

• 综述 •

抑制补体激活在脓毒症相关性凝血功能障碍 治疗中作用的研究进展

卢鑫¹ 魏昕² 王志斌¹¹ 海军军医大学麻醉系危重病医学教研室, 上海 200433; ² 上海交通大学医学院附属新华医院
临床药学部, 上海 200092

通信作者: 王志斌, Email: methyl@smmu.edu.cn

【摘要】 脓毒症相关性凝血功能障碍特指全身广泛的凝血激活, 并伴随极高的出血风险及器官功能衰竭的发生风险, 严重时表现为弥散性血管内凝血(DIC), 并导致多器官功能障碍综合征(MODS)。补体是机体固有免疫系统的重要组成部分, 在抵御外界病原微生物入侵时发挥重要作用。脓毒症的早期病理过程中就涉及补体系统的过度激活, 并且通过与凝血系统、激肽系统和纤溶系统之间的相互作用, 在体内形成极为复杂的网络, 扩大和加剧全身炎症反应。近年来有研究者指出, 补体系统异常激活可加剧脓毒症导致的凝血功能障碍甚至造成 DIC, 提示干预补体系统在脓毒症 DIC 治疗中具有潜在价值, 本文就其相关研究进展进行综述, 以期对脓毒症相关性凝血功能障碍治疗药物的研发提供新思路。

【关键词】 脓毒症; 凝血功能障碍; 弥散性血管内凝血; 补体**基金项目:** 国家自然科学基金(81872880, 82104269)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220822-00768

Advances in the effect of inhibiting complement activation in the treatment of sepsis-associated coagulopathy

Lu Xin¹, Wei Xin², Wang Zhibin¹¹Department of Critical Care Medicine, School of Anesthesiology, Naval Medical University, Shanghai 200433, China;²Department of Clinical Pharmacy, Xinhua Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

Corresponding author: Wang Zhibin, Email: methyl@smmu.edu.cn

【Abstract】 Sepsis-associated coagulopathy refers to extensive coagulation activation accompanied by a high risk of bleeding and organ failure. In severe cases, it is manifested as disseminated intravascular coagulation (DIC) and leads to multiple organ dysfunction syndrome (MODS). Complement is an important component of the innate immune system and plays an important role in defending against invasion of pathogenic microorganisms. The early pathological process of sepsis involves excessive activation of the complement system, which forms an extremely complex network through interactions with the coagulation, kinin and fibrinolytic system, amplifying and exacerbating the systemic inflammatory response. In recent years, it has been suggested that uncontrolled complement activation system can exacerbate sepsis-associated coagulation dysfunction or even DIC, indicating the potential value of intervening in the complement system in the treatment of septic DIC, and related research progress is reviewed in this article in order to provide new ideas for the discovery of sepsis-associated coagulopathy therapy drugs.

【Key words】 Sepsis; Coagulopathy; Disseminated intravascular coagulation; Complement**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81872880, 82104269)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220822-00768

脓毒症 3.0 的定义是机体对感染的反应失调而引起的危及生命的器官功能障碍^[1]。近年的流行病学调查显示, 2017 年全球约有 4 890 万例脓毒症患者, 相关死亡人数接近 1 100 万^[2]。在我国, 重症监护病房(intensive care unit, ICU)患者脓毒症发生率约 20.6%, 90 d 病死率更是高达 35.5%^[3]。因此, 脓毒症作为医学界面临的重大难题与挑战, 严重威胁人类的健康, 持续给医疗卫生带来巨大的负担^[4]。

凝血功能异常与脓毒症的发生发展密切相关^[5-6]。在病原微生物侵入机体后, 内、外毒素激发炎症介质的级联反应, 并作用于毛细血管内皮细胞, 通过促进血细胞凝血、抑制生理性抗凝物质的生成和损伤纤溶系统功能, 从而加剧凝血过程^[7]。脓毒症相关性凝血功能障碍特指全身广泛的凝血激活, 并伴随极高的出血风险及器官功能衰竭的发生风

