONO K, SAKAKURA K, et al. Ambulant treatment for a very elderly patient with acute deep vein thrombosis in a rural area: A case report[J]. *J Rural Med*, 2017, 12(2): 149-152.
- [12] JADHAV M A, GOLDSBERRY W N, ZINK S E, et al. Screening cleavage of factor XIII V34X activation peptides by thrombin mutants: A strategy for controlling fibrin architecture[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2017, 1865(10): 1246-1254.
- [13] 李健. 纤维蛋白相关标志物在诊断和预防中的联合应用 [J]. *中华检验医学杂志*, 2014, 37(3): 233-235.
- [14] SINGH N, PATI H P, TYAGI S, et al. Evaluation of the diagnostic performance of fibrin monomer in comparison to d-Dimer in patients with overt and nonovert disseminated intravascular coagulation[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2017, 23(5): 460-465.
- [15] KAWAMURA M, FUKUDA N, SUZUKI A, et al. Use of fibrin monomer complex for screening for venous thromboembolism in the late pregnancy and post-partum period[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2014, 40(3): 700-704.
- [16] RAMAKRISHNAN N. Prophylaxis and incidence of symptomatic deep vein thrombosis in indian patients with sepsis: DETECT-deep vein thrombosis registry[J]. *Indian J Crit Care Med*, 2017, 21(11): 765-771.
- [17] AHMAD A, SUNDQUIST K, ZÖLLER B, et al. Identification of genetic aberrations in thrombomodulin gene in patients with recurrent venous thromboembolism[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2017, 23(4): 319-328.

(收稿日期:2018-08-20 修回日期:2018-12-03)