

• 综述 •

凝血因子XII与中性粒细胞胞外诱捕网在脓毒症并发弥散性血管内凝血中的作用及中医药干预研究进展

魏泽坤¹ 刘阳^{1,2} 邓兆崧² 张娜² 王柏林² 张文昭¹李存阳¹ 孔立² 张飞虎²¹ 山东中医药大学, 山东济南 250355; ² 山东中医药大学附属医院急诊与重症医学中心, 山东济南 250011

通信作者: 张飞虎, Email: zfh_1341@163.com

【摘要】 脓毒症是临床常见的急危重症之一,有病情进展迅速、病死率高等特点,其发病机制复杂,至今仍是重症医学研究中的重点和难点。弥散性血管内凝血(DIC)是脓毒症最常见的严重并发症之一,常表现为凝血系统的广泛激活和微血栓形成,显著提高病死率。凝血因子XII(FXII)是一种丝氨酸蛋白酶,被认为有减少血栓形成而不增加出血风险的潜力。研究表明,中性粒细胞胞外诱捕网(NET)是一种由中性粒细胞通过 NET 形成过程释放的 DNA 网络结构,能提供带负电荷的支架,促进 FXII 的结合与激活,从而触发内源性凝血级联反应,在脓毒症中参与高凝状态的形成。近年来,越来越多的研究聚焦于 NET 与 FXII 在脓毒症并发 DIC 过程中的交互机制,揭示其在血管内血栓形成与凝血系统激活中的关键作用。NET 不仅作为物理屏障捕获病原体,还可通过释放髓过氧化物酶(MPO)、中性粒细胞弹性酶(NE)和活性氧(ROS)等促炎因子,加剧组织损伤与凝血激活。FXII 的激活可进一步启动激肽释放酶-激肽系统(KKS)及 FXI,增强炎症反应与血栓形成,形成恶性循环。中医药作为我国传统医学的重要组成部分,在脓毒症及其并发症的治疗中展现出独特优势。基于“扶正祛邪”“益气活血”等理论,通过调节机体免疫状态和改善凝血功能紊乱,有望干预由 NET 和 FXII 介导的高凝状态,从而延缓 DIC 进展,改善患者预后。目前已有研究证实,多种中药如丹参、黄芪、大黄、川芎、姜黄等有抗凝、抑制血小板聚集和抗炎作用;此外,血必净注射液、清瘟败毒饮等中药复方在调节凝血因子水平、降低 D-二聚体浓度及改善器官功能方面亦显示出良好疗效。目前针对中医药干预 NET 形成及 FXII 激活的研究尚不充分,其潜在机制与临床应用价值仍值得深入探索。本文总结了 FXII 和 NET 在脓毒症并发 DIC 中的关键作用及其相互关系,并探讨中医药在该领域的研究进展,旨在为脓毒症并发 DIC 作用的机制研究及中西医结合干预提供新的思路 and 方向。

【关键词】 脓毒症; 弥散性血管内凝血; 凝血因子XII; 中性粒细胞胞外诱捕网; 中医药**基金项目:** 山东省医药卫生科技项目(202419010342)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2025.03.023

The role of coagulation factor XII and neutrophil extracellular trap in sepsis complicated with disseminated intravascular coagulation and the research progress of traditional Chinese medicine intervention

Wei Zekun¹, Liu Yang^{1,2}, Deng Zhaokui², Zhang Na², Wang Bolin², Zhang Wenzhao², Li Cunyang², Kong Li², Zhang Feihu²¹Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, Shandong, China; ²Department of Emergency and Critical Medicine Center, Shandong University of Traditional Chinese Medicine Affiliated Hospital, Jinan 250011, Shandong, China

