

炎症、内皮、凝血与脓毒症

郑贵军 孙茜(综述) 李银平(审校)

【关键词】 脓毒症; 炎症; 凝血功能

脓毒症临床特征主要表现为全身炎症反应综合征(SIRS)与多器官功能障碍综合征(MODS),其病理过程复杂,涉及大量细胞、炎症介质与凝血系统的激活,其中内皮细胞功能的改变起着至关重要的作用。现就与内皮细胞有关的炎症、凝血与脓毒症中的作用,以及内皮损伤的分子机制和内皮在脓毒症治疗中的潜在价值进行综述。

1 脓毒症时凝血系统的激活

在脓毒症的病理过程中,内皮细胞是病原体及其毒素攻击的一个主要靶器官,内皮细胞的适应性反应有利于机体清除入侵的病原微生物与坏死组织,但内皮细胞的过度激活可导致严重的损伤,由此造成的内皮损伤是导致 SIRS 和 MODS 的重要机制。在机体正常情况下,炎症介质的生物学活性受到相应特异性拮抗剂的抑制,两者处于相对的平衡状态;但在脓毒症时,这种平衡被打乱,表现为抗炎与促炎失衡综合征,抗炎与促凝失衡综合征。

1.1 组织因子(TF);TF 又称凝血酶原,是一种跨膜糖蛋白,为凝血因子 VII/VIIa (FVII/FVIIa)在细胞表面的受体和辅助因子,是外源性凝血的关键启动者,在凝血和炎症反应中起重要作用。由 TF-FVIIa 复合物引起的凝血和炎症反应的重要性已经在灵长类动物和健康志愿者身上得到了证实,在致命性的脓毒症模型中,经静脉给予内毒素或大肠杆菌后,阻断 TF-FVIIa 的激活就能消除凝血系统的激活,防止弥散性血管内凝血(DIC)发生,降低病死率^[1]。

正常情况下,血管内皮细胞和外周血细胞中测不到 TF,一旦血管内皮屏障被破坏,位于血液组织屏障内的 TF 就

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.

2009.09.020

基金项目:天津市医药卫生中西医结合科研基金项目(2005088)

作者单位:072750 河北省涿州市人民医院(郑贵军);300050 天津市天和医院(孙茜、李银平)

会出现,凝血过程很快被启动^[2]。但在炎症状态下,血液循环中的细胞因子、C-反应蛋白(CRP)、晚期糖基化终末产物等可诱导 TF 的表达,这些被诱导的 TF 主要由单核细胞和巨噬细胞产生,在 P-选择素刺激下,血小板和粒细胞也能表达 TF^[3]。在体外实验中,不同的 TF 如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)能诱导内皮细胞表达 TF,但在体内是否也能产生 TF 目前还不清楚。

1.2 内皮细胞微粒(EMPs):当细胞受到各种刺激被激活或凋亡时,细胞膜的结构发生改变,EMPs 以出芽的形式形成并脱落进入周围的环境中^[4]。内皮细胞可释放 MPs。脓毒症时,血液内的微粒(MPs)来源于血小板、单核细胞和内皮细胞,MPs 能在其表面表达 TF。在对流行性脑膜炎患者的研究中发现,来自血小板和粒细胞的 MPs 与 TF 促凝活性有关^[5]。Hamilton 等^[6]于 1990 年首次提出 EMPs 的概念,证实应用补体复合物刺激人脐静脉内皮细胞可诱导释放内皮来源的 MPs,而且观察到 EMPs 与血管性血友病因子(vWF)结合的部位有大量的 vWF 复合物,促进了血小板的聚集,增加了血栓的稳定性。随后 Combes 等^[7]于 1999 年首次在临床研究中报道狼疮患者体内检测到 EMPs 水平升高,之后亦证实存在多种存在内皮激活或高凝状态的疾病中均有 EMPs 水平升高,提示 EMPs 的增多可反映内皮损伤。

