

## • 综述 •

## 脓毒症的凝血功能紊乱与抗凝治疗研究进展

苏艳丽(综述) 王红 张淑文(审校)

【关键词】 脓毒症; 凝血功能紊乱; 抗凝治疗

凝血系统的激活和炎症反应相互促进、相互影响,共同形成了脓毒症的病理生理过程,炎症和凝血系统激活的交叉也是临床弥散性血管内凝血(DIC)的标志<sup>[1]</sup>。感染从多个方面影响机体凝血功能,造成凝血功能紊乱,如损伤内皮细胞,激活外源性凝血途径,抑制生理性抗凝系统和纤溶系统活性;凝血过程中所生成的多种凝血因子可以反过来促进炎症反应的发生,其中蛋白水解活化酶受体(protease-activated receptors, PARs)家族在这一过程中起到了重要作用,如 Xa 可诱导内皮细胞产生白细胞介素-6(IL-6)、IL-8。纤维蛋白原和纤维蛋白可促进炎症因子如肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、IL- $\beta$  及巨噬细胞趋化蛋白-1 的生成<sup>[2]</sup>。凝血酶能诱导单核细胞、表皮细胞和成纤维细胞表达单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、IL-6 等。

## 1 脓毒症时凝血系统的激活

1.1 组织因子(TF)激活途径及内皮系统损伤:脓毒症时多种细胞因子(TNF、IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8)和内毒素本身都可促进内皮细胞和单核细胞合成 TF<sup>[3,4]</sup>,从而启动凝血过程。内毒素和炎症因子同时可使内皮细胞上的血栓调节蛋白(TM)、硫酸乙酰肝素(HS)的表达明显减少(可减少到正常的 50%左右),使血管内皮细胞表面的原抗凝状态变成促凝状态。内毒素还可损伤血管内皮细胞,暴露胶原,使血小板黏附、活化、聚集,并释放二磷酸腺苷(ADP)、血栓素 A<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>)等,进一步促进血小板的活化、聚集,促进血栓形成。另外,炎症因子可使血管内皮细胞产生组织型纤溶酶原激活物(t-PA)减少,而纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)产生增多,从而促

基金项目:北京市科技计划重大项目(2002-641)

作者单位:100050 首都医科大学附属北京友谊医院感染内科

作者简介:苏艳丽(1979-),女(回族),河南人,医学硕士,医师。

进 DIC 的发生。

1.2 生理性抗凝作用下降:3 个主要的抗凝途径如抗凝血酶(AT)-HS 系统、蛋白 C(PC)系统和组织因子途径抑制物(TFPI)在脓毒症和 DIC 时均削弱,许多机制参与了这一过程。

1.2.1 AT-HS 系统:大量证据证明,脓毒症时 AT 水平是下降的,下降原因:

①AT 因不断生成 AT-凝血酶复合物和其他的蛋白-抗凝血酶复合物而消耗, DIC 患者血中这两种复合物的高浓度也支持这一假说<sup>[5,6]</sup>;②AT 被激活的中性粒细胞所释放的弹性蛋白酶降解<sup>[7]</sup>;③脓毒症时肝功能受损导致 AT 合成减少,血管通透性增加导致其漏出增加;④AT 半衰期缩短。实际上,临床研究表明,AT 的平均水平在脓毒症时可下降 30%<sup>[8]</sup>。众多的前瞻性研究都表明 AT 水平的下降和高病死率相关<sup>[9]</sup>。另外,生理情况下,内皮细胞分泌的 HS 可大大增强 AT-III 活性,但脓毒症时,内毒素可抑制内皮细胞合成 HS<sup>[8]</sup>,从而降低 AT-III 的活性。

1.2.2 PC 系统:PC 系统由 PC、TM、蛋白 S(PS)及 PC 抑制物组成。脓毒症时以下机制可破坏 PC 系统:①消耗增加、肝脏合成减少,漏出增加;②细胞因子级联反应的激活,特别是 TNF- $\alpha$  可显著降低 TM 和内皮细胞 PC 受体数量,从而抑制了 PC 的激活<sup>[10]</sup>;③脓毒症时,辅助因子 PS 水平下降。血浆中 60%的 PS 和补体调节蛋白 C4b 结合蛋白(C4bBP)相结合,形成结合型 PS。脓毒症急性期 C4bBP 反应性增加,与 PS 结合增多,导致游离型 PS 水平下降,从而使 PC 的抗凝活性大大下降,促进了凝血的发生。这一假说来自于将大肠杆菌和 C4bBP 注入狒狒体内感染的动物实验,实验结果表明,二者可引起多器官损伤,导致致命的反应<sup>[11]</sup>。