Corresponding author: Zhang Feihu, Email: zfh_1341@163.com

【Abstract】 Sepsis is a common critical illness in clinical practice, characterized by rapid progression and high mortality. Its complex pathogenesis remains a major focus and challenge in the field of critical care medicine. Disseminated intravascular coagulation (DIC) is one of the most frequent and severe complications of sepsis, featuring systemic activation of the coagulation cascade and microthrombus formation, significantly increasing the mortality. Coagulation factor XII (FXII), a serine protease, is considered to have therapeutic potential for thrombosis without impairing normal hemostasis. Study reveal that neutrophil extracellular trap (NET), web-like DNA structures released through a unique process known as NETosis, provide negatively charged scaffolds that promote FXII binding and activation, thus triggering the intrinsic coagulation cascade and contributing to a hypercoagulable state. In recent years, increasing attention has been paid to the interaction between NET and FXII in sepsis complicated with DIC. These 2 factors play central roles in intravascular thrombus formation and coagulation activation. Beyond their antimicrobial function, NET can aggravate tissue injury and coagulation abnormalities by releasing proinflammatory mediators such as myeloperoxidase (MPO), neutrophil elastase (NE), and reactive oxygen species (ROS). FXII activation can further trigger the kallikrein-kinin system (KKS) and activate FXI, amplifying inflammation and thrombosis in a vicious cycle. Traditional Chinese medicine (TCM), as a key component of Chinese medical heritage, has demonstrated unique

advantages in managing sepsis and its complications. Based on therapeutic principles such as "strengthening healthy qi and eliminating pathogenic factors" and "tonifying qi and activating blood circulation", TCM is believed to regulate immune function and correct coagulation disorders, thereby interfering with the hypercoagulable state mediated by NET and FXII, slowing the progression of DIC, and improving clinical outcomes. Several herbs, including *Salvia miltiorrhiza*, *Astragalus membranaceus*, *Rheum officinale*, *Ligusticum chuanxiong*, and *Curcuma longa*, have shown anticoagulant, antiplatelet, and anti-inflammatory properties. In addition, compound formulations such as Xuebijing injection and Qingwen Baidu decoction have demonstrated clinical efficacy in improving coagulation parameters, reducing D-dimer levels, and protecting organ function. Although current evidence on the effects of TCM on NET formation and FXII activation is still limited, its potential mechanisms and clinical value warrant further investigation. This review summarizes the critical roles and interplay of FXII and NET in sepsis complicated with DIC and discusses the advances in TCM-based interventions, aiming to provide new perspectives for mechanism-oriented research and integrative therapeutic strategies.

【Key words】 Sepsis; Disseminated intravascular coagulation; Coagulation factor XII; Neutrophil extracellular trap; Traditional Chinese medicine

Fund program: Shandong Province Medical and Health Science and Technology Project (202419010342)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2025.03.023

脓毒症是由宿主对感染反应失调所引起的进行性器官功能障碍^[1],其发病机制复杂,进展迅速,常危及生命。弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)并非一种独立疾病,而是一种以全身性凝血系统激活为特征的临床综合征,常表现为凝血机制失衡、纤溶系统紊乱,继而在血管内产生凝血酶和纤维蛋白,促使中小血管内血栓形成,最终导致广泛出血与多器官功能衰竭,甚至死亡^[2]。

近年来,脓毒症的发病率呈上升趋势,不仅危及患者生命,也给患者带来了沉重的经济负担,已逐渐成为全球范围内的重要公共卫生问题^[1]。研究显示,在日本某大学医院的 122 331 例住院患者中,DIC 的发生率为 1.05%(共 1 286 例),而在重症监护病房(intensive care unit, ICU)中的发生率则高达 10%~30%。在感染相关患者中,尤其是脓毒症患者中,DIC 的发生率可达 30%~60%^[3]。脓毒症合并 DIC 的患者病死率高达 38.4%,几乎是未并发 DIC 患者的 2 倍^[4]。

