

## 脓毒症相关凝血功能紊乱与免疫反应 相关机制的研究进展

李晋 王燕 曾亚薇 王超 齐文杰

首都医科大学附属北京友谊医院感染内科, 北京 100050

通信作者: 齐文杰, Email: qi\_wenjie@ccmu.edu.cn

**【摘要】** 凝血功能紊乱或弥散性血管内凝血(DIC)是一种以凝血与纤溶过程失衡为主要发病机制的临床病理综合征,全身微血栓形成与出血倾向是凝血功能紊乱的主要临床表现,其不良临床结局往往是诱发全身多器官功能障碍,脓毒症并发症 DIC 又显著增加了患者的病死率。而脓毒症相关凝血功能紊乱又与机体的炎症反应紧密相关。研究脓毒症相关凝血功能紊乱的发生机制,将为 DIC 的早期诊断及预后评估提供新的可能。现从免疫与炎症反应方面对脓毒症相关凝血功能紊乱机制的进展进行综述,以期对脓毒症相关凝血功能紊乱的治疗提供新的潜在靶点。

**【关键词】** 脓毒症; 凝血功能; 弥散性血管内凝血; 免疫

**基金项目:** 首都卫生发展科研专项基金(首发 2020-2-2027)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201120-00723

### Advance in sepsis-related coagulation disorders and immunity response

Li Jin, Wang Yan, Zeng Yawei, Wang Chao, Qi Wenjie

Department of Infectious Diseases, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Corresponding author: Qi Wenjie, Email: qi\_wenjie@ccmu.edu.cn

**【Abstract】** Coagulation disorder or disseminated intravascular coagulation (DIC) is a clinicopathological syndrome, in which the imbalance between coagulation and fibrinolysis is the main pathogenesis, and systemic microthrombosis and systemic bleeding tendency are the main clinical manifestations. The clinical outcome is often the induction of systemic multiple organ dysfunction. As a common complication of sepsis, DIC significantly increases the mortality of septic patients. The coagulation disorder in sepsis is closely related to the inflammatory response of the body. Studying the mechanism of sepsis-related coagulation disorder will provide new possibilities for its early diagnosis and prognosis evaluation. This article reviews the latest research progress on the molecular mechanism of sepsis-related coagulation disorders in immunity and inflammation, in order to provide new possibilities for potential therapeutic targets.

**【Key words】** Sepsis; Coagulation function; Disseminated intravascular coagulation; Immunity

**Fund program:** The Capital Health Research and Development Special Projects (2020-2-2027)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201120-00723

脓毒症是一种由感染引起的临床综合征,高发病率和  
高病死率已使其成为全球范围内死亡和严重疾病的主要  
原因。凝血功能紊乱作为脓毒症的严重并发症,与多器官功  
能衰竭的发生和死亡密切相关,发生率可高达 50%~70%<sup>[1]</sup>。  
目前在脓毒症相关凝血功能紊乱机制方面的研究主要从促  
凝物质上调、抗凝物质下调以及纤维蛋白溶解机制受损等  
方面进行;而越来越多的研究表明,凝血功能紊乱与机体  
免疫反应、炎症反应也密切相关,如免疫血栓形成、损伤相  
关分子机制、中性粒细胞的活化和中性粒细胞胞外诱捕网  
(neutrophil extracellular trap, NET)、细胞外囊泡、糖萼、血管  
内皮的活化。现从分子生物学角度,对脓毒症相关凝血功  
能紊乱在炎症与免疫方面中所涉及的生物分子及相关机制研  
究进展进行综述。

### 1 组织因子(tissue factor, TF)和凝血酶参与脓毒症相关 凝血功能紊乱

TF 是一种跨膜蛋白,可由细胞因子和 C-反应蛋白  
(C-reactive protein, CRP)等刺激单核细胞和巨噬细胞后释放

在循环血液中,它与活化凝血因子 VII (active blood coagulation  
factor VII, FVIIa)形成的 TF-FVIIa 复合物是凝血级联反应的  
主要激活物<sup>[2]</sup>。Franco 等<sup>[3]</sup>在脂多糖(lipopolysaccharide,  
LPS)诱导的内毒素血症模型中发现,单核细胞中被诱导表  
达的 TF mRNA 和蛋白水平均与感染相关,而运用 TF-FVIIa  
复合物的主要生理抑制剂——组织因子途径抑制物(tissue  
factor pathway inhibitor, TFPI)可影响凝血级联反应的启动,  
减少血栓形成;但 Tang 等<sup>[4]</sup>通过构建脓毒症狒狒模型又证  
实,TFPI 并不能充分对抗 TF 驱动的凝血激活;同时,在通  
过对脓毒症及脓毒性休克患者进行 TFPI 干预治疗的前瞻性  
随机双盲多中心临床试验中,也未见生存率的明显改善<sup>[5]</sup>,  
这一机制也是脓症患者发生广泛血栓并发症的基础。此  
外,在对参与止血、血栓形成、炎症和细胞免疫反应的 FXa  
的研究中, Akahane 等<sup>[6]</sup>观察到,FXa 有降低人外周血单核  
细胞中 TF 表达的作用。凝血酶是由肝细胞分泌的凝血酶  
原蛋白水解产生,目前研究证实,凝血酶可通过特定蛋白酶  
激活受体激活单核细胞和内皮细胞,也被认为是一种有效的