1.2.3 TFPI:TFPI 是体内最重要的外源性凝血途径抑制物。脓毒症时 AT-III 与 PC 的变化不同;DIC 时患者体内血

浆 TFPI 水平是轻度降低,甚至是升高的<sup>[12]</sup>,其机制尚不清楚;TFPI 可降低 IL-6 水平,降低狒狒脓毒症的死亡率<sup>[13]</sup>。因此,提高脓毒症存活率的机制与抑制 TF/VIa 或 Xa 有关。

1.3 纤溶系统的抑制:脓毒症时过度的凝血是和纤溶系统的抑制相伴随的。脓毒症及脓毒性休克患者往往表现为血浆 t-PA 水平下降和 PAI-1 水平增加,当伴随弥散性内皮损伤、凝血过程启动时,三者联合可导致 DIC 的发生<sup>[14]</sup>,最终引起组织水肿、缺氧,器官功能障碍。动物实验和人类临床研究都证实,在脓毒症早期可出现短暂纤溶系统的激活,可能和体内储备的部分已合成的纤维蛋白溶酶激活物有关,但紧接着是一段更长的抑制阶段,这种抑制作用或许和 TNF、IL-1、内毒素诱导内皮和单核细胞合成 PAI-1 增加有关。

## 2 凝血蛋白促进炎症的发展

如上所述,炎症因子在启动及促进凝血的过程中发挥了很大作用,反之,凝血蛋白亦可以促进炎症反应扩大。凝血过程中血小板的激活可以导致某一种配体 CD40 的释放,这种配体可以促进 TF<sup>[15,16]</sup>、炎症因子 IL-6、IL-8 等合成增加<sup>[17,18]</sup>。研究表明,VIa 可引起单核细胞的炎症反应,机制可能是通过激活蛋白活化受体-2(PAR-2)和 PAR-1 实现<sup>[13]</sup>。TF/VIa 复合物能引起巨噬细胞的一系列炎症反应,尤其在凝血因子 X(FX)存在时,能激活 PAR<sup>[19,20]</sup>导致细胞间黏附分子表达增加,从而促使更多的白细胞黏附到血管壁,加重对血管的损伤。我们最近发现重组因子 VIa 在健康志愿者体内可引起 IL-6 和 IL-8 增加。Xa 可诱导内皮细胞产生 IL-6、IL-8,IL-8 则可进一步激活单核细胞黏附到血管内皮,诱导中性粒细胞表达整合素,放大免疫反应。另外,当体内凝血过程启动时,纤维蛋白生成增加,在有 TNF- $\alpha$  存在时,中性粒细胞也可黏附在纤维蛋白上,从而使其趋化作用减

弱<sup>[21]</sup>。纤维蛋白原和纤维蛋白可促进炎症因子如 TNF- $\alpha$ 、IL- $\beta$  及巨噬细胞趋化蛋白-1 生成<sup>[22]</sup>。凝血酶诱导单核细胞、表皮细胞和成纤维细胞表达 MCP-1、IL-6, 并通过 PAR-1 促进血管舒张和肥大细胞脱颗粒。

### 3 PARs 家族在脓毒症中的作用

最近的研究表明,凝血蛋白因子 V、VIIa、Xa 以及凝血酶可诱导靶细胞(包括内皮细胞和白细胞)发生一个或更多的炎症反应,例如:IL-6/IL-8 的生成,白细胞黏附分子或血小板激活因子的合成和释放等<sup>[22]</sup>,这一系列反应是由跨膜受体家族 PARs 所介导的。PARs 家族是一组细胞表面受体,通过 G 蛋白影响细胞功能,它包括从 PAR-1 到 PAR-4 共 4 个成员,其中低浓度血浆凝血酶水平可激活 PAR-1,高浓度则可激活 PAR-3 和 PAR-4<sup>[22,23]</sup>。凝血酶激活 PAR-1 已被证明可引起炎症细胞因子和化学增殖物的表达,并促进新月形肾小球肾炎的炎症反应<sup>[22,24]</sup>。内毒素和炎症因子亦可导致培养的内皮细胞表达 PAR-2 和 PAR-4<sup>[25]</sup>。而且 PAR-2 可促进白细胞翻滚,并介导关节炎的慢性炎症反应<sup>[26]</sup>。许多研究表明 TF-VIIa 和 TF-VIIa-Xa 复合物可激活 PAR-2<sup>[27]</sup>,Xa 可激活 PAR-1 和 PAR-2<sup>[28]</sup>。已有研究证实,脑膜炎球菌血症时,较高的 PAI-1 水平比脑膜炎更能预示脓毒性休克的发展,提示有较高的病死率。有人提出假设,认为抗 TF 抗体和 TFPI 的抗炎作用是部分因为它们能抑制凝血蛋白的产生,从而阻断 PARs 介导的生物效应。总之,研究表明凝血酶激活各种 PARs 可能促进内毒素血症和脓毒症时的炎症反应<sup>[29]</sup>。

