

血栓弹力图联合凝血因子监测对高血压脑出血患者的预后判断价值

井薇¹, 刘晓琴^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海省人民医院重症医学科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年7月13日; 录用日期: 2023年8月3日; 发布日期: 2023年8月10日

摘要

高血压脑出血是我国临床常见病, 因其高致残率、高致死率引起人们的广泛关注, 早期关注血栓弹力图以及凝血因子可以监测患者病情变化, 避免二次出血。本文从部分血栓弹力图参数、凝血因子的特点以及脑出血后的变化及意义进行阐述, 以期能够为高血压脑出血的病情控制、预后判断评估等方面提供参考。

关键词

颅内出血, 高血压, 血栓弹力图, 凝血因子, 预后

The Prognostic Value of Thromboelastography Combined with Coagulation Factors in Patients with Hypertensive Cerebral Hemorrhage

Wei Jing¹, Xiaoqin Liu^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Critical Care Medicine, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

Received: Jul. 13th, 2023; accepted: Aug. 3rd, 2023; published: Aug. 10th, 2023

Abstract

Hypertensive cerebral hemorrhage is a common clinical disease in my country. It has attracted

*通讯作者。

文章引用: 井薇, 刘晓琴. 血栓弹力图联合凝血因子监测对高血压脑出血患者的预后判断价值[J]. 临床医学进展, 2023, 13(8): 12346-12352. DOI: 10.12677/acm.2023.1381731

widespread attention because of its high disability rate and high mortality rate. Early attention to thrombelastography and coagulation factors can monitor the changes of patients' condition and avoid secondary bleeding. In this paper, the characteristics of some thrombelastography parameters and coagulation factors, as well as the changes and significance after hemorrhage are described, in order to provide reference for the control of hypertensive cerebral hemorrhage and the evaluation of prognosis.

Keywords

Intracranial Hemorrhage, Hypertensive, Thrombelastography, Blood Coagulation Factors, Prognosis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

脑出血是最为致命的一种疾病之一,其一年病死率可达 50% [1],其中,脑出血所导致的中风占西方中风人群的 10%~15%,占亚洲中风人群的 18%~20% [2]。高血压是导致脑出血的危险因素之一,其机制主要是由于血压升高致使脑内小动脉发生脂质透明样变性,最容易发生在分支动脉末端,其次是颅底大动脉发出的微小穿支动脉,当血压突然升高时就会导致这些血管破裂出血[3]。高血压脑出血有强致残率和高致死率,且发病率近年仍在持续性上升,30%的幸存者会有功能障碍。所以如何通过有效的预防、治疗措施来改善患者预后成为关键。目前,临床上大多使用常规的凝血实验来评估凝血能力,如凝血酶原时间,活化的部分凝血酶原时间和血小板计数等指标,但是这些指标对于评估患者出血程度往往具有一定的局限性,常规凝血酶原时间和活化部分凝血酶原时间仅反映血浆环境中的血凝块形成时间,但是不能将随后的凝血活动很好地反应出来,有时,尽管凝血功能已经发生了变化,但是仍然正常[4]。血栓弹力图是最可靠的血小板功能检测方法,常用来评估凝血状态,目前广泛应用于临床。它可以通过物理的方法将血块的弹性强度转化为图形,更加直观地判断凝血的情况,评估实时整体的止血状况、促凝蛋白和抗凝蛋白、纤维蛋白原和血小板的累积效应。利用血栓弹力图实时动态监测高血压脑出血患者的凝血状态,并了解凝血变化与相关的临床时间如 DIC、再出血等之间的关系,而常规的凝血指标却不能被完全替代,故将二者结合,共同去了解并掌握脑出血时抗凝及纤溶的变化,将有助于药物治疗及促进血肿的吸收和神经功能的恢复,从而改善预后。

