

## • 综述 •

## 血必净治疗脓毒症凝血功能障碍的研究进展

孙茜<sup>1,2</sup>, 李银平<sup>2</sup>

(1. 天津中医药大学, 天津 300193; 2. 天津市天津医院, 天津 300211)

脓毒症是一组由感染引起的失控性全身炎症反应综合征(SIRS),是烧伤、休克、感染等临床危重症患者的严重并发症之一,也是诱发脓毒性休克、多器官功能障碍综合征(MODS)的重要原因。研究表明,脓毒症主要是由炎症反应、免疫紊乱、凝血系统活化以及纤溶抑制相互作用形成的级联反应过程,其中凝血系统活化是脓毒症发病的重要环节<sup>[1]</sup>。凝血功能异常在脓毒症发生发展过程中具有重要作用。脓毒症并发 MODS 时最易发生凝血功能障碍,血管内皮细胞活化和功能障碍是脓毒症恶化的中心环节。严重凝血功能障碍可能包括 3 种机制<sup>[2]</sup>: ① 外源性凝血途径激活,组织因子诱导凝血酶产生,血小板活化聚集; ② 全身生理性抗凝机制受损:如抗凝血酶(AT)系统、蛋白 C(PC)系统和组织因子途径抑制物(TFPI)系统受损; ③ 纤溶系统受抑:使纤维蛋白微栓的清除迟缓。

作为活血化淤药物的代表制剂,血必净注射液作用较广泛,充分体现了中药多层次、多环节、多靶点的作用特点,然而其在脓毒症防治方面的确切作用机制目前尚不明确。近年来,大量研究表明血必净注射液在改善脓毒症凝血功能障碍中疗效显著,现就其作用机制的研究进展进行综述。

**1 血必净防治脓毒症的理论基础研究**

血必净注射液是由我国著名急救医学专家王今达教授以血府逐瘀汤为基础,并在“菌毒炎并治”的理论指导下,根据“三证三法”辨证原则研制而出的一种静脉注射液,主要由红花、丹参、芍药(赤芍)、川芎、当归等活血化淤药物组成,其主要有效成分包括阿魏酸、红花黄色素 A、川芎嗪、丹参素、原儿茶醛、芍药苷等,具有清热解毒、并治菌毒、扶正固本、活血化淤等功效<sup>[3-4]</sup>。

现代药理学研究证实,血必净通过抑菌<sup>[5-6]</sup>、抗炎<sup>[7-8]</sup>、抗内毒素<sup>[9-10]</sup>对脓毒症和 MODS 发病的多个层次、多个环节进行阻断,在一定程度上可以减少脓毒症和 MODS 的发生,降低病死率并提高存活率<sup>[7,10-11]</sup>,体现了中药多成分、多途径、多环节、多靶点和“菌、毒、炎”并治的特色和优势,为防治脓毒症和 MODS 提供了有效手段<sup>[6]</sup>。研究表明,血必净化学成分的作用靶点包括<sup>[12]</sup>: ① 君类:髓样分化蛋白-2(MD-2)、5 脂氧合酶(5LOX)、血栓素 A<sub>2</sub> 受体(TXA<sub>2</sub>R)、IXa 因子,共 5 个药物作用靶点,以拮抗内毒素和凝血因子为主。② 臣类:磷脂酶 A<sub>2</sub>(PLA<sub>2</sub>)、纤溶酶原激活物抑制剂 1(PAI-1)、白细胞三烯 A<sub>4</sub> 水解酶(LTA<sub>4</sub>H)、磷酸二酯酶、白细胞介素-1 受体拮抗剂(IL1RA),共 5 个药物作用靶点,其中

PLA<sub>2</sub> 主要为花生四烯酸 AA 通路中的常见靶点,可抑制炎症因子过度释放。③ 佐类:腺苷 A<sub>2</sub>A 受体(A<sub>2</sub>AR)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、内皮型一氧化氮合酶(eNOS)、凝血酶、基质金属蛋白酶 8/9(MMP-8/9)、巨噬细胞移动抑制因子(MIF),共 7 个药物作用靶点,此部分涉及到免疫类靶点较多,同时涉及凝血酶。由此可以看出,血必净对凝血功能影响的药理作用主要涉及的因子有凝血酶、PAI-1、TXA<sub>2</sub>R、凝血因子 IXa 等。龙伟等<sup>[13]</sup>通过计算机模拟技术——分子对接的方法,将血必净化学成分分子与凝血酶、PAI-1、TXA<sub>2</sub>R、凝血因子 IXa 4 个重要凝血靶点进行对接,结果发现,血必净对凝血酶、PAI-1、TXA<sub>2</sub>R、凝血因子 IXa 等凝血靶点均具有一定的拮抗作用,其中对凝血酶的作用最为显著。

