

# 抗凝治疗对脓毒症凝血和炎症指标的影响及其意义

韩宇 高传玉 秦秉玉 徐红党 宋先荣 李斌 彭帮田 范太兵 程兆云

**【摘要】** **目的** 探讨低分子肝素抗凝治疗对脓毒症患者凝血功能和炎症反应的影响。**方法** 本研究为前瞻性随机对照临床试验(RCT)。将2012年3月至2014年5月郑州大学人民医院重症加强治疗病房(ICU)收治的60例脓症患者按照随机数字表法分为对照组和观察组,每组30例。以脓毒症确诊为始点,观察7d为终点。所有患者参照2008年国际脓毒症治疗指南及其他治疗策略进行治疗,观察组于入ICU当日即应用低分子肝素钙0.6 mL皮下注射,每日2次,连续7d。各组于治疗1、3、5、7d清晨空腹取外周静脉血,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测CD62p、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),免疫比浊法测定D-二聚体,同时计算当日急性生理学与慢性健康状况评分系统II(APACHE II)评分,并统计多器官功能障碍综合征(MODS)发生率。**结果** 两组患者治疗1d时血中CD62p、D-二聚体、IL-6、TNF- $\alpha$ 和APACHE II评分比较差异均无统计学意义。观察组治疗后各指标均逐渐下降,治疗3d时CD62p及治疗5d时D-二聚体、IL-6、TNF- $\alpha$ 、APACHE II评分即明显低于治疗1d时;而对照组各指标呈先降后升趋势,治疗5d时D-二聚体、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平已明显高于1d时。与对照组同时时间点比较,观察组治疗7d时CD62p、D-二聚体、IL-6、TNF- $\alpha$ 及APACHE II评分均明显降低[CD62p( $\mu$ g/L): $22.64 \pm 2.88$ 比 $31.52 \pm 2.81$ , D-二聚体(g/L): $1.32 \pm 0.46$ 比 $4.79 \pm 0.82$ , IL-6(ng/L): $5.84 \pm 1.87$ 比 $49.64 \pm 3.12$ , TNF- $\alpha$ (ng/L): $21.04 \pm 3.15$ 比 $130.58 \pm 6.26$ , APACHE II评分(分): $9.71 \pm 2.02$ 比 $14.17 \pm 2.38$ ,均 $P < 0.05$ ]。相关性分析显示,观察组CD62p、D-二聚体、IL-6、TNF- $\alpha$ 与APACHE II评分均呈显著正相关( $r$ 值分别为0.907、0.868、0.880、0.693,均 $P = 0.000$ )。观察组MODS发生率明显低于对照组[26.7%(8/30)比46.7%(14/30), $\chi^2 = 3.943$ , $P = 0.028$ ]。**结论** 脓毒症过程中早期应用低分子肝素可显著下调CD62p、D-二聚体、IL-6、TNF- $\alpha$ 的表达,降低MODS发生率,部分凝血及炎症指标可以作为重症评分的补充,也许能更全面准确地评估病情及预后。

**【关键词】** 脓毒症; 抗凝; P-选择素; D-二聚体; 白细胞介素-6; 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; 急性生理学与慢性健康状况评分系统II评分

**The effect of anticoagulant therapy on coagulation and inflammation markers in sepsis patients and its significance** Han Yu\*, Gao Chuanyu, Qin Bingyu, Xu Hongdang, Song Xianrong, Li Bin, Peng Bangtian, Fan Taibing, Cheng Zhaojun. \*Children's Cardiac Disease Center, People's Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450003, Henan, China

Corresponding author: Qin Bingyu, Email: nicolasby@126.com

**【Abstract】** **Objective** To study the effect of anticoagulant therapy with low molecular weight heparin (LMWH) on coagulation and inflammation markers in sepsis patients. **Methods** A prospective randomized controlled trial was conducted. Sixty sepsis patients admitted to intensive care unit (ICU) of Zhengzhou University People's Hospital from March 2012 to May 2014 were divided into control group and observation group, with 30 cases in each group. The observations were begun as soon as the diagnosis of sepsis was established, and the observation time was 7 days. All sepsis patients were treated according to the 2008 international sepsis treatment guidelines. Every patient in the observation group was subcutaneously injected with LMWH 0.6 mL on the first day of ICU admission, twice a day for 7 days. The blood from peripheral vein was collected at 1, 3, 5, 7 days of treatment, and CD62p, interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) were determined by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), D-dimer was determined by immunoturbidimetry, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score was