2. 血栓弹力图

血栓弹力图(Thrombelastography, TEG)于 1948 年由德国海德堡大学的赫尔穆特·哈特博士提出,但是在其被提出后的第 25 年才被应用于临床[5]。目前常应用于血友病[6]、外科手术[7]、创伤患者[8]、指导大规模输血[9]、产后出血[10]、新生儿[11]等各个方面。血栓弹力图是对全血样本进行分析,包含凝血因子、组织因子和包含磷脂的血细胞和血小板,用于监测内源性和外源性凝血途径的启动、纤维蛋白的形成、血凝块溶解的整个过程[12]。结合凝血功能的各种参数,有助于凝血功能的定性和定量测定。血栓弹力图主要通过观察血凝块的形成时间(K)、反应时间(R)、最大血块强度(MA)、纤维蛋白聚合和血凝块形成速率(α)、凝血指数(CI)、30 min 血凝块幅度减少速率(LY30)等指标来评估患者的凝血功能。它的优势在于能够将血小板、凝血因子以及其他成分之间的相互作用均考虑在内,同时,可以将血凝块形成的

强度、稳定性、速度以及血小板的数量、质量以及纤维蛋白原的功能等进行全面的评估。此外, 血栓弹力图可以在几分钟之内提供完整的分析指标, 实时的帮助医生监测患者病情变化[13], 但其缺点是不能代替常规的实验室指标, 如国际标准化比值和活化的部分凝血酶原时间, 所以临床上一般建议将血栓弹力图与其他的凝血相关的实验室检测指标联合使用[14], 最好将血栓弹力图的结果与患者本身的基础水平和干预前的水平进行比较, 以此提高临床评估效果。对于高血压脑出血患者发病不同时期, 血栓弹力图的相关指标都有不同程度的变化, 当脑出血合并血肿扩大, 则提示预后不良, 而 TEG 可以对患者早期血肿是否扩大提供有效的信息。陈燕青[15]等人行相关数据统计分析得出: 高血压脑出血患者入院 24 h 完善血栓弹力图检测提示 R、K、LY30 水平均升高, Angle 值、MA、CI 水平均降低, 这些数据均提示脑出血患者凝血功能下降, 有出血的可能。作者又将再出血组和未出血组进行比较, 发现入院 6 h 再出血组血栓弹力图参数 R、K、LY30 均升高, MA、CI 水平降低, 差异这些数据的变化可能与再出血患者凝血能力降低有关, 也可能与高血压脑出血患者预后再出血有关。由此证实 TEG 可以早期评估患者血肿扩大、再出血的风险。刘宗宝[16]等人行相关研究分析得出: 他们又以出血量为基础进行分析, K 值、角度值、MA 与脑出血量存在显著相关性, 提示这 3 个指标可能反映脑出血的严重程度及预后。在中度出血组和大出血组中, MA、Angle 与出血量呈负相关, K 值与出血量呈正相关。提示患者脑出血量越多, 凝血物质的消耗就越多[17]。所以对于高血压脑出血患者不同时期血栓弹力图的监测及分析可能对高血压脑出血预后具有一定诊断价值。

