

血必净注射液对脓毒症患者肾脏保护作用的临床研究

王醒 吕海 陈明祺 鲁俊 程璐 周海琪 张海东 杨挺伟

【摘要】 目的 探讨血必净注射液对脓毒症患者的肾脏保护作用及其可能机制。**方法** 采用前瞻性随机对照临床研究(RCT)方法,选取2013年6月至12月江苏省中医院重症医学科收治的严重脓毒症和脓毒性休克患者为研究对象,按简单随机法将患者分为对照组(31例)和血必净组(31例)。对照组给予脓毒症基础治疗;血必净组在对照组基础上加用血必净注射液100 mL静脉滴注,每日1次,疗程为7 d。观察两组患者治疗前和治疗后1、3、7 d急性生理学及慢性健康状况评分系统Ⅱ(APACHE Ⅱ)评分;检测两组治疗前及治疗后1 d和3 d血中胱抑素C(Cys C)、血肌酐(SCr)、白细胞介素(IL-6、IL-10)水平以及凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(Fib)、活化部分凝血活酶时间(APTT)等。**结果** 两组治疗前APACHE Ⅱ评分比较差异均无统计学意义;治疗后3 d、7 d均较治疗前明显降低,且治疗7 d时血必净组较对照组下降更为显著(分: 13.61 ± 7.62 比 16.34 ± 8.70 , $P < 0.05$)。两组治疗前Cys C、SCr、IL-6、IL-10、PT、APTT、Fib水平比较差异均无统计学意义;血必净组治疗后上述指标的改善程度均明显优于对照组,以治疗3 d时改善更为显著[Cys C (mg/L): 1.12 ± 0.11 比 1.35 ± 0.14 , SCr ($\mu\text{mol/L}$): 115.0 ± 31.0 比 135.0 ± 24.0 , IL-6 (ng/L): 54.27 ± 28.79 比 73.35 ± 31.01 , PT (s): 13.50 ± 0.11 比 15.71 ± 0.11 , APTT (s): 43.66 ± 0.31 比 48.03 ± 0.55 , Fib (g/L): 1.91 ± 0.51 比 1.51 ± 0.52 , $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$]。两组间各时间点IL-10水平比较差异均无统计学意义。**结论** 血必净注射液对脓毒症患者肾脏损伤具有一定的保护作用,其机制可能与血必净注射液可以调节并改善脓毒症时失控的炎症反应和凝血功能有关。

【关键词】 脓毒症; 急性肾损伤; 血必净注射液; 肾功能; 炎症反应; 凝血功能

A clinical research on renal protective effect of Xuebijing injection in patients with sepsis Wang Xing, Lyu Hai, Chen Mingqi, Lu Jun, Cheng Lu, Zhou Haiqi, Zhang Haidong, Yang Tingwei. Department of Critical Care Medicine, Jiangsu Province Traditional Chinese Medicine Hospital, Nanjing 210029, Jiangsu, China
Corresponding author: Wang Xing, Email: wangxing1964@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the protective effect of Xuebijing injection against renal injury in patients with sepsis, and to explore its possible mechanism. **Methods** A prospective randomized controlled trial (RCT) was conducted in which 62 severe patients with sepsis and septic shock admitted in Department of Critical Care Medicine of Jiangsu Province Traditional Chinese Medicine Hospital from June 2013 to December 2013 were randomly divided into control group and Xuebijing group, with 31 patients in each group. The patients in both groups received basic treatment for sepsis, and the patients in Xuebijing group were additionally given intravenous injection of Xuebijing 100 mL once a day for 7 days. In both groups, the changes in acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ (APACHE Ⅱ) score were observed before treatment and 1, 3, 7 days after treatment, and the changes in the levels of interleukins (IL-6, IL-10), prothrombin time (PT), fibrinogen (Fib), activated partial thromboplastin time (APTT), serum creatinine (SCr), and Cystatin C (Cys C) were determined before treatment and 1 day and 3 days after treatment. **Results** There was no statistically significant difference in APACHE Ⅱ score before treatment between two groups, however, the APACHE Ⅱ scores were significantly decreased in both groups 3 days and 7 days after treatment compared with those before treatment, and the degree of decrease in Xuebijing group was more obvious 7 days after treatment (13.61 ± 7.62 vs. 16.34 ± 8.70 , $P < 0.05$). Serum concentrations of Cys C, SCr, IL-6, IL-10, PT, APTT, and Fib showed no difference between two groups before treatment (all $P > 0.05$), while after treatment the degrees of improvement of above indexes in Xuebijing group were obviously superior to those in control group, especially 3 days after treatment [Cys C (mg/L): 1.12 ± 0.11 vs. 1.35 ± 0.14 , SCr ($\mu\text{mol/L}$): 115.0 ± 31.0 vs. 135.0 ± 24.0 , IL-6 (ng/L): 54.27 ± 28.79 vs. 73.35 ± 31.01 ,

DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2015.05.010

基金项目:江苏省中医药管理局科技计划项目(LZ11032)

作者单位:210029 江苏南京,江苏省中医院重症医学科

通讯作者:王醒, Email: wangxing1964@163.com

PT (s): 13.50 ± 0.11 vs. 15.71 ± 0.11 , APTT (s): 43.66 ± 0.31 vs. 48.03 ± 0.55 , Fib (g/L): 1.91 ± 0.51 vs. 1.51 ± 0.52 , $P < 0.05$ or $P < 0.01$]. **Conclusion** Xuebijing injection has certain renal protective effect in patients with sepsis, and its mechanism is possibly related to the regulation and improvement of uncontrolled inflammatory response and coagulation function in sepsis.

【Key words】 Sepsis; Acute kidney injury; Xuebijing injection; Renal function; Inflammatory reaction; Coagulation function

急性肾损伤 (AKI) 是脓毒症常见的并发症之一, 脓毒症合并 AKI 时病死率可高达 70%^[1-2]。血必净注射液采用“菌、毒、炎”并治的方法, 在脓毒症的治疗中已取得了显著的效果, 文献报道其能显著降低脓症患者病死率^[3-7]。本研究拟通过观察血必净注射液对脓症患者炎性因子、凝血功能等指标变化的影响, 探讨血必净注射液对脓毒症合并 AKI 时的保护作用及可能机制。

1 资料与方法

1.1 研究对象的选择: 采用前瞻性随机对照临床研究 (RCT) 方法, 选取 2013 年 6 月至 12 月江苏省中医院重症医学科收治的严重脓毒症和脓毒性休克患者为研究对象。本研究符合医学伦理学标准, 并经医院伦理委员会批准。

1.1.1 纳入标准: ① 年龄 35 ~ 75 岁; ② 脓毒症诊断符合 2012 年严重脓毒症与脓毒性休克治疗国际指南^[8]; ③ AKI 诊断采用 2005 年急性肾损伤协作网 (AKIN) 的定义; ④ 患者或家属签署知情同意书。

1.1.2 排除标准: ① 治疗前已有肾功能损害, 治疗前及治疗过程中使用肾脏替代治疗; ② 有严重心、肝、肾损害影响药物代谢, 或严重心、肾功能不全导致可能不能承受 250 mL 的容量负荷; ③ 既往有肾脏相关病史, 如肾移植手术史、终末期肾脏疾病、肾脏替代治疗前入住过重症加强治疗病房 (ICU), 以及已明确或可疑有肾小球肾炎、间质性肾炎、肾血管炎、肾脏肿瘤; ④ 肾后性因素引起的 AKI。

1.2 分组及治疗方法: 按简单随机法将患者分为两组。对照组根据 2012 年严重脓毒症与脓毒性休克治疗国际指南进行早期液体复苏、抗感染常规治疗, 必要时使用血管活性药物及机械通气。血必净组在对照组基础上静脉滴注 100 mL 血必净注射液 (天津红日药业股份有限公司, 国药准字 Z20040033, 每支 10 mL), 每日 1 次。两组均连续治疗 7 d。

1.3 观察指标及方法: ① 记录两组患者治疗前和治疗后 1、3、7 d 急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分。② 于治疗后 1 d、3 d 取外周静脉血 2 mL, 用枸橼酸钠真空抗凝管保存,