### 4 与凝血有关的脓毒症治疗研究进展

鉴于凝血蛋白在促进炎症反应中的作用,因此人们推测抑制凝血系统的活化可以抑制失控的炎症反应,因此目前,人们将更多的目光投向寻找一个疗效肯定的抗凝药物。

**4.1 三大临床抗凝试验:**已证明 TFPI、AT-III、重组人活化蛋白 C(APC)在动物脓毒症模型中具有保护作用,可抑制凝血和炎症反应。虽然三者动物实验和 II 期临床试验中均有降低死亡率的作用,但 III 期临床试验结果却显示,只有重组人 APC 能显著降低血浆 D-二聚体、IL-6 水平及 28 d 病死率(安慰剂组

30.8%,APC 组 24.7%)<sup>[30]</sup>。

**4.1.1 APC:**Bernard 等<sup>[30]</sup>于 1998 年 7 月—2000 年 6 月进行了 PROWESS (The protein C worldwide evaluation in severe sepsis)研究,共有来自 11 个国家、164 个中心的 1 690 例患者参与本研究。入选患者符合如下标准:已明确有感染或临床资料提示可能存在感染的患者,24 h 内符合全身炎症反应综合征(SIRS)指标中的 3 项以上以及至少合并 1 个感染所引起的器官功能不全。其中 850 例接受了 APC 治疗,重组 APC 的剂量为  $24 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ,静脉滴注持续 96 h;840 例接受安慰剂治疗。结果显示:APC 组在接受治疗后 1~7 d 血浆 D-二聚体水平明显低于对照组,IL-6 水平在接受治疗后 1、4、5、6 和 7 d 的下降幅度明显高于对照组,28 d 病死率 APC 组(24.7%)较安慰剂组(30.8%)明显下降( $P=0.005$ ),绝对病死率下降 6.1%,相对死亡风险下降 19.4%<sup>[30]</sup>。对入选患者随访发现,3 个月病死率 APC 组同样明显低于安慰剂组<sup>[31]</sup>。而且有研究还发现:随着病情严重程度增加,患者从 APC 治疗中的获益增加,对于急性生理学及慢性健康状况评分系统 I (APACHE I)评分  $\geq 25$  分的患者,APC 组较安慰剂组病死率下降(APC 组 31%,安慰剂组 44%),而 APACHE I 评分  $< 25$  分的患者,两组间病死率无差别(APC 组 19%,安慰剂组 19%)<sup>[32]</sup>。另外,APC 组患者的呼吸机使用天数、从开始治疗到休克纠正的时间、呼吸衰竭纠正的时间均较安慰剂组明显缩短<sup>[33]</sup>;对比两组之间的不良反应,APC 组出现严重出血的几率高于安慰剂组(APC 组 3.5%,安慰剂组 2.0%, $P=0.06$ ),但这种差异仅仅表现在 APC 用药期间,用药结束以后两组之间的出血发生率无明显差异,且出血主要发生在有出血倾向的患者,例如消化道溃疡、凝血系统明显异常[活化部分凝血活酶时间(APTT) $> 120 \text{ s}$ ,血小板计数持续低于  $30 \times 10^9/\text{L}$ ]以及有深静脉置管等患者<sup>[30]</sup>。因此美国食品和药品管理局(FDA)对该药使用作了严格的限定,仅推荐用于 APACHE I 评分  $\geq 25$  分的多器官功能障碍综合征(MODS)、脓毒性休克、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)和对出血风险没有绝对禁忌的患者<sup>[34]</sup>。有意思的是,在 APC 治疗期间,D-二聚体水平持续下降,但用药