3. 纤维蛋白原

纤维蛋白原又名凝血因子 I, 自 350 多年前发现以来, 其研究已显示出显著的特点。它由肝脏合成, 存在于血浆当中, 其浓度为 1.5~4 g/L, 正常的半衰期为 3~5 天。纤维蛋白其他细胞上的受体之间的相互作用使其在止血、血栓形成、妊娠、炎症、感染、癌症和其他疾病中发挥着一定的作用。纤维蛋白原浓度和功能紊乱会增加出血、血栓形成和感染的风险。纤维蛋白原作为可溶性纤维蛋白的前体, 联合活化的血小板, 使得伤口周围的红细胞、巨噬细胞和成纤维细胞共同发挥作用, 进而达到止血、促进伤口愈合和促进组织再生的目的[18]。此外炎症因子可以刺激肝脏产生纤维蛋白原, 由此来增强机体的防御, 防止微生物的入侵, 控制炎症[19]。纤维蛋白原与高血压脑出血密切相关[20], 其机制为: 在出血的急性期, 纤维蛋白原数量增高, 血小板发生聚集, 内皮细胞和红细胞的粘附性发生改变, 最终粥样斑块形成。有研究[21]表明高血压脑出血后血浆纤维蛋白原较对照组水平升高, 血浆纤维蛋白原浓度会随着病情进展而发生变化。在出血期间和出血后初期, 由于纤维蛋白原数量不断被消耗, 导致凝血酶的功能也会逐渐丧失, 从而加重颅内出血。并且, Fujii [22]等人发现血肿增长患者的纤维蛋白原浓度明显低于未出现血肿增长的患者。还有研究[23]显示, 纤维蛋白原会沉积于多种神经系统疾病和血脑屏障破坏性疾病的患者的大脑中, 由此在导致神经系统炎症, 诱导脑瘢痕形成和抑制修复等方面发挥着一定的作用。因此纤维蛋白原浓度的高低与脑出血的严重程度密切相关, 也与脑出血后神经功能损伤有关, 但是不排除是由于严重出血引起的应激反应[24]。在一项关于高血压脑出血患者血栓弹力图和凝血指标相关性研究的文章[25]中指出, FIB 与 R 值、K 值呈负相关, 与 MA、 α -Angle 呈正相关, 二者结合可以更好的反应患者出血的风险, 能够更好的评估患者预后。

4. D-二聚体

D-二聚体是纤维蛋白原溶解和纤维蛋白转化的间接标志, 具有一定特性, 可以作为血管内血栓形成的指标, 也可以作为止血异常的生物标记物[26]。自 20 世纪 80 年代以来, D-二聚体就被广泛的应用于临床, 该指标对于深静脉血栓形成[27]、肺栓塞[28]、主动脉夹层[29]、和弥散性血管内凝血[30]、以及监

测患者出血和血栓形成具有重要的意义。但是该指标特异性较低, 阴性可以有效的排除血栓形成, 阳性只具有提示意义, 不能确定血栓是否存在[28]。有研究[31]表明 D-二聚体异常增加, 可能与脑血管疾病进展密切相关, D-二聚体水平越高, 高血压脑出血病程越长, 其机制可能是由于脑实质受到损伤引起组织因子释放, 并且升高的颅内压使得血管受压, 进一步引起脑实质缺血缺氧, 从而使凝血系统激活, 纤维蛋白溶解, 最终导致 D-二聚体水平增高。一篇回顾性队列研究对 1322 位脑出血的患者进行分析, 将 D-二聚体水平和 Rankin 量表结合对脑出血后 3 个月的患者行功能预后分析发现, D-二聚体水平高的患者中, 3 个月功能预后不良的可能性以及死亡率会显著升高[32]。董蔚蔚等[33]发现, 高血压脑出血患者 D-二聚体水平的增高与血肿量、中线移位密切相关, 是其预后不良的危险因素之一。目前, 临床诊疗当中, 常常将 D-二聚体的水平, 作为评估脑出血发生的风险指标, 并且用来指导治疗的策略以及预防的措施, 从而降低高血压脑出血的发生率。尽管 D-二聚体没有被常规纳入到创伤后凝血功能障碍的评估当中, 但是与常规凝血检测指标相比, D-二聚体对高血压脑出血及其预后的预测能力更强[34]。在一篇关于脑出血患者出血量及死亡风险的评估的文章中, 作者指出脑出血患者 D-二聚体与 R 值、K 值呈正相关, 与 α 角 MA 值、CI 值呈现负相关, 利用 D-二聚体联合血栓弹力图能为临床患者病情的转归提供更好预测[35]。