DIC 患者凝血系统的异常主要源于血液高凝状态与纤维蛋白溶解过度之间的动态失衡:若纤溶占主导,则临床以出血为主要表现;若高凝为主,则多表现为器官功能衰竭。在脓毒症中,以高凝状态主导的 DIC 尤为常见,是其主要类型^[2]。尽管表现多样,DIC 的典型特征仍为全身性凝血激活,纤维蛋白相关标志物水平升高,并伴血小板激活和血栓形成,导致外周血中血小板计数(platelet count, PLT)明显下降^[5]。

脓毒症患者高凝状态的形成机制包括:组织因子表达上调;天然抗凝系统功能减弱,如活化蛋白 C(activated protein C, APC)与凝血酶水平降低或功能缺陷;组织因子途径抑制物(tissue factor pathway inhibitor, TFPI)活性相对不足;纤溶抑制因子上调,导致纤溶功能受限,以及纤维蛋白清除能力下降。这些机制共同促成微血管内纤维蛋白沉积和血栓形成^[6]。此外,近年来研究表明,中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular trap, NET)的形成亦是诱导高凝状态的重要机制之一^[7-8]。

在我国临床实践中,中医药在脓毒症合并 DIC 的治疗中已占据重要地位,中西医结合治疗模式成为主流。近年来,相关研究逐步从临床疗效观察深入发展到细胞与分子水

平的机制探索。现将围绕凝血因子 XII(coagulation factor XII, FXII)与 NET 在脓毒症合并 DIC 发病中的作用,阐述其对血管内凝血过程的影响及中医药干预的最新研究进展。

1 NET

中性粒细胞是外周血中数量最多的免疫细胞类型,是机体抵御病原体入侵的第一道防线。NET 的形成依赖于一种特有的中性粒细胞程序性死亡方式(即 NETosis),不同于凋亡或坏死,该过程通过释放包含瓜氨酸化组蛋白 H3、髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)及其他细胞内分子的细胞外染色质,从而形成网络状结构以捕获和杀灭病原体^[9-11]。

目前已知,诱导 NET 形成的刺激因素包括:① 病原体,如细菌、真菌、病毒等;② 活化的血小板;③ 趋化因子,如白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)、粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)等;④ 人工成分,如肉豆蔻酸佛波酯(phorbol myristate acetate, PMA)、脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)等;⑤ 无机离子,如钙离子等。

在上述多种诱导因素的作用下,激活蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC),产生还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶催化活性氧(reactive oxygen species, ROS)。此过程中,中性粒细胞弹性酶(neutrophil elastase, NE)从胞质颗粒转移至细胞核,并通过组蛋白切割促使染色质解聚;随后,经 PKC 与血小板活化因子-丝裂原活化蛋白激酶激酶-细胞外信号调节激酶(platelet activating factor-mitogen-activated protein kinase kinase-extracellular signal-regulated kinase, PAF-MEK-ERK)信号通路协同激活的 ROS 促进钙离子内流增加,肽基精氨酸脱氨酶 4(peptidyl arginine deaminase 4, PAD4)活化,诱导组蛋白瓜氨酸化。MPO 则促进染色质与核膜降解,并与 NET 液泡中颗粒成分融合,最终在中性粒细胞膜破裂后将成熟 NET 释放至细胞外^[12]。

根据其形成机制及细胞命运,NET 大致可分为 3 种类型:① 自杀型 NET 即经典途径,伴随 NADPH 依赖性 ROS 生成并导致细胞死亡;② 活力型 NET 为一种不依赖 ROS 的过程,依赖 Toll 样受体 2(Toll-like receptor 2, TLR2)介导,

在释放 NET 的同时部分保留吞噬功能;③线粒体型 NET, 由中性粒细胞释放线粒体 DNA 构成细胞外陷阱,亦有免疫功能^[10,13]。

2 FXII

FXII 是一种丝氨酸蛋白酶,主要由肝脏合成,以单链酶原形式循环于血浆中。当 FXII 与带负电荷的表面接触时(如细胞外 RNA、细菌内毒素、NET、活化血小板释放的多磷酸盐、暴露的内皮胶原、肥大细胞分泌的肝素及凋亡细胞表面的磷脂酰丝氨酸等),可自动激活转变为 α FXIIa (简称 FXIIa)^[14]。