险, 发病率高达 50%~70%, 严重时表现为弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC), 并诱发多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)^[8-10]。脓毒症一直被认为是 DIC 的主要原因^[11], 脓毒症发展过程中炎症水平逐步增加, 且与 DIC 和 MODS 的发生率均呈正相关^[12]; 而 DIC 微血管血栓形成引起的 MODS 又会严重影响严重脓毒症患者的预后^[13]。脓毒症 DIC 的发生主要涉及三方面机制, 即组织因子(tissue factor, TF)等促凝物质上调, 蛋白 C(protein C, PC)、抗凝血酶(antithrombin, AT)、组织因子途径抑制物(tissue factor pathway inhibitor, TFPI)和血栓调节蛋白(thrombomodulin, TM)等抗凝物质下调, 以及纤维蛋白溶解机制损伤^[14]。基于此, 目前脓毒症 DIC 治疗药物主要包括重组人活化蛋白 C(recombinant human activated

protein C, rh-APC)、TM、AT 和肝素等^[5]。然而,抗凝治疗在发挥作用的同时也会导致出血倾向、抑制激活的凝血系统对微生物的抵御作用,故其疗效仍存在争议^[15]。同时,鉴于目前临床试验尚未能证实 rh-APC、AT 和肝素等对脓毒症患者的确切疗效,故在国际脓毒症管理指南中已不建议在严重脓毒症及脓毒性休克治疗中使用 AT 和肝素,也不建议在脓毒症治疗中使用 rh-APC^[16]。因此,对于脓毒症 DIC 的治疗亟需寻找新的方法和策略。

补体是机体固有免疫系统的重要组成部分,在抵御外界病原微生物入侵时发挥着重要作用。脓毒症的早期病理过程就涉及补体系统激活后释放的补体 C3a 和 C5a 通过激活血小板、单核细胞或内皮细胞等进一步促进炎症细胞因子的产生^[17-18]。另外,补体系统还可以通过与凝血系统、激肽系统和纤溶系统之间的相互作用,与肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素(interleukins, IL-1、IL-6、IL-8)等细胞因子协同,在体内形成极为复杂的网络,扩大和加剧炎症反应^[17]。近年来有研究者指出,补体系统在脓毒症相关性凝血功能障碍中发挥着重要作用,提示干预补体系统在脓毒症 DIC 治疗中具有潜在价值,现就其研究进展进行综述。

1 紧密联系的凝血系统与补体系统

补体系统是先天免疫系统的主要组成之一,当病原体入侵宿主时,分别启动经典途径(通过抗体)、替代途径(通过自发的补体 C3 水解或 B 因子)和凝集素途径(通过甘露糖结合凝集素)激活补体系统,随后通过补体 C3 转化酶产生补体 C3a 和额外的补体 C3b,后者形成补体 C5a 转化酶,将补体 C5 裂解成补体 C5a 和 C5b,补体 C5b 启动膜攻击复合物(membrane attack complex, MAC)的形成,即 C5b-C9 复合物。上述 3 条途径均会产生促炎补体分裂产物,如 C3a 和 C5a,与 MAC 共同引发炎症、消耗性凝血障碍及随后的器官功能衰竭甚至死亡^[19]。补体激活的最终产物 C5b-C9 复合物可通过裂解受感染的细胞来攻击病原体,但同时也会攻击和破坏宿主细胞^[20]。补体激活异常可导致血栓性微血管病,其特征包括血小板减少、微血管病理性溶血性贫血和器官损伤,常伴随凝血功能障碍,提示补体系统与凝血系统之间存在着复杂的关系^[21]。

2 脓毒症中补体系统的异常激活

在生理状态下,凝血系统与补体系统紧密相连,互相调节,有效保护宿主^[18];然而在严重脓毒症时,这些酶级联的异常激活反而是导致器官功能衰竭和死亡的主要原因^[17]。在脓毒症患者中,通常以血浆可溶性 C5b-C9 水平作为补体激活的标志,通过比较 DIC 与非 DIC 患者的临床特征和补体成分发现, DIC 患者补体 C3 水平低于非 DIC 患者,而可溶性 C5b-C9 水平则高于非 DIC 患者^[22]。说明 DIC 患者的补体激活水平高于非 DIC 患者,补体激活程度越高,脓毒症的严重程度和 DIC 的发生率就越高,预后也就越差。然而,在脓毒症晚期,抑制凝血系统并不是绝对有利的,往往会增加出血风险,而在脓毒症早期抑制补体系统又会干扰微生物