5. 活化部分凝血酶原时间

部分活化凝血酶原时间(Activated partial thromboplastin time, APTT)是用来监测内源性凝血系统的筛查实验, 可用于监测凝血因子 V、VIII 的水平。在临床上其常被用于脑出血、血液病、肝素抗凝监测、心肌梗死、脑梗塞、肝脏疾病、抗磷脂综合征等疾病的凝血检测指标, 由于其敏感性高, 医生常通过对其监测来判断病人的病情, 提高诊治疗效, 减少误诊和漏诊[36]。APTT 的正常范围为 35 s~45 s 之间, 如果超过正常对照组 10 s 则提示异常[37]。在脑出血的患者当中通常会出现 APTT 延长, 这与脑部出血、感染以及血小板数量的减少有关。当患者发生脑出血时, 大脑不仅出血并且会释放凝血活酶和组织因子等物质, 血凝块的分解以及一些神经源性的物质释放入血激活凝血系统, 使患者处于一个低凝状态, 故 APTT 水平会持续升高[38]。APTT 水平增高与患者预后密切相关, 水平越高则提示预后越差。且血栓弹力图和 APTT 的相关性研究表明血栓弹力图当中的反应时间与 APTT 呈现正相关。故将二者结合可用于患者病情评估、预后判断[39]。

6. 凝血酶原时间

凝血酶原时间(Partial thromboplastin time, PT)指的是当血浆中缺少血小板, 在离子钙以及凝血活酶的作用下, 凝血酶原转化为凝血酶, 使得血浆凝固的时间。凝血酶原时间是最常用的评估患者凝血功能的筛查指标之一, 于 1935 年 1 月被阿曼德博士及其同事首次引入使用[40]。常被应用于评估凝血因子 II (FII)、V (FV)、VII (FVII)、X (FX)的存在、监测维生素 K 拮抗剂(如华法林)剂量的标准方法[41]。由于凝血酶原时间对“内源性”凝血途径十分敏感, 故常应用于出血、术前筛查、抗凝治疗监测等方面[42]。在高血压脑出血的治疗过程中, 监测凝血酶原时间必不可少, 它可以快速的提供相关信息, 为进一步的治疗提供指导。一项队列研究[43]表明, 凝血酶原时间与患者预后不良有显著的相关性, 凝血酶原时间结合其他凝血因子可以在第一时间指导医生用药, 且有效的提高患者预后。有学者研究发现[44], 轻、中、重度高血压脑出血患者凝血酶原时间高于未出血对照组, 而预后良好患者凝血酶原时间低于预后不良患者。一项对比分析指出血栓弹力图当中的 R 值与凝血酶原时间呈正相关关系[45], 故凝血酶原时间联合血栓弹力图对高血压脑出血患者的治疗和预后判断均有指导意义。

7. 展望

目前为止, 对于高血压脑出血患者的治疗以及预后判断手段十分有限, 临床上迫切想找到一种有效

的预防和治疗策略来帮助判断患者预后以及缓解患者预后不良的状况, 血栓弹力图可以更加全面地表现患者的凝血状况, 产生结果速度快, 可以及时指导临床医生用药, 但是血栓弹力图不能完全地代替常规的凝血指标, 故可以将二者结合来评估患者病情, 指导用药以及判断预后, 最终提高患者的生存率。传统的凝血指标不能反应整体的凝血状况, 有时患者的凝血异常但是其数值仍然在正常范围之内, 并且其揭示出血风险能力有限, 误导医生不能及时给予药物的调整, 加重患者病情。TEG 可以全面动态地监测患者凝血指标的变化, 可以观察凝血变化与相关临床事件之间的关系, 但是其检测往往对温度、时间有较高的条件, 故当标本温度过低或者是超过 30 min 均不能完全地反应当时的凝血状况, 并且 TEG 采用凝血酶为血小板的激动剂, 所以如果患者接受抗血小板治疗, 则 TEG 也不能反应其凝血状态, 目前临床对于 TEG 的研究还不算成熟, 参考范围较大, 给临床医生解读带来了困难。在监测凝血功能时, TEG 在灵敏性以及全面性上要优于常规的凝血指标, 但是在指导临床干预方面, 常规的凝血指标更具有临床实用价值, 故可以将二者联合应用, 有利于疾病的诊断和病情的评估, 若能缩小 TEG 的参考范围, 并且扩大样本量做更多的相关性研究, 使得二者可以更好地提高临床疗效以及判断患者预后。

