

刘正泉,赵自刚. 防治内毒素休克凝血功能紊乱的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(11): 146-150.  
Liu ZQ, Zhao ZG. Advances in prevention and treatment drug therapy for coagulation disorders during endotoxin shock [J]. Chin J Comp Med, 2020, 30(11): 146-150.  
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2020.11.024

## 防治内毒素休克凝血功能紊乱的研究进展

刘正泉,赵自刚\*

(河北北方学院 微循环研究所,河北 张家口 075000)

**【摘要】** 凝血功能紊乱是内毒素休克发生微循环障碍、发展至脓毒症的一个关键环节,与患者的器官损伤、死亡率密切相关。针对“降低血液高凝、补充凝血因子、抑制纤溶系统亢进”三个层面,探索有利于恢复机体凝血稳态的相应防治措施,从而改善内毒素休克或脓毒症的预后、降低病死率。

**【关键词】** 内毒素休克;凝血功能紊乱

**【中图分类号】** R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2020) 11-0146-05

### Advances in prevention and treatment drug therapy for coagulation disorders during endotoxin shock

LIU Zhengquan, ZHAO Zigang\*

(Institute of Microcirculation, Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China)

**【Abstract】** Coagulation disorders are a key link in the process of endotoxic shock-induced microcirculation dysfunction and sepsis, which is closely related to organ injury and mortality of patients. Based on the three aspects of “reducing blood hypercoagulability, supplementing coagulation factors, and inhibiting fibrinolytic hyperactivity”, this paper reviews the beneficial effects of preventive and therapeutic measures to restore coagulation homeostasis and improve the prognosis and reduce the mortality of endotoxin shock or sepsis.

**【Keywords】** endotoxic shock; coagulation disorders

内毒素休克这一临床常见的急危重症,由多种严重感染因素引起,以凝血功能紊乱、微循环障碍为特征,以细胞损害与器官结构损伤、功能障碍或衰竭为严重后果,进一步发展为脓毒症,病死率高达70%,是目前危重病医学领域的研究重点<sup>[1]</sup>。其中,致病因素引起的凝血功能紊乱是内毒素休克发生微循环障碍、发展至脓毒症的一个关键环节,是临床防治内毒素休克的一个关键切入点<sup>[2]</sup>。在内毒素休克凝血功能紊乱的发病过程中,既有致病因素引起血液高凝、凝血物质消耗带来的血液低凝,

又存在纤溶系统亢进引起的凝血与纤溶失衡,为此,众多学者从降低血液高凝、补充凝血因子、抑制纤溶系统亢进等多个角度防治内毒素休克引起的凝血功能紊乱,以期改善内毒素休克的预后,降低病死率。

#### 1 降低血液高凝防治内毒素休克引起的凝血功能紊乱

一般来说,致病因素,特别是G<sup>-</sup>菌细胞壁的主要成分脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)以不同方式

**【基金项目】**河北省中医药管理局科研计划(2017213)。

**【作者简介】**刘正泉(1966—),男,硕士,高级实验师,主要从事微循环与休克研究。E-mail:lzq05000@126.com

**【通信作者】**赵自刚(1974—),男,博士,教授,硕士生导师,主要从事微循环与休克研究。E-mail:zzghyl@126.com

进入循环系统后,可直接引起血管内皮细胞(vascular endothelial cell,VEC)损伤,释放组织因子(tissue factor,TF),启动外源性凝血系统;暴露胶原,活化XII因子,启动内源性凝血系统;LPS刺激白细胞高表达TF,启动外源性凝血系统;LPS刺激可活化血小板,增强其黏附、聚集功能,释放血小板磷脂,形成凝血酶原激活物;破坏红细胞膜,释放大膜磷脂,形成凝血酶;红细胞破坏释放的大量二磷酸腺苷,也促进了血小板聚集,引起血液高凝。更为重要的是,VEC损伤增加了白细胞选择素(L-selectin)、内皮细胞选择素(E-selectin)、血小板选择素(P-selectin)等黏附分子的表达,促进了白细胞与VEC黏附、血小板黏附,发生血液高凝。这些因素互相作用,形成血液高凝的瀑布效应,形成大量微血栓,引起凝血因子与血小板消耗,成为进一步发生消耗性低凝的基础。在一项由志愿者参与、由LPS注射引起内毒素血症的研究中<sup>[3]</sup>,发现LPS引起了志愿者白细胞数目增多、C反应蛋白增高、血小板消耗。为此,以防止VEC损伤、减少白细胞与血小板活化、降低红细胞损伤、降低黏附分子表达为目的的一系列措施成为防治内毒素休克血液高凝的主要手段。