清除。因此,充分了解补体系统在干预脓毒症相关性凝血功能障碍(尤其是 DIC)中的调控作用非常必要。

3 干预补体系统调节脓毒症相关性凝血功能障碍

3.1 补体 C1: 补体 C1 是补体活化经典途径起始环节的重要物质。补体 C1 抑制物(C1-inhibitor, C1-inh)是活化的凝血因子 XII、XIa 和激肽释放酶的主要失活物,也可被激活的中性粒细胞(polymorphonuclear neutrophil, PMN)释放的弹性蛋白酶灭活^[23-24]。与健康对照者相比,脓毒症患者血中灭活的、裂解的 C1-inh 明显增加,且裂解的 C1-inh 水平与病死率呈正相关^[25]。脓毒症患者体内 PMN 被激活,且与体内凝血酶-抗凝血酶复合物(thrombin-antithrombin, TAT)水平呈正相关;而患者服用 C1-inh 后, PMN 活化程度明显降低, TAT 也明显减少^[26]。Hack 等^[27]给予脓毒性休克患者 C1-inh 进行治疗尝试,结果显示,患者补体激活程度减弱,低血压得到改善,并且治疗后未见明显的不良反应。给予重症患者输注大剂量 C1-inh 亦可避免补体系统的过度激活,从而减轻心肌损伤,并减少血管升压素的使用剂量^[28]。此外,与安慰剂相比, C1-inh 浓缩物可使内毒素血症患者 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等促炎因子水平显著下调,而抗炎因子 IL-10 表达上调^[29]。同时,由于 C1-inh 不影响补体其他途径的激活,因此不会影响机体对微生物的清除^[30]。

3.2 补体 C3: 补体 C3 是补体系统活化过程中的中心因子,由 α 、 β 两个亚基通过二硫键和非共价键相连组成。大量研究表明,脓毒症时血液循环中补体 C3 片段的释放水平与严重低血压和 DIC 等并发症的发生有关^[31-33]。Hack 等^[32]通过比较 48 例不同预后脓毒症患者血浆样本(每隔 6 h 采集 1 次)中补体 C3a 的水平表明,脓毒症死亡者与存活者的血浆补体 C3a 和 C4a 水平差异均有统计学意义,并且补体 C3a 水平越高,病死率就越高;所有补体 C3a 水平恢复正常的患者(最低补体 C3a 水平 ≤ 5 nmol/L)均存活,而最终有 86% 补体 C3a 水平未降至 8 nmol/L 或更低的患者死亡。脓毒性休克患者中,血浆 C3- α 链低水平患者的存活率明显低于高水平患者^[34]。此外,有研究人员通过观察脓毒症患儿外周血中补体水平的变化发现,脓毒症患儿存在补体 C3 消耗的情况,补体 C3 缺乏/消耗患儿更容易发生凝血功能障碍,并提示病情严重和预后不良^[35]。

TM 是一种存在于血管内皮细胞表面并具有抗凝和抗炎等细胞保护作用的糖蛋白^[36]。TM 是 PC 抗凝途径启动过程中的辅因子,能通过加速补体因子 I 介导的补体 C3b 失活来抑制补体系统激活^[37]。TM 还能通过促进凝血酶活化的纤溶抑制物(thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor, TAFI)激活来抑制补体系统,从而导致补体 C3a 失活^[38]。大约有 5% 的非典型溶血性尿毒症综合征患者存在损害 TM 功能的突变,这种疾病的特征就是补体系统激活异常,含 TM 突变体的细胞表现出灭活补体 C3b 和激活 TAFI 的能力减弱^[37]。同时, TM 的基因突变还会减少补体 C3b 转变为灭活的补体 C3b(inactivated C3b, iC3b),导致补体系统异常及血小板聚集增加^[36]。脓毒症患者血管内皮细胞中 TM 表达减少会直