基金项目

科技厅应用基础研究计划, 项目号 2019-ZJ-7080。项目名称: 青海地区高血压脑出血患者的凝血功能 NLRP3 炎性体变化特征与预后的关系研究。

参考文献

- [1] Poon, M.T., Fonville, A.F. and Al-Shahi Salman, R. (2014) Long-Term Prognosis after Intracerebral Haemorrhage: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, **85**, 660-667. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-306476>
- [2] Hostettler, I.C., Seiffge, D.J. and Werring, D.J. (2019) Intracerebral Hemorrhage: An Update on Diagnosis and Treatment. *Expert Review of Neurotherapeutics*, **19**, 679-694. <https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1623671>
- [3] 唐志清, 梁新强. 高血压脑出血发病机制及外科治疗研究进展[J]. *蛇志*, 2020, 32(3): 369-371.
- [4] Pavoni, V., Giancesello, L., Conti, D., et al. (2022) "In Less than No Time": Feasibility of Rotational Thromboelastometry to Detect Anticoagulant Drugs Activity and to Guide Reversal Therapy. *Journal of Clinical Medicine Research*, **11**, Article 1407. <https://doi.org/10.3390/jcm11051407>
- [5] Schmidt, A.E., Israel, A.K. and Refaai, M.A. (2019) The Utility of Thromboelastography to Guide Blood Product Transfusion. *American Journal of Clinical Pathology*, **152**, 407-422. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqz074>
- [6] Ramiz, S., Hartmann, J., Young, G., Escobar, M.A. and Chitlur, M. (2019) Clinical Utility of Viscoelastic Testing (TEG and ROTEM Analyzers) in the Management of Old and New Therapies for Hemophilia. *American Journal of Hematology*, **94**, 249-256. <https://doi.org/10.1002/ajh.25319>
- [7] Agarwal, S. and Abdelmotieleb, M. (2020) Viscoelastic Testing in Cardiac Surgery. *Transfusion*, **60**, S52-S60. <https://doi.org/10.1111/trf.16075>
- [8] Walsh, M., Moore, E.E., Moore, H.B., et al. (2021) Whole Blood, Fixed Ratio, or Goal-Directed Blood Component Therapy for the Initial Resuscitation of Severely Hemorrhaging Trauma Patients: A Narrative Review. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, Article 320. <https://doi.org/10.3390/jcm10020320>
- [9] Yoon, U., Bartoszko, J., Bezinover, D., et al. (2022) Intraoperative Transfusion Management, Antifibrinolytic Therapy, Coagulation Monitoring and the Impact on Short-Term Outcomes after Liver Transplantation—A Systematic Review of the Literature and Expert Panel Recommendations. *Clinical Transplantation*, **36**, e14637. <https://doi.org/10.1111/ctr.14637>
- [10] Amgalan, A., Allen, T., Othman, M. and Ahmadzia, H.K. (2020) Systematic Review of Viscoelastic Testing (TEG/ROTEM) in Obstetrics and Recommendations from the Women's SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **18**, 1813-1838. <https://doi.org/10.1111/jth.14882>
- [11] Katsaras, G., Sokou, R., Tsantes, A.G., et al. (2021) The Use of Thromboelastography (TEG) and Rotational Thromboelastometry (ROTEM) in Neonates: A Systematic Review. *European Journal of Pediatrics*, **180**, 3455-3470. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04154-4>
- [12] Burton, A.G. and Jandrey, K.E. (2020) Use of Thromboelastography in Clinical Practice. *Veterinary Clinics of North*