**1.1 凝血酶及相关因子:**凝血酶是一类重要的丝氨酸蛋白酶,是凝血级联反应中的关键酶<sup>[14]</sup>。脓毒症时肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素(IL-1β、IL-6)等致炎因子大量释放,可激活内皮细胞(EC),通过暴露内皮下结构,释放胶原酶,从而启动内源性凝血途径。损伤的内皮细胞释放的组织因子(TF)可加速凝血酶的产生并启动外源性凝血途径,同时,引起炎症细胞因子的进一步释放、中性粒细胞与内皮细胞黏附,以及中性粒细胞活化,造成炎症反应加剧,形成恶性循环<sup>[15]</sup>。

TF 是凝血的主要激活物,它通过与活化的凝血因子 VII 形成复合物,进一步激活凝血因子 X 和 XI;随着凝血因子 XI、VIII、V 的激活,凝血级联反应不断扩大,最终产生大量凝血酶。有研究提示,血细胞源性 TF 主要参与病理性凝血过程,在血栓性疾病中含量和活性均增高;严重脓毒症同样存在凝血功能紊乱,并且血细胞源性组织因子在其中发挥了重要的促凝效应<sup>[16-17]</sup>。归永刚等<sup>[18-19]</sup>以脂多糖(LPS)刺激大鼠单核细胞发现,其 TF 及蛋白酶激活受体 1(PAR-1)表达明显升高,而采用血必净注射液进行干预后,TF 和 PAR-1 表达均明显降低,且效果明显优于活化蛋白 C(APC)。李鑫和马晓春<sup>[20]</sup>研究表明,LPS 可呈剂量依赖性地诱导 TF mRNA 表达,血必净注射液可通过降低 TF mRNA 表达抑制 LPS 诱导的微血管内皮细胞凝血系统启动。同时有研究发现,血液前凝血活性(高凝状态)在一定程度上与血液循环中表达 TF 的微粒水平有关<sup>[21-22]</sup>;血必净注射液能明显降低循环微粒及血小板膜糖蛋白受体的水平,改善脓毒症大鼠的凝血功能<sup>[23-24]</sup>。

**1.2 PAI-1 及相关因子:**PAI-1 主要由血管内皮细胞产生,是纤溶系统的主要抑制物,与纤溶酶原激活物结合后迅速失活,发挥抗纤溶作用,可减少纤维蛋白的降解,引起纤维蛋白聚集<sup>[25-26]</sup>。张之龄<sup>[27]</sup>采用股静脉注射 LPS 成功建立大鼠脓毒症肺损伤模型,通过研究发现,血必净具有明确的促纤溶

doi: 10.3969/j.issn.1008-9691.2014.06.026

基金项目:天津市中医药科研基金项目(2005088);天津市医药卫生科研基金项目(09KZ62)

通信作者:李银平, Email: cccm@em120.com

作用,其机制可能与抑制纤溶抑制因子 PAI-1 从而抑制过度的抗纤溶反应有关。吕杰等<sup>[28]</sup>通过血必净注射液干预盲肠结扎穿孔术 (CLP) 诱导脓毒症大鼠模型发现,其可通过上调血浆组织型纤溶酶原激活物 (t-PA) 水平、下调 PAI-1 水平促进纤溶系统的激活,从而改善脓毒症早期机体的高凝状态。李冰等<sup>[29]</sup>动态观察了 CLP 脓毒症大鼠 72 h 内 PAI、ATⅢ 的变化,并采用血必净进行药物干预,结果发现,血必净可有效改善脓毒症大鼠的凝血功能。

**1.3 TXA<sub>2</sub>R 及相关因子:**血栓素 A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) 是血栓素合成酶催化前列腺素内过氧化物酶同分异构化的产物, TXA<sub>2</sub> 与 TXA<sub>2</sub>R 结合后,具有强烈的血小板聚集、血管及支气管平滑肌收缩作用<sup>[30]</sup>。人 TXA<sub>2</sub>R 为 G 蛋白耦联受体 (GPCR), GPCR 是一个超级膜蛋白家族,其中一个重要的 GPCR 是血小板活化因子受体 (PAFR)。血小板活化因子 (PAF) 通过与靶细胞膜上的 PAF 受体结合而发挥作用,可引起血小板聚集,中性粒细胞聚集和释放<sup>[31]</sup>;产生大量活性氧、白细胞三烯等炎症介质<sup>[32]</sup>。尚涛<sup>[33]</sup>研究表明,高压电烧伤早期大鼠血浆 PAF、TXA<sub>2</sub> 和前列腺素 I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) 表达均有不同程度升高,血小板聚集黏附,血液黏性增高,血栓形成与堵塞等造成微循环障碍。王丽杰和孙梅<sup>[34]</sup>采用腹腔注射 LPS 制备内毒素血症大鼠模型,结果发现,PAF 在内毒素血症肠黏膜的机械屏障功能损伤中发挥一定作用,且腹腔注射 PAFR 拮抗剂 BN52021 可减轻大鼠的肠损伤。但目前有关血必净对 TXA<sub>2</sub>R、GPCR 及 PAFR 等影响的基础研究尚未见相关报道。PAR 也是 GPCR 家族成员之一,对机体凝血功能产生潜在影响<sup>[35]</sup>。血必净注射液治疗后脓毒症动物单核细胞 TF 分泌能力及其表面 PAR-1 表达显著减弱,血浆炎症细胞因子水平迅速降低,血小板数量恢复至正常范围,凝血功能障碍得以有效纠正<sup>[36-37]</sup>。郑贵军等<sup>[38]</sup>观察 LPS 诱导的大鼠主动脉内皮细胞蛋白 C 受体 (EPCR) 和 PAR-1 的表达,并探讨血必净注射液对其的干预作用,结果发现,血必净注射液能从基因和蛋白水平增加由 LPS 诱导大鼠主动脉 EPCR 和 PAR1 的表达作用,可能与其保护内皮细胞的功能抑制其凋亡有关。