研究发现<sup>[4]</sup>,中药复方香芹汤(Xiang-Qi-Tang,XQT)及其有效成分香附酮 $\alpha$ (Alpha-Cyperone,CYP)、黄芪甲苷IV、穿心莲内酯均能够显著抑制LPS刺激引起大鼠心肌微血管内皮细胞的炎症反应,降低肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor alpha,TNF- $\alpha$ )、细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1,ICAM-1)、纤溶酶原激活物抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor-1,PAI-1)的生成,XQT与CYP抑制了TF的分泌,且XQT及其有效成分显著抑制了心肌微血管内皮细胞丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases,MAPKs)的主要信号分子p38MAPK、细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase,ERK)、c-jun氨基末端激酶(c-jun NH2-terminal kinase,JNK)以及核因子 $\kappa$ B(nuclear factor  $\kappa$ B,NF- $\kappa$ B)p65的磷酸化蛋白水平有关。这一研究结果表明,XQT及其有效成分改善凝血功能的作用是通过抑制心肌微血管内皮细胞的MAPKs与NF- $\kappa$ B信号通路实现的,也提示减少内皮细胞损伤是降低LPS引起血液高凝状态的有效途径之一。

Kim等<sup>[5]</sup>在一个体外猪肺灌注模型上,发现抑制血管假性血友病因子(von Willebrand factor,vWF)与血小板糖蛋白Ib结合从而抑制血小板黏附

的金精三羧酸(aurintricarboxylic acid,ATA),能剂量依赖性地抑制了人血清诱导的E-selectin表达以及人单核细胞与猪肺血管内皮细胞的黏附,抑制了凝血酶诱导的vWF分泌、补体活化、TF表达与血小板活化,改善了肺功能与白细胞在肺组织的聚集,与重组水蛭素联合应用更有利于改善凝血功能。进一步的研究<sup>[6]</sup>显示,ATA能显著抑制LPS诱导的人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells,HUVECs)ICAM-1和E-selectin蛋白与mRNA的高表达,从而抑制了白细胞与HUVECs的黏附,同时发现这种作用与抑制HUVECs的NF- $\kappa$ B转位与I $\kappa$ B降解有关。这些研究表明,抑制白细胞与内皮细胞黏附对于改善凝血功能具有一定的积极作用。

临床研究显示,急诊感染患者发生脓毒症的患者出现了血小板显著降低,血小板的降低程度且与患者病情的严重程度和预后相关<sup>[7]</sup>;血必净注射液辅助治疗在改善严重脓症患者凝血功能及预后的同时,提高了血小板数量以及纤维蛋白原含量,降低了弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation,DIC)的发生率<sup>[8]</sup>;乌司他丁、血必净联合治疗亦显著提高了烧伤后脓症患者血小板的数量,降低炎症因子水平,从而改善凝血功能<sup>[9]</sup>,也减轻了LPS处理后绵羊肺、肝、肾等脏器的损伤程度,降低了死亡率<sup>[10]</sup>;在常规治疗基础上,辅助小剂量肝素钠与低分子肝素钙治疗,在降低炎症因子水平、改善凝血功能的同时,均显著提高了脓症患者血小板数量<sup>[11]</sup>。动物实验发现,盲肠结扎穿孔(cecal ligation-perforation,CLP)在引起动物器官损伤与失控炎症反应<sup>[12]</sup>的同时,也引起凝血功能障碍,表现为凝血时间延长、凝血因子活性抑制、血小板数量减少、D-二聚体增多<sup>[13]</sup>;血必净注射液在有效改善盲肠结扎穿孔(cecal ligation-perforation,CLP)动物的凝血功能、提高纤维蛋白原含量的基础上,降低LPS静脉注射引起的炎症反应<sup>[14]</sup>;白藜芦醇治疗可显著改善内毒素休克后的微循环灌注状态,同时可显著提高LPS腹腔攻击大鼠的血小板数量<sup>[15]</sup>。研究显示,LPS体外刺激血小板,可剂量依赖性地引起血小板凋亡<sup>[16]</sup>,这可能是内毒素休克后血小板功能降低的又一个因素。这些研究结果说明,抑制血小板消耗、提高血小板数量对改善脓毒症凝血功能可发挥积极的有益作用。