活化后的 FXIIa 可将血浆前激肽释放酶(plasma prekallikrein, PK)转化为活性血浆激肽释放酶(plasma kallikrein, PKa),后者反过来促进 FXII 的进一步激活(FXII 异激活),增加 FXIIa 的生成,并通过裂解 FXIIa 形成 β FXIIa。FXII 功能的发挥依赖于其激活状态。FXIIa 不仅可激活激肽释放酶-激肽系统(kallikrein-kinin system, KKS),促使高分子量激肽原释放激肽,还可通过激活 FXI 启动内源性凝血途径,并通过 PKa 介导的尿激酶途径启动纤溶系统,同时激活 C1 酯酶,参与补体系统反应^[15]。

研究表明,除 FXIIa 外,单链形式的 FXII 亦可在血小板释放的多磷酸盐存在的条件下,将 PK 转化为 PKa,并可将 FXI 转化为 FXIa^[16]。FXII 的激活不仅促进凝血酶生成,还能通过增加纤维蛋白网的密度,改变凝块结构的稳定性^[17]。Renné 等^[18]的研究表明,在多种动脉血栓模型中,FXII 缺失小鼠表现出血栓形成能力明显减弱,而其出血时间并未延长,这一现象提示 FXII 在血栓形成与止血过程中的功能可被分离。在小鼠、大鼠、兔及狒狒等多种动物模型中也观察到类似结果,均显示 FXII 缺失可显著减少血栓形成而不增加出血风险。以上证据支持 FXII 作为潜在的安全抗血栓靶点,有重要的临床应用前景。

3 FXII 和 NET 与脓毒症并发 DIC

在脓毒症过程中,机体的系统性免疫反应被全面激活,血管内皮细胞成为脓毒症相关 DIC 损伤的主要靶点。多形核中性粒细胞在被激活后释放出 NET、ROS 及其他促炎因子^[19-20]。动物模型的活体显微成像研究亦证实,中性粒细胞的黏附、血小板聚集及内皮细胞形态的改变可导致明显的血管损伤^[21]。在血管损伤发生后,止血机制主要包括血小板在损伤部位聚集形成初级血栓,并在此基础上通过凝血级联反应形成纤维蛋白网络,进一步稳定血栓结构^[7]。

研究已证实,免疫细胞通过以下两种主要机制启动血栓形成过程:①转运组织因子(tissue factor, TF);②释放有促凝活性的 NET。在外源性凝血途径中,血管损伤暴露的 TF 作为 FVII 的受体,与其结合形成激活复合物,启动 FX 的激活;而在内源性凝血途径中,FX 的激活由 FXII 开始,依次激活 FXI 与 FIX,该过程通常由 FXII 与带负电荷的表面(如 NET)结合后启动。随后,FXIIa 裂解凝血酶原生成凝血酶,后者进一步将纤维蛋白原转化为纤维蛋白单体,聚合形成纤维蛋白网络,从而加速血栓形成^[22]。

von Brühl 等^[23]的研究显示,在血流减慢后的 1 h 内,白细胞即开始在静脉内皮表面发生滚动、黏附及爬行,并在 5~6 h 后几乎完全覆盖内皮表面,其中以中性粒细胞为主。Brinkmann 等^[24]通过实验发现,NET 主要由细胞外染色质纤维构成,以组蛋白为骨架,在体外条件下有明显的促凝作用。此外,von Brühl 等^[23]通过共聚焦显微镜观察发现,NET 可被 FXII 修饰,这表明 NET 不仅能与 FXII 结合,还可作为其激活的结构支架,其 DNA 所带的负电荷可能增强与 FXII 的接触激活效应。

综上,中性粒细胞的活化可能是 DIC 发生的始动因素之一,而 NET 驱动下的 FXII 激活在脓毒症相关 DIC 的发病机制中有重要的病理生理学意义^[19]。