接影响 PC 活化,造成抗凝功能受损^[39]。因此,针对 TM 的补充治疗逐渐成为干预脓毒症相关性凝血功能障碍的新策略。Vincent 等^[40]通过研究发现,连续 6 d 给予脓毒症 DIC 患者 $0.06 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的重组人可溶性 TM ART-123 可以减少凝血酶及其标志物的生成。Yamakawa 等^[41]在一项关于 ART-123 治疗脓毒症相关性凝血功能障碍的 Meta 分析中发现,治疗组患者的病死率降低了 13%。与 rh-APC 不同,ART-123 的潜在出血风险较低,并且不增加循环中 APC 的活性水平^[42]。但是,ART-123 的作用是否还与其调控补体 C3 激活相关尚有待进一步研究证实。

3.3 补体 C5: 补体的 3 条活化途径在生成补体 C5 转化酶之前各不相同,但从补体 C5 激活至生成 MAC 的过程相同,所以激活补体 C5 是补体 3 条活化途径的共同环节。在脓毒症大鼠模型中,补体 C5a 抗体干预可显著降低死亡率,改善 DIC 相关凝血/纤溶异常,包括血小板计数和纤溶酶原降低,纤维蛋白、组织型纤溶酶原激活物(tissue-type plasminogen activator, t-PA)、纤溶酶原激活物抑制剂(plasminogen activator inhibitor, PAI)和 D-二聚体水平升高等^[43]。补体 C5a 抗体还可以阻止脓毒症大鼠血脑屏障破坏,下调脑腺垂体中细胞因子表达,并逆转脑垂体功能障碍^[44]。在大肠杆菌感染致脓毒症狒狒模型中,使用补体 C5 裂解抑制剂 RA101295 可改善器官功能衰竭,并降低死亡率^[19]。RA101295 的作用包括减轻炎症反应,如抑制细胞因子 IL-6、IL-8、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)和 TNF- α 的表达;减轻凝血系统过度激活,如缩短活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)和凝血酶原时间(prothrombin time, PT),降低 PAI-1、纤溶酶-抗纤溶酶复合体、凝血因子 XIa/VIIa-AT 复合体水平,减少血浆凝血因子 XII 的消耗;改善血管内皮功能,如降低 TM、可溶性尿激酶受体和血管生成素-2 水平^[19]。此外,有研究表明,补体 C5 基因敲除小鼠的肝脏损伤和血栓栓塞均减轻,避免了致死性血栓的形成,这可能与其血小板减少和消耗性凝血功能障碍不易发生有关^[45]。

此外,用小干扰 RNA(small interfering RNA, siRNA)沉默补体 C5a 受体(C5a receptor, C5aR)基因表达,可保护脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的血管通透性增高,作用机制包括:减少内毒素诱导的血管内皮细胞屏障损伤;抑制血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)表达及 C5aR 相关丝裂素活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号转导;抑制核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)的活性^[46]。在 PMN 中, C5aR 和 TF 还可将补体系统与凝血系统联系在一起:正常 PMN 能够在抗磷脂抗体综合征(antiphospholipid antibody syndrome, APS)血清刺激后表达 TF,并产生 TF 依赖的凝血活性;APS 血清中 TF 的促凝特性是补体依赖的,APS 自身抗体可以直接触发补体激活,导致 PMN 产生 TF 和 TF 依赖的凝血过程;补体 C5a 及其受体 C5aR/CD88 可直接介导 PMN 中 TF 的表达^[47]。

已有研究表明,CD14 是革兰阴性菌内毒素 LPS-LPS 结

合蛋白(LPS-binding protein, LBP)复合体的高亲和力受体,可以促进 LPS 从 LBP 转移到 Toll 样受体-髓样分化蛋白-2(Toll-like receptor 4-myeloid differentiation 2, TLR4-MD2)复合体,从而增加内毒素的敏感性^[48]。在小鼠和猪的多菌脓毒症模型中,补体 C5 和 CD14 联合干预较单独处理能显著减轻全身炎症反应,提高存活率和活动力^[49]。在大肠杆菌引起的脓毒症狒狒模型中,抑制 CD14 能够明显减轻血栓性炎症,改善心肺功能,包括下调 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、粒-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)、MCP-1 等促炎因子和趋化因子表达,缩短 APTT 和 PT,提高心率,稳定呼吸频率^[50]。但是,CD14 是否与补体 C5 和凝血系统之间存在某种联系,以及 CD14 和 C5 联合干预改善脓毒症的协同机制都有待深入研究。