1.3 血小板与 vWF:血小板在脓毒症中的作用复杂,不仅可调节自身功能,还能调节周围血细胞功能。在脓毒症中,血小板可直接被内毒素和促炎细胞因子激活,被激活的细胞膜为凝血的发生提供了理想的表面^[8-9]。血小板在有 P-选择素依赖的情况下,与单核细胞释放的 MPs 相互作用,增加了单核细胞内 TF 的表达。

血小板能形成血小板凝块,而具有破坏内皮细胞单层的能力。要实现这一过程,首先与 vWF 相互作用,并与内皮

下胶原结合。vWF 绝大部分由内皮细胞产生,在引起血小板大量聚集过程中起重要作用,vWF 水平被认为是内皮细胞损伤的主要标志,当内皮细胞被激活或被损害时,vWF 从其储存处释放进入循环血液。在脐静脉内皮细胞中,不同的促炎细胞因子诱导超大 vWF 多聚体的释放,加快了血小板的聚集。

血管性血友病裂解酶(ADAMTS-13,又称 vWF-cp)主要在肝脏内合成,它可将大分子质量的 vWF 多聚体水解成生理状态的小分子多肽,ADAMTS13 活性的改变或 vWF 对该酶敏感性的降低均可影响 vWF 多聚体的降解,从而改变 vWF 与血小板和内皮下胶原的结合能力。事实上,脓毒症时 vWF 的抗原水平升高,ADAMTS13 水平下降,则预示着脓毒症预后不良^[10]。

2 脓毒症时抗凝体系的破坏

在生理状态下,抗凝体系被不断激活,从而阻止血液在内皮细胞中形成血凝块。内皮细胞在维持这种抗凝状态中起着关键的作用。内皮细胞主要分泌组织因子途径抑制剂(TFPI)、抗凝血酶(AT)、活化蛋白 C(APC)3 种关键的抗凝蛋白。

2.1 TFPI:TFPI 是由内皮细胞分泌的一种丝氨酸蛋白酶抑制剂,其抑制作用是通过与 FVIIa 和 FXa 结合而实现的。脓毒症时,TF 表达并释放入血,并与血浆中 FVII 或 FVIIa 结合成 TF-FVIIa 复合物,激活凝血途径。TFPI 的作用特点表明,只有凝血途径启动后才会发挥它的抑制凝血作用^[11]。TFPI 在正常情况下与内皮细胞上的 G 蛋白结合,葡糖胺聚糖(GAGs)是位于内皮细胞表面的一种核蛋白,所以 TFPI 在内皮细胞表面能最佳发挥其抑制 TF-FVIIa-FXa 的作用^[12]。在脓毒症时,促炎细胞因子减少了内皮细胞表面 GAGs 的合成,进而影响 TFPI 的功能。感染中毒时,TFPI 的水平一般没有下降,反而可以保持正常或增高,可能与内皮细胞损伤有关。研究

发现,用 TFPI 特异性阻断 TF-FVIIa 可以减轻注射大肠杆菌佛佛的肺、肾损害,降低感染中毒的死亡率^[13]。动物实验发现,TFPI 可改善 DIC 的表现,有趣的是低剂量 TFPI 就可发挥上述作用,而这样低剂量的 TFPI 并没有明显的抗凝作用^[14]。因此认为 TFPI 存在抗凝以外的抗炎作用。