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.02.005

基金项目:河南省科技发展计划项目(132102310190);国家临床重点专科建设项目(2011年)

作者单位:450003 河南郑州,郑州大学人民医院儿童心脏中心(韩宇、李斌、彭帮田、范太兵),心内科(高传玉、徐红党),中心ICU(秦秉玉),心外科(宋先荣、程兆云)

通讯作者:秦秉玉, Email: nicolasby@126.com

recorded, and incidence of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) was also evaluated. **Results** There were no significant differences in values of all parameters, including CD62p, D-dimer, IL-6, TNF- $\alpha$ , and APACHE II score at 1 day of treatment. The values of all parameters in observation group were gradually decreased. CD62p at 3 days of treatment and D-dimer, IL-6, TNF- $\alpha$ , and APACHE II score at 5 days of treatment were significantly lower than those at 1 day of treatment. The values in the control group were decreased at first and then increased, as D-dimer, IL-6 and TNF- $\alpha$  were significantly higher on the 5th day than those at 1 day of treatment. Compared with control group, CD62p, D-dimer, IL-6, TNF- $\alpha$  and APACHE II score on the 7th day of treatment were significantly lowered in observation group [CD62 ( $\mu\text{g/L}$ ):  $22.64 \pm 2.88$  vs.  $31.52 \pm 2.81$ , D-dimer ( $\text{g/L}$ ):  $1.32 \pm 0.46$  vs.  $4.79 \pm 0.82$ , IL-6 ( $\text{ng/L}$ ):  $5.84 \pm 1.87$  vs.  $49.64 \pm 3.12$ , TNF- $\alpha$  ( $\text{ng/L}$ ):  $21.04 \pm 3.15$  vs.  $130.58 \pm 6.26$ , APACHE II score:  $9.71 \pm 2.02$  vs.  $14.17 \pm 2.38$ , all  $P < 0.05$ ]. Correlation analysis showed that in observation group, CD62p, D-dimer, IL-6, and TNF- $\alpha$  were positively correlated with APACHE II score ( $r$  value was 0.907, 0.868, 0.880, 0.693, respectively, all  $P = 0.000$ ). The incidence of MODS in observation group was significantly lower than that in the control group [26.7% (8/30) vs. 46.7% (14/30),  $\chi^2 = 3.943$ ,  $P = 0.028$ ]. **Conclusions** LMWH, which was given early in sepsis, can significantly down-regulate the expression of CD62p, D-dimer, IL-6 and TNF- $\alpha$ , and reduce the incidence of MODS. Some indicators regarding coagulation and inflammation can be used as supplementary indicators to severity scores, and it may be able to improve the accuracy of scoring systems for sepsis.

**【Key words】** Sepsis; Anticoagulant; P-selectin; D-dimer; Interleukin-6; Tumor necrosis factor- $\alpha$ ; Acute physiology and chronic health evaluation II score

脓毒症是由炎症反应失控、免疫功能紊乱、凝血功能活化及其相互作用形成的复杂过程<sup>[1-3]</sup>。随着抗感染治疗和器官功能支持技术的不断进步,脓毒症预后有一定改善,但病死率仍高达 30%~70%<sup>[4]</sup>。研究表明,脓毒症时过度的炎症反应和凝血功能障碍是导致多器官功能障碍综合征(MODS)发生发展的病理生理基础<sup>[5]</sup>。肝素作为一种抗凝剂,也具有抗炎作用<sup>[6]</sup>,可能成为治疗脓毒症的新策略<sup>[7]</sup>。本课题组前期研究也证实,脓毒症早期就存在凝血功能活化,表现出高凝状态,凝血活化的高凝状态为抗凝的指征<sup>[8]</sup>,而脓毒症早期应用抗凝治疗对凝血功能及炎症反应的影响尚有待进一步研究。本研究通过观察低分子肝素治疗脓毒症过程中 P-选择素(CD62p)、D 二聚体、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的动态变化,探讨其对脓毒症凝血功能和炎症反应的影响及临床意义。

## 1 资料和方法

**1.1 研究对象及纳入、排除标准:**本研究为前瞻性随机对照临床试验(RCT)。选择 2012 年 3 月至 2014 年 5 月郑州大学人民医院重症加强治疗病房(ICU)收治的 60 例脓毒症患者,所有患者符合 2001 年华盛顿国际脓毒症定义会议提出的标准<sup>[9]</sup>。