离心分离血清, 储存于 -80°C 冰箱, 检测凝血酶原时间 (PT)、纤维蛋白原 (Fib)、活化部分凝血活酶时间 (APTT)、血肌酐 (SCr) 及胱抑素 C (Cys C) 等水平。③ 于治疗前和治疗后 1 d、3 d 上午 8 时抽取血标本送检, 采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测白细胞介素 (IL-6、IL-10) 水平。

1.4 主要试剂及仪器: 人 IL-6、IL-10 ELISA 检测试剂盒购自上海晶美生物工程有限公司 (批号: 20120712)。台式高速离心机由德国 Eppendorf 公司提供; BA-88A 型半自动生化分析仪由深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司提供; 电热 37°C 恒温水浴箱由北京光明医疗仪器厂提供; -20°C 、 -80°C 低温冰箱由日本三洋公司提供; FA1004 型电子天平由上海精科天平厂提供。

1.5 统计学分析: 使用 SPSS 16.0 统计软件进行数据处理, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较用单因素方差分析, 两两比较采用 t 检验; 计数资料比较采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入病例基线资料 (表 1): 最终共纳入患者 62 例, 男性 31 例, 女性 31 例; 年龄 35 ~ 71 岁, 平均 (51.29 ± 17.56) 岁; 肺部感染 50 例, 重症胰腺炎 2 例, 化脓性胆管炎 5 例, 心搏骤停复苏后并发感染 5 例。两组性别、年龄、病程、病因组成等资料均衡, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 有可比性。

表 1 不同治疗方法两组严重脓毒症和脓毒性休克患者人口学资料及临床特征比较

组别	例数 (例)	性别 (例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程 (月, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性		
对照组	31	15	16	51.33 ± 16.98	0.93 ± 0.80
血必净组	31	16	15	51.21 ± 18.07	1.21 ± 0.87
χ^2/t 值		0.065		0.425	0.748
P 值		0.799		0.676	0.464

2.2 APACHE II 评分 (表 2): 两组治疗前 APACHE II 评分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 随治疗时间延长, 两组 APACHE II 评分逐渐下降, 治疗后 3 d、

7 d 时均较治疗前明显降低,且血必净组治疗 7 d 时较对照组降低更为显著(均 $P < 0.05$)。

表 2 不同治疗方法两组严重脓毒症和脓毒性休克患者治疗前后不同时间点 APACHE II 评分变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数(例)	APACHE II 评分(分)
对照组	治疗前	31	18.00 ± 5.67
	治疗后 1 d	31	18.13 ± 7.35
	治疗后 3 d	31	17.13 ± 7.35 ^a
	治疗后 7 d	31	16.34 ± 8.70 ^a
血必净组	治疗前	31	17.53 ± 5.88
	治疗后 1 d	31	17.55 ± 7.40
	治疗后 3 d	31	16.35 ± 3.72 ^a
	治疗后 7 d	31	13.61 ± 7.62 ^{ab}

注: APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分系统 II;与本组治疗前比较, ^a $P < 0.05$;与对照组同期比较, ^b $P < 0.05$

2.3 肾功能指标(表 3):两组治疗前 Cys C 和 SCr 水平相似,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。治疗后 1 d,两组 Cys C 和 SCr 水平均较治疗前明显升高,以对照组上升速度更快($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);但 SCr 在两组均未达到 AKIN 的 AKI 标准,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后 3 d,对照组 Cys C 及两组 SCr 水平进一步上升,而血必净组 Cys C 较治疗 1 d 时明显下降($P < 0.05$);血必净组 Cys C 和 SCr 水平均明显低于对照组($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$);且对照组大部分患者 SCr 已符合 AKIN 的 AKI 标准。

2.4 炎症指标(表 3):两组治疗前 IL-6 和 IL-10 水平比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。治疗后 1 d、3 d 两组血清 IL-6 水平均有不同程度降低,且以血必净组 IL-6 降低更显著($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。而两组各时间点 IL-10 水平比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.5 凝血功能指标(表 3):两组治疗前 PT、APTT、Fib 比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。两组治疗后 PT、APTT 逐渐延长, Fib 逐渐下降;且以血必净组 3 d 变化更显著($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