2.2 AT 与肝素:AT 由肝脏和内皮细胞产生,分布于血浆中以及血小板和内皮细胞的表面,通过与凝血酶结合成凝血酶-抗凝血酶复合物(TAT)拮抗凝血酶的活性。DIC 时,AT 首先在控制凝血系统激活方面具有重要作用。AT 通过与凝血酶及凝血因子 FIIa、FXa、FVIIa、FXIa 等分子活性中心的丝氨酸残基结合而抑制其活性,该作用占凝血酶抑制活性的 75%。在缺乏肝素的情况下,AT 的抗凝作用弱而慢,但当它与肝素结合后,其抗凝作用可增强 2 000 倍。正常情况下,血液循环几乎无肝素存在,AT 主要通过与其内皮细胞表面的硫酸乙酰肝素结合而增强血管内皮的抗凝功能。在脓毒症时,由于促炎细胞因子减少了内皮细胞表面肝素物质 GAGs,如硫酸乙酰肝素的合成,也会使 AT 的抗凝功能降低。一项大样本、多中心临床试验表明,单纯给予 AT 不能改变脓毒症患者的病死率,但同时给予 GAGs 后,AT 的抗凝作用明显增强^[15-16]。DIC 时,AT 与凝血酶结合成 TAT,从而抑制纤维蛋白原转变为纤维蛋白,最终减少纤维蛋白沉积。AT 不但影响凝血过程而且可以削弱炎症反应,但其抗炎作用的机制尚未完全阐明。Okajima 等^[17]认为 AT 可增加内皮细胞内前列环素(PGI₂)的合成并促使内皮细胞释放 PGI₂,PGI₂ 能抑制白细胞-内皮细胞相互反应;同时,AT 通过与内皮细胞表面的硫酸乙酰肝素蛋白多糖(HSPGs)相互作用,干扰了细菌毒素与 HSPGs 的结合,减轻了细菌毒素的细胞反应。Minneema 等^[18]认为 AT 通过抑制促炎因子如 IL-6、IL-8、IL-10 等的释放来减轻炎症反应。另外,AT 通过其反应中心与活化的丝氨酸蛋白酶形成酯键使其灭活,从而抑制丝氨酸蛋白酶本身引起的细胞炎症反应。由此可见,AT 治疗脓毒症相关 DIC 的疗效主要或至少相当部分来自它的抗炎作用。

2.3 蛋白 C(PC)系统:PC 系统是体内重要的抗凝系统之一,其发挥抗凝作用

与血管内皮细胞上的分子血栓调节蛋白(TM)、内皮细胞蛋白 C 受体(EPCR)及血浆中的蛋白 S(PS)等有关。PC 系统发挥抗凝作用的机制和其他与血管内皮细胞有关的抗凝机制完全不同,如 TFPI 及 AT 两种抗凝因子在血液中具有经常性的功能,而 PC 以酶原的形式存在于血液循环中,此状态无抗凝功能,只有当凝血初始反应生成凝血酶时,才能启动 PC 系统的抗凝功能,故称 PC 系统是具有反馈抑制作用的抗凝过程,凝血酶是 PC 系统发挥抗凝作用的触媒。

体外凝血酶激活 PC 的速率很慢,在血管内皮细胞速率可增加 2 000 倍。在体内,凝血酶首先与血管内皮细胞表面的 TM 结合,形成凝血酶-TM 复合物,激活 1-PC,故 TM 是使凝血酶由促凝血物质变成抗凝血物质的关键。脓毒症时,PC 系统被破坏,被 PS 和 PC 大量消耗,且肝脏生成 PC 的能力也相应降低。在内皮细胞发生炎症、损伤等病理过程中,炎症介质下调 TM 表达。内毒素可激活内皮细胞表面的中性粒细胞,使其释放大量的弹性蛋白酶,TM 可从血管内皮细胞释放入血,成为可溶性 TM 片段,通过检测血浆中可溶性 TM 水平发现,可溶性 TM 水平升高提示血管内皮细胞损伤,并伴有膜结合的 TM 释放入血。故认为,可溶性 TM 是血管内皮细胞损伤有特殊意义的标志,也是器官衰竭的指标。

在 PC 系统中,EPCR 也是不可或缺的一部分。它除了在 PC 的激活过程中具有重要作用,还参与了炎症、凋亡、免疫等诸多病理生理过程。APC 对炎症时内皮损伤的保护作用是通过 EPCR 来实现的,APC 与 EPCR 结合后激活蛋白酶激活受体-1(PAR-1),同时激活 1-磷酸鞘氨醇(S1P)及鞘氨醇激酶 1(SK1)信号通路来发挥内皮细胞保护作用^[19],S1P 激动剂的使用可能在炎症性疾病中发挥抗炎作用。而且 APC-EPCR-PAR-1 途径还可以进一步激活环氧合酶-2 来参与抗凝、抗炎。

