

• 综述 •

肝素在脓毒症患者治疗中的意义

孙钦龙 陈尔真

200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院急诊 ICU

通讯作者: 陈尔真, Email: rjchenerzhen@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.12.019

【摘要】 脓毒症 3.0 (Sepsis-3) 定义为机体由于感染引发免疫反应失控进而导致危及生命的器官功能障碍, 若病情进一步进展, 可发展为多器官功能障碍综合征 (MODS)。在病原体入侵导致脓毒症的病理过程中, 大量的炎性介质直接损伤机体组织、损害器官功能, 同时炎性介质对凝血系统的影响也参与了这一过程。在机体发生过度炎症反应时, 弥散性血管内凝血 (DIC) 进一步加剧了机体的器官功能障碍。故而只是关注病原微生物的清除以及炎症反应的控制, 将难以有效解决 MODS。肝素作为常用抗凝剂, 广泛应用于各种原因引起的 DIC、血栓栓塞性疾病以及部分有创操作过程中的抗凝处理。近年来国内外研究表明, 肝素具有一定的抗炎作用, 可改善脓毒症患者的微循环以及 MODS, 降低脓毒症患者 28 d 病死率, 但其有效性及安全性仍存在争议。本文就肝素在脓毒症治疗中的可能机制进行综述。

【关键词】 脓毒症; 炎症反应; 凝血功能; 肝素

基金项目: 国家自然科学基金 (81571931); 上海市卫生计生委重要薄弱学科建设项目 (2016ZB0206); 上海市医药卫生科研计划项目 (201640089)

Significance of heparin in the treatment of patients with sepsis Sun Qinlong, Chen Erzhen

Department of Emergency Intensive Care Unit, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

Corresponding author: Chen Erzhen, Email: rjchenerzhen@163.com

【Abstract】 The latest definition of sepsis (Sepsis-3) is the life-threatening organ dysfunction due to overreaction of immune system caused by infection. The situation can develop into multiple organ dysfunction syndromes (MODS). In the pathological process of pathogen invasion, a large number of inflammatory factors directly damage organ function, while dysfunction of coagulation system is also involved in this process. With the overreaction of inflammation, disseminated intravascular coagulation (DIC) occurred, which further exacerbated organ damage. As excessive inflammation and coagulation disorders are mutually reinforced, the clearance of pathogenic microorganisms and the control of inflammatory reactions cannot effectively improve the sepsis caused by MODS. As a clinically readily available anticoagulant, heparin is widely used in a variety of severe situations caused by DIC, thromboembolic disease and some invasive procedure for anticoagulant treatment. In recent years, domestic and foreign studies have found that heparin has a certain anti-inflammatory effect, which can reduce the incidence of DIC, improve sepsis patients with microcirculation and MODS, reduce 28-day mortality. However, there is controversy in its effectiveness and safety. Therefore, the application of heparin in the treatment of sepsis need to be further defined and discussed.

【Key words】 Sepsis; Inflammatory reaction; Coagulation; Heparin

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81571931); Key Developing Disciplines Construction Program (Emergency and Critical Care Medicine) of the Shanghai Municipal Health and Family Planning Commission (2016ZB0206); Shanghai Municipal Population and Family Planning Commission Foundation (201640089)

脓毒症是重症加强治疗病房 (ICU) 中一种常见的严重疾病, 病情凶险, 病死率高。脓毒症的死亡风险随着器官功能障碍程度的加重而增加, 其主要病理生理机制是炎症反应失调与凝血功能紊乱相互影响导致的微循环障碍^[1], 因此很多学者认为, 应用抗凝药物改善脓毒症患者的微循环是维护器官功能及降低病死率的重要手段。肝素是一种临床上易获得的抗凝剂, 同时具有一定的抗炎作用。从理论上讲, 肝素的应用对于改善脓毒症患者的微循环、维护器官功能及降低病死率具有一定的积极意义^[2]。多中心研究表明, 早期应用治疗剂量的普通肝素, 可能会降低脓毒性休克患者的病死率^[3]。但该研究结果遭到了质疑, 且脓毒症治疗指南中也