结束后,其水平反而升高,但同安慰剂组相比,其水平仍明显降低,提示:脓毒症影响凝血是一个持续的长期过程,适当延长 APC 的治疗时间可能对患者愈后更为有利。

**4.1.2 TFPI:**重组 TFPI 虽然抑制了脓毒症患者体内由 LPS 引起的凝血系统激活,但不能影响纤溶和炎症反应。一项对 TFPI 在脓毒症治疗中疗效观察的国际多中心 III 期临床试验——OPTIMIST (The optimized phase III tifacogin in multi-center international sepsis trial)研究从 2000 年 3 月—2001 年 9 月共入选 1 754 例患者,治疗组 880 例(TFPI 的剂量为  $0.025 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ,持续静脉滴注 96 h),对照组 874 例,主要评价 TFPI 在重度脓毒症伴国际标准化比值(INR)升高患者中的治疗意义。结果显示,治疗组和对照组间 28 d 病死率差异无显著性(TFPI 组 34.2%,安慰剂组 33.9%, $P=0.88$ )<sup>[35]</sup>。但进一步分析发现<sup>[36]</sup>:在 INR  $< 1.2$  的患者中,TFPI 治疗组 28 d 病死率明显低于安慰剂组(TFPI 组 12.0%,安慰剂组 22.9%, $P=0.05$ );而在 INR  $> 1.2$  的患者中,TFPI 治疗组没有联合使用肝素的患者 28 d 病死率亦明显低于安慰剂组(TFPI 组 34.6%,安慰剂组 42.7%, $P=0.05$ );但联合使用肝素的患者两组之间病死率差异无显著性。不良反应方面,无论 INR 值的大小,TFPI 组出血风险均较安慰剂组明显增加,提示对于脓毒症合并有较高 INR 水平的患者,TFPI 没有显示出较好的治疗意义,而且会增加患者的出血风险。因此,目前尚不能确定 TFPI 对脓毒症是否具有临床疗效。

**4.1.3 AT-III 的临床抗炎作用也并不肯定,**虽然在脓毒症动物模型上已显示出一定的治疗效果,但在 1997 年 3 月—2000 年 1 月由 KyberSept 等组织的 2 314 名志愿者参加的多中心临床研究(The KyberSept trial)中却未取得具有统计学意义的疗效(28 d 病死率:安慰剂组 38.7%,AT-III 组 38.9%, $P=0.94$ ),而且在 56 d 和 90 d 两组之间的病死率及平均住重症监护室(ICU)时间差异均无显著性<sup>[37]</sup>。不良反应方面,AT-III 组较安慰剂组有较高的出血风险(安慰剂组为 13.5%,AT-III 组为 23.8%, $P<0.001$ ),提示 AT-III 不能降低重度脓毒症以及脓毒性休克患者的 28 d 病死率,

反而增加患者的出血风险,尤其对于联合使用肝素的患者这种出血风险更大。但进一步分析 KyberSept 研究结果发现<sup>[36]</sup>:在没有联合使用肝素的 698 例患者中,AT-Ⅲ组患者 28 d 病死率有低于安慰剂组的趋势(安慰剂组为 47.6%,AT-Ⅲ组为 37.8%, $P=0.08$ ),90 d 病死率则明显低于安慰剂组(安慰剂组为 52.3%,AT-Ⅲ组为 44.9%, $P=0.03$ );而在联合使用肝素的患者中,AT-Ⅲ组患者 28 d 病死率与安慰剂组比较差异无显著性(安慰剂组为 36.6%,AT-Ⅲ组为 39.4%, $P=0.08$ )。提示对于没有联合使用肝素的脓毒症患者 AT-Ⅲ可以发挥一定的治疗作用。鉴于 AT-Ⅲ在体内的作用机制与 APC 相似,却没有收到和 APC 同样的效果,因此有人推测,PROWESS 研究中 APC 的成功可能和其抗炎作用有关<sup>[38]</sup>。但高额的费用及较高的出血风险限制了其临床应用。