EPCR 的抗炎与抗凝作用是相辅相成、相互促进的。Taylor 等^[20]已证明给佛佛注射 10%致死剂量的大肠埃希菌,同时用抑制性单克隆抗体(单抗)阻断 EPCR 与 PC 结合,纤维蛋白原消耗明显增加,IL-6 和 IL-8 浓度显著升高,伴血压下降、出血、血栓、广泛毛细血管渗漏

和死亡,同时有大量白细胞渗入组织;而给动物非阻断性单抗时未见这些反应,提示 EPCR 可能影响白细胞的趋化移动,且在抑制炎症因子释放中有重要作用。新近研究已证实中性粒细胞上有 EPCR 的 mRNA 及蛋白表达,APC 以 EPCR 依赖性方式抑制单核细胞和中性粒细胞的趋化性,这种作用可被特异性 EPCR 单抗逆转,说明单核细胞和中性粒细胞表面的 EPCR 与炎症有关。这进一步提示了 PC 或 APC 在中性粒细胞介导的疾病状态如急性呼吸窘迫综合征、SIRS 等方面有潜在的治疗作用。

3 脓毒症时纤溶系统的破坏

纤溶系统也是调节血栓形成的主要系统,其激活以纤溶酶产生为主要标志,可降解纤维蛋白凝块。纤溶酶原通过至少两种途径转变为纤溶酶,一种是组织型纤溶酶原激活物(t-PA),另一种是尿激酶样纤溶酶原激活物(uPA),内皮细胞是 t-PA 的主要来源。在内毒素血症动物模型及人类健康志愿者中,凝血系统激活后纤溶系统也迅速激活,表现出 t-PA 水平增加及纤溶酶-α2 抗纤溶酶复合物增加,TNF-α 可能是纤溶激活的关键介质。纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)由内皮细胞和肝脏产生,并储存于内皮细胞中,脓毒症时 PAI-1 与两种纤溶酶原激活物构成稳定的复合物使其灭活,从而阻断纤溶过程。体内外实验均已证实内毒素及 TNF-α 可使 PAI-1 释放^[21]。严重脓症患者 PAI-1 明显升高,且与预后不良有关。基因多态性研究证实脑膜炎球菌脓毒症伴有严重凝血功能障碍的患儿,存在产生高水平 PAI-1 的基因,而且与不良预后关系密切。

4 凝血引起炎症

在体内,炎症反应和凝血存在广泛的关联。现已证实,炎症反应和凝血“瀑布”在脓毒症时被相继激活;炎症、凝血以及多种免疫细胞相互影响,共同参与多器官功能的损害。炎症“瀑布样”激活可促发凝血反应;反之,凝血反应也会加重炎症反应^[22-23]。单核细胞激活可影响内皮细胞,反之亦然。在体外,TNF-α 介导淋巴细胞表面黏附分子上调,使淋巴细胞和内皮细胞相互作用。APC 通过抑制单核细胞表达 TF 和 TNF-α 及影响核转录因子-κB(NF-κB)细胞因子信号通路移位来减轻炎症反应^[22,24]。

在 PC 基因缺乏的杂合子小鼠和转

基因小鼠体内表达低浓度的内源性 PC, 皮下注射内毒素后, 肺内可见高水平的促炎细胞因子和中性粒细胞入侵^[24-26]。TNF- α 与感染后 DIC 发病密切相关, IL-1、IL-6、IL-8 促凝机制与 TNF- α 类似。在一定限度内, 细胞因子参与凝血调节可介导组织修复, 维持内环境稳定; 严重脓毒症时促凝/抗凝失衡, 这一促凝效应最终演变为凝血级联反应失控。