未纳入此项治疗措施^[4]。近年来, 在脓毒症患者早期应用肝素治疗越来越受到临床医生的重视。现就脓毒症时凝血功能紊乱以及肝素治疗脓毒症的可能机制进行综述。

1 脓毒症导致凝血功能紊乱

脓毒症过度激活凝血, 使得机体出现高凝状态而发展为弥散性血管内凝血 (DIC), 进而导致死亡。近几年来, 脓毒症患者凝血功能紊乱的病理生理机制也日渐清晰。其中最主要的机制是组织因子 (TF) 介导凝血酶的产生、生理性抗凝机制的下调和纤溶系统的抑制。除此之外, 中性粒细胞胞外诱捕网 (NETs) 在脓毒症发生发展中也具有重要作用^[5]。

1.1 抗凝血酶 (AT) 的减少: AT 是一种重要的生理性抗凝

物质,能够与凝血酶形成复合物从而抑制凝血酶的活性,同时可以抑制凝血级联反应过程中的多种凝血因子(如凝血因子 XII a、XI a、IX a、X a)。AT 与肝素样分子结合后会出现分子构象的改变,其抗凝作用大大增强。当脓毒症继发 DIC 时,会导致 AT 的大量减少。然而对于 AT 的使用与脓毒症相关性 DIC 患者病死率之间的关系仍然存在争议。Allingstrup 等^[6]的 Meta 分析表明,脓毒症及脓毒症相关性 DIC 患者应用 AT 后病死率无明显下降;Umemura 等^[7]研究发现,应用抗凝药物对脓毒症及脓毒症相关凝血功能紊乱患者的总体病死率无明显影响,但是可以明显降低脓毒症相关性 DIC 患者的病死率〔相对危险度(RR)=0.72, 95% 可信区间(95%CI)=0.62~0.85〕。

1.2 血栓调节蛋白(TM):TM 是内皮细胞表面表达的一种跨膜蛋白,在血管内调节炎症反应和凝血反应时发挥重要作用。脓毒症时,内皮细胞表达的 TM 减少,引起蛋白 C(PC)活化受到抑制,从而产生不可控制的凝血以及炎症反应^[8]。在日本,重组人 TM 已被批准用于 DIC 的治疗。Yamakawa 等^[9]研究发现,重组人 TM 可以减轻器官功能障碍,对呼吸功能障碍患者的作用尤为明显。之后,Yamakawa 等^[10]的回顾性队列研究显示,应用重组人 TM 可能会降低脓毒症相关性 DIC 患者的病死率(HR=0.45, 95%CI=0.26~0.77, P=0.013),但其明确的临床作用还需要大样本对照试验证实。

1.3 凝血酶:凝血酶是凝血过程中的一种中央丝氨酸蛋白酶中介,在凝血机制中起着主导作用,具有使纤维蛋白原(Fib)转变为纤维蛋白、诱导血小板聚集、激活凝血因子等作用。在脓毒症时,炎性介质介导产生的凝血酶在促凝的同时可影响炎症反应的进展。

1.4 PC 系统的异常:PC 系统由 PC、TM、蛋白 S(PS)及 PC 抑制物组成。活化的 PC 及其辅因子 PS 共同水解凝血因子 V a 和 VIII a。Hoppensteadt 等^[11]研究发现,出现明显 DIC 的患者较未出现明显 DIC 的患者降钙素原(PCT)、纤溶酶原激活物抑制剂(PAI)、白细胞介素(IL-6、IL-10)明显升高,而活化 PC 水平明显降低,表明炎症反应、纤溶系统的损伤以及 PC 的过度消耗是脓毒症相关性 DIC 的主要病理基础。严重的 PC 缺乏可能与脓毒症患者器官功能障碍的发生及严重程度相关。应用活化 PC 可以迅速提高脓毒症患者大血管及微血管的活性,同时能够改善机体纤溶系统^[12]。但有研究显示,应用重组人活化 PC 后,脓毒性休克患者 28 d 及 90 d 病死率并未明显降低^[13]。