**1.4 凝血因子 IXa 及相关因子:**机体损伤后释放的 TF 与血液中的凝血因子 VII 结合,形成 TF-VII 复合物,可直接激活 X 转变成 Xa,也可间接通过激活 IX 因子形成 IXa 后,再激活 X 因子形成 Xa。Xa 与 V 因子在血小板表面 Ca<sup>2+</sup> 的参与下共同激活凝血酶原变成凝血酶,凝血酶将血栓形成的原料纤维蛋白原转变为纤维蛋白。理论上,抑制 IXa 因子的效应与 Xa 相似,如阻断凝血级联反应放大的早期阶段,对动脉与静脉血栓均有效等。由于大多数 Xa 因子是由包含了 IXa 因子在内的内源性 Tenase 复合物产生,因此,靶向 IXa 因子也可能是抗凝药物一条有效的作用途径<sup>[39]</sup>。

## 2 血必净防治脓毒症的应用研究

基于大量血必净治疗脓毒症机制的相关基础研究,血必净注射液在临床中的应用也针对其多靶点的“散弹”作用而展开。

**2.1 血小板计数 (PLT) 及凝血四项:**内皮损伤及促炎症因子可以引起血小板活化、血小板聚集,在炎症导致的凝血素

乱中起重要作用。危重患者血小板进行性下降往往预示患者存在严重的脓毒症且预后较差,PLT 与脓毒症的严重程度呈正相关,因此,减少血小板消耗有助于脓毒症的治疗<sup>[40]</sup>。凝血酶原时间 (PT) 主要是反映多个凝血因子水平的外源性凝血功能指标,是最有临床实用价值的指标;活化部分凝血活酶时间 (APTT) 主要反映内源性凝血;而凝血酶时间 (TT) 异常主要与纤维蛋白原 (Fib) 的数量和结构有关。研究表明,脓症患者早期即出现 PLT 升高及 PT、APTT 延长,且与患者病情严重程度密切相关<sup>[41]</sup>。

张连东和裴新军<sup>[42]</sup>在常规治疗的基础上加用血必净注射液 100 mL 溶于 5% 葡萄糖注射液 250 mL 中静脉滴注治疗严重脓症患者,结果发现治疗组治疗后 PT、APTT、TT、FIB、PLT 及血气分析均显著改善,提示血必净注射液能改善严重脓症患者的高凝状态和氧合。张晓娟等<sup>[43]</sup>研究亦表明,早期加用血必净注射液可以明显改善脓症患者 PT、APTT 等凝血指标。周荣斌等<sup>[44]</sup>针对血必净注射液对严重脓症患者凝血功能的影响进行了一项多中心随机对照临床研究 (RCT),并根据凝血功能进行分层分析,结果显示,血必净治疗组凝血功能异常亚组治疗后 PLT、APTT、PT、Fib 水平均较治疗前显著改善,且明显优于对照组凝血功能异常亚组,认为血必净注射液可通过改善严重脓症患者凝血功能来保护其肾功能,从而降低 28 d 病死率。