促炎介质。在对大鼠腹腔感染脓毒症模型的研究中观察到,中性粒细胞、NET 及囊泡等炎性介质对凝血酶活化有调控作用。而凝血酶的生成作为凝血级联反应的限速步骤,其在脓毒症相关凝血功能紊乱中也起到重要作用<sup>[7]</sup>。

## 2 血小板参与脓毒症相关凝血功能紊乱的机制

血小板由血细胞进化而来,在机体凝血过程中起先导作用。最新的研究表明,血小板在脓毒症发病机制中除了参与凝血级联反应,还在炎症反应、免疫系统和血管内皮细胞损伤等感染相关的多个病理生理过程中发挥着重要作用。

**2.1 血小板参与脓毒症中血栓的形成:**对于脓毒症患者,微生物的特异性膜成分如内毒素、LPS、细菌外毒素、血小板分泌的可溶性激动剂,如二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)或血栓烷 A2(thromboxan A2, TXA2)以及凝血酶均可通过激活血小板,在消耗血小板及凝血因子的同时,造成血管内纤维蛋白的形成,促进凝血级联反应<sup>[8]</sup>。此外,组蛋白、高迁移率族蛋白 B1(high mobility group box 1, HMGB1)和热休克蛋白 70(heat shock protein 70, HSP70)也被证明可通过 Toll 样受体 4(Toll-like receptors 4, TLR4)诱导血小板活化<sup>[9]</sup>。其中,凝血酶作为最有效的血小板活化剂,也是凝血反应的主要效应物质,促进纤维蛋白原转化为纤维蛋白以形成血栓。而激活的血小板产生的白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )又在感染的急性期反应中起主要作用<sup>[8]</sup>。此外,McDonald 等<sup>[10]</sup>使用高分辨率共聚焦活体显微镜证明,NET、血小板和无机多磷酸盐之间的相互作用可促进脓毒症患者凝血系统的弥散性激活,引起广泛微血管阻塞,导致终末器官损伤。

**2.2 血小板参与脓毒症的机体免疫应答:**Engelmann 和 Massberg<sup>[11]</sup>在 2013 年引入免疫血栓症的概念,其中“免疫性血小板减少症”描述了一种以血小板对白细胞及内皮细胞聚集与黏附为主要机制的血小板减少症,而在 30%~40% 的脓毒症患者体内也发现了血小板相关免疫球蛋白 G(platelet-associated immunoglobulin G, PAIgG)。在血小板参与机体免疫应答的机制研究中发现,中性粒细胞、单核细胞和血管内皮细胞等体内多种参与宿主防御的细胞均可通过产生血小板激活因子(platelet activating factor, PAF)促进血小板活化,揭示了凝血和先天免疫之间的密切关系<sup>[12]</sup>;而血小板活化后表达的 P-选择蛋白又可与中性粒细胞和单核细胞上的 P-选择素糖蛋白配体-1(P-selectin glycoprotein ligand-1, PSGL-1)结合,促进中性粒细胞和单核细胞募集<sup>[8]</sup>。此外,血小板还可以通过其表面的血小板膜糖蛋白 IIb/IIIa(glycoprotein IIb/IIIa, GP IIb/IIIa)和血小板膜糖蛋白 Ib $\alpha$ (platelet glycoprotein Ib $\alpha$ , GPIb $\alpha$ )直接或通过血管性血友病因子(von willebrand factor, vWF)、纤维蛋白原或纤维连接蛋白等血浆分子间接与葡萄球菌、链球菌结合<sup>[13]</sup>。同样 GP IIb/IIIa 和 Fc $\gamma$  II A 受体的结合参与了大肠杆菌、血小板的相互作用,也是葡萄球菌和链球菌触发血小板激活的另一条途径。而血小板表达的补体受体钙网蛋白受体(calreticulin receptor, gC1q-R)和 2 型补体受体(complement receptor 2,