1.5 血管内皮的损伤:脓毒症时细菌产生的内毒素以及机体自身反应产生的炎症因子可损伤内皮细胞,并使内皮细胞上的 TM 以及硫酸乙酰肝素的表达明显减少,从而使血液处于一种高凝状态,进而导致血小板的黏附、活化、聚集,促进血栓形成。在此过程中,单核细胞和中性粒细胞表达活化的血管内皮组织因子,通过外源性凝血途径促进血栓的形成。通过评估血栓弹力图和功能性的 Fib 发现,内皮的损伤和活化可以独立影响脓毒症患者的凝血功能,并与严重脓毒症患者的凝血功能障碍密切相关。有研究表明,脓毒症患者拥有高

水平的儿茶酚胺类物质和内皮损伤标志物,并且与患者的病情严重程度及凝血功能相关^[14]。

1.6 纤维蛋白的沉积与纤溶系统的抑制:脓毒症时产生的炎症因子可直接导致纤溶系统改变,在给予健康男性志愿者注入脂多糖(LPS)后 4 h 纤溶功能增强,6 h 纤溶活性减弱;而严重的凝血以及纤溶功能异常会大大增加 DIC 和死亡的风险^[15]。Asakura 等^[16]在内毒素血症引起的 DIC 小鼠模型中,应用免疫球蛋白可抑制肿瘤坏死因子(TNF)和 IL-6 的产生,同时止血功能的异常、器官功能的障碍和肾小球纤维蛋白的沉积都会得到改善。Low 等^[17]研究显示,脓毒症导致凝血功能障碍患者 IL-6、IL-8、IL-10 等细胞因子以及 D-二聚体明显升高,因此认为,在脓毒症的进展过程中,炎症因子与机体的纤溶功能障碍以及凝血功能紊乱可能呈正相关。有研究进一步证实,脓毒症患者多器官功能障碍的严重程度与机体组织型纤溶酶原激活物抑制剂-1(tPAI-1)的活性呈正相关,当血浆中 PAI-1 $\geq$ 270 μ g/L 时,患者的存活率下降,存活时间缩短^[18]。这些研究表明,脓毒症时炎症反应损伤内皮,产生 tPAI-1,从而抑制机体的纤溶系统,继发凝血功能紊乱。

1.7 补体的激活:脓毒症时患者补体系统被激活,产生的 C5a 与中性粒细胞表面表达的 C5a 受体结合后会导致中性粒细胞迁移,此外还会刺激中性粒细胞和内皮细胞表达 TF,促进 TF 途径所导致的血栓形成^[5]。Langer 等^[19]的体外试验表明,补体系统激活后的产物会使血液处于一种高凝状态,并且会抑制血液中的纤溶系统以及抗凝机制,应用 C3 转化酶抑制剂会抑制血小板的减少和微血栓的形成,并且保存内皮细胞的抗凝功能,由此认为,在脓毒症的第二阶段(器官衰竭期)阻断补体活化产物的有害效应可能是脓毒症治疗的一项新策略。

2 凝血促进炎症反应

2.1 凝血酶与炎症反应:凝血酶促进凝血的同时可促进炎症反应。Coughlin^[20]研究发现,凝血酶启动炎症信号的功能是通过不同类型细胞蛋白酶激活受体 N 端的胞外结构域〔蛋白酶激活受体(PAR1、PAR4)〕来实现的。另一项研究显示,敲除 PAR4 的大鼠微血管炎症反应明显下降^[21]。此外,凝血酶还能够增加单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)的表达,而 MCP-1 是自然杀伤细胞和巨噬细胞强有力的趋化因子。Ahamed 等^[22]通过动物实验证实,凝血酶能够放大 LPS 对大鼠的炎症诱导作用及致死性。凝血酶引起的 PAR1 活化还会增加少突胶质细胞基质金属蛋白酶 9(MMP-9)的分泌及 TNF- α 的表达,进而促进中枢神经系统的炎症反应。将脑血管内皮细胞暴露于缺氧环境中 6 h 会引起凝血酶、缺氧诱导因子-1(HIF-1)、MCP-1、IL-6、MMP-2 以及活性氧(ROS)的上调,而应用达比加群酯抑制凝血酶可减少 ROS 及炎症蛋白的表达,进一步证实,抑制凝血酶或许对炎症反应、缺氧以及氧化应激具有临床治疗价值^[23]。