3 讨论

脓毒症的发病机制涉及感染、炎症、免疫和凝血等多个方面,因此,综合性治疗的理念与传统中医整体观念和辨证论治的思想不谋而合。中西医结合疗法将成为治疗脓毒症的新的重要措施之一。血必净源于中医古方,由红花、赤芍、川芎、丹参、当归等组成,包括红花黄色素 A、芍药苷、丹参素、川芎嗪等活性成分,可以改善全身炎症反应,最终保护器官的正常功能^[9-11]。王今达教授创造性地提出了“菌、毒、炎”并治理论,并以此研制出纯中药制剂血必净注射液。研究显示,血必净注射液具有良好的抗菌、抗内毒素、抗炎性介质的作用^[3-5, 10-12]。多中心临床研究发现,血必净注射液能够明显缩短脓毒症患者的病程,尤其在降低体温、改善呼吸急促方面有优势,是临床治疗脓毒症的有效药物^[9]。

研究表明,近半数的脓毒症患者在病程中出现 AKI, AKI 又可加重脓毒症,因此,脓毒症患者合并肾功能损害时住院病死率明显高于无 AKI 者^[2, 13-15]。临床早期识别和发现脓毒症合并 AKI 尤为重要。Cys C 是具有潜在意义的早期发现和识别 AKI 的指标,其敏感性高,对于发现各种情况下的早期肾功能损害均有意义^[16]。Cys C 可自由通过肾小球,为远曲小管完全代谢,主要受肾小球滤过率(GFR)的影响,与其他肾外因素无关。Villa 等^[17]的研究结果显示,在危重患者中, Cys C 与 GFR 相关且较 SCr 更高,对诊断急性肾功能不全敏感性也更高。本研究结果显示:两组治疗前 Cys C 水平相似,治疗后 1 d 均升高,但血必净组的上升速度明显慢于对照组,两组上升趋势呈现出明显差异;治疗后 3 d 时,对照组 Cys C 水平持续上升,而血必净组较治疗 1 d 时呈下降趋势。提示血清 Cys C 作为早期 AKI 的诊断指标之一,可能更加敏感和有效,对早期评估脓毒症患者的肾功能状态更有意义。

脓毒症是在感染作用下机体炎症反应和抗炎反

表 3 不同治疗方法两组严重脓毒症和脓毒性休克患者治疗前后不同时间点肾功能、炎症及凝血功能指标变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数(例)	Cys C (mg/L)	SCr (μmol/L)	IL-6 (ng/L)	IL-10 (ng/L)	PT (s)	APTT (s)	Fib (g/L)
对照组	治疗前	31	0.95 ± 0.21	76.4 ± 31.5	87.36 ± 25.28	37.08 ± 23.01	12.16 ± 0.41	42.56 ± 0.32	2.56 ± 0.52
	治疗后 1 d	31	1.29 ± 0.17 ^a	89.0 ± 17.9 ^a	83.27 ± 27.56 ^b	35.70 ± 20.97 ^b	12.56 ± 0.52 ^b	42.57 ± 0.29 ^b	2.51 ± 0.24 ^b
	治疗后 3 d	31	1.35 ± 0.14 ^{ac}	135.0 ± 24.0 ^{ad}	73.35 ± 31.01 ^{ac}	36.52 ± 21.10 ^b	15.71 ± 0.11 ^{ad}	48.03 ± 0.55 ^{ad}	1.51 ± 0.52 ^{ad}
血必净组	治疗前	31	0.93 ± 0.23	79.9 ± 24.8	86.82 ± 25.61	36.72 ± 22.01	12.20 ± 0.53	42.39 ± 4.53	2.40 ± 0.92
	治疗后 1 d	31	1.15 ± 0.15 ^{ac}	85.0 ± 25.4 ^a	73.15 ± 23.19 ^{af}	35.60 ± 20.20 ^b	12.71 ± 0.31 ^{bc}	42.52 ± 0.53 ^{bc}	2.17 ± 0.54 ^{bc}
	治疗后 3 d	31	1.12 ± 0.11 ^{bce}	115.0 ± 31.0 ^{acf}	54.27 ± 28.79 ^{ade}	35.40 ± 19.71 ^b	13.50 ± 0.11 ^{bef}	43.66 ± 0.31 ^{bef}	1.91 ± 0.51 ^{bce}