**排除标准:**①血小板计数(PLT) $<30 \times 10^9/\text{L}$ 、48 h 前应用过抗凝药物或有异常凝血史者;②哺乳期、孕妇;③发生应激性溃疡,半年内有脑出血和心肺复苏史者;④器官移植者;⑤有脑动脉瘤、严重脑外伤、动静脉畸形病史或治疗中有活动性出血者。

将入选患者以计算机生成的随机数字表分为对

照组和观察组,以脓毒症确诊为始点,观察 7 d 为终点,7 d 内死亡或放弃治疗者不纳入最终统计数据。

本研究符合医学伦理学标准,经医院伦理委员会批准,并得到患者或家属的知情同意。

**1.2 治疗方法:**对照组处理脓毒症原发病,给予抗感染、抑酸、补液及器官支持治疗等,参照 2008 年国际脓毒症治疗指南<sup>[10]</sup>及其他治疗策略。观察组在对照组治疗基础上,于入 ICU 当日即应用低分子肝素钙 0.6 mL 皮下注射,每日 2 次,连续 7 d。

**1.3 观察指标及检测方法:**于治疗 1、3、5、7 d 清晨相同时间点,用枸橼酸钠真空抗凝管采集患者空腹外周静脉血,离心后储存于  $-70^\circ\text{C}$  冰箱待测。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定 CD62p、IL-6、TNF- $\alpha$  水平,采用免疫比浊法测定 D-二聚体水平,试剂盒均购自上海西唐生物科技有限公司,严格按照试剂盒说明书步骤操作;同时计算当日急性生理学与慢性健康状况评分系统 II(APACHE II)评分;记录 MODS 发生率。

**1.4 统计学方法:**应用 SPSS 16.0 软件,计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较采用成组  $t$  检验,组内比较采用配对  $t$  检验;计数资料采用  $\chi^2$  检验;相关性用 Pearson 相关分析; $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

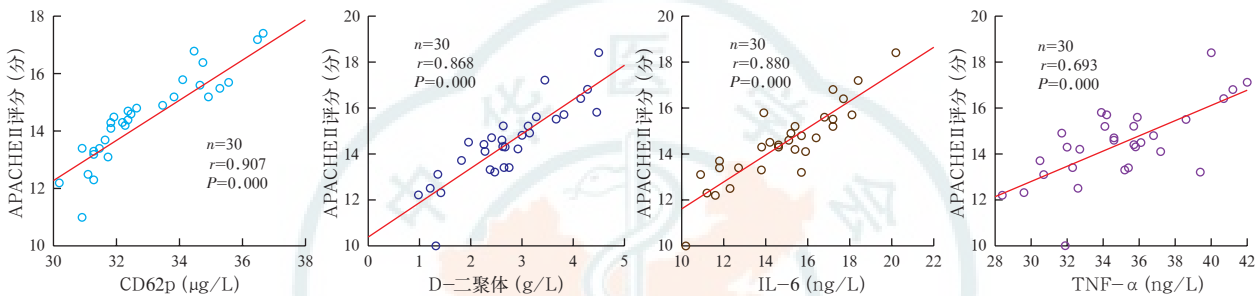
## 2 结果

**2.1 患者一般资料:**共入选 60 例脓毒症患者,男性 33 例,女性 27 例,年龄 20~66 岁,平均( $46 \pm 7$ )岁。原发病:呼吸道感染 28 例,多发性创伤 23 例,胰腺炎 7 例,胆管炎 2 例。对照组和观察组各 30 例,两