2.2 纤维蛋白及纤溶系统对炎症反应的影响:除凝血酶外,Fib 对炎症反应也具有一定的调节作用,在可溶性 Fib 存在

的条件下会增加血管内皮对白细胞的捕获功能,白细胞表面的整合蛋白 $\alpha M\beta 2/Mac-1$ 对炎症反应的促进作用是在 Fib 参与的条件下实现的, Fib 是 $\alpha M\beta 2$ 的一种生理性相关配体,在机体内, Fib 的参与对白细胞的功能以及机体固有免疫功能具有重要的意义。动物实验显示,敲除 Fib 上的 $\alpha M\beta 2/Mac-1$ 结合受体会减轻大鼠的炎症反应,同时会削弱机体对细菌的清除能力^[24]。同时, Fib 的存在会影响巨噬细胞对炎症反应的调节,将巨噬细胞暴露于可溶性 Fib 时会激发高水平的促炎因子 TNF- α 、MCP-1 α 、MCP-1 β 、膜结合免疫球蛋白(MIG)以及正常 T 细胞表达分泌的活性调节蛋白的释放^[25]。这些研究证明, Fib 以及纤溶酶原-纤溶酶系统对炎症反应是有影响的,其作用主要包括白细胞的黏附、聚集以及炎性因子的产生。

3 肝素在脓毒症中的应用

肝素是一种硫酸化的多糖聚合物,具有强大的抗凝作用。肝素通过与 AT 结合而引起 AT 分子构象的改变,增加其活性部位环的活性从而激活 AT,活化的 AT 会抑制凝血酶及其他蛋白酶的活性。肝素还会与血小板结合,抑制血小板的聚集,从而产生强大的抗凝作用。此外,肝素具有一定的抗炎作用,其机制可能与肝素对一些炎性介质的抑制有关。脓毒症发生发展的主要病理生理机制就是炎症反应与凝血功能紊乱的过程,故而应用肝素可能会改善脓毒症的病情进展。

3.1 肝素与肝素结合蛋白: 脓毒症发生时,内毒素会增加血浆中内皮素-1(ET-1)及肝素结合蛋白(HBP)水平,加重血管外肺积水^[26]。Linder 等^[27]研究发现,脓毒症或脓毒性休克患者血浆中 HBP 水平较非脓毒症患者明显增高,治疗过程中 HBP 的进行性升高可能导致脓毒症患者预后不良或增加死亡风险,因此认为,监测重症感染患者血浆 HBP 水平可能有助于评估治疗效果。在脓毒症时, HBP 可能通过增加血管内皮通透性引起急性肺损伤(ALI),其增加通透性的机制可能是通过与血管腔细胞表面的氨基葡聚糖结合而激活蛋白激酶 C 以及 Rho 激酶途径,应用肝素可能通过对 RhoA/Rho 激酶途径的调节而减轻 HBP 引起的血管内皮通透性增加^[28]。有研究表明,脓毒症时血清 HBP 水平较健康者明显升高,血清 HBP 可作为脓毒症发展为脓毒性休克的预测指标^[29]。

3.2 肝素与组蛋白: 细胞外组蛋白是脓毒症时的一种调节介质,可能来源于死亡细胞及 NETs 的释放,具有一定的细胞毒性,引起过度炎症反应的同时破坏机体的凝血功能^[30]。高水平的组蛋白对上皮细胞以及内皮细胞都具有一定的毒性作用, Abrams 等^[31]的体外试验结果显示,当血清中组蛋白水平超过 50 mg/L 时会对培养基中的内皮细胞产生明显的毒性作用。其毒性机制可能是带正电荷的组蛋白与带负电荷的磷脂膜结合后导致跨膜电位的增加、膜的破坏,最后引起 Ca^{2+} 内流。组蛋白还可以通过对 p38 的磷酸化以及线粒体渗透性的转变作用引起淋巴细胞凋亡,进一步导致脓毒症过程中的免疫麻痹。此外,循环中的组蛋白还会引起树突