此外,包括血栓调节蛋白、抗凝血酶III(antithrombin III,AT-III)、蛋白C等在内的机体抗凝系统,对于维持凝血稳态也发挥着积极作用。临

床研究显示<sup>[17]</sup>,加味四妙勇安汤辅助治疗显著提高了脓毒症患者血清 AT-III 水平,从而改善了凝血功能。Iba 等<sup>[18]</sup>在静脉注射 LPS 建立内毒素血症大鼠模型上,活体肠系膜微循环观察发现 AT(125 IU/kg)、重组血栓调节蛋白联合注射显著降低了白细胞与内皮的黏附和血栓形成、改善了小静脉的微血流,单独或联合治疗显著抑制了凝血系统的活化,反映器官损伤的血清标志物未发生明显变化,也降低了血中晚期炎症介质高迁移率族蛋白 1 (high-mobility group box 1, HMGB1) 的水平。一项全国性的临床研究表明,分别或联合应用重组血栓调节蛋白或 AT-III,均显著改善了脓毒症患者的凝血功能,降低了 DIC 的发生率以及住院死亡率<sup>[19]</sup>。研究发现<sup>[20]</sup>,来自细菌的外膜小泡 (outer membrane vesicles, OMVs) 启动了感染因素引起脓毒症的炎症反应,同样 OMVs 与 HUVECs 共同孵育后,在明显提高 TF、P-selectin、E-selectin 表达的同时,也显著提高了血栓调节蛋白表达;同时 OMVs 处理 HUVECs 后的上清液作用于全血标本,也显著提高了单核细胞与血小板的聚集,可见 OMVs 促进了内毒素休克或脓毒症后血液高黏状态的形成。研究也发现<sup>[21]</sup>,LPS 持续静脉注射 6 h 引起了家兔凝血功能障碍,丹酚酸 B 静脉注射提高了纤维蛋白原、血小板、蛋白 C 以及 AT-III 水平,从而改善了家兔的凝血功能;丹参酮 IIA 也发挥了与丹酚酸 B 相同的作用,降低了家兔的死亡率(从 80%降低至 26.7%)<sup>[22]</sup>。蛋白 C 活性也成为监测脓毒症患者器官与凝血状态的一个重要标志物<sup>[23]</sup>。这些研究均表明,提高机体抗凝系统的功能,有利于对抗 LPS 攻击或脓毒症引起的血液高凝状态。

针对细胞黏附分子介导的白细胞黏附或血小板黏附在内毒素休克或脓毒症凝血功能紊乱发展中的作用,研究发现 L-selectin 抗体可抑制 LPS 攻击后白细胞黏附,E-selectin 的单克隆抗体也可降低 LPS 攻击小鼠白细胞滚动及其与内皮细胞的黏附,从而降低 LPS 引起的炎症反应<sup>[24]</sup>。但是,目前还没有这些黏附分子抗体使用后,通过抑制炎症反应改善凝血功能的直接报道,还需要进一步关注。

此外,激肽释放酶(kallikrein, KLK)-激肽系统参与了凝血的调节,KLK 通过激活 X II 因子,引起凝血。Kolté 等<sup>[25]</sup>在 LPS 攻击大鼠前,应用 KLK 抑制剂 PF-04886847 进行前处理,阻断了 LPS 引起的循环血中的粒细胞数量增多以及血浆 6-keto PGF<sub>1α</sub> 水平增高,降低了球囊损伤家兔的血栓形成、延长了 APTT 与 TT,但对 LPS 引起的血小板数量减少、