除促炎细胞因子外, 激活的中性粒细胞与内皮细胞黏附后可释放活性氧代谢产物和多种蛋白水解酶及弹性蛋白酶, 引起内皮细胞损伤脱落、胶原暴露; 并裂解 AT、补体 C1 抑制物、TFPI 等具有抗凝活性的蛋白^[27-28]。一些循环内升高的急性期反应蛋白如 CRP 等能增强 TF 表达, 而另一急性期蛋白 α 1-AT 则抑制 APC 活性, 两者都有促凝作用。CRP 也通过激活补体促使中性粒细胞活化, 增加其趋化性及炎症介质释放能力, 加重内皮受损。

任何一个器官功能的障碍都可影响其他脏器的功能; 脓毒症时, 内皮功能发生改变, 可启动和放大炎症、凝血过程、强化免疫细胞的相互作用, 最终导致微循环的闭塞, 引起组织低灌注和缺氧, 进而导致器官功能损害。

在炎症和凝血之间, PARs 起着重要作用。PARs 属于与 G 蛋白耦联受体超家族, PARs 成员有 PAR-1~4, 其中 PAR-1、PAR-3 和 PAR-4 都是凝血酶受体, 而 PAR-2 为胰凝乳蛋白酶受体^[29]。在体外实验中, 凝血酶通过裂解内皮细胞上的 PAR-1 来诱导促炎细胞因子和趋化因子表达。体外培养的单层人脐静脉内皮细胞经凝血酶处理后会出现细胞收缩, 细胞层通透性增高, 而这种影响总是与 PAR-1 相联系^[29]。

PAR-1 除了介导凝血酶直接作用于内皮细胞, 使内皮屏障发生改变外, 还能激活一系列炎性细胞, 共同促进对内皮屏障的损害^[30]。这种促进作用, 一方面表现为促进内皮细胞、白细胞的黏附分子表达, 使激活的炎性细胞更容易在内皮表面翻滚, 损伤内皮屏障并移行, 同时也能促进 TF、IL-1、TNF- α 等炎症介质的释放^[31]。

最近一项实验表明, 内毒素和 TNF 能通过激活培养的内皮细胞 PAR-1 和 PAR-2 诱导增加 IL-6 的产生, 而且内毒素和促炎细胞因子能诱导内皮细胞表达

PAR-2 和 PAR-4。体内试验也表明, 给健康志愿者一定量的重组 FVIIa 后, 血浆内 IL-6 和 IL-8 的水平升高了 3~4 倍, 这可能是通过激活复合的 PARs 从而加重脓毒症的炎症反应^[32]。尽管凝血酶的抑制剂肝素或是 PAR-1、PAR-2 缺乏不影响病死率和 IL-6 表达, 但联合肝素治疗, 通过抑制 PAR-1、PAR-4 凝血酶信号通路, 可使 IL-6 表达降低, 生存率提高。在内毒素血症和脓毒症中, 凝血蛋白酶可通过激活复合的 PARs 来促使炎症反应^[33]。

5 结论

在脓毒症时, 外源性凝血系统被激活以及纤溶抑制和抗凝物质减少, 造成凝血-抗凝-纤溶这一过程发生异常, 使机体处于一种促凝状态。内皮在促使病程发展的进程中具有重要作用, 可能是通过表达 TF、分泌 MPs 和 vWF 与血小板相互作用来实现的; 内皮细胞凋亡并从基底膜上分离, 其膜上的抗凝蛋白 TM 和 EPCR 降低, 影响了 PC 系统的功能; 此外, 内皮细胞膜上 GAGs 和 HSPG 的丢失也影响了 TFPI 和 AT 的功能。

脓毒症的促凝状态反过来也加重了炎症反应。特别是通过激活 PARs 这一新的受体家族来发挥作用。但是, APC 在治疗脓毒症中如何通过 PAR-1 和 EPCR 发挥有益的作用还需要进一步深入研究。

参考文献

[1] Camerer E, Kolqdst ϕ AB, Prydz H. Cell biology of tissue factor, the principal initiator of blood coagulation. *Thromb Res*, 1996, 81(1):1-41.

[2] Osterud B. Tissue factor expression by monocytes; regulation and pathophysiological roles. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 1998, 9(Suppl 1):S9-14.