4 展望

针对脓毒症相关性凝血功能障碍的治疗一直是重症医学领域的难题。通过抑制补体 C1、C3、C5 和 C5aR 可以抑制补体系统的异常激活,从而减轻脓毒症所致的炎症反应和凝血系统过度激活,有可能成为治疗脓毒症相关性凝血功能障碍的新策略。但是,目前的基础研究和临床研究远远不足。近年来,补体抑制剂相关临床研究受到越来越多的关注,并已扩大到诸多补体失调的疾病,如治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿和非典型溶血性尿毒症的补体 C5 单克隆抗体依库珠单抗。但是,这些药物用于脓毒症及脓毒症相关性凝血功能障碍的研究尚未得到足够的重视。此外,补体活化环节中的其他部分,如补体 C4 和 MAC 等,是否能成为新的治疗靶点亦有待进一步研究。

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] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the global burden of disease study [J]. Lancet, 2020, 395 (10219): 200-214. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
- [3] Xie JF, Wang HL, Kang Y, et al. The epidemiology of sepsis in Chinese ICUs: a national cross-sectional survey [J]. Crit Care Med, 2020, 48 (3): e209-e218. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004155.
- [4] 中国医疗保健国际交流促进会急诊医学分会, 中华医学会急诊医学分会, 中国医师协会急诊医师分会, 等. 中国“脓毒症早期预防与阻断”急诊专家共识 [J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32 (5): 518-530. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200514-00414.
- [5] Iba T, Levi M, Levy JH. Sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation [J]. Semin Thromb Hemost, 2020, 46 (1): 89-95. DOI: 10.1055/s-0039-1694995.
- [6] 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.
- [7] 中华医学会急诊医学分会, 中华危重病急救医学杂志编辑委员会, 脓毒症并发弥散性血管内凝血诊治急诊专家共识专家组. 脓毒症并发弥散性血管内凝血诊治急诊专家共识 [J]. 实用检验医师杂志, 2017, 9 (3): 129-132. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2017.03.001.
- [8] Levi M. Current understanding of disseminated intravascular coagulation [J]. Br J Haematol, 2004, 124 (5): 567-576. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04790.x.
- [9] Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation [J]. Thromb Haemost, 2001, 86 (5): 1327-1330. DOI: 10.1055/s-0037-1616068.
- [10] 赵鹏跃, 李宇轩, 朱圣宇, 等. 脓毒症患者死亡危险因素研究