**4.2 肝素治疗:**肝素目前作为一种抗凝剂广泛用于 DIC 治疗及血栓性疾病的防治。但目前尚缺乏一个大型、多中心、随机对照试验来验证肝素的作用,而且对于有出血倾向的患者是否使用肝素目前仍有争议。临床观察,对有明显血栓形成倾向、纤维蛋白广泛沉积的患者(如暴发性紫癜和肢端缺血)肝素治疗还是有益的。有实验研究表明,肝素可部分抑制脓毒症及其他病因导致的凝血系统活化,在一些非随机对照的临床观察中显示出一定的作用,但是还缺乏随机对照、前瞻性的临床研究<sup>[39]</sup>。最近 Slofstra 等<sup>[40]</sup>用内毒素注入大鼠体内制备重症脓毒症和 MODS 模型,制模前对观察组和对照组分别给予低分子肝素(LMWH)和盐水,以观察 LMWH 在重症脓毒症引起的 DIC 中抗凝和抗炎作用。研究结果显示,LMWH 可提高抗 Xa 因子活性,减少组织器官微血栓的形成,减少器官损伤,提高患者的生存率(观察组为 50%,对照组为 25%, $P=0.06$ ),但对炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6 等无明显抑制作用。Aoki 等<sup>[41]</sup>的临床研究结果显示,DIC 患者经肝素治疗后血浆 PC 的浓度较治疗前显著升高,且无严重并发症发生。国内艾宇航等<sup>[42]</sup>对 40 例脓毒症患者进行研究发现,LMWH 治疗脓毒症可抑制炎症介质和氧自由基释放,临床无严重并发症。

**4.3 其他抗凝治疗:**PA 可激活纤溶

酶,清除已形成的微小血栓,并能防止血栓的进一步形成。目前尿激酶型 PA (urokinase plasminogen activators, u-PA)已用于脓毒症治疗的 I 期临床试验。接受 u-PA 治疗的脓毒性休克患者血氧分压明显提高,发生多器官功能衰竭和死亡的概率下降,并且治疗中未发生出血情况<sup>[43]</sup>。但如果患者已发生不可逆性的缺血损伤,PA 的疗效会降低,甚至可引发出血。

**4.4 祖国医学:**中医益气活血法具有抗血细胞聚集、降低血黏度、改善血液流变性以及消栓等作用。目前国内活血化瘀的中药复方主要有神农 33 号、血必净注射液、中药 912 液等。神农 33 号的主要成分为桃仁、当归、红花。据报道,它能减少大鼠肠系膜微循环中白细胞黏附,抑制红细胞聚集,降低血小板黏附,明显改善微循环,从而增加组织灌流量<sup>[44]</sup>。血必净注射液主要成分为赤芍、川芎、丹参、红花和当归等。临床实践证实,血必净注射液可有效降低血清降钙素原(PCT)水平,降低病死率,对脓毒症治疗有较好的疗效<sup>[45]</sup>;对内毒素造成的大鼠损伤器官超微结构具有保护作用,并提示血必净注射液对损伤组织的保护是以血管内皮细胞的保护为基础<sup>[46]</sup>。中药 912 液主要由丹参、当归、川芎等组成,动物实验证明可以降低血清炎症因子水平<sup>[47]</sup>,对抗内毒素所致的白细胞聚集、黏附及白细胞血栓形成,改善内毒素攻击时各器官的微循环障碍<sup>[48]</sup>,但目前均缺乏大样本的临床研究来验证其疗效。

总之,脓毒症的发生机制极为复杂,凝血系统只是其中一个关键环节,它的作用机制、临床地位、临床应用中尚待进一步研究。祖国医学的益气活血法具有抗血细胞聚集、降低血黏度、改善血液流变性以及消栓等作用,但临床应用中尚缺乏有力的理论和实验支持,仍待进一步的研究证实。

#### 参考文献:

- 1 Thijs L G, de Boer J P, de Groot M C, et al. Coagulation disorders in septic shock [J]. Intensive Care Med, 1993, 19 (Suppl 1): S8-15.
- 2 Szaba F M, Smiley S T. Roles for thrombin and fibrin(ogen) in cytokine/chemokine production and macrophage adhesion in vivo [J]. Blood, 2002, 99: 1053-1059.
- 3 Minnema M C, Chang A C, Jansen P M, et al. Recombinant human antithrombin