[3] Lupu C, Westmuckett AD, Peer G, et al. Tissue factor-dependent coagulation is preferentially up-regulated within arterial branching areas in a baboon model of Escherichia coli sepsis. *Am J Pathol*, 2005, 167(4):1161-1172.

[4] Brogan PA, Dillon MJ. Endothelial microparticles and the diagnosis of the vasculitides. *Intern Med*, 2004, 43(12): 1115-1119.

[5] Nieuwland R, Berckmans RJ, McGregor S, et al. Cellular origin and procoagulant properties of microparticles in meningococcal sepsis. *Blood*, 2000, 95

[6] (3):930-935. Hamilton KK, Hattori R, Esmon CT, et al. Complement proteins C5b-9 induce vesiculation of the endothelial plasma membrane and expose catalytic surface for assembly of the prothrombinase enzyme complex. *J Biol Chem*, 1990, 265(7):3809-3814.

[7] Combes V, Simon AC, Grau GE, et al. In vitro generation of endothelial microparticles and possible prothrombotic activity in patients with lupus anticoagulant. *J Clin Invest*, 1999, 104 [8] (1):93-102. Zielinski T, Wachowicz B, Saluk-Juszczak J, et al. Polysaccharide part of Proteus mirabilis lipopolysaccharide may be responsible for the stimulation of platelet adhesion to collagen. [9] *Platelets*, 2002, 13(7):419-424. Zimmerman GA, McIntyre TM, Prescott SM, et al. The platelet-activating factor signaling system and its regulators in syndromes of inflammation and thrombosis. *Crit Care Med*, 2002, 30(5 Suppl):S294-301.

[10] Martin K, Borgel D, Lerolle N, et al. Decreased a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin (ADAMTS)-13 is associated with a poor prognosis in sepsis-induced organ failure. *Crit Care Med*, 2007, Epub ahead of print.

[11] Kato H. Regulation of functions of vascular wall cells by tissue factor pathway inhibitor; basic and clinical aspects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22(4):539-548.

[12] Ott I, Miyagi Y, Miyazaki K, et al. Reversible regulation of tissue factor-induced coagulation by glycosyl phosphatidylinositol-anchored tissue factor pathway inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20(3):874-882.

[13] Welty-Wolf KE, Carraway MS, Miller DL, et al. Coagulation blockade prevents sepsis-induced respiratory and renal failure in baboons. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164(10 Pt 1): 1988-1996.

[14] Abraham E. Tissue factor inhibition and clinical trial results of tissue factor pathway inhibitor in sepsis. *Crit Care Med*, 2000, 28(9 Suppl):S31-33.

[15] Horie S, Ishii H, Kazama M. Heparin-like glycosaminoglycan is a receptor for antithrombin III-dependent but not for

thrombin-dependent prostacyclin production in human endothelial cells. *Thromb Res*,1990,59(6):895-904.

[16] Warren BL, Eid A, Singer P, et al. Caring for the critically ill patients, high-dose antithrombin III in severe sepsis; a randomized controlled trial. *JAMA*, 2001,286(15):1869-1878.

[17] Okajima K, Uchiba M. The anti-inflammatory properties of antithrombin III; new therapeutic implications. *Semin Thromb Hemost*,1998,24(1):27-32.

[18] Minnema MC, Chang AC, Jansen PM, et al. Recombinant human antithrombin III improves survival and attenuates inflammatory responses in baboons lethally challenged with *Escherichia coli*. *Blood*,2000,95(4):1117-1123.

[19] Riewald M, Petrovan RJ, Donner A, et al. Activation of endothelial cell protease activated receptor 1 by the protein C pathway. *Science*, 2002, 296(5574):1880-1882.

[20] Taylor FB Jr, Stearns-Kurosawa DJ, Kurosawa S, et al. The endothelial cell protein C receptor aids in host defense against *Escherichia coli* sepsis. *Blood*, 2000,95(5):1680-1686.