CR2)不仅可以与细菌相互作用,还可以通过 CC 趋化因子和趋化因子 CXC 受体或 C 型凝集素受体(如钙离子依赖型凝集素样受体 2、树突状细胞特异性细胞间黏附分子-3 捕获非整联蛋白)与病毒发生相互作用。此外,血小板表达的多种功能性 TLR,包括 TLR1~9<sup>[9]</sup>也参与了细菌相关感染的识别,如 TLR2 可识别细菌的肽聚糖、脂磷壁酸、脂蛋白和脂阿拉伯甘露聚糖,TLR4 可识别细菌的 LPS 和酵母多糖,而 TLR9 参与识别和微生物 DNA 特异相关的未甲基化的 CpG 模式。由于血小板缺乏细胞核,与 TLR 相关的信号转导通路可能与髓样分化因子 88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)、核转录因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)等的激活有关<sup>[14]</sup>,在这点上与经典免疫细胞不同。

**2.3 血小板参与脓毒症的炎症反应:**在脓毒症急性感染病程中,血小板可明显升高,当发生感染性休克时,40% 的患者由于血小板的消耗常发展为血小板减少症<sup>[15]</sup>,甚至演变为弥散性血管内凝血(disseminate intravascular coagulation, DIC)。而与血小板计数(platelet count, PLT)正常的患者比较,严重血小板减少症患者体内炎性因子水平更高,因此,也可以将血小板认为是一种感染相关的急性期反应物。在炎症反应过程中,血小板参与诱导白细胞向血管腔的募集,血小板-白细胞结合物又可通过与血管内皮细胞黏附激炎症级联反应;同时,内皮细胞激活的标志物如可溶性细胞间黏附分子-1(soluble intercellular adhesion molecule 1, sICAM-1)和重组人膜结合型趋化因子(recombinant human fractalkine, CX3CL1)的表达上调与血管通透性的增加、促炎和抗炎信号通路、TLR 信号通路、白细胞黏附分子基因的抑制等机制有关<sup>[16]</sup>。周志刚等<sup>[17]</sup>的研究显示,持续性或获得性血小板减少对重症监护病房(intensive care unit, ICU)脓毒症患者预后具有较高的临床预测价值,其减少的程度又与病死率有关,使得 PLT 成为脓毒症患者诊疗监测中最重要的生物标志物之一<sup>[13]</sup>。另外,与血小板功能相关的指标平均血小板体积(mean platelet volume, MPV)在反映血栓或炎症环境的同时,也被证明可用于提示疾病的严重程度,而连续监测 MPV 也有助于对脓毒症和(或)脓毒性休克患者进行死亡风险分层<sup>[18]</sup>。

## 3 损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP)参与脓毒症相关凝血

宿主释放的促炎物质被称为 DMAP,目前已发现有多种 DAMP,包括组蛋白、核小体、染色体 DNA、线粒体 DNA、HMGB-1、HSP、IL-1 $\alpha$ 、细胞外游离 DNA 等<sup>[19]</sup>。DAMP 不仅在先天免疫和组织修复中发挥关键作用,也参与炎症反应和血栓形成,而越来越多的证据也表明, DAMP 在脓毒症相关凝血功能紊乱的发病机制中起着至关重要的作用。

**3.1 组蛋白:**细胞在坏死过程中可从膜泡和核小体中渗漏并释放出组蛋白,参与感染相关抗菌防御过程。研究显示,组蛋白可与血小板表面的 TLR2、TLR4 和 TLR9 结合,通过诱导钙内流、募集血浆内的黏附蛋白,如纤维蛋白原而诱导血小板聚集;Fuchs 等<sup>[20]</sup>和 Xu 等<sup>[21]</sup>的研究证实,组蛋白

水平升高与 PLT 减少有相关性。此外,组蛋白还参与内皮细胞的细胞毒性作用和免疫细胞的激活过程<sup>[22]</sup>。另一方面,由死亡中性粒细胞释放的组蛋白与 NET 的形成有关,但 McDonald 等<sup>[10]</sup>研究发现,中和组蛋白 H4 并不会影响 NET 的数量和脉管系统内血小板的黏附;而组蛋白 H4 可通过激活血小板表面的 TLR2 和 TLR4 而促进血浆凝血酶产生,进而参与凝血级联反应。

**3.2 HMGB-1:** HMGB-1 是一种在于哺乳动物细胞中表达的高度保守的蛋白,也是内毒素致死过程中的晚期介质,它可由胞质小泡主动释放,也可由死亡细胞被动释放。细胞外的 HMGB-1 可通过与 DNA、LPS 和脂磷壁酸等病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular pattern, PAMP) 结合增强机体的炎症反应,也可与多种细胞表面受体〔如晚期糖基化终末产物受体 (advanced glycation end product, AGE)、TLR2、TLR4、TLR9, 以及髓系细胞触发受体 1 (triggering receptor expressed on myeloid cells 1, TREM1)〕结合,激活巨噬细胞和内皮细胞,刺激炎症趋化因子、细胞因子和内皮黏附分子产生而增强炎症反应<sup>[23]</sup>。而与巨噬细胞表面受体相互作用的同时,可增加组织型纤溶酶原激活物的表达。Wang 等<sup>[24]</sup>对脓毒症小鼠的研究发现, HMGB-1 水平与死亡预后相关,且 HMGB-1 水平在内毒素血症发作后约 16~32 h 达到平台期。