细胞凋亡。当组蛋白与血小板结合时,引起 Ca^{2+} 内流,并招募血浆黏附蛋白如 Fib 诱导的血小板聚集,进一步加重脓毒症时的高凝状态^[32]。硫酸化的肝素表面带有大量的负电荷,这与带有大量正电荷的碱性蛋白组蛋白具有较高的亲和力。体外试验及动物实验显示,应用肝素可减轻组蛋白对细胞的毒性作用,通过抑制组蛋白与血小板的结合可缓解组蛋白引起的血小板减少症、组织损伤、多器官功能障碍,甚至降低死亡风险^[33]。

3.3 肝素与炎性因子: 肝素与机体的细胞因子或趋化因子、急性期蛋白以及补体的结合或有助于发挥其抗炎作用,进而降低体内的 IL-6、IL-8、TNF- α 及 C-反应蛋白(CRP)水平;肝素还可通过与 P-选择素的结合而抑制中性粒细胞对血管内皮的黏附作用,进一步抑制炎症反应^[34]。在脓毒症发生发展过程中, LPS 经凝血酶和核转录因子- κB (NF- κB)的激活后刺激单核细胞及其他细胞释放促炎因子,而肝素对这一过程具有抑制作用^[35]。

综上所述,机体的炎症反应以及凝血功能紊乱共同促进了脓毒症的进展,导致机体发生严重的多器官功能障碍综合征(MODS),甚至死亡。众多研究表明,炎症反应和凝血功能紊乱这两个过程是相互促进、相互影响的。肝素是临床治疗中常用且廉价的抗凝剂,并且具有一定的抗炎作用,早期静脉应用治疗剂量的肝素对严重脓毒症患者的治疗可能具有积极意义,但其规范化应用还需要更多、更严谨的临床试验提供依据。

参考文献

- [1] Levi M. Disseminated intravascular coagulation [J]. Crit Care Med, 2007, 35 (9): 2191-2195.
- [2] 马晓春. 应重视脓毒症的抗凝治疗 [J]. 中华危重病急救医学, 2010, 22 (9): 516-517. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2010.09.002.
- [3] Ma XC. Pay more attention to the anticoagulation for sepsis [J]. Chin Crit Care Med, 2010, 22 (9): 516-517. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2010.09.002.
- [4] Zarychanski R, Doucette S, Fergusson D, et al. Early intravenous unfractionated heparin and mortality in septic shock [J]. Crit Care Med, 2008, 36 (11): 2973-2979. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31818b8c6b.
- [5] 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. DOI: 10.1007/s00134-012-2769-8.
- [6] Zonneveld R, Molema G, Plötz FB. 脓毒症患者中性粒细胞形态学、细胞力学及细胞运动的变化 [J]. 罗红敏, 译. 中华危重病急救医学, 2016, 28 (5): 468.
- [7] Zonneveld R, Molema G, Plötz FB. Analyzing Neutrophil Morphology, Mechanics, and Motility in Sepsis: Options and Challenges for Novel Bedside Technologies [J]. Luo HM, trans. Chin Crit Care Med, 2016, 28 (5): 468.
- [8] Allingstrup M, Wetterslev J, Ravn FB, et al. Antithrombin III for critically ill patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis [J]. Intensive Care Med, 2016, 42 (4): 505-520. DOI: 10.1007/s00134-016-4225-7.
- [9] Umemura Y, Yamakawa K, Ogura H, et al. Efficacy and safety of anticoagulant therapy in three specific populations with sepsis: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. J Thromb Haemost, 2016, 14 (3): 518-530. DOI: 10.1111/jth.13230.
- [10] 刘旭盛, 杨宗城. 血栓调节蛋白与炎症反应 [J]. 中华危重病急救医学, 2000, 12 (6): 375-377. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2000.06.026.
- [11] Liu XS, Yang ZC. Thrombomodulin and inflammatory response [J]. Chin Crit Care Med, 2000, 12 (6): 375-377. DOI: 10.3760/cma.