- 进展[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2020, 27 (4): 505-509. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.04.033.
- [11] Gando S, Shirashi A, Yamakawa K, et al. Role of disseminated intravascular coagulation in severe sepsis [J]. *Thromb Res*, 2019, 178: 182-188. DOI: 10.1016/j.thromres.2019.04.025.
- [12] Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study [J]. *JAMA*, 1995, 273 (2): 117-123. DOI: 10.1001/jama.1995.03520260039030.
- [13] Semeraro N, Ammollo CT, Semeraro F, et al. Sepsis, thrombosis and organ dysfunction [J]. *Thromb Res*, 2012, 129 (3): 290-295. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.10.013.
- [14] 李晋, 王燕, 曾亚薇, 等. 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[J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33 (12): 1519-1523. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201120-00723.
- [15] Iba T, Nagaoka I, Boulat M. The anticoagulant therapy for sepsis-associated disseminated intravascular coagulation [J]. *Thromb Res*, 2013, 131 (5): 863-869. DOI: 10.1016/j.thromres.2013.03.012.
- [16] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43 (3): 304-377. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6.
- [17] Rittirsch D, Flierl MA, Ward PA. Harmful molecular mechanisms in sepsis [J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8 (10): 776-787. DOI: 10.1038/nri2402.
- [18] Ricklin D, Reis ES, Lambris JD. Complement in disease: a defence system turning offensive [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12 (7): 383-401. DOI: 10.1038/nrneph.2016.70.
- [19] Keshari RS, Silasi R, Popescu NI, et al. Inhibition of complement C5 protects against organ failure and reduces mortality in a baboon model of *Escherichia coli* sepsis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114 (31): E6390-E6399. DOI: 10.1073/pnas.1706818114.
- [20] Morgan BP. The membrane attack complex as an inflammatory trigger [J]. *Immunobiology*, 2016, 221 (6): 747-751. DOI: 10.1016/j.imbio.2015.04.006.
- [21] Réti M, Farkas P, Csuka D, et al. Complement activation in thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10 (5): 791-798. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04674.x.
- [22] Abe T, Kubo K, Izumoto S, et al. Complement activation in human sepsis is related to sepsis-induced disseminated intravascular coagulation [J]. *Shock*, 2020, 54 (2): 198-204. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001504.
- [23] Wuillemin WA, Minnema M, Meijers JC, et al. Inactivation of factor XIa in human plasma assessed by measuring factor XIa-protease inhibitor complexes: major role for C1-inhibitor [J]. *Blood*, 1995, 85 (6): 1517-1526.
- [24] Schapira M, de Agostini A, Colman RW. C1 inhibitor: the predominant inhibitor of plasma kallikrein [J]. *Methods Enzymol*, 1988, 163: 179-185. DOI: 10.1016/0076-6879(88)63018-7.
- [25] Nuijens JH, Eerenberg-Belmer AJ, Huijbregts CC, et al. Proteolytic inactivation of plasma C1-inhibitor in sepsis [J]. *J Clin Invest*, 1989, 84 (2): 443-450. DOI: 10.1172/JCI114185.
- [26] Zeerleder S, Caliezi C, van Mierlo G, et al. Administration of C1 inhibitor reduces neutrophil activation in patients with sepsis [J]. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2003, 10 (4): 529-535. DOI: 10.1128/cdli.10.4.529-535.2003.
- [27] Hack CE, Ogilvie AC, Eisele B, et al. C1-inhibitor substitution therapy in septic shock and in the vascular leak syndrome induced by high doses of interleukin-2 [J]. *Intensive Care Med*, 1993, 19 Suppl 1: S19-S28. DOI: 10.1007/BF01738946.
- [28] de Zwaan C, Kleine AH, Diris JH, et al. Continuous 48-h C1-inhibitor treatment, following reperfusion therapy, in patients with acute myocardial infarction [J]. *Eur Heart J*, 2002, 23 (21): 1670-1677. DOI: 10.1053/euhj.2002.3191.
- [29] Dorresteijn MJ, Visser T, Cox LA, et al. C1-esterase inhibitor attenuates the inflammatory response during human endotoxemia [J]. *Crit Care Med*, 2010, 38 (11): 2139-2145. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181f17be4.
- [30] Jansen PM, Eisele B, de Jong IW, et al. Effect of C1 inhibitor on inflammatory and physiologic response patterns in primates suffering from lethal septic shock [J]. *J Immunol*, 1998, 160 (1): 475-484.
- [31] Hartemink KJ, Groeneveld AB. The hemodynamics of human septic shock relate to circulating innate immunity factors [J]. *Immunol Invest*, 2010, 39 (8): 849-862. DOI: 10.3109/08820139.2010.502949.