**3.3 微粒:** 微粒是细胞膜脱落形成的小囊泡,可来源于血小板、白细胞、单核细胞、内皮细胞等多种细胞,并携带不同的表面抗原参与机体功能,如磷脂酰丝氨酸 (phosphatidylserine, PS) 可与 TF 结合而表现出较高的促凝作用<sup>[25]</sup>。血浆中 70%~90% 的微粒来自活化的血小板,这类微粒在释放的同时还携带血小板活化因子,在激活血小板的同时促进血小板依赖的凝血酶生成,加速凝血反应<sup>[26]</sup>。此外, Wang 等<sup>[27]</sup>的研究发现, Ras 相关 C3 肉毒菌毒素底物 1 (Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1 protein, Rac1) 参与调节脓毒症中血小板源性微粒 (platelet microparticle, PMP) 和凝血酶的形成。红细胞源性微粒可提高 FXI 活性参与血栓形成,中性粒细胞源性微粒又与 NET 依赖性凝血相关<sup>[28]</sup>。

**3.4 中性粒细胞的活化及 NET:** 血液中的中性粒细胞是机体抵御病原体的第一道防线,细菌或受损细胞可释放小分子激活中性粒细胞。Massberg 等<sup>[29]</sup>研究表明,激活的中性粒细胞可释放弹性蛋白酶及 TFPI,参与凝血反应。而激活的中性粒细胞不仅参与 NET 的形成,还可通过形成微粒,与组蛋白 H4 成剂量依赖性结合参与凝血反应。

NET 内含有大量 DNA、组蛋白和抗菌蛋白等物质,可捕获并中和细菌,也可通过激活其负电荷表面启动 FXII 参与凝血。同时, NET 与纤维蛋白结合,阻断组织型纤溶酶原激活物 (tissue-type plasminogen activator, tPA) 和纤溶酶原结合的纤维蛋白裂解位点而抑制血凝块降解<sup>[30]</sup>。McDonald 等<sup>[10]</sup>的研究也发现, NET-血小板-凝血酶轴具有促进脓毒症血管内凝血的作用;此外, Wang 等<sup>[7]</sup>的研究证明, NET 可使凝血酶峰值增加 2.4 倍,凝血酶的生成 (thrombin generation,

TG) 水平增加 2.5 倍。而在脓毒症期间输注 DNA 酶可通过抑制 NET,减少血管内凝血的发生,改善微血管灌注,减少器官损伤<sup>[10]</sup>。

**3.5 循环游离 DNA (circulating free DNA, cfDNA):** cfDNA 可由中性粒细胞、巨噬细胞、嗜酸粒细胞或肿瘤细胞以及某些细菌释放<sup>[30]</sup>。在脓毒症患者中,活化的中性粒细胞释放的 cfDNA 可通过激活 FXII 和 FXI 依赖的凝血途径参与凝血<sup>[31]</sup>。而 cfDNA 也可通过 TLR9 参与凝血过程<sup>[32]</sup>,而 TLR9-Cav-1 轴已被证实与中性粒细胞依赖的单磷酸酯 A (monophosphoryl lipid A, MPLA) 介导的炎症预处理过程的信号通路有关,而膜 TLR9 阳性表达的中性粒细胞也可作为评估细菌性脓毒症临床转归的新指标,有望成为脓毒症的潜在治疗靶点<sup>[33]</sup>。此外,有关合并血小板减少症脓毒症患者的研究表明,内源性 cfDNA 与凝血酶生成之间存在正相关,而干预脱氧核糖核酸酶 (deoxyribonuclease, DNase) 也会使机体凝血酶生成减少<sup>[34]</sup>。而 cfDNA 也被证实同时参与促纤溶和抗纤溶的过程<sup>[35]</sup>。