- America: Small Animal Practice*, **50**, 1397-1409. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2020.08.001>
- [13] Subramanian, M., Kaplan, L.J. and Cannon, J.W. (2019) Thromboelastography-Guided Resuscitation of the Trauma Patient. *JAMA Surgery*, **154**, 1152-1153. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2019.3136>
- [14] Othman, M. and Kaur, H. (2017) Thromboelastography (TEG). In: Favaloro, E. and Lippi, G., Eds., *Hemostasis and Thrombosis*, Humana Press, New York, 533-543. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7196-1_39
- [15] 陈燕青, 张奇, 李婷婷, 等. 凝血功能指标联合血栓弹力图参数对高血压脑出血预后的评估[J]. 中国卫生检验杂志, 2021, 31(14): 1737-1740, 1769.
- [16] 刘宗宝, 乾栋梁, 蒋陈君, 等. 急性脑出血和脑梗死患者血栓弹力图的比较[J]. 医药卫生科技, 2020, 19(7): 69-71.
- [17] Liu, Z.B., Chai, E., Chen, H.C., Huo, H.Z. and Tian, F. (2018) Comparison of Thrombelastography (TEG) in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage and Cerebral Infarction. *Medical Science Monitor*, **24**, 6466-6471. <https://doi.org/10.12659/MSM.910121>
- [18] Vilar, R., Fish, R.J., Casini, A. and Neerman-Arbez, M. (2020) Fibrin (Ogen) in Human Disease: Both Friend and Foe. *Haematologica*, **105**, 284-296. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.236901>
- [19] Luyendyk, J.P., Schoenecker, J.G. and Flick, M.J. (2018) The Multifaceted Role of Fibrinogen in Tissue Injury and Inflammation. *The American Society of Hematology*, **133**, 511-520. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-07-818211>
- [20] 史丹丹, 汪国爱. 血清 Fib 与 pro-BNP 联合测定在老年高血压脑出血后脑水肿患者神经功能损伤中的预测价值[J]. 浙江中西医结合杂志, 2018, 28(4): 290-292.
- [21] Van Den Herik, E.G., Cheung, E.Y., De Lau, L.M., et al. (2012) Fibrinogen γ' Levels in Patients with Intracerebral Hemorrhage. *Thrombosis Research*, **129**, 807-809. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2011.08.017>
- [22] McBride, D., Tang, J. and Zhang, J.H. (2017) Maintaining Plasma Fibrinogen Levels and Fibrinogen Replacement Therapies for Treatment of Intracranial Hemorrhage. *Current Drug Targets*, **18**, 1349-1357. <https://doi.org/10.2174/1389450117666151209123857>
- [23] Petersen, M.A., Ryu, J.K. and Akassoglou, K. (2018) Fibrinogen in Neurological Diseases: Mechanisms, Imaging and Therapeutics. *Nature Reviews Neuroscience*, **19**, 283-301. <https://doi.org/10.1038/nrn.2018.13>
- [24] Specogna, A.V., Turin, T.C., Patten, S.B. and Hill, M.D. (2014) Factors Associated with Early Deterioration after Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **9**, e96743. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096743>
- [25] 沈萍萍, 夏圣. 不同疾病中血栓弹力图与凝血 4 项对凝血功能的一致性分析[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(9): 79-84.
- [26] Yao, J., Bai, T., Yang, B. and Sun, L.Z. (2021) The Diagnostic Value of D-Dimer in Acute Aortic Dissection: A Meta-analysis. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, **16**, Article No. 343. <https://doi.org/10.1186/s13019-021-01726-1>
- [27] Franczyk, B., Gluba-Brzózka, A., Ławiński, J., Rysz-Górczyńska, M. and Rysz, J. (2021) Metabolomic Profile in Venous Thromboembolism (VTE). *Metabolites*, **11**, Article 495. <https://doi.org/10.3390/metabo11080495>
- [28] Duffett, L., Castellucci, L.A. and Forgie, M.A. (2020) Pulmonary Embolism: Update on Management and Controversies. *The BMJ*, **370**, m2177. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2177>
- [29] Hahne, K., Lebedez, P. and Breuckmann, F. (2014) Impact of D-Dimers on the Differential Diagnosis of Acute Chest Pain: Current Aspects besides the Widely Known. *Clinical Medicine Insights: Cardiology*, **8s2**, 1-4. <https://doi.org/10.4137/CMC.S15948>
- [30] Yamada, S. and Asakura, H. (2022) Therapeutic Strategies for Disseminated Intravascular Coagulation Associated with Aortic Aneurysm. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 1296. <https://doi.org/10.3390/ijms23031296>
- [31] Paulin, B.K., Cedric, K.K., Hui, Y.D. and Tamomh, A.G. (2019) Assessment of Cardiac Biomarkers (Troponin, B-Type Natriuretic Peptide, and D-Dimer) in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation and Stroke. *International Journal of Health Sciences*, **13**, 3-12.
- [32] Zhou, Q., Zhang, D., Chen, X., et al. (2021) Plasma D-Dimer Predicts Poor Outcome and Mortality after Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Brain and Behavior*, **11**, 462-468. <https://doi.org/10.1002/brb3.1946>
- [33] 董蔚蔚, 李新星, 王文卿, 等. 血清 D-二聚体水平与急性脑出血疾病严重程度及早期预后的关系[J]. 临床神经病学杂志, 2018, 31(3): 219-221.
- [34] Anderson, T.N., Farrell, D.H. and Rowell, S.E. (2021) Fibrinolysis in Traumatic Brain Injury: Diagnosis, Management, and Clinical Considerations. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, **47**, 527-537. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1722970>