- improves survival and attenuates inflammatory responses in baboons lethally challenged with escherichia coli [J]. Blood, 2000, 95: 1117-1123.
- 4 Nawroth P P, Stern D M. Modulation of endothelial cell hemostatic properties by tumor necrosis factor [J]. J Exp Med, 1986, 163: 740-745.
- 5 Hoek J A, Sturk A, ten Cate J W, et al. Laboratory and clinical evaluation of an assay of thrombin-antithrombin Ⅲ complexes in plasma [J]. Clin Chem, 1988, 34: 2058-2062.
- 6 Levi M, Roem D, Kamp A M, et al. Assessment of the relative contribution of different protease inhibitors to the inhibition of plasmin in vivo [J]. Thromb Haemost, 1993, 69: 141-146.
- 7 Seitz R, Wolf M, Egbring R, et al. The disturbance of hemostasis in septic shock: role of neutrophil elastase and thrombin, effects of antithrombin Ⅲ and plasma substitution [J]. Eur J Haematol, 1989, 43: 22-28.
- 8 Mesters R M, Mannucci P M, Coppola R, et al. Factor Ⅴa and antithrombin Ⅲ activity during severe sepsis and septic shock in neutropenic patients [J]. Blood, 1996, 88: 881-886.
- 9 Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, et al. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation: compared patterns of antithrombin Ⅲ, protein C, and protein S deficiencies [J]. Chest, 1992, 101: 816-823.
- 10 Esmon C T. The endothelial cell protein C receptor [J]. Thromb Haemost, 2000, 83: 639-643.
- 11 Taylor F, Chang A, Ferrell G, et al. C4b-binding protein exacerbates the host response to escherichia coli [J]. Blood, 1991, 78: 357-363.
- 12 Novotny W F, Brown S G, Miletich J P, et al. Plasma antigen levels of the lipoprotein-associated coagulation inhibitor in patient samples [J]. Blood, 1991, 78: 387-393.
- 13 Creasey A A, Chang A C, Feigen L, et al. Tissue factor pathway inhibitor reduces mortality from Escherichia coli septic shock [J]. J Clin Invest, 1993, 91: 2850-2856.
- 14 Vervloet M G, Thijs L G, Hack C E. Derangements of coagulation and fibrinolysis in critically ill patients with sepsis and septic shock [J]. Semin Thromb Hemost, 1998, 24: 33-44.
- 15 Pendurthi U R, Alok D, Rao L V. Binding