#### 4 糖萼与血管内皮的损伤

内皮细胞作为循环血液和周围组织直接接触的表面,可通过动态调整血管屏障和血管收缩性参与机体凝血及止血机制,其与血流中白细胞及血管外组织的相互作用目前被认为在机体固有免疫应答中起重要作用。在脓毒症中,内皮细胞可直接被 LPS、内毒素等微生物性致病因素激活;同时,作为非经典免疫细胞,内皮细胞表达的多种分子受体〔如 TLR、NOD 样受体和视黄酸诱导基因 1 (retinoic acid inducible gene1, RIG1) 样受体等〕与白细胞表面表达的固有免疫分子受体相似,可与先天免疫、凝血系统中的多种细胞因子、趋化因子、黏附分子等炎性介质及活化的中性粒细胞、血小板和其他细胞的靶点受体 (如 TLR2、TLR4、TLR9 等) 相互作用,脓毒症时内皮细胞与先天免疫和凝血系统中的多种炎性介质相互作用,并维持动态平衡状态,共同参与并协调宿主的炎症反应<sup>[36]</sup>。在感染性休克时,内皮细胞作为非经典免疫细胞,表达多种炎性介质受体或活化的中性粒细胞、血小板和其他细胞的靶点受体 (如 TLR2、TLR4、TLR9 等),通过炎症反应途径增加内皮通透性<sup>[37]</sup>。最近的研究也表明,休克相关内源性儿茶酚胺的释放也会导致血管内皮损伤<sup>[38]</sup>。此外,血管内皮表面覆盖有凝胶样糖萼,内部分布有多种细胞因子受体,通过影响白细胞-内皮的相互作用、血栓形成和血管通透性等参与脓毒症相关微循环障碍及重要器官的损伤过程。2012 年, Schmidt 等<sup>[39]</sup>通过右旋糖酐排除法测定脓毒症模型小鼠肺动脉厚度,结果显示,脓毒症相关急性肺损伤的发病机制与肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 相关的肺内皮表明糖萼降解有关。Beurskens 等<sup>[40]</sup>通过侧流暗场成像法测量脓毒症患者舌下微血管灌注边界区域 (perfused boundary region, PBR),结果表明, PBR 与多糖包层厚度成反比,与血管紧张素-2 (angiotensin-2, Ang-2) 含量成正比,入院 24 h 内 PBR 的升高又被证实与脓毒症病死率有关。在炎症条件下,活性氧、

肝素酶和其他蛋白酶会破坏糖萼,高容量和高血糖等因素对糖萼也有毒性作用<sup>[20]</sup>。一旦糖萼发生脱落,内皮细胞表面的 E 选择素、ICAM-1 等暴露在剥脱的内皮上,可招募血小板和中性粒细胞,引起血栓及纤维蛋白形成以及炎症反应,使毛细血管通透性增加,降低血管反应性,引起微血管功能障碍,导致多器官功能衰竭。而血管内皮损伤引起的氧供不足无法通过提高供氧量而得到改善<sup>[41]</sup>。基于内皮细胞的损伤和激活在脓毒症发生发展过程中的核心地位,内皮细胞激活和损伤时产生的生物标志物也被可认为临床诊断、预后判断和治疗提供重要信息,从而改善脓毒症患者预后<sup>[42]</sup>。

## 5 展 望

脓毒症相关凝血功能紊乱是当前医学界面临的一个重大难题,而经典凝血途径中的多种细胞因子也是参与机体炎症与免疫反应的主力军,这些分子的多过程参与为多角度探讨脓毒症的发生机制提供了新的突破口。而从凝血及免疫角度寻找预测脓毒症敏感度及特异度更高的指标也成为目前的一个新思路,如白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、TLR4、TLR2、干扰素调节因子4(interferon regulatory factor 4, IRF4)、多发性骨髓瘤基因 1(multiple myeloma oncogene 1, MUM1)、HMGB-1、肝素结合蛋白(heparin-binding protein, HBP)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)、可溶性 TREM1(soluble TREM1, sTREM1)、Ang-2 及液体活检中提取的微小 RNA(microRNA, miRNA)等显示了其巨大的潜力。临床数据也表明, HBP 诊断脓毒症和脓毒性休克的敏感度和特异度均明显优于降钙素原(procalcitonin, PCT)、超敏 C-反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、白细胞计数(white blood cell count, WBC)<sup>[43]</sup>。此外,通过对非感染性疾病如肿瘤、风湿免疫性等的传统疾病评估指标,进行炎症及血管形成等相关信号转导通路的分子和再挖掘,探究其在感染性疾病中的潜在新价值,也是一个新方向。而对脓毒症相关凝血功能紊乱机制的深入研究,还可更加具有针对性地指导脓毒症患者的病程管理,减少 DIC 等严重并发症的发生,改善脓毒症患者预后。