- j.issn.1003-0603.2000.06.026.
- [9] Yamakawa K, Fujimi S, Mohri T, et al. Treatment effects of recombinant human soluble thrombomodulin in patients with severe sepsis: a historical control study [J]. Crit Care, 2011, 15 (3): R123. DOI: 10.1186/cc10228.
- [10] Yamakawa K, Ogura H, Fujimi S, et al. Recombinant human soluble thrombomodulin in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a multicenter propensity score analysis [J]. Intensive Care Med, 2013, 39 (4): 644-652. DOI: 10.1007/s00134-013-2822-2.
- [11] Hoppensteadt D, Tsuruta K, Hirman J, et al. Dysregulation of inflammatory and hemostatic markers in sepsis and suspected disseminated intravascular coagulation [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2015, 21 (2): 120-127. DOI: 10.1177/1076029613509476.
- [12] 贾建成. 血清降钙素原与 C 反应蛋白在重症监护室脓毒血症诊疗中的应用价值 [J]. 中国实用医药, 2016, 11 (22): 18-19. DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2016.22.010.
- Jia JC. Value of serum procalcitonin and C-reactive protein in the diagnosis and treatment of sepsis in intensive care unit [J]. Chin Pract Med, 2016, 11 (22): 18-19. DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2016.22.010.
- [13] Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock [J]. N Engl J Med, 2012, 366 (22): 2055-2064. DOI: 10.1056/NEJMoa1202290.
- [14] 杨霞, 李香琴, 马晓媛, 等. 脓毒症血管内皮损伤及调节策略的研究进展 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2016, 23 (1): 108-110. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.01.028.
- Yang X, Li XQ, Ma XY, et al. Research progress on vascular endothelial injury and regulation strategies in sepsis [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2016, 23 (1): 108-110. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.01.028.
- [15] 李承宁, 肖威强, 陈闽希, 等. 多发伤患者早期凝血功能变化的相关性 [J]. 实用医学杂志, 2015, 31 (16): 2723-2725. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2015.16.046.
- Li CN, Xiao WQ, Chen MX, et al. Correlation of early coagulation function changes in patients with multiple trauma [J]. J Pract Med, 2015, 31 (16): 2723-2725. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2015.16.046.
- [16] Asakura H, Takahashi Y, Kubo A, et al. Immunoglobulin preparations attenuate organ dysfunction and hemostatic abnormality by suppressing the production of cytokines in lipopolysaccharide-induced disseminated intravascular coagulation in rats [J]. Crit Care Med, 2006, 34 (9): 2421-2425. DOI: 10.1097/01.CCM.0000230382.38989.4F.
- [17] Low C, Syed D, Khan D, et al. Modulation of Interleukins in Sepsis-Associated Clotting Disorders: Interplay With Hemostatic Derangement [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2017, 23 (1): 34-39. DOI: 10.1177/1076029616659696.
- [18] Koyama K, Madoiwa S, Nunomiya S, et al. Combination of thrombin-antithrombin complex, plasminogen activator inhibitor-1, and protein C activity for early identification of severe coagulopathy in initial phase of sepsis: a prospective observational study [J]. Crit Care, 2014, 18 (1): R13. DOI: 10.1186/cc13190.
- [19] Langer F, Spath B, Fischer C, et al. Rapid activation of monocyte tissue factor by antithymocyte globulin is dependent on complement and protein disulfide isomerase [J]. Blood, 2013, 121 (12): 2324-2335. DOI: 10.1182/blood-2012-10-460493.
- [20] Coughlin SR. Protease-activated receptors in hemostasis, thrombosis and vascular biology [J]. J Thromb Haemost, 2005, 3 (8): 1800-1814. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01377.x.
- [21] Mao Y, Zhang M, Tuma RF, et al. Deficiency of PAR4 attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury in mice [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2010, 30 (5): 1044-1052. DOI: 10.1038/jcbfm.2009.283.
- [22] Ahamed J, Niessen F, Kurokawa T, et al. Regulation of macrophage procoagulant responses by the tissue factor cytoplasmic domain in endotoxemia [J]. Blood, 2007, 109 (12): 5251-5259. DOI: 10.1182/blood-2006-10-051334.