表 1 肝素治疗对脓毒症患者血中 CD62p、D- 二聚体、IL-6、TNF- $\alpha$  表达及 APACHE II 评分变化的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数 (例)	CD62p ( $\mu\text{g/L}$ )	D- 二聚体 (g/L)	IL-6 (ng/L)	TNF- $\alpha$ (ng/L)	APACHE II 评分 (分)	
对照组	治疗 1 d	30	32.46 $\pm$ 2.03	2.64 $\pm$ 0.62	13.42 $\pm$ 4.16	32.38 $\pm$ 3.36	14.38 $\pm$ 3.14
	治疗 3 d	30	29.47 $\pm$ 2.70 <sup>a</sup>	2.26 $\pm$ 0.57	13.52 $\pm$ 4.02	30.87 $\pm$ 3.71	12.63 $\pm$ 3.62 <sup>a</sup>
	治疗 5 d	30	31.43 $\pm$ 2.34	3.16 $\pm$ 0.74 <sup>a</sup>	28.35 $\pm$ 3.65 <sup>a</sup>	74.37 $\pm$ 4.82 <sup>a</sup>	13.26 $\pm$ 2.15
	治疗 7 d	30	31.52 $\pm$ 2.81	4.79 $\pm$ 0.82 <sup>a</sup>	49.64 $\pm$ 3.12 <sup>a</sup>	130.58 $\pm$ 6.26 <sup>a</sup>	14.17 $\pm$ 2.38
观察组	治疗 1 d	30	32.37 $\pm$ 2.28	2.64 $\pm$ 0.70	15.36 $\pm$ 3.36	35.16 $\pm$ 3.84	14.69 $\pm$ 2.07
	治疗 3 d	30	28.42 $\pm$ 2.01 <sup>a</sup>	2.84 $\pm$ 0.65	13.41 $\pm$ 4.15	33.11 $\pm$ 3.16	12.74 $\pm$ 2.25
	治疗 5 d	30	25.94 $\pm$ 2.17 <sup>a</sup>	1.83 $\pm$ 0.50 <sup>ab</sup>	10.96 $\pm$ 3.02 <sup>ab</sup>	37.66 $\pm$ 3.72 <sup>b</sup>	12.44 $\pm$ 2.64 <sup>a</sup>
	治疗 7 d	30	22.64 $\pm$ 2.88 <sup>ab</sup>	1.32 $\pm$ 0.46 <sup>ab</sup>	5.84 $\pm$ 1.87 <sup>ab</sup>	21.04 $\pm$ 3.15 <sup>ab</sup>	9.71 $\pm$ 2.02 <sup>ab</sup>

注: CD62p 为 P- 选择素, IL-6 为白细胞介素 -6, TNF- $\alpha$  为肿瘤坏死因子 - $\alpha$ , APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分系统 II; 与本组治疗 1 d 比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与对照组同期比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$



注: ICU 为重症加强治疗病房, CD62p 为 P- 选择素, IL-6 为白细胞介素 -6, TNF- $\alpha$  为肿瘤坏死因子 - $\alpha$ , APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分系统 II

图 1 脓毒症患者入 ICU 1 d 血中 CD62p、D- 二聚体、IL-6、TNF- $\alpha$  与 APACHE II 评分的相关性

组患者性别、年龄及入 ICU 后 24 h 内 APACHE II 评分比较差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ ; 表 1), 说明两组患者基线资料均衡, 具有可比性。

**2.2** 两组血中 CD62p、D- 二聚体、IL-6、TNF- $\alpha$  表达及 APACHE II 评分的比较 (表 1): 观察组治疗后 CD62p、D- 二聚体、IL-6、TNF- $\alpha$  及 APACHE II 评分均呈逐渐下降趋势, CD62p 于治疗 3 d, D- 二聚体、IL-6、TNF- $\alpha$ 、APACHE II 评分于治疗 5 d 时即较 1 d 时显著下降 (均  $P < 0.05$ ); 而对照组各指标先降后升, 且治疗 5 d 起 D- 二聚体、IL-6 及 TNF- $\alpha$  水平明显高于 1 d (均  $P < 0.05$ )。观察组治疗 7 d 时各指标均明显低于对照组 (均  $P < 0.05$ )。

**2.3** 各指标的相关性分析 (图 1): 观察组 CD62p、D- 二聚体、IL-6、TNF- $\alpha$  与 APACHE II 评分均呈显著正相关 ( $r$  值分别为 0.907、0.868、0.880、0.693, 均  $P = 0.000$ )。

**2.3** MODS 发生率: 观察组 MODS 发生率为 26.7% (8/30), 明显低于对照组 46.7% (14/30), 两组比较差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 3.943, P = 0.028$ )。

### 3 讨论

脓毒症是由感染引起的全身炎症反应综合征 (SIRS), 其病理生理特征为一系列炎性细胞被相继激活且释放出大量炎症因子, 导致全身组织器官受

损, 同时炎症介质及细胞因子激活凝血系统, 造成血管内微血栓形成<sup>[11]</sup>。有研究表明, 脓毒症过程中凝血功能紊乱及炎症反应相互加重, 内皮在此过程中起重要作用, 其机制尚未完全明确<sup>[12]</sup>。对于凝血、内皮及炎症的相互作用及可能机制还有待进一步研究。但研究表明, 脓毒症抗凝治疗不仅能重新恢复凝血平衡, 还能有效抑制炎症反应的弥散<sup>[13-14]</sup>, 具有广阔的研究空间和临床应用前景。