目前对脓毒症并发 DIC 的治疗包括病因(抗感染)治疗、抗凝治疗、替代治疗及中药治疗。而对脓毒症分子生物学机制的探讨,也为人们发现新的脓毒症治疗靶点提供了更多可能,如目前针对参与凝血级联反应的 TF 及凝血酶形成的相应抑制剂的干预治疗疗效监测的探索;抗 TLR2 和抗 TLR4 抗体与抗菌药物结合以改善内毒素血症对机体的影响<sup>[44]</sup>;靶向 HMGB1 可以改善脓毒症预后;使用靶向血小板-中性粒细胞-NET 轴疗法来预防细菌性脓毒症和内毒素血症模型的微血管功能障碍与器官损伤<sup>[13]</sup>;针对脓毒症内皮细胞的损伤暴露及修复机制又提供了基于改善内皮的疗法<sup>[37]</sup>。组蛋白-PMP 相互作用形成的 NET,又提供了通过调节 TG 来干预凝血功能紊乱的新思路<sup>[7]</sup>。此外,中医辨证论治提出的“三证三法”,把脓毒症分为:热证、瘀证、虚证三大证,针对各证也有不同的方药与治法<sup>[45]</sup>。此外,有关清

热解毒、凉血散瘀法中医中药的荟萃分析也表明,中药在减少脓毒症炎症介质释放和改善凝血功能紊乱及组织器官灌注等方面的作用,同时,临床上已证实多种中药注射剂在防治脓毒症方面的肯定疗效,在对其药理学作用的探讨除抗炎外,也观察到在血管及微循环方面的改善作用<sup>[46]</sup>。有关中医中药疗效及作用机制的探索也将为人们探讨脓毒症及凝血功能紊乱病理生理机制的认识提供新的方向,从而促进祖国医学的发展<sup>[47]</sup>。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care [J]. Crit Care Med, 2001, 29 (7): 1303-1310. DOI: 10.1097/00003246-200107000-00002.
- [2] Grover SP, Mackman N. Tissue factor: an essential mediator of hemostasis and trigger of thrombosis [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2018, 38 (4): 709-725. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.309846.
- [3] Franco RF, de Jonge E, Dekkers PE, et al. The *in vivo* kinetics of tissue factor messenger RNA expression during human endotoxemia: relationship with activation of coagulation [J]. Blood, 2000, 96 (2): 554-559.
- [4] Tang HW, Ivanciu L, Popescu N, et al. Sepsis-induced coagulation in the baboon lung is associated with decreased tissue factor pathway inhibitor [J]. Am J Pathol, 2007, 171 (3): 1066-1077. DOI: 10.2353/ajpath.2007.070104.
- [5] LaRosa SP, Opal SM. Tissue factor pathway inhibitor and antithrombin trial results [J]. Crit Care Clin, 2005, 21 (3): 433-448. DOI: 10.1016/j.ccc.2005.02.002.
- [6] Akahane K, Okamoto K, Kikuchi M, et al. Inhibition of factor X a suppresses the expression of tissue factor in human monocytes and lipopolysaccharide-induced endotoxemia in rats [J]. Surgery, 2001, 130 (5): 809-818. DOI: 10.1067/msy.2001.116452.
- [7] Wang YZ, Luo LT, Braun OÖ, et al. Neutrophil extracellular trap-microparticle complexes enhance thrombin generation via the intrinsic pathway of coagulation in mice [J]. Sci Rep, 2018, 8 (1): 4020. DOI: 10.1038/s41598-018-22156-5.
- [8] Vardon-Bounes F, Ruiz S, Gratacap MP, et al. Platelets are critical key players in sepsis [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20 (14): 3494. DOI: 10.3390/ijms20143494.
- [9] Hamzeh-Cognasse H, Berthelot P, Tardy B, et al. Platelet toll-like receptors are crucial sensors of infectious danger moieties [J]. Platelets, 2018, 29 (6): 533-540. DOI: 10.1080/09537104.2018.1445842.
- [10] McDonald B, Davis RP, Kim SJ, et al. Platelets and neutrophil extracellular traps collaborate to promote intravascular coagulation during sepsis in mice [J]. Blood, 2017, 129 (10): 1357-1367. DOI: 10.1182/blood-2016-09-741298.
- [11] Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity [J]. Nat Rev Immunol, 2013, 13 (1): 34-45. DOI: 10.1038/nri3345.
- [12] Rodrigues SF, Granger DN. Blood cells and endothelial barrier function [J]. Tissue Barriers, 2015, 3 (1-2): e978720. DOI: 10.4161/21688370.2014.978720.
- [13] McDonald B, Dunbar M. Platelets and intravascular immunity: guardians of the vascular space during bloodstream infections and sepsis [J]. Front Immunol, 2019, 10: 2400. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02400.
- [14] Clark SR, Ma AC, Tavener SA, et al. Platelet TLR4 activates neutrophil extracellular traps to ensnare bacteria in septic blood [J]. Nat Med, 2007, 13 (4): 463-469. DOI: 10.1038/nm1565.
- [15] Farkas JD. The complete blood count to diagnose septic shock [J]. J Thorac Dis, 2020, 12 (Suppl 1): S16-S21. DOI: 10.21037/jtd.2019.12.63.
- [16] Owen JS, Baker PR, O'Flaherty JT, et al. Stress-induced platelet-activating factor synthesis in human neutrophils [J]. Biochim Biophys Acta, 2005, 1733 (2-3): 120-129. DOI: 10.1016/j.bbali.2004.12.016.