[21] van der Poll T, Levi M, Büller HR, et al. Fibrinolytic response to tumor necrosis factor in healthy subjects. *J Exp Med*,1991,174(3):729-732.

[22] Esmon CT. The interactions between inflammation and coagulation. *Br J Haematol*,2005,131(4):417-430.

[23] Levi M, van der Poll T, Büller HR. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. *Circulation*, 2004, 109(22):2698-2704.

[24] Van de Wouwer M, Collen D, Conway EM. Thrombomodulin-protein C-EPCR system; integrated to regulate coagulation and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*,2004, 24(8):1374-1383.

[25] Lay AJ, Donahue D, Tsai MJ, et al. Acute inflammation is exacerbated in mice genetically predisposed to a severe protein C deficiency. *Blood*, 2007, 109(5):1984-1991.

[26] Levi M, Dörffler-Melly J, Reitsma P, et al. Aggravation of endotoxin-induced disseminated intravascular coagulation and cytokine activation in heterozygous protein-C-deficient mice. *Blood*, 2003, 101(12):4823-4827.

[27] Aird WC. Sepsis and coagulation. *Crit Care Clin*,2005, 21(3):417-431.

[28] 姚咏明, 柴家科, 林洪远. 现代脓毒症理论与实践. 北京: 科学出版社, 2005; 544.

[29] Coughlin SR. Thrombin signalling and protease-activated receptors. *Nature*, 2000,407(6801):258-264.

[30] Kubes P, Payne D, Woodman RC. Molecular mechanisms of leukocyte recruitment in post ischemic liver microcirculation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2002, 283(1): G139-147.

[31] Naldini A, Carney DH, Pucci A, et al. Thrombin regulates the expression of proangiogenic cytokines via proteolytic activation of protease-activated receptor-1. *Gen Pharmacol*, 2000, 35(5): 255-259.

[32] de Jonge E, Friederich PW, Vlasuk GP, et al. Activation of coagulation by administration of recombinant factor VIIa elicits interleukin 6 (IL-6) and IL-8 release in healthy human subjects. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2003, 10(3):495-497.

[33] Pawlinski R, Pedersen B, Schabbauer G, et al. Role of tissue factor and protease-activated receptors in a mouse model of endotoxemia. *Blood*, 2004, 103(4):1342-1347.

(收稿日期:2008-08-20

修回日期:2008-09-30)

(本文编辑:保健媛)

• 读者 • 作者 • 编者 •

《中国危重病急救医学》杂志第五届编辑委员会组成人员名单

以下按姓氏汉语拼音排序

顾问 陈德昌(北京) 崔乃杰 郝希山 黄志强 王士雯 王正国

名誉总编辑 盛志勇

总编辑 沈中阳

副总编辑 刘大为 李春盛 李银平 沈洪 席修明 姚咏明

编辑委员 艾宇航 安友仲 曹尔澄 曹书华 曹相原 柴家科 陈林 陈德昌(上海)

陈晓辉 陈旭林 崔乃强 崔树波 崔玉芳 杜斌 杜智 樊寻梅 方强

方向明 费舟 付小兵 管向东 何庆 何振阳 胡森 胡振杰 黄敬孚

黄青青 黄昱凯 康焰 刘大为 刘鹤禾 黎檀实 黎毅敏 李春盛 李建国

李建生 李维勤 李银平 李志军 李忠诚 梁华平 林洪远 林建东 林兆奋

卢中秋 马朋林 马晓春 马中富 钱桂生 乔佑杰 秦英智 邱海波 任建安

沈洪 沈中阳 宋青 宋继昌 宋志芳 苏磊 孙华 孙炳伟 孙荣青

汤耀卿 汤展宏 田凤石 万献尧 王辰 王春亭 王迪芬 王立祥 王秀杰

吴大玮 武秀昆 席修明 解建 熊利泽 许媛 严静 姚咏明 于凯江

俞森洋 臧彬 曾红科 张淑文 赵明钢 周建新 朱蕾 朱曦

常务编委、外籍编委及通讯编委名单待补