低分子肝素较普通肝素因能快速和持续抗血栓形成, 且具有半衰期长、生物利用度高、出血风险低等优点, 已在临床上广泛应用<sup>[15]</sup>。CD62p 亦称 P- 选择素, 是血小板活化的特异性标志物<sup>[16]</sup>, 也是血小板活化最敏感的标志物之一<sup>[17]</sup>。D- 二聚体是交联纤维蛋白降解产物之一, 是继发性纤溶的特有代谢物。IL-6 是促炎递质中的核心成员, 能激活 T 淋巴细胞, 诱导 B 淋巴细胞分化, 通过旁分泌、自分泌方式作用于组织细胞, 刺激细胞生长, 促进细胞外基质增生, 参与炎症反应。TNF- $\alpha$  是导致脓毒症的核心细胞因子<sup>[18]</sup>。

本研究发现, 脓毒症患者治疗 7 d 内凝血指标 CD62p、D- 二聚体均有不同程度的高表达, 且表达程度与 APACHE II 评分呈显著正相关, 说明脓毒症患者早期就存在凝血功能紊乱, 且凝血功能障碍程

度与脓毒症严重程度密切相关,这与目前的研究结果<sup>[19-20]</sup>及本课题组前期研究结果<sup>[8]</sup>相一致。观察组治疗7d时CD62p、D-二聚体较对照组同期均明显下降,说明脓毒症早期抗凝治疗可以改善凝血功能紊乱,这与有关报道结果相一致<sup>[21]</sup>。脓症患者治疗7d内炎症反应指标IL-6和TNF- $\alpha$ 均有不同程度的升高,两指标在对照组呈先降后升的趋势,而在观察组呈持续下降趋势,且观察组治疗5d、7d时与对照组同期比较明显下降,说明脓毒症过程中存在炎症反应,且低分子肝素能下调脓毒症过程中IL-6和TNF- $\alpha$ 的表达,抑制脓毒症炎症反应,这与有关实验结果相一致<sup>[22]</sup>。

经相关性分析显示,血中CD62p、D-二聚体、IL-6、TNF- $\alpha$ 表达水平与APACHE II评分均呈显著正相关,说明CD62p、D-二聚体、IL-6、TNF- $\alpha$ 是判断病情严重程度的良好指标,也说明部分凝血及炎症指标可以作为重症评分的有益补充,也许能更全面、更准确地评估脓症患者预后。另外,观察组MODS发生率较对照组显著下降,说明抗凝治疗对改善脓症患者器官功能障碍有益,这与国内其他研究结果相一致<sup>[23-24]</sup>。考虑抗凝治疗除了可抑制CD62p及D-二聚体表达,减少血栓形成,从而改善微循环、增加组织灌注外,也可能与下调IL-6及TNF- $\alpha$ 表达,从而抑制机体炎症反应有关。肝素治疗或许是同时作用于凝血和炎症两方面,阻断炎症级联与凝血级联的恶性循环,防止脓毒症的进一步发生发展<sup>[25]</sup>。有研究表明,抗凝治疗能显著降低心肺复苏成功后患者的病死率<sup>[26]</sup>。关于抗凝治疗对脓症患者病死率的影响有待进一步研究证实。

综上所述,脓毒症早期凝血指标CD62p、D-二聚体和炎症指标IL-6、TNF- $\alpha$ 即处于高表达状态,且表达水平与脓症患者疾病严重程度呈显著正相关;早期应用低分子肝素治疗可显著抑制脓症患者凝血指标和炎症指标的表达,降低MODS发生率,改善预后。本研究结果与刘志永等<sup>[27]</sup>进行的关于肝素治疗脓毒症荟萃分析(Meta分析)的结论一致。也许,脓毒症早期抗凝治疗是改善凝血障碍和抑制炎症反应的有效措施。

## 参考文献

- [1] Russell JA. Management of sepsis [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355 (16): 1699-1713.
- [2] 田永超,张照健,何英,等. 脓毒症大鼠炎症与凝血相关性及药物干预的实验研究[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2009, 16 (6): 338-341.
- [3] 梁英健,张晓娟,李鑫,等. 脓症患者血中组织因子、血管性