血浆纤维蛋白原降低、D-二聚体水平增高以及肝、肾损伤没有明显的作用。结果表明,PF-04886847 具有一定的抗血栓形成的作用,也说明抑制 KLK 可调节 LPS 后的凝血稳态。

上述研究表明,针对引起血液高凝的诸多因素进行治疗,对于内毒素休克或脓毒症后的血液凝固稳态发挥着积极有效的作用。但这些动物实验研究多集中于某一因素的观察,缺少整体治疗效果的评价;一些临床试验研究也多集中在小样本的现象描述,还缺乏大样本的综合性观察。因此,对内毒素休克后血液高凝的防治研究,还需要基础与临床联合研究的深入。

## 2 补充凝血因子防治内毒素休克引起的凝血功能紊乱

由于内毒素休克导致的血液高凝引起了凝血因子消耗,因此及时有效地补充凝血因子成为防治内毒素休克凝血功能紊乱的重要举措。新鲜冷冻血浆(fresh frozen plasma, FFP)富含大量的凝血因子,对于多种原因导致的凝血功能障碍治疗效果很好。Letourneau 等<sup>[26]</sup>的一项体外研究显示,解冻后储存在 1℃~6℃冰箱 0 d 或 5 d 中的 FFP,均显著提高了 LPS 处理的人肺内皮细胞的 ICAM、VCAM、P-selectin、E-selectin 的表达,提示输入 FFP 可能提高了白细胞与内皮细胞的黏附。Shamsudin 等<sup>[27]</sup>检测了 FFP 中凝血因子含量随着储存时间延长的变化情况,发现活化的 VII 因子(activated factor VII, FVIIa)自解冻后即刻以及储存在 4℃冰箱 6 h、3 d、5 d 等四个时间点的活性依次保持原有的 73.43%、73.73%、71%、69.8%,FVIII 活性依次为 177.63%、144.37%、80.8%、70.97%,纤维蛋白原含量依次为 3.24 g/L、3.24 g/L、3.21 g/L、3.20 g/L,说明 FFP 储存后凝血物质的有效性。但 FFP 对内毒素休克后凝血功能紊乱中的作用还需进一步观察。

研究发现,活化的 VII 因子(activated factor VII, FVIIa)能降低 LPS 诱导肺、肾组织的血管渗漏,该作用在内皮细胞蛋白 C 受体(endothelial cell protein C receptor, EPCR)缺陷鼠上没有表现出来,应用 EPCR 单克隆抗体则完全抑制了 FVIIa 对血管屏障的保护作用,结果表明 FVIIa 保护血管屏障的作用是通过 EPCR 实现的<sup>[28]</sup>。同样,FXa 通过形成凝血酶参与了凝血的瀑布效应,在 LPS 刺激的 HUVECs 模型以及 CLP 导致的脓毒症模型上,FXa 后处理降低了 HUVECs 产生 HMGB1、TNF $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  的能力,降低了脓毒症小鼠 HMGB1 释放及其介导的血管高通透性

与白细胞迁移,下调了 IL-6 产生,降低死亡率<sup>[29]</sup>。Ku 等<sup>[30]</sup>的研究也表现,FXa 前处理通过其受体——有效的细胞蛋白酶受体抑制了 LPS 引起的分泌型磷脂酶 A2 IIA 高表达与活性,该作用是通过抑制 LPS 诱导的胞浆磷脂酶 A2 及 ERK1/2 活化实现的。但这些研究均没有观察活化的凝血因子在消耗性凝血功能障碍中的作用,因此,今后应进一步研究。

### 3 抑制纤溶系统亢进防治内毒素休克引起的凝血功能紊乱

一般认为,致病因素作用于机体引起大量微血栓形成后,激活纤溶系统,有利于降解聚集的纤维蛋白,防止微血管阻塞。但是,过度的纤溶系统激活,形成的大量纤维蛋白降解产物会进一步加重微血管损害,引起微循环障碍与出血,导致病情恶化。为此,抑制纤溶系统亢进对于防治内毒素休克引起的凝血功能紊乱具有积极的作用。