**2.2 D-二聚体:**D-二聚体是纤维蛋白降解产物中分子量最小的片段,是交联纤维蛋白的特征性降解产物,是直接反映凝血酶和纤溶酶生成的理想指标。高敏 D-二聚体检测方法可以准确排除静脉血栓栓塞症与非静脉血栓栓塞症。研究表明,D-二聚体与其他生物标志物联合对脓毒症患者的病情评估具有重要价值,其预测脓症患者结局的敏感度高于非联合组<sup>[45-46]</sup>。赵永祯和李春盛<sup>[47]</sup>的一项前瞻性研究选择了 2010 年至 2013 年共 652 例 SIRS 患者,根据脓毒症严重程度将患者分为重度脓毒症组 (包括脓毒性休克,190 例) 和非重度脓毒症组 (462 例),采用受试者工作特征曲线 (ROC 曲线) 评估生物标志物组合和各生物标志物单独使用时的诊断能力,结果发现,降钙素原 (PCT)、IL-6 和 D-二聚体 3 种生物标志物组合用于诊断重度脓毒症的 ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.815,优于 PCT、IL-6 和 D-二聚体单独使用时的 0.758、0.740 和 0.704,且标志物组合后的敏感度、特异度、阳性预测值和阴性预测值也较单独使用时提高。作者由此得出结论,PCT、IL-6 和 D-二聚体 3 种生物标志物联合使用可有效提高对脓毒症和重度脓毒症的诊断能力。

大量研究表明,血必净注射液可明显降低 D-二聚体浓度,改善凝血四项,从而在一定程度上改善患者凝血功能及预后<sup>[48-50]</sup>。郭楠等<sup>[51]</sup>采用具有益气扶正联合化痰解毒功效的血必净 + 生脉注射液对比生脉注射液单独使用治疗脓毒症凝血功能障碍患者的效果,并观察患者 PT、APTT、TT、FIB、血浆 D-二聚体及 PLT 的动态演变情况,结果发现,两组均可在一定程度上纠正凝血功能障碍及改善病情严重程度,且以联合组在疗效上表现出优于单独药物组的趋势。

**2.3 t-PA/PAI-1:**t-PA 是一种重要的纤溶酶原活化物,它使纤溶酶原转换成纤溶酶,以消除纤维蛋白的堆积;PAI-1

是纤溶系统的主要抑制物,能以 1:1 的形式与 t-PA 结合,灭活 t-PA<sup>[52]</sup>。研究表明,SIRS 患者血浆存在高 PAI-1、低 t-PA 现象,究其原因,一方面由于内皮细胞损伤,t-PA 生成减少;另一方面由于 PAI-1 浓度升高,t-PA 灭活增加,从而使纤溶系统受到明显抑制<sup>[53]</sup>。

康国强等<sup>[54]</sup>针对心肺复苏凝血功能紊乱患者采用血必净注射液 100 mL,结果发现,血必净治疗组患者 PAI-1 下降,t-PA 升高,至 7 d 时凝血功能各指标明显优于常规治疗对照组。沈新联<sup>[55]</sup>探讨了血必净注射液对慢性阻塞性肺疾病急性发作期(AECOPD)患者血栓前状态相关指标的改变,结果显示,治疗组血浆 PAI-1 较对照组降低,而 t-PA 水平较对照组增高,提示血必净注射液对 AECOPD 患者血小板活化、凝血功能增强、纤溶功能减退等血栓前状态有明显的改善作用。李春盛等<sup>[56]</sup>给予严重脓毒症患者血必净注射液 100 mL 静脉滴注,发现治疗第 7 天,治疗组血管内皮细胞诱导的抗凝〔一氧化氮(NO)、ATⅢ、血栓调节蛋白(TM)〕和促纤溶物质(t-PA)、促凝〔血管性血友病因子(vWF)〕和纤溶抑制因子(PAI-1)都明显高于常规治疗组,从而认为血必净注射液能够改善严重脓毒症患者的病情,降低病死率,其机制可能与其稳定血管内皮细胞,改善严重炎症反应和凝血功能紊乱有关。而血必净对脓毒症凝血功能紊乱患者 t-PA/PAI-1 的影响报道较少。

**2.4 PC 系统:**PC 系统包括 PC、蛋白 S(PS)、TM 和 PC 的抑制物,APC 是脓毒症“炎症瀑布”效应中炎症和凝血恶性循环的重要调节子,在脓毒症和脓毒性休克出现前就发生 PC 水平下降,是评估脓毒症预后的指标<sup>[57]</sup>。严重脓毒症和脓毒性休克时 APC 缺乏可促发持久的炎症反应和凝血,加重器官功能障碍<sup>[58]</sup>。EPCR 是构成 PC 系统的重要受体之一,主要位于大血管内皮细胞上,属于 I 型跨膜蛋白,EPCR 在 PC 活化过程中起重要作用,PC 与 EPCR 结合并将其呈递给凝血酶-TM 复合物,可以提高 PC 的活化效率<sup>[38]</sup>。