注: Cys C 为胱抑素 C, SCr 为血肌酐, IL-6、IL-10 为白细胞介素-6/-10, PT 为凝血酶原时间, APTT 为活化部分凝血活酶时间, Fib 为纤维蛋白原;与本组治疗前比较, ^a $P < 0.01$, ^b $P < 0.05$;与本组治疗后 1 d 比较, ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$;与对照组同期比较, ^e $P < 0.05$, ^f $P < 0.01$

应失衡的一种表现。细菌、病毒等微生物入侵机体后,诱发机体产生失控的免疫反应,释放 IL-6 等大量的促炎因子,随着病情进展,机体也将释放 IL-10 等抗炎因子^[18]。国内外研究表明,IL-10 可明显抑制促炎因子的表达,降低 IL-6、IL-8 等促炎因子水平,不影响抑炎因子的表达,有利于重建促炎/抗炎平衡^[19-20]。Marton 等^[21]报道,血清 IL-6 水平与脓毒症患者的病情严重程度呈正相关。但目前仍没有一种药物在调控炎症因子方面取得满意效果。本研究显示,两组治疗后血清 IL-6 水平均明显下降,血必净组较对照组下降更加显著;而治疗前后两组间血清 IL-10 水平却无统计学差异。提示血必净注射液可以直接或间接降低血清 IL-6 水平,从而减轻脓毒症患者炎症反应;但并不影响 IL-10 的分泌,提示其减轻脓毒症患者炎症反应并不是通过激发体内抗炎因子来实现的,其机制还需要进一步研究。

脓毒症时,失控的炎症反应和紊乱的凝血状态可以相互作用形成连锁效应,引起全身各系统器官广泛损伤^[22]。近来研究发现,凝血功能异常和炎症“瀑布”反应相互促进、共同构成脓毒症发生发展中的关键因素,是脓毒症发生的重要机制之一^[23]。内毒素和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 通过诱发巨噬细胞和内皮细胞释放组织因子,激活外源性凝血途径,被内毒素激活的凝血因子 XII 可进一步激活内源性凝血途径,使血液处于高凝状态,微血管内微血栓形成导致微循环障碍,进一步发展为严重脓毒症和脓毒性休克。血必净注射液具有疏通经络、消散毒邪、拮抗内毒素、调节免疫反应、改善微循环、保护内皮细胞、阻断异常凝血过程的作用^[24-26]。本研究显示,血必净治疗后 1 d 患者的 PT、APTT 延长, Fibrin 下降,3 d 时变化更显著,且与对照组有统计学意义,提示血必净对患者的凝血障碍改善更加明显,但是否对凝血功能有双向调节作用,尤其是对高凝状态、微血栓形成的患者,还需要大样本的分层研究来进一步探讨。