- of factor VIIa to tissue factor induces alterations in gene expression in human fibroblast cells; up-regulation of poly(A) polymerase [J]. *Proc Nat Acad of Sci USA*, 1997, 94: 12598 - 12603.
- 16 Miller D L, Yaron R, Yellin M J. CD40L - CD40 interactions regulate endothelial cell surface tissue factor and thrombomodulin expression [J]. *J Leukoc Biol*, 1998, 63: 373 - 379.
- 17 Henn V, Slupsky J R, Grafe M, et al. CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells [J]. *Nature*, 1998, 391: 591 - 594.
- 18 Andre P, Prasad K S, Denis C V, et al. CD40L stabilizes arterial thrombi by a beta 3 integrin dependent mechanism [J]. *Nat Med*, 2002, 8: 247 - 252.
- 19 Camerer E, Rottingen J A, Gjernes E, et al. Coagulation factors VIIa and Xa induce cell signaling leading to up-regulation of the *egr-1* gene [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274: 32225 - 32233.
- 20 Isermann B, Hendrickson S B, Hutley K, et al. Tissue-restricted expression of thrombomodulin in the placenta rescues thrombomodulin-deficient mice from early lethality and reveals a secondary developmental block [J]. *Development*, 2001, 128: 827 - 838.
- 21 Loike J D, El Khoury J, Cao L, et al. Fibrin regulates neutrophil migration in response to interleukin 8, leukotriene B<sub>4</sub>, tumor necrosis factor, and formyl methionyl leucyl phenylalanine [J]. *J Exp Med*, 1995, 181: 1763 - 1772.
- 22 Coughlin S R. Thrombin signalling and protease-activated receptors [J]. *Nature*, 2000, 407: 258 - 264.
- 23 Major C D, Santulli R J, Derian C K, et al. Extracellular mediators in atherosclerosis and thrombosis; lessons from thrombin receptor knockout mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23: 931 - 939.
- 24 Cunningham M A, Rondeau E, Chen X, et al. Protease activated receptor 1 mediates thrombin dependent, cell mediated renal inflammation in crescentic glomerulonephritis [J]. *J Exp Med*, 2000, 191: 455 - 462.
- 25 Hamilton J R, Frauman A G, Cocks T M. Increased expression of protease activated receptor - 2 (PAR2) and PAR4 in human coronary artery by inflammatory stimuli unveils endothelium dependent relaxations to PAR2 and PAR4 agonists [J]. *Circ Res*, 2001, 89: 92 - 98.
- 26 Ferrell W R, Lockhart J C, Kelso E B, et al. Essential role for proteinase activated receptor - 2 in arthritis [J]. *J Clin Invest*, 2003, 111: 35 - 41.
- 27 Riewald M, Kravchenko V V, Petrovan R J, et al. Gene induction by coagulation factor Xa is mediated by activation of protease-activated receptor 1 [J]. *Blood*, 2001, 97: 3109 - 3116.
- 28 Camerer E, Kataoka H, Kahn M, et al. Genetic evidence that protease-activated receptors mediate factor Xa signaling in endothelial cells [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277: 16081 - 16087.
- 29 Pawlinski R, Mackman N. Tissue factor, coagulation proteases, and protease activated receptors in endotoxemia and sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2004, 32 (5 Suppl): S293 - 297.
- 30 Bernard G R, Vincent J L, Laterre P F, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344: 699 - 709.
- 31 Angus D C, Laterre P F, Helterbrand J, et al. The effect of drotrecogin alfa (activated) on long-term survival after severe sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2004, 32: 2199 - 2206.
- 32 Siegel J P. Assessing the use of activated protein C in the treatment of severe sepsis [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347: 1030 - 1034.
- 33 Vincent J L, Angus D C, Artigas A, et al. Effects of drotrecogin alfa (activated) on organ dysfunction in the PROWESS trial [J]. *Crit Care Med*, 2003, 31: 834 - 840.
- 34 Dellinger P R, Carler J M, Masur H, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock [J]. *Crit Care Med*, 2003, 32: 858 - 873.
- 35 Abraham E, Reinhart K, Opal S, et al. Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis; a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2003, 290: 238 - 247.
- 36 Smithies M N, Weaver C B. Role of the tissue factor pathway in the pathogenesis and management of multiple organ failure [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2004, 15 (Suppl 1): S11 - 20.
- 37 Warren B L, Eid A, Singer P, et al. Caring for the critically ill patient. High dose antithrombin III in severe sepsis; a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2001, 286: 1869 - 1878.
- 38 Grey S T, Tsuchida A, Hau H, et al. Selective inhibitory effects of the anticoagulant activated protein C on the responses of human mononuclear phagocytes to LPS, IFN - gamma, or phorbol ester [J]. *J Immunol*, 1994, 153: 3664 - 3672.
- 39 Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation [J]. *N Engl J Med*, 1999, 341: 586 - 592.
- 40 Slofstra S H, van't Veer C, Buurman W A, et al. Low molecular weight heparin attenuates multiple organ failure in a murine model of disseminated intravascular coagulation [J]. *Crit Care Med*, 2005, 33: 1365 - 1370.
- 41 Aoki N, Matsuda T, Saito H, et al. A comparative double-blind randomized trial of activated protein C and unfractionated heparin in the treatment of disseminated intravascular coagulation [J]. *Int J Hematol*, 2002, 75: 540 - 547.
- 42 艾宇航, 张丽娜, 龚华, 等. 低分子肝素治疗脓毒症的前瞻性研究 [J]. *中国危重病急救医学*, 2005, 17: 736 - 739.
- 43 Hardaway R M. Traumatic shock alias posttrauma critical illness [J]. *Am Surg*, 2000, 66: 284 - 290.
- 44 王文江, 姚咏明. 中医药抗内毒素血症治疗的研究进展 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2004, 11: 317 - 320.
- 45 邓烈华, 姚华国, 邵义明. 血必净对脓毒血症患者前降钙素影响的临床观察 [J]. *实用医技杂志*, 2005, 12: 1590 - 1591.
- 46 曹书华, 王今达. 血必净对感染性多器官功能障碍综合征大鼠组织及内皮损伤保护作用的研究 [J]. *中国危重病急救医学*, 2002, 14: 489 - 491.
- 47 齐文杰, 任爱民, 张淑文, 等. 血清促炎、抗炎因子在急性感染患者中的动态变化及中药干预的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2000, 20: 824 - 827.
- 48 王红, 赵立业, 张淑文, 等. 中药 912 液防治内毒素所致急性 DIC 的实验研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2004, 24: 265 - 268.

(收稿日期: 2006 - 09 - 24)

(本文编辑: 李银平)