李银平等<sup>[59]</sup>采用 CLP 制备脓毒症大鼠模型,并以血必净注射液进行干预,结果发现,血必净可显著提高脓毒症大鼠 PC mRNA 表达水平。毕希乐<sup>[60]</sup>通过观察血必净注射液对血清 APC 和 TNF- $\alpha$  及肺脏组织核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)表达的影响,进一步探讨脓毒症肺损伤的病理生理机制及血必净注射液的治疗作用,结果发现,血必净可以明显降低脓毒症大鼠 TNF- $\alpha$  水平及肺组织 NF- $\kappa$ B 表达,增强 APC 的表达,减轻脓毒症急性肺损伤(ALI),从而降低脓毒症大鼠死亡率。也有研究表明,血必净注射液可以从基因水平影响脓毒症动物组织 TM 及 EPCR 的基因表达<sup>[61]</sup>。

耿平等<sup>[62]</sup>在临床应用中发现,严重脓毒症早期就存在高凝状态,血必净注射液对其能有效干预,其机制可能是降低了 TM 水平,保护了受损的血管内皮。代建军等<sup>[63]</sup>研究表明,血必净注射液可明显降低 TM、vWF 水平,对危重病患者血管内皮细胞有保护作用。常文秀等<sup>[64]</sup>探讨了血必净对 MODS 患者内皮细胞的保护作用,结果发现,采用了血必净注射液的中西医组患者血浆 TM、vWF 及内皮素(ET)水平较西药组明显降低,急性生理学及慢性健康状况评分系统Ⅲ(APACHE Ⅲ)评分下降,由此得出结论:中药血必净对

MODS 患者的内皮细胞具有保护作用,可改善患者病情严重程度。

**2.5 AT Ⅲ:**AT Ⅲ是体内最重要的生理性抗凝物质,主要由肝细胞和血管内皮细胞分泌,占血浆中总 AT 活性的 57%~76%,与肝素结合后,其抗凝作用可增加 2 000 倍,是反映体内凝血与抗凝系统激活的敏感性指标之一。在脓毒症等严重疾病中,血浆中 AT Ⅲ水平下降 20%~40%,继而引发弥散性血管内凝血(DIC)<sup>[65]</sup>。但在脓毒症患者身上却没有获得确切疗效。LaRosa 和 Opal<sup>[66]</sup>通过大规模脓毒症患者Ⅲ期临床试验证实,AT Ⅲ不能改善脓毒症患者的 28 d 及最终病死率。

随着研究者多年来逐步深入的研究与探索,对脓毒症的发生发展及其治疗机制不断发掘,越来越多的针对脓毒症凝血功能的靶点被发现。唐丽群等<sup>[67]</sup>采用血必净注射液 100 mL 静脉滴注治疗严重脓毒症合并凝血功能障碍患者,结果发现,除常规凝血指标外,新型凝血指标全血激活时间(gbACT)对治疗的反应性更灵敏,能反映整个凝血级联过程的综合状况,与常规凝血指标结合可更好地指导临床针对凝血功能障碍的治疗。付艳华等<sup>[68]</sup>研究发现,脓毒症合并休克患者的基质金属蛋白酶组织抑制剂 1(TIMP-1)水平较正常人高,TIMP-2 水平较正常人低,且 TIMP-1/TIMP-2 比值对脓毒症合并休克的发生更具诊断价值。且动物实验已经证实,创伤弧菌脓毒症大鼠肺组织 MMP-2/9 表达在脓毒症早期即达高峰,TIMP1 于中晚期达高峰;使用血必净可减低创伤弧菌脓毒症大鼠肺组织 MMP-2/9 表达,升高 TIMP1 基因表达,有利于机体损伤/修复平衡的恢复,从而对创伤弧菌脓毒症所致的肺损伤有一定的保护作用<sup>[69]</sup>。徐旭等<sup>[70]</sup>已在临床试验中发现,除 TNF- $\alpha$ 、IL-6 外,PAF 也参与了重症颅脑损伤后凝血功能障碍的发生发展;而活血化瘀药物能减少 ALI 患者 PAF 的表达,改善 ALI 患者高凝状态<sup>[71]</sup>。陈森等<sup>[72]</sup>通过临床观察证实,血必净治疗可以明显改善脓毒症预后的机制可能与改变血小板内皮细胞黏附分子-1(PECAM-1)的血清浓度变化以及改善凝血功能有关。熊申明和孙荣青<sup>[73]</sup>研究表明,动态血浆高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)浓度可作为脓毒性休克严重程度及预后评估指标;在西医治疗方法基础上加用血必净注射液可以降低患者的病死率,其机制可能与降低 HMGB1 的表达有关。

以上研究结果为血必净对脓毒症凝血功能障碍的针对性治疗提供了临床依据,开辟了新的思路。

#### 参考文献

- [1] Petäjä J. Inflammation and coagulation: an overview [J]. *Thromb Res*, 2011, 127 Suppl 2: S34-37.
- [2] 任珊,赵鹤龄. 脓毒症引起凝血功能异常的监测及治疗进展 [J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2010, 31 (6): 550-553, 564.
- [3] 王今达,李志军,李银平. 从“三证三法”辨证论治脓毒症 [J]. *中国危重病急救医学*, 2006, 18 (11): 643-644.
- [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]. *中国危重病急救医学*, 2005, 17 (11): 641-643.
- [5] 雪琳. SIRS 和 MODS 防治新对策的实验研究——血必净的药效学观察 [J]. *中国危重病急救医学*, 1997, 9 (12): 720-722.
- [6] 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]. *中国危重病急救医学*, 1998, 10 (6): 323-325.