参考文献

- [1] Dirkes S. Sepsis and inflammation: impact on acute kidney injury [J]. *Nephrol Nurs J*, 2013, 40 (2): 125-133.
- [2] 朱雪琦,王蕾,刘清泉,等.血必净注射液对脓毒症大鼠肾保护作用的研究[J]. *中华危重病急救医学*, 2006, 18 (11): 680-683.
- [3] 王今达,雪琳.细菌、内毒素、炎性介质并治——治疗重症脓毒症的新对策[J]. *中华危重病急救医学*, 1998, 10 (6): 323-325.
- [4] 曹书华,王今达,李银平.从“菌毒并治”到“四证四法”——关于中西医结合治疗多器官功能障碍综合征辨证思路的深入与完善[J]. *中华危重病急救医学*, 2005, 17 (11): 641-643.
- [5] 王今达,李志军,李银平.从“三证三法”辨证论治脓毒症[J]. *中华危重病急救医学*, 2006, 18 (11): 643-644.
- [6] 赵欣,李志军,张书荷.不同剂量血必净注射液治疗脓毒症的临床疗效观察[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2014, 21 (3): 183-185.
- [7] 刘清泉,程发峰,孔令博.血必净注射液治疗脓毒症的系统综述[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2010, 8 (18): 212-215.
- [8] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012 [J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39 (2): 165-228.
- [9] 刘清泉,梁腾霄,刘红旭,等.血必净注射液治疗脓毒症的多中心临床研究[J]. *北京中医*, 2007, 26 (1): 15-18.
- [10] 李家瑞,乔佑杰,张红燕,等.血必净注射液对社区获得性肺炎伴发急性肾损伤的疗效评价[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2012, 19 (4): 226-229.
- [11] 胡晶,商洪才,李晶,等.血必净注射液治疗脓毒症的系统评价[J]. *解放军医学杂志*, 2010, 35 (1): 9-12.
- [12] 梁显泉.血必净对脓毒症治疗及预后的临床研究[C]//中国中西医结合急救医学专业委员会. 2005 年全国危重病急救医学学术会议论文集, 增城, 2005. 天津:中国中西医结合急救医学专业委员会, 2005: 129-130.
- [13] 李家瑞.重症监护病房的急性肾损伤[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2014, 21 (3): 238-240.
- [14] 王小明,王煜,刘海军.血必净注射液治疗全身炎症反应综合征疗效观察[J]. *实用药物与临床*, 2012, 15 (11): 761-763.
- [15] 蔡颀,刘占国,常平.脓毒症致急性肾损伤的机制及治疗研究进展[J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25 (7): 444-446.
- [16] Herget-Rosenthal S, Metzger J, Albalat A, et al. Proteomic biomarkers for the early detection of acute kidney injury [J]. *Prilozi*, 2012, 33 (1): 27-48.
- [17] Villa MP, Supino MC, Fedeli S, et al. Urinary concentration of 8-isoprostane as marker of severity of pediatric OSAS [J/OL]. *Sleep Breath*, 2014 [2014-07-18]. <http://link.springer.com/article/10.1007/s11325-013-0934-0> [published online ahead of print Jan 17, 2014].
- [18] Chen X, Xu W, Wang Y, et al. Hydrogen sulfide reduces kidney injury due to urinary-derived sepsis by inhibiting NF- κ B expression, decreasing TNF- α levels and increasing IL-10 levels [J]. *Exp Ther Med*, 2014, 8 (2): 464-470.
- [19] Kasten KR, Muenzer JT, Caldwell CC. Neutrophils are significant producers of IL-10 during sepsis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 393 (1): 28-31.
- [20] 张淑文,孙成栋,文艳,等.血必净注射液对脓毒症大鼠血清炎症介质及 Th1/2 的影响[J]. *中华危重病急救医学*, 2006, 18 (11): 673-676.
- [21] Marton A, Kolozsi C, Kusz E, et al. Propylene-Glycol Aggravates LPS-Induced Sepsis through Production of TNF- α and IL-6 [J]. *Iran J Immunol*, 2014, 11 (2): 113-122.
- [22] Hotchkiss RS, Levy JH, Levi M. Sepsis-induced disseminated intravascular coagulation, symmetrical peripheral gangrene, and amputations [J]. *Crit Care Med*, 2013, 41 (10): e290-291.
- [23] 李银平,郑贵军,武子霞,等.血必净注射液对脓毒症大鼠活化蛋白 C 及凝血功能的影响[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2008, 15 (6): 361-364.
- [24] Gando S, Saitoh D, Ishikura H, et al. A randomized, controlled, multicenter trial of the effects of antithrombin on disseminated intravascular coagulation in patients with sepsis [J]. *Crit Care*, 2013, 17 (6): R297.
- [25] 周荣斌,刘宇,朱继红,等.血必净注射液通过改善严重脓毒症患者凝血功能保护肾功能的多中心随机对照临床研究[J]. *中国急救医学*, 2008, 28 (11): 961-964.
- [26] 刘晓蓉,任新生,徐杰,等.血必净注射液治疗脓毒症凝血功能障碍的疗效观察[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2006, 13 (4): 252.

(收稿日期: 2014-12-20)

(本文编辑:李银平)