- [35] 吴鲲鹏, 韦程, 何同. D-二聚体联合血栓弹力图对急性脑出血患者出血量及死亡风险的评估[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(11): 1461-1465.
- [36] 杨兵. 凝血酶原时间和活化部分凝血活酶时间测定的应用研究[J]. 血栓与止血学, 2020, 26(1): 102-103.
- [37] 易康平. 凝血酶原时间和活化部分凝血活酶时间测定的临床意义[J]. 基层医学论坛, 2019, 23(31): 4527-4528.
- [38] 吴婵姬, 黄仕雄. 脑出血与脑梗死患者 D-二聚体和凝血功能指标的变化研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2018, 21(4): 399-401.
- [39] 吴敏华, 蔡葵, 黎裕元. 血栓弹力图的反应时间与凝血四项中 APTT 的相关关系[J]. 广东医学, 2019(s1): 325-326, 329.
- [40] Dorgalaleh, A., Favalaro, E.J., Bahraini, M. and Rad, F. (2021) Standardization of Prothrombin Time/International Normalized Ratio (PT/INR). *International Journal of Laboratory Hematology*, **43**, 21-28. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13349>
- [41] Bronic, A., Coen Herak, D., Margetic, S. and Milić, M. (2019) Croatian Society of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine: National Recommendations for Blood Collection, Processing, Performance and Reporting of Results for Coagulation Screening Assays Prothrombin Time, Activated Partial Thromboplastin Time, Thrombin Time, Fibrinogen and D-Dimer. *Biochemia Medica*, **29**, Article ID: 020503. <https://doi.org/10.11613/BM.2019.020503>
- [42] Wang, S., Ma, T., Wang, L., et al. (2017) Effect of Acupuncture on Cerebrovascular Reserve in Patients with Acute Cerebral Infarction: Protocol for a Randomized Controlled Pilot Study. *Trials*, **18**, Article No. 292. <https://doi.org/10.1186/s13063-017-2013-5>
- [43] Lauridsen, S.V., Hvas, A.M., Sandgaard, E., et al. (2018) Coagulation Profile after Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Cohort Study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **27**, 2951-2961. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.06.022>
- [44] 鲍洁, 王青. 高血压脑出血患者凝血功能与预后探讨[J]. 血栓与止血学, 2019, 25(5): 780-781, 784.
- [45] 李春艳, 何安华, 储节华. 血栓弹力图与常规凝血四项评价临床患者凝血功能的对比分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018(60): 166.