- [7] 明自强,俞林明,吕银祥,等.血必净注射液治疗脓毒症患者抗炎作用观察[J].现代中西医结合杂志,2007,16(6):731-732.
- [8] 单智勇.血必净治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并全身炎症反应综合征[J].中原医刊,2008,35(5):18-19.
- [9] 孟惠茹,张玉想,姜玲玲.血必净对内毒素血症小鼠血浆内皮素-1及肾损害的影响[J].河北医科大学学报,2008,29(3):353-356,373.
- [10] 吴允孚,陈刚,席与斌.血必净注射液对内毒素性肺损伤治疗作用的实验研究[J].中国中西医结合急救杂志,2008,15(3):181-182.
- [11] 张淑文,孙成栋,文燕,等.血必净注射液对脓毒症大鼠血清内毒素及脾脏特异性免疫功能的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2007,14(2):91-94.
- [12] 马世堂.血必净防治脓毒症作用机制的研究[D].北京:北京协和医学院,2010.
- [13] 龙伟,吴红英,张晓东,等.血必净辐射防护作用机制的计算机模拟研究[J].国际放射医学核医学杂志,2013,37(6):329-332.
- [14] Di Cera E. Thrombin [J]. Mol Aspects Med, 2008, 29 (4): 203-254.
- [15] Esmon CT. The interactions between inflammation and coagulation [J]. Br J Haematol, 2005, 131 (4): 417-430.
- [16] Mackman N. Alternatively spliced tissue factor - one cut too many? [J]. Thromb Haemost, 2007, 97 (1): 5-8.
- [17] 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.
- [18] 归咏刚,姚咏明,柴艳芬.血必净注射液对内毒素刺激大鼠单核细胞组织因子的影响[J].中华实验外科杂志,2009,26(3):289-291.
- [19] 归咏刚,姚咏明,柴艳芬.血必净注射液与活化蛋白C对脂多糖诱导大鼠单核细胞组织因子干预效果的比较研究[J].中国中西医结合急救杂志,2009,16(6):326-329.
- [20] 李鑫,马晓春.血必净注射液对脂多糖诱导大鼠肾脏微血管内皮细胞组织因子表达的影响及机制探讨[J].中国中西医结合急救杂志,2009,16(4):218-222.
- [21] Morel O, Toti F, Hugel B, et al. Cellular microparticles: a disseminated storage pool of bioactive vascular effectors [J]. Curr Opin Hematol, 2004, 11 (3): 156-164.
- [22] Horstman LL, Ahn YS. Platelet microparticles: a wide-angle perspective [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 1999, 30 (2): 111-142.
- [23] 殷冬梅,孙茜,李银平,等.血必净注射液对脓毒症大鼠外周血组织因子微粒表达的影响[J].中国危重病急救医学,2009,21(9):564-565.
- [24] 郑贵军,武子霞,李银平,等.脓毒症大鼠血小板膜糖蛋白的表达变化及血必净的干预作用[J].中国危重病急救医学,2008,20(12):758-760.
- [25] Jiang Q, Gingles NA, Olivier MA, et al. The anti-fibrinolytic SERPIN, plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1), is targeted to and released from catecholamine storage vesicles [J]. Blood, 2011, 117 (26): 7155-7163.
- [26] Liu N, Shimizu S, Ito-Ihara T, et al. Angiotensin II receptor blockade ameliorates mesangioproliferative glomerulonephritis in rats through suppression of CTGF and PAI-1, independently of the coagulation system [J]. Nephron Exp Nephrol, 2007, 105 (3): e65-74.
- [27] 张之龄.血必净对脓毒症肺损伤的作用及其机制的研究[D].上海:上海交通大学,2011.
- [28] 吕杰,杨劲松,安友仲.血必净注射液对脓毒症大鼠纤溶系统功能的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2010,17(2):93-95.
- [29] 李冰,朱志宏,田万管,等.血必净注射液对脓毒症大鼠凝血功能障碍的干预[J].中国危重病急救医学,2009,21(3):234-237.