静脉注射纤溶酶抑制剂凝血酸 (tranexamic acid, TA) 可有效抑制静脉快速注射 LPS 提高大鼠血浆 D-二聚体、纤溶酶  $\alpha$ 2-抗纤溶酶复合物水平的作用,但并没有影响 LPS 引起凝血活化、粒细胞增多、中性粒细胞活化或脱颗粒、内皮细胞活化、炎症因子释放。红花黄色素降低了 CLP 大鼠血清炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  的同时,降低了血清 TF 水平、提高了组织因子途径抑制物水平,从而改善了大鼠的凝血功能<sup>[31]</sup>。植物成分 Ankaferd 不会影响凝血因子的含量,但能够双向调节 LPS 诱导 EPCR 与 PAI-1 表达,表现在早期 (LPS 作用 1 h) 抑制 EPCR 与 PAI-1 表达,晚期 (LPS 作用 6 h 后) 上调 EPCR 与 PAI-1 表达,从而发挥良好的抗出血作用<sup>[32]</sup>。针对 LPS 诱导家兔 DIC 模型的研究<sup>[33]</sup>发现,来自蝮蛇的纤维蛋白原溶解酶 (fibrinogenase, 又称为 FIIa) 降低了 LPS 引起肝、肾损伤,提高了纤维蛋白原浓度、蛋白 C 活性、血小板数量、AT-III 和组织纤溶酶原激活物 (tissue type plasminogen activator, t-PA) 含量,降低了 PAI-1 水平,延长了凝血时间,从而提高了存活率。体外实验<sup>[33]</sup>发现, FIIa 上调了 HUVECs 的 t-PA 和尿激酶型纤溶酶原激活剂的表达、下调了 PAI-1 表达,直接活化蛋白 C。这些研究结果表明,TA、红花黄色素、Ankaferd、FIIa 从调节纤溶系统活性的角度干预了 LPS 诱导的凝血功能异常。

可见,以纠正纤溶系统活性为切入点,探寻相关治疗策略,对于改善内毒素休克或脓毒症后凝血稳态具有积极的作用。

## 4 小结

总之,凝血功能紊乱贯穿了多种致病因素导致内毒素休克或脓毒症的整个发病过程,与患者的器官损伤、死亡率密切相关<sup>[34]</sup>,从早期对抗血液高凝以减少微血栓形成与凝血物质消耗、微血栓发生后补充凝血物质以纠正低凝、晚期抑制纤溶系统亢进以避免纤溶产物对微血管的损害等多角度、全方位纠正凝血功能紊乱,对于改善内毒素休克预后具有积极意义。新冠肺炎疫情发生以来,针对发展为脓毒症的重症患者的临床研究显示,以抗凝为治疗靶向恢复患者凝血功能的治疗措施可有效改善患者的预后<sup>[35]</sup>,进一步提示改善患者机体凝血稳态的重要性。从目前的研究结果来看,中药复方如血必净注射液,可能多靶点地调节内毒素休克或脓毒症后的凝血稳态,以中药治疗为临床策略防治内毒素休克,可能是今后的一个方向。但是,内毒素休克或脓毒症后凝血功能紊乱的发病机制复杂,病情变化多端。这也提示我们,在重视凝血功能的同时,要密切关注其变化规律,选择有针对性的药物与治疗时机。一些具有调节机体凝血功能但尚未应用于内毒素休克或脓毒症治疗的药物,也是今后关注的热点。同时,也要探索新的治疗措施与方法,以期对内毒素休克的防治提供新思路。