- [17] 周志刚, 谢云, 冯铁男, 等. 血小板计数短期动态变化对ICU脓毒症患者预后的临床预测价值: 一项成人的回顾性队列研究[J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32(3): 301-306. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20190909-00069.  
Zhou ZG, Xie Y, Feng TN, et al. Clinical predictive value of short-term dynamic changes in platelet counts for prognosis of sepsis patients in intensive care unit: a retrospective cohort study in adults [J]. Chin Crit Care Med, 2020, 32(3): 301-306. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20190909-00069.
- [18] Kim CH, Kim SJ, Lee MJ, et al. An increase in mean platelet volume from baseline is associated with mortality in patients with severe sepsis or septic shock [J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0119437. DOI: 10.1371/journal.pone.0119437.
- [19] Liaw PC, Ito T, Iba T, et al. DAMP and DIC: the role of extracellular DNA and DNA-binding proteins in the pathogenesis of DIC [J]. Blood Rev, 2016, 30(4): 257-261. DOI: 10.1016/j.blre.2015.12.004.
- [20] Fuchs TA, Bhandari AA, Wagner DD. Histones induce rapid and profound thrombocytopenia in mice [J]. Blood, 2011, 118(13): 3708-3714. DOI: 10.1182/blood-2011-01-332676.
- [21] Xu Z, Huang Y, Mao P, et al. Sepsis and ARDS: the dark side of histones [J]. Mediators Inflamm, 2015, 2015: 205054. DOI: 10.1155/2015/205054.
- [22] Ekaney ML, Otto GP, Sossdorf M, et al. Impact of plasma histones in human sepsis and their contribution to cellular injury and inflammation [J]. Crit Care, 2014, 18(5): 543. DOI: 10.1186/s13054-014-0543-8.
- [23] Abraham E, Arcaroli J, Carmody A, et al. HMG-1 as a mediator of acute lung inflammation [J]. J Immunol, 2000, 165(6): 2950-2954. DOI: 10.4049/jimmunol.165.6.2950.
- [24] Wang H, Bloom O, Zhang M, et al. HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice [J]. Science, 1999, 285(5425): 248-251. DOI: 10.1126/science.285.5425.248.
- [25] Owens AP 3rd, Mackman N. Microparticles in hemostasis and thrombosis [J]. Circ Res, 2011, 108(10): 1284-1297. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.233056.
- [26] Burger D, Erdbrügger U, Burns KD. Re: microparticles: markers and mediators of sepsis-induced microvascular dysfunction, immunosuppression, and AKI [J]. Kidney Int, 2015, 88(4): 915. DOI: 10.1038/ki.2015.208.
- [27] Wang Y, Luo L, Mörgelin M, et al. Rac1 regulates sepsis-induced formation of platelet-derived microparticles and thrombin generation [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 487(4): 887-891. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.04.147.
- [28] Samuels JM, Moore HB, Moore EE. Coagulopathy in severe sepsis: interconnectivity of coagulation and the immune system [J]. Surg Infect (Larchmt), 2018, 19(2): 208-215. DOI: 10.1089/sur.2017.260.
- [29] Massberg S, Gahl L, von Bruehl ML, et al. Reciprocal coupling of coagulation and innate immunity via neutrophil serine proteases [J]. Nat Med, 2010, 16(8): 887-896. DOI: 10.1038/nm.2184.
- [30] Denning NL, Aziz M, Gurien SD, et al. DAMPs and NETs in sepsis [J]. Front Immunol, 2019, 10: 2536. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02536.
- [31] Swystun LL, Mukherjee S, Liaw PC. Breast cancer chemotherapy induces the release of cell-free DNA, a novel procoagulant stimulus [J]. J Thromb Haemost, 2011, 9(11): 2313-2321. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04465.x.
- [32] Guiducci C, Coffman RL, Barrat FJ. Signalling pathways leading to IFN- $\alpha$  production in human plasmacytoid dendritic cell and the possible use of agonists or antagonists of TLR7 and TLR9 in clinical indications [J]. J Intern Med, 2009, 265(1): 43-57. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2008.02050.x.
- [33] Yang ZG, Wang LW, Yu HM, et al. Membrane TLR9 positive neutrophil mediated mpla protects against fatal bacterial sepsis [J]. Theranostics, 2019, 9(21): 6269-6283. DOI: 10.7150/thno.37139.