- 血友病因子与肿瘤坏死因子- $\alpha$ 改变的临床意义[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2012, 19 (2): 104-106.
- [4] 曹书华. 脓毒症与多脏器功能失常综合征[J]. *中华急诊医学杂志*, 2010, 19 (7): 781-782.
- [5] Kinasevitz GT, Yan SB, Basson B, et al. Universal changes in biomarkers of coagulation and inflammation occur in patients with severe sepsis, regardless of causative micro-organism [J]. *Crit Care*, 2004, 8 (2): R82-90.
- [6] Carr J. The anti-inflammatory action of heparin: heparin as an antagonist to histamine, bradykinin and prostaglandin E1 [J]. *Thromb Res*, 1979, 16 (3-4): 507-516.
- [7] Agarwal R, Gupta D. Anticoagulation in sepsis: is low-dose heparin as effective as activated protein C? [J]. *Intensive Care Med*, 2005, 31 (9): 1297-1298.
- [8] 韩宇,程青虹,匡重伸,等. 低分子肝素治疗脓毒症中P-选择素的变化及临床意义研究[J]. *中国急救医学*, 2010, 30 (11): 976-979.
- [9] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference [J]. *Intensive Care Med*, 2003, 29 (4): 530-538.
- [10] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 [J]. *Intensive Care Med*, 2008, 34 (1): 17-60.
- [11] de Laforcade A. Diseases associated with thrombosis [J]. *Top Companion Anim Med*, 2012, 27 (2): 59-64.
- [12] 郑贵军,孙茜,李银平. 炎症、内皮、凝血与脓毒症[J]. *中国危重病急救医学*, 2009, 21 (9): 573-576.
- [13] 赵聪,马晓春. 脓毒症的抗凝治疗[J]. *中国危重病急救医学*, 2011, 23 (2): 113-116.
- [14] 马晓春. 应重视脓毒症的抗凝治疗[J]. *中国危重病急救医学*, 2010, 22 (9): 516-517.
- [15] Bellomo R, Wan L, Langenberg C, et al. Septic acute kidney injury: new concepts [J]. *Nephron Exp Nephrol*, 2008, 109 (4): e95-100.
- [16] Baranyai R, Nonell A, Deuschle M, et al. How depression may increase cardiac risk: effect of hypercortisolism on platelet activation markers: preliminary data [J]. *Neuropsychobiology*, 2008, 57 (3): 146-150.
- [17] Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation [J]. *Circ Res*, 2001, 89 (9): 763-771.
- [18] Reinhart K, Karzai W. Anti-tumor necrosis factor therapy in sepsis: update on clinical trials and lessons learned [J]. *Crit Care Med*, 2001, 29 (7 Suppl): S121-125.
- [19] O'Brien M. The reciprocal relationship between inflammation and coagulation [J]. *Top Companion Anim Med*, 2012, 27 (2): 46-52.
- [20] 张伟,林兆奋,瞿金龙,等. 急诊感染患者凝血障碍与脓毒症严重程度的关系[J]. *中华急诊医学杂志*, 2012, 21 (2): 123-127.
- [21] Ding R, Zhao D, Guo R, et al. Treatment with unfractionated heparin attenuates coagulation and inflammation in endotoxemic mice [J]. *Thromb Res*, 2011, 128 (6): e160-165.
- [22] 陈松,马晓春. 肝素对脓毒症大鼠静脉血白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 和血管紧张素II表达的影响[J]. *中国危重病急救医学*, 2010, 22 (9): 555-556.
- [23] 杨向红,孙仁华,洪军. 脓症患者血小板膜糖蛋白的表达及其临床意义[J]. *中国急救医学*, 2010, 30 (1): 28-31.
- [24] 艾宇航,张丽娜,龚华,等. 低分子肝素治疗脓毒症的前瞻性临床研究[J]. *中国危重病急救医学*, 2005, 17 (12): 736-739.
- [25] 李银平,乔佑杰,武子霞,等. 血必净注射液对脓毒症大鼠组织肿瘤坏死因子- $\alpha$ 及凝血功能的影响[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2007, 14 (2): 104-107.
- [26] 石宗华,高传玉,刘林刚,等. 抗凝改善微循环对心肺复苏成功患者的治疗作用[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2012, 19 (6): 340-342.
- [27] 刘志永,朱红,马晓春. 肝素治疗脓毒症的系统评价[J]. *中国危重病急救医学*, 2014, 26 (3): 135-141.

(收稿日期: 2014-04-24)

(本文编辑: 孙茜)