### 参考文献:

- [1] Legrand M, De Backer D, Dépret F, et al. Recruiting the microcirculation in septic shock [J]. *Ann Intensive Care*, 2019, 9(1): 102.
- [2] Ito T, Thachil J, Asakura H, et al. Thrombomodulin in disseminated intravascular coagulation and other critical conditions—a multi-faceted anticoagulant protein with therapeutic potential [J]. *Crit Care*, 2019, 23(1): 280.
- [3] Ostrowski SR, Berg RM, Windeløv NA, et al. Coagulopathy, catecholamines, and biomarkers of endothelial damage in experimental human endotoxemia and in patients with severe sepsis: a prospective study [J]. *J Crit Care*, 2013, 28(5): 586–596.
- [4] He CL, Yi PF, Fan QJ, et al. Xiang-Qi-Tang and its active components exhibit anti-inflammatory and anticoagulant properties by inhibiting MAPK and NF- $\kappa$ B signaling pathways in LPS-treated rat cardiac microvascular endothelial cells [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2013, 35(2): 215–224.
- [5] Kim HK, Kim JE, Wi HC, et al. Aurintricarboxylic acid inhibits endothelial activation, complement activation, and von Willebrand factor secretion *in vitro* and attenuates hyperacute rejection in an ex vivo model of pig-to-human pulmonary xenotransplantation [J]. *Xenotransplantation*, 2008, 15(4):