- [34] Gould TJ, Vu TT, Swystun LL, et al. Neutrophil extracellular traps promote thrombin generation through platelet-dependent and platelet-independent mechanisms [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014, 34(9): 1977-1984. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.304114.
- [35] Komissarov AA, Florova G, Idell S. Effects of extracellular DNA on plasminogen activation and fibrinolysis [J]. J Biol Chem, 2011, 286(49): 41949-41962. DOI: 10.1074/jbc.M111.301218.
- [36] Opal SM, van der Poll T. Endothelial barrier dysfunction in septic shock [J]. J Intern Med, 2015, 277(3): 277-293. DOI: 10.1111/joim.12331.
- [37] Khakpour S, Wilhelmssen K, Hellman J. Vascular endothelial cell Toll-like receptor pathways in sepsis [J]. Innate Immun, 2015, 21(8): 827-846. DOI: 10.1177/1753425915606525.
- [38] Johansson PI, Stensballe J, Ostrowski SR. Shock induced endotheliopathy (SHINE) in acute critical illness—a unifying pathophysiologic mechanism [J]. Crit Care, 2017, 21(1): 25. DOI: 10.1186/s13054-017-1605-5.
- [39] Schmidt EP, Yang Y, Janssen WJ, et al. The pulmonary endothelial glycocalyx regulates neutrophil adhesion and lung injury during experimental sepsis [J]. Nat Med, 2012, 18(8): 1217-1223. DOI: 10.1038/nm.2843.
- [40] Beurskens DM, Bol ME, Delhaas T, et al. Decreased endothelial glycocalyx thickness is an early predictor of mortality in sepsis [J]. Anaesth Intensive Care, 2020, 48(3): 221-228. DOI: 10.1177/0310057X20916471.
- [41] Goligorsky MS, Sun D. Glycocalyx in endotoxemia and sepsis [J]. Am J Pathol, 2020, 190(4): 791-798. DOI: 10.1016/j.ajpath.2019.06.017.
- [42] 马丁, 周荣. 脓毒症内皮细胞损伤相关生物标志物的研究进展 [J]. 临床急诊杂志, 2021, 22(1): 72-76. DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2021.01.016.  
Ma D, Zhou R. Research progress of biomarkers of endothelial cell activation in sepsis [J]. J Clin Emerg, 2021, 22(1): 72-76. DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2021.01.016.
- [43] 张艳, 黄深华, 何大海, 等. 肝素结合蛋白浓度检测在脓毒症诊断中的应用价值 [J]. 实用检验医师杂志, 2019, 11(1): 55-58. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2019.01.016.  
Zhang Y, Huang SH, He DH, et al. Application value of heparin binding protein concentration testing in the diagnosis of sepsis [J]. Chin J Clin Pathol, 2019, 11(1): 55-58. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2019.01.016.
- [44] Spiller S, Elson G, Ferstl R, et al. TLR4-induced IFN- $\gamma$  production increases TLR2 sensitivity and drives Gram-negative sepsis in mice [J]. J Exp Med, 2008, 205(8): 1747-1754. DOI: 10.1084/jem.20071990.
- [45] 李志军. 脓毒症的中西医结合治疗对策 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2008, 15(6): 323-325. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2008.06.001.  
Li ZJ. The strategy of combined traditional Chinese and Western medicine for treatment of sepsis [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2008, 15(6): 323-325. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2008.06.001.
- [46] 柴瑞平, 路娟, 赵颖, 等. 中药注射液防治脓毒症的研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(6): 2617-2619.  
Chai RP, Lu J, Zhao Y, et al. Research progress on Chinese medicine injection in the prevention and treatment of sepsis [J]. China J Tradit Chin Me Pharm, 2019, 34(6): 2617-2619.
- [47] 程璐, 蒋华, 陈明祺, 等. 清热解毒和凉血散瘀法对脓毒症疗效的 Meta 分析 [J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31(1): 73-80. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.01.015.  
Cheng L, Jiang H, Chen MQ, et al. A Meta-analysis of Qingre Jiedu and Liangxue Sanyu method in the treatment of sepsis [J]. Chin Crit Care Med, 2019, 31(1): 73-80. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.01.015.

(收稿日期: 2020-11-20)

## 关于经过广告审批后的广告中存在不规范医学名词术语未予更改的声明

依照广告审批相关规定,按照广告厂家要求,本刊刊登的新活素、血必净及佳维体广告图片和内容均按照广告审查批准文件的原件刊出,故内容中“适应症”“禁忌症”未按标准医学名词术语修改为“适应证”“禁忌证”,“其它”未修改为“其他”,“成份”未修改为“成分”,时间单位仍用汉字表示,剂量单位“ml”未修改为“mL”,标示数值范围的标点符号“-”未修改为“~”。特此声明!