4 中医药与脓毒症并发 DIC

脓毒症是一种引发机体整体失衡的系统性炎症反应综合征。吴凡伟教授认为,其病机主要为外感六淫邪气侵袭,正气虚弱,邪气入里化热,热毒炽盛,耗伤正气,毒邪内陷三阴,最终导致脏腑功能严重受损^[25]。高麦仑等^[26]则从“瘀”的角度切入,指出脓毒症患者多存在脏腑功能失调,血液运行不畅,致使血瘀停积于经脉之中,或外溢于脉外。《脓毒症休克中西医结合诊治专家共识》^[27]亦指出,脓毒症的发病与正气亏虚、外邪入侵及机体抗邪能力减弱密切相关,进而导致热毒内陷,形成毒热、瘀血、痰浊内阻等病理过程,最终损伤血管内皮并破坏凝血平衡,导致血瘀形成。

基于上述病理理论,中医学认为脓毒症并发 DIC 的主要致病机制包括正气亏虚、热毒炽盛及血瘀阻络。因此,治疗原则应以益气扶正、清热解毒、活血化瘀为主导。多种中药在此过程中发挥重要作用,如黄芪、丹参、川芎、大黄及姜黄等,均有调节高凝状态、抑制血小板聚集及抗炎等作用^[28]。相关研究指出,黄芪、丹参、川芎及姜黄可降低血小板表面活性并抑制其聚集,而大黄在临床中可显著改善脓毒症相关凝血障碍的实验室指标。此外,有文献报告,僵蚕提取液可能通过激活 FXII 及其下游底物 PKa 而发挥生物学效应^[29]。

中药复方作为中医学的重要组成部分,在脓毒症并发 DIC 的临床干预中应用广泛。常用方药包括血必净注射液、清瘟败毒饮、血府逐瘀汤、犀角地黄汤及参麦注射液等^[30]。研究表明,血必净注射液可显著改善凝血因子水平,降低炎症因子和 D-二聚体水平,进而改善预后。任超等^[31]通过盲肠结扎法建立的脓毒症大鼠模型研究表明,血必净可降低组织因子和可溶性血栓调节蛋白水平,改善凝血指标。此外,犀角地黄汤和清瘟败毒饮亦被证实可下调炎症因子水平,改善凝血功能,降低序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA),缓解临床症状^[32-33]。

当前研究支持中药及中药复方在一定程度上可调节机体凝血功能,稳定内环境。然而,中医药是否可直接干预 NET 的形成及 FXII 的激活,尚缺乏系统性的机制研究,仍需进一步探索。

5 小结与展望

近年来,脓毒症并发 DIC 的发生率显著上升,且病死率

持续居高不下。组织因子的过度释放、炎症因子所致的系统性炎症反应,以及血管内皮损伤等,均可导致凝血功能障碍,是病情加重的重要因素。当前西医治疗主要以肝素等抗凝药物为主,虽可缓解症状,但其疗效有限,且存在较高的出血风险。

FⅫ与 NET 介导的凝血途径,在血栓形成过程中有“促栓而不致出血”的特点,在脓毒症合并 DIC 的发病机制中发挥着关键作用。这一新型机制为安全抗血栓治疗提供了潜在靶点。与此同时,中医药在改善疾病预后、减少并发症及缩短病程方面也展现出独特优势。近年来部分研究表明,中医药在参与 FⅫ和 FXI 相关凝血过程方面有一定调控作用^[34-35]。