- 246–256.
- [ 6 ] Kim JE, Lee S, Han KS, et al. Aurintricarboxylic acid inhibits the nuclear factor- $\kappa$ B-dependent expression of intercellular cell adhesion molecule-1 and endothelial cell selectin on activated human endothelial cells [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2011, 22(2): 132–139.
- [ 7 ] 孟醒. 急诊感染患者凝血障碍和患者脓毒症的关系及其参考价值 [J]. *中外医疗*, 2016, 35(4): 48–50.
- [ 8 ] 张荣, 张高峰, 陈洁. 血必净注射液对严重脓毒症患者凝血功能及预后的影响 [J]. *成都医学院学报*, 2016, 11(1): 48–51.
- [ 9 ] 唐虹. 乌司他丁、血必净联合治疗对烧伤后脓毒症凝血功能及全身炎症反应影响的临床研究 [J]. *中国医科大学学报*, 2015, 44(12): 1132–1136.
- [ 10 ] 牛廷献, 万东君, 王春雨, 等. 乌司他丁联合血必净对内毒素致绵羊多脏器功能障碍综合征的防治研究 [J]. *中国比较医学杂志*, 2012, 22(3): 23–27, 31.
- [ 11 ] 吴志雄, 冯坤好, 谭家余, 等. 小剂量肝素钠与低分子肝素钙对脓毒症治疗作用的对比研究 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2016, 15(4): 359–361.
- [ 12 ] 荆喜中, 贾欢欢, 罗挺, 等. 小鼠脓毒症模型的建立和评价 [J]. *中国实验动物学报*, 2016, 24(2): 158–163.
- [ 13 ] 李锦灵, 黄树武, 李舸, 等. 大鼠脓毒症模型的凝血功能研究 [J]. *中国实验动物学报*, 2018, 26(2): 224–229.
- [ 14 ] 陆璐, 冯小明, 王红义, 等. 血必净对大鼠多脏器功能障碍综合征炎症因子的影响 [J]. *中国比较医学杂志*, 2013, 23(3): 26–30.
- [ 15 ] Wang Y, Cui H, Niu F, et al. Effect of resveratrol on blood rheological properties in LPS-challenged rats [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 1202.
- [ 16 ] 吉祥, 姚芳超, 王兵, 等. 大肠杆菌脂多糖体外诱导小鼠血小板凋亡的研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27(8): 677–681.
- [ 17 ] 李淑芳, 闫国良, 陈织耕. 加味四妙勇安汤对脓毒症患者凝血功能紊乱的影响 [J]. *上海中医药大学学报*, 2016, 30(1): 23–26.
- [ 18 ] Iba T, Miki T, Hashiguchi N, et al. Combination of antithrombin and recombinant thrombomodulin attenuates leukocyte-endothelial interaction and suppresses the increase of intrinsic damage-associated molecular patterns in endotoxemic rats [J]. *J Surg Res*, 2014, 187(2): 581–586.
- [ 19 ] Tanaka K, Takeba J, Matsumoto H, et al. Anticoagulation therapy using rh-thrombomodulin and/or antithrombin III agent is associated with reduction in in-hospital mortality in septic disseminated intravascular coagulation: A nationwide registry study [J]. *Shock*, 2019, 51(6): 713–717.
- [ 20 ] Soult MC, Dobryднеva Y, Wahab KH, et al. Outer membrane vesicles alter inflammation and coagulation mediators [J]. *J Surg Res*, 2014, 192(1): 134–142.
- [ 21 ] Wu Z, Li JN, Bai ZQ, et al. Antagonism by salvianolic acid B of lipopolysaccharide-induced disseminated intravascular coagulation in rabbits [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2014, 41(7): 502–508.
- [ 22 ] Wu LC, Lin X, Sun H. Tanshinone IIA protects rabbits against LPS-induced disseminated intravascular coagulation (DIC) [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2012, 33(10): 1254–1259.
- [ 23 ] Katayama S, Koyama K, Shima J, et al. Thrombomodulin, plasminogen activator inhibitor-1 and protein C Levels, and organ dysfunction in sepsis [J]. *Crit Care Explor*, 2019, 1(5): e0013.
- [ 24 ] Leone M, Boutière-Albanèse B, Valette S, et al. Cell adhesion molecules as a marker reflecting the reduction of endothelial activation induced by glucocorticoids [J]. *Shock*, 2004, 21(4): 311–314.
- [ 25 ] Kolte D, Bryant JW, Gibson GW, et al. PF-04886847 (an inhibitor of plasma kallikrein) attenuates inflammatory mediators and activation of blood coagulation in rat model of lipopolysaccharide (LPS)-induced sepsis [J]. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*, 2012, 10(2): 154–166.
- [ 26 ] Letourneau PA, Pati S, Gerber MH, et al. Fresh frozen plasma increases adhesion molecule expression on human pulmonary endothelial cells [J]. *J Surg Res*, 2010, 163(2): 317–322.
- [ 27 ] Shamsudin S, Yousuf R, Tang YL, et al. Evaluation of coagulation factor activity and sterility of thawed fresh frozen plasma during storage up to 5 days at 4°C [J]. *Malays J Pathol*, 2020, 42(1): 59–64.
- [ 28 ] Sundaram J, Keshava S, Gopalakrishnan R, et al. Factor VIIa binding to endothelial cell protein C receptor protects vascular barrier integrity *in vivo* [J]. *J Thromb Haemost*, 2014, 12(5): 690–700.
- [ 29 ] Lee W, Ku SK, Bae JS. Factor Xa inhibits HMGB1-induced septic responses in human umbilical vein endothelial cells and in mice [J]. *Thromb Haemost*, 2014, 112(4): 757–769.
- [ 30 ] Ku SK, Bae JS. Inhibitory Effect of FXa on Secretory Group IIA Phospholipase A2 [J]. *Inflammation*, 2015, 38(3): 987–994.
- [ 31 ] 李秋宇, 金醒昉. 红花黄色素 A 对脓毒症大鼠血清 TNF- $\alpha$ 、TF 及 TFPI 的调控和凝血机能的影响 [J]. *包头医学院学报*, 2016, 32(2): 3–4.
- [ 32 ] Karabıyık A, Yılmaz E, Güleç S, et al. The dual diverse dynamic reversible effects of ankaferd blood stopper on EPCR and PAI-1 inside vascular endothelial cells with and without LPS challenge [J]. *Turk J Haematol*, 2012, 29(4): 361–366.
- [ 33 ] Qi JZ, Lin X, Chen JS, et al. A novel fibrinogenase from *Agkistrodon acutus* venom protects against DIC via direct degradation of thrombosis and activation of protein C [J]. *Biochem Pharmacol*, 2012, 84(7): 1705.
- [ 34 ] Gando S, Shiraishi A, Yamakawa K, et al. Role of disseminated intravascular coagulation in severe sepsis [J]. *Thromb Res*, 2019, 178: 182–188.
- [ 35 ] Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy [J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18(5): 1094–1099.

[ 收稿日期 ] 2020-04-23