- [32] Hack CE, Nuijens JH, Felt-Bersma RJ, et al. Elevated plasma levels of the anaphylatoxins C3a and C4a are associated with a fatal outcome in sepsis [J]. *Am J Med*, 1989, 86 (1): 20-26. DOI: 10.1016/0002-9343(89)90224-6.
- [33] Dofferhoff AS, de Jong HJ, Bom VJ, et al. Complement activation and the production of inflammatory mediators during the treatment of severe sepsis in humans [J]. *Scand J Infect Dis*, 1992, 24 (2): 197-204. DOI: 10.3109/00365549209052612.
- [34] Cheng TH, Puskarich M, Li X, et al. Circulating complement C3-alpha chain levels predict survival of septic shock patients [J]. *Shock*, 2020, 54 (2): 190-197. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001502.
- [35] 武周游. 脓毒症患儿血清补体变化及其与凝血功能的关系[D]. 衡阳: 南华大学, 2014.
- [36] 刘小荣. 儿童血栓性微血管病的诊断及治疗进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31 (17): 1292-1295. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2016.17.004.
- [37] Delvaeye M, Noris M, De Vriese A, et al. Thrombomodulin mutations in atypical hemolytic-uremic syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361 (4): 345-357. DOI: 10.1056/NEJMoa0810739.
- [38] Nishimura T, Myles T, Piliponsky AM, et al. Thrombin-activatable procarboxypeptidase B regulates activated complement C5a *in vivo* [J]. *Blood*, 2007, 109 (5): 1992-1997. DOI: 10.1182/blood-2006-03-012567.
- [39] Levi M, Van Der Poll T. Thrombomodulin in sepsis [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2013, 79 (3): 294-298. DOI: 10.1016/S0034-7094(13)70222-8.
- [40] Vincent JL, Ramesh MK, Ernest D, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study to evaluate the safety and efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin, ART-123, in patients with sepsis and suspected disseminated intravascular coagulation [J]. *Crit Care Med*, 2013, 41 (9): 2069-2079. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31828e9b03.
- [41] Yamakawa K, Murao S, Aihara M. Recombinant human soluble thrombomodulin in sepsis-induced coagulopathy: an updated systematic review and Meta-analysis [J]. *Thromb Haemost*, 2019, 119 (1): 56-65. DOI: 10.1055/s-0038-1676345.
- [42] Arishima T, Ito T, Yasuda T, et al. Circulating activated protein C levels are not increased in septic patients treated with recombinant human soluble thrombomodulin [J]. *Thromb J*, 2018, 16: 24. DOI: 10.1186/s12959-018-0178-0.
- [43] Laudes JJ, Chu JC, Sikrath S, et al. Anti-c5a ameliorates coagulation/fibrinolytic protein changes in a rat model of sepsis [J]. *Am J Pathol*, 2002, 160 (5): 1867-1875. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)61133-9.
- [44] Flierl MA, Stahel PF, Rittirsch D, et al. Inhibition of complement C5a prevents breakdown of the blood-brain barrier and pituitary dysfunction in experimental sepsis [J]. *Crit Care*, 2009, 13 (1): R12. DOI: 10.1186/cc7710.
- [45] Mizuno T, Yoshioka K, Mizuno M, et al. Complement component 5 promotes lethal thrombosis [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 42714. DOI: 10.1038/srep42714.
- [46] Liu ZM, Zhu SM, Qin XJ, et al. Silencing of C5a receptor gene with siRNA for protection from Gram-negative bacterial lipopolysaccharide-induced vascular permeability [J]. *Mol Immunol*, 2010, 47 (6): 1325-1333. DOI: 10.1016/j.molimm.2009.11.001.
- [47] Ritis K, Doumas M, Mastellos D, et al. A novel C5a receptor-tissue factor cross-talk in neutrophils links innate immunity to coagulation pathways [J]. *J Immunol*, 2006, 177 (7): 4794-4802. DOI: 10.4049/jimmunol.177.7.4794.
- [48] Lloyd-Jones KL, Kelly MM, Kubus P. Varying importance of soluble and membrane CD14 in endothelial detection of lipopolysaccharide [J]. *J Immunol*, 2008, 181 (2): 1446-1453. DOI: 10.4049/jimmunol.181.2.1446.
- [49] Huber-Lang M, Barratt-Due A, Pischke SE, et al. Double blockade of CD14 and complement C5 abolishes the cytokine storm and improves morbidity and survival in polymicrobial sepsis in mice [J]. *J Immunol*, 2014, 192 (11): 5324-5331. DOI: 10.4049/jimmunol.1400341.
- [50] Keshari RS, Silasi R, Popescu NI, et al. CD14 inhibition improves survival and attenuates thrombo-inflammation and cardiopulmonary dysfunction in a baboon model of *Escherichia coli* sepsis [J]. *J Thromb Haemost*, 2021, 19 (2): 429-443. DOI: 10.1111/jth.15162.

(收稿日期: 2022-08-22)

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

依照广告审批的相关规定,按照广告厂家的要求,本刊刊登的新活素及血必净广告图片和内容均按照广告审查批准文件的原件刊出,故广告内容中“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”。特此声明!