- [30] Huang RY, Li SS, Guo HZ, et al. Thromboxane A2 exerts promoting effects on cell proliferation through mediating cyclooxygenase-2 signal in lung adenocarcinoma cells [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2014, 140 (3): 375-386.
- [31] Park OJ, Han JY, Baik JE, et al. Lipoteichoic acid of *Enterococcus faecalis* induces the expression of chemokines via TLR2 and PAFR signaling pathways [J]. J Leukoc Biol, 2013, 94 (6): 1275-1284.
- [32] Guerrero AT, Zarpelon AC, Vieira SM, et al. The role of PAF/PAFR signaling in zymosan-induced articular inflammatory hyperalgesia [J]. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 2013, 386 (1): 51-59.
- [33] 尚涛.高压电烧伤大鼠血浆 PAF、TXA<sub>2</sub> 和 PGI<sub>2</sub> 动态变化及己酮可可碱的干预作用[D].石家庄:河北医科大学,2010.
- [34] 王丽杰,孙梅.血小板活化因子受体拮抗剂对内毒素血症幼年大鼠肠黏膜上皮细胞间连接蛋白的影响[J].中国危重病急救医学,2007,19(8):477-480.
- [35] 姚咏明.深化对血必净注射液治疗脓毒症新机制的认识[J].中国中西医结合急救杂志,2013,20(4):193-194.
- [36] 归咏刚,姚咏明,柴艳芬.血必净注射液对脓毒症大鼠单核细胞组织因子及凝血功能的影响[J].中华实验外科杂志,2010,27(1):32-34.
- [37] 归咏刚,姚咏明,柴艳芬.血必净注射液对脓毒症大鼠白介素-6表达及血小板的影响[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2009,4(1):13-16.
- [38] 郑贵军,武子霞,李银平,等.脂多糖诱导大鼠主动脉内皮细胞蛋白C受体和蛋白酶活化受体1的表达及血必净注射液的干预作用[J].中国危重病急救医学,2009,21(3):175-178.
- [39] Vijaykumar D, Sprengeler PA, Shaghafi M, et al. Discovery of novel hydroxy pyrazole based factor IXa inhibitor [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2006, 16 (10): 2796-2799.
- [40] Schouten M, Wiersinga WJ, Levi M, et al. Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis [J]. J Leukoc Biol, 2008, 83 (3): 536-545.
- [41] 邢利峰,姬晓伟,谢波,等.脓毒症患者凝血功能变化与APACHE II评分的相关性研究[J].中华医院感染学杂志,2013,23(20):4880-4882.
- [42] 张连东,裴新军.血必净注射液对严重脓毒症患者凝血功能及血气分析的影响[J].中国急救医学,2012,32(12):1088-1091.
- [43] 张晓娟,章志丹,穆恩,等.脓毒症患者早期应用血必净注射液治疗的临床研究[J].中国中西医结合急救杂志,2010,17(3):172-174.
- [44] 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.
- [45] 刘永霞,范立军,赵晖.降钙素原和D-二聚体对脓毒症病情评估的价值[J].浙江临床医学,2014,16(2):297-298.
- [46] 李少洪,卜会驹,钟坚,等.联合乳酸、降钙素原和D-二聚体评估脓毒症患者预后的临床研究[J].临床和实验医学杂志,2013,12(12):940-942,945.
- [47] 赵永祯,李春盛.生物标志物组合对急诊脓毒症和重度脓毒症患者的诊断价值[J].中华危重病急救医学,2014,26(3):153-158.
- [48] 张敏,孙立东,赵子瑜.血必净对脓毒症患者凝血功能的影响[J].中国误诊学杂志,2012,12(4):813.
- [49] 陈华君,徐娜.血必净注射液对脓毒症患者凝血功能的影响[J].现代医药卫生,2012,28(15):2293-2294.
- [50] 杨立山,马晓,李文峰,等.血必净注射液对危重患者凝血功能障碍的研究[J].宁夏医学杂志,2012,34(6):485-487.
- [51] 郭楠,刘清泉,江其敏,等.血必净与生脉注射液对脓毒症凝血功能障碍影响的临床研究[J].北京中医药,2009,28(3):182-185.
- [52] Oishi K, Koyanagi S, Ohkura N. Circadian mRNA expression of