然而,目前关于中医药是否可直接作用于 FⅫ的激活及其对 NET 介导凝血反应的影响,仍缺乏系统研究和明确机制阐释。未来应加强基础研究,深入探讨中医药干预脓毒症并发 DIC 的具体作用机制,特别是在 NET 与 FⅫ相互作用网络中的靶向调控作用,从而为临床上实现更为精准、个体化的干预策略提供理论支持和实践依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315 (8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [2] Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines [J]. J Intensive Care, 2014, 2 (1): 15. DOI: 10.1186/2052-0492-2-15.
- [3] Adalborg K, Larsen JB, Hvas AM. Disseminated intravascular coagulation: epidemiology, biomarkers, and management [J]. Br J Haematol, 2021, 192 (5): 803-818. DOI: 10.1111/bjh.17172.
- [4] Gando S, Levi M, Toh CH. Disseminated intravascular coagulation [J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2: 16037. DOI: 10.1038/nrdp.2016.37.
- [5] Iba T, Umehura Y, Watanabe E, et al. Diagnosis of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation and coagulopathy [J]. Acute Med Surg, 2019, 6 (3): 223-232. DOI: 10.1002/ams2.411.
- [6] 刘一娜, 马晓春. 脓毒症与凝血功能紊乱 [J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38 (11): 993-997. DOI: 10.19538/j.nk2018110120.
- [7] de Bont CM, Boelens WC, Pruijn GJM. NETosis, complement, and coagulation: a triangular relationship [J]. Cell Mol Immunol, 2019, 16 (1): 19-27. DOI: 10.1038/s41423-018-0024-0.
- [8] Mandel J, Casari M, Stepanyan M, et al. Beyond hemostasis: platelet innate immune interactions and thromboinflammation [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23 (7): 3868. DOI: 10.3390/ijms23073868.
- [9] Thakur M, Junho CVC, Bernhard SM, et al. NETs-induced thrombosis impacts on cardiovascular and chronic kidney disease [J]. Circ Res, 2023, 132 (8): 933-949. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.123.321750.
- [10] Tan CY, Aziz M, Wang P. The vitals of NETs [J]. J Leukoc Biol, 2021, 110 (4): 797-808. DOI: 10.1002/JLB.3RU0620-375R.
- [11] Vorobjeva NV, Chernyak BV. NETosis: molecular mechanisms, role in physiology and pathology [J]. Biochemistry (Mosc), 2020, 85 (10): 1178-1190. DOI: 10.1134/S0006297920100065.
- [12] Zhang H, Wang YHZ, Qu MD, et al. Neutrophil, neutrophil extracellular traps and endothelial cell dysfunction in sepsis [J]. Clin Transl Med, 2023, 13 (1): e1170. DOI: 10.1002/ctm2.1170.
- [13] Fang Q, Stehr AM, Naschberger E, et al. No NETs no time: crosstalk between neutrophil extracellular traps and the tumor immune microenvironment [J]. Front Immunol, 2022, 13: 1075260. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1075260.
- [14] Didiasova M, Wujak L, Schaefer L, et al. Factor XII in coagulation, inflammation and beyond [J]. Cell Signal, 2018, 51: 257-265. DOI: 10.1016/j.cellsig.2018.08.006.
- [15] Pathak M, Wong SS, Drevényi I, et al. Structure of plasma and tissue kallikreins [J]. Thromb Haemost, 2013, 110 (3): 423-433. DOI: 10.1160/TH12-11-0840.
- [16] Ivanov I, Mafafonov A, Sun MF, et al. Proteolytic properties of single-chain factor XII: a mechanism for triggering contact activation [J]. Blood, 2017, 129 (11): 1527-1537. DOI: 10.1182/blood-2016-10-744110.
- [17] Geddings JE, Mackman N. New players in haemostasis and thrombosis [J]. Thromb Haemost, 2014, 111 (4): 570-574. DOI: 10.1160/TH13-10-0812.