- [23] Tripathy D, Sanchez A, Yin X, et al. Thrombin, a mediator of cerebrovascular inflammation in AD and hypoxia [J]. Front Aging Neurosci, 2013, 5: 19. DOI: 10.3389/fnagi.2013.00019.
- [24] Flick MJ, Du X, Witte DP, et al. Leukocyte engagement of fibrin(ogen) via the integrin receptor alphaMbeta2/Mac-1 is critical for host inflammatory response *in vivo* [J]. J Clin Invest, 2004, 113 (11): 1596-1606. DOI: 10.1172/JCI20741.
- [25] 王昌理, 薄禄龙, 邓小明. 单核/巨噬细胞代谢在脓毒症中的研究进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29 (4): 381-384. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.04.020.
- Wang CL, Bo LL, Deng XM. Research progress on metabolism of monocytes and macrophages in sepsis [J]. Chin Crit Care Med, 2017, 29 (4): 381-384. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.04.020.
- [26] 鲁灵, 张玲. 脓毒血症与急性肾损伤 [J]. 实用医学杂志, 2010, 26 (19): 3652-3654. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2010.19.083.
- Lu L, Zhang L. Sepsis and acute kidney injury [J]. J Pract Med, 2010, 26 (19): 3652-3654. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2010.19.083.
- [27] Linder A, Åkesson P, Inghamar M, et al. Elevated plasma levels of heparin-binding protein in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock [J]. Crit Care, 2012, 16 (3): R90. DOI: 10.1186/cc11353.
- [28] Han J, Ding R, Zhao D, et al. Unfractionated heparin attenuates lung vascular leak in a mouse model of sepsis: role of RhoA/Rho kinase pathway [J]. Thromb Res, 2013, 132 (1): e42-47. DOI: 10.1016/j.thromres.2013.03.010.
- [29] 朱宏坤. 血清肝素结合蛋白在脓毒症患者中的表达与临床意义 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22 (1): 75-78. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.01.018.
- Zhu HK. The clinical significance and expression of serum heparin binding protein in patients with sepsis [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2015, 22 (1): 75-78. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.01.018.
- [30] 朱星成, 段勇, 王冬菊, 等. PCT、hs-CRP、SAA 检测在脓毒血症早期诊断的临床应用价值 [J]. 实用检验医师杂志, 2014, 6 (1): 27-30. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2014.01.007.
- Zhu XC, Duan Y, Wang DJ. Clinical application of serum PCT, hs-CRP and SAA in sepsis diagnosis [J]. Chin J Clin Pathol, 2014, 6 (1): 27-30. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2014.01.007.
- [31] Abrams ST, Zhang N, Manson J, et al. Circulating histones are mediators of trauma-associated lung injury [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187 (2): 160-169. DOI: 10.1164/recm.201206-10370C.
- [32] Stromberg PE, Woolsey CA, Clark AT, et al. CD4⁺ 淋巴细胞对肠上皮细胞凋亡的调控作用及脓毒症小鼠生存率的影响 [J]. 曲冰杰, 胡森, 译. 中国中西医结合急救杂志, 2009, 16 (1): 108.
- Stromberg PE, Woolsey CA, Clark AT, et al. CD4⁺ lymphocytes control gut epithelial apoptosis and mediate survival in sepsis [J]. Qu BJ, Hu S, trans. Chin J TCM WM Crit Care, 2009, 16 (1): 108.
- [33] 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.
- [34] 蒋静, 穆盛田, 张芳晓, 等. 肝素预处理对脓毒症小鼠血清及肺组织中性粒细胞胞外诱捕网水平的影响 [J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29 (4): 337-341. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.04.010.
- Jiang J, Mu ST, Zhang FX, et al. Effect of heparin pretreatment on the level of neutrophil extracellular traps of serum and lung tissue in septic mice [J]. Chin Crit Care Med, 2017, 29 (4): 337-341. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.04.010.
- [35] 李旭, 马延全, 陈恬璐, 等. 肝素通过核转录因子- κ B 信号通路减少脂多糖刺激人内皮细胞趋化因子的表达 [J]. 中华危重病急救医学, 2016, 26 (2): 117-121. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.02.007.
- Li X, Ma YQ, Chen TL, et al. Unfractionated heparin inhibits lipopolysaccharide-induced expression of chemokines in human endothelial cells through nuclear factor- κ B signaling pathway [J]. Chin Crit Care Med, 2016, 26 (2): 117-121. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.02.007.

(收稿日期: 2017-08-31)