coagulation and fibrinolytic factors is organ-dependently disrupted in aged mice [J]. *Exp Gerontol*, 2011, 46 (12): 994-999.

[53] 刘禹庚,李春盛. 全身炎症反应综合征患者凝血系统功能紊乱的研究[J]. *中华内科杂志*, 2004, 43 (2): 94-97.

[54] 康国强,程祖建,林志鸿,等. 血必净注射液对心肺复苏患者凝血功能的影响[J]. *中华全科医学*, 2010, 8 (11): 1347-1348.

[55] 沈新联. 血必净对慢性阻塞性肺疾病急性发作期患者血栓前状态的影响[J]. *血栓与止血学*, 2009, 15 (2): 68-69.

[56] 李春盛,金铭,武军元,等. 血必净对严重脓毒症患者血管内皮细胞相关促炎因子和凝血因子的影响[J]. *中华医学杂志*, 2009, 89 (39): 2744-2747.

[57] Norström EA, Tran S, Steen M, et al. Effects of factor Xa and protein S on the individual activated protein C-mediated cleavages of coagulation factor Va [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281 (42): 31486-31494.

[58] 林霞,于惠慧. 蛋白 C 通路在严重脓毒症炎症-凝血交叉对话中的作用及临床对策[J]. *中华急诊医学杂志*, 2010, 19 (11): 1228-1230.

[59] 李银平,乔佑杰,武子霞,等. 血必净注射液对脓毒症大鼠蛋白 C 及肿瘤坏死因子基因表达的影响[J]. *中国危重病急救医学*, 2007, 19 (8): 488-491.

[60] 毕希乐. 血必净注射液对脓毒症大鼠急性肺损伤治疗作用的实验研究[D]. 石家庄:河北医科大学, 2010.

[61] 李银平,乔佑杰,武子霞,等. 血必净注射液对脓毒症大鼠血栓调节蛋白及内皮蛋白 C 受体基因表达的影响[J]. *中国危重病急救医学*, 2007, 19 (6): 365-368.

[62] 耿平,夏仲芳,顾健,等. 血必净注射液对严重脓毒症患者早期高凝状态的干预作用[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2008, 15 (6): 346-349.

[63] 代建军,曹书华,王今达. 血必净对危重病患者血管内皮细胞的保护作用研究[J]. *中国全科医学*, 2005, 8 (18): 1486-1487.

[64] 常文秀,高红梅,曹书华. 血必净对多器官功能障碍综合征内皮细胞的保护作用[J]. *天津医药*, 2005, 33 (11): 685-687.

[65] Takeda M, Moroi R, Harada T, et al. Relationship between protein C and antithrombin III deficiencies in sepsis without disseminated intravascular coagulation status [J]. *Crit Care*, 2008, 12 (Suppl 5): P40.

[66] LaRosa SP, Opal SM. Tissue factor pathway inhibitor and antithrombin trial results [J]. *Crit Care Clin*, 2005, 21 (3): 433-448.

[67] 唐丽群,彭娜,潘志国,等. 血必净注射液对严重脓毒症患者凝血指标及预后的影响[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2012, 19 (3): 132-136.

[68] 付艳华,索冬卫,彭芳. TIMP-1/TIMP-2 在脓毒症患者血清中的表达水平及临床意义[J]. *实用医学杂志*, 2013, 29 (23): 3885-3886.

[69] 孙琦. 创伤弧菌脓毒症大鼠肺组织基质金属蛋白酶及其抑制剂的表达及血必净干预[D]. 温州:温州医学院, 2010.

[70] 徐旭,李志伟,董浩,等. 肿瘤坏死因子-α、白细胞介素-6、血小板活化因子与重症颅脑损伤凝血功能障碍的相关性探讨[J]. *中国医师进修杂志*, 2014, 37 (5): 31-34.

[71] 徐敏,黄亮,李闽云,等. 复方丹参对急性肺损伤患者血小板活化因子表达及凝血功能的影响[J]. *中国急救医学*, 2010, 30 (1): 31-34.

[72] 陈森,费爱华,路薇薇,等. 血必净治疗脓毒症的疗效及对血小板内皮细胞黏附分子-1 和凝血功能影响的研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2012, 21 (11): 1156-1158.

[73] 熊申明,孙荣青. 血必净注射液对脓毒症休克患者高迁移率族蛋白 B1 的影响[J]. *中国实用医刊*, 2012, 39 (10): 86-87, 91.

(收稿日期: 2014-03-20)  
(本文编辑: 邸美仙)

• 读者 • 作者 • 编者 •

本刊常用的不需要标注中文的缩略语

B 型尿钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP)  
 C- 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)  
 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR)  
 γ- 干扰素 (γ-interferon, IFN-γ)  
 白细胞计数 (white blood cell count, WBC)  
 白细胞介素-4 (interleukin-4, IL-4)  
 丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT)  
 动脉血二氧化碳分压  
 (arterial partial pressure of carbon dioxide, PaCO<sub>2</sub>)  
 动脉血氧饱和度 (arterial oxygen saturation, SaO<sub>2</sub>)  
 动脉血氧分压 (arterial partial pressure of oxygen, PaO<sub>2</sub>)  
 多器官功能衰竭 (multiple organ failure, MOF)  
 多器官功能障碍综合征  
 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS)  
 呼气末正压 (positive end-expiratory pressure, PEEP)  
 呼吸机相关性肺炎 (ventilator-associated pneumonia, VAP)  
 肌酸激酶同工酶 (creatine kinase isoenzyme, CK-MB)  
 急性肺损伤 (acute lung injury, ALI)  
 急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS)  
 急性呼吸窘迫综合征  
 (