- [18] Renné T, Pozgajová M, Grüner S, et al. Defective thrombus formation in mice lacking coagulation factor XII [J]. J Exp Med, 2005, 202 (2): 271-281. DOI: 10.1084/jem.20050664.
- [19] Müller MCA, Dujardin RWG, Thachil J, et al. The relation between fibrinogen level, neutrophil activity and nucleosomes in the onset of disseminated intravascular coagulation in the critically ill [J]. J Intern Med, 2021, 290 (4): 922-927. DOI: 10.1111/joim.13346.
- [20] Iba T, Connors JM, Nagaoka I, et al. Recent advances in the research and management of sepsis-associated DIC [J]. Int J Hematol, 2021, 113 (1): 24-33. DOI: 10.1007/s12185-020-03053-y.
- [21] Iba T, Kidokoro A, Fukunaga M, et al. Activated protein C improves the visceral microcirculation by attenuating the leukocyte-endothelial interaction in a rat lipopolysaccharide model [J]. Crit Care Med, 2005, 33 (2): 368-372. DOI: 10.1097/01.ccm.0000153415.04995.88.
- [22] Esmon CT. The regulation of natural anticoagulant pathways [J]. Science, 1987, 235 (4794): 1348-1352. DOI: 10.1126/science.3029867.
- [23] von Brühl ML, Stark K, Steinhart A, et al. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice *in vivo* [J]. J Exp Med, 2012, 209 (4): 819-835. DOI: 10.1084/jem.20112322.
- [24] Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria [J]. Science, 2004, 303 (5663): 1532-1535. DOI: 10.1126/science.1092385.
- [25] 吴宇煊, 张舒婷, 张宇, 等. 吴凡伟基于“六经辨证为纲, 顾护胃气为本”运用“截断法”治疗脓毒症经验 [J]. 中医药导报, 2021, 27 (11): 187-190. DOI: 10.13862/j.cnki.cn43-1446/r.2021.11.047.
- [26] 高麦仓, 尤金枝, 郑刚, 等. 从“瘀”探析脓毒症的病变机理 [J]. 现代中医药, 2017, 37 (1): 60-62. DOI: 10.13424/j.cnki.mtem.2017.01.024.
- [27] 中国中西医结合学会急救医学专业委员会, 《中国中西医结合急救杂志》编辑委员会. 脓毒性休克中西医结合诊治专家共识 [J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31 (11): 1317-1323. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.11.002.
- [28] 王晨燕, 孙鑫, 陈伟. 脓毒症相关凝血功能障碍的中医药研究进展 [J]. 中国中医急症, 2023, 32 (11): 2065-2068. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2023.11.047.
- [29] 单嘉湘, 李淑芳. 中医治疗脓毒症凝血功能障碍的研究进展 [J]. 中国中医急症, 2023, 32 (4): 749-752. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2023.04.049.
- [30] 王珊珊, 徐昊, 梁祺, 等. 僵蚕提取液激活凝血因子Ⅻ介导缺血再灌注大鼠血管新生研究 [J]. 中草药, 2022, 53 (23): 7421-7429. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.23.012.
- [31] 任超, 姚人骐, 王丽雪, 等. 血必净注射液及其组分羟基红花黄色素 A 对脓毒症大鼠凝血功能和生存率影响的比较研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33 (10): 1198-1202. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210225-00291.
- [32] 梁志奇, 吴晖, 叶妍婕, 等. 犀角地黄汤对脓毒症凝血功能障碍患者凝血指标和临床疗效的影响 [J]. 当代医学, 2021, 27 (25): 136-137. DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2021.25.057.
- [33] 陈锦笛. 清瘟败毒饮对脓毒症凝血指标影响的研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2020.
- [34] Yin QN, Zhang XQ, Liao SQ, et al. Potential anticoagulant of traditional chinese medicine and novel targets for anticoagulant drugs [J]. Phytomedicine, 2023, 116: 154880. DOI: 10.1016/j.phymed.2023.154880.
- [35] Van Edom CJ, Gorog DA, Vandenbriele C. Anticoagulation in the ICU: a future for contact pathway inhibition? [J]. Intensive Care Med, 2023, 49 (11): 1388-1391. DOI: 10.1007/s00134-023-07172-y.

(收稿日期: 2025-01-15)

(责任编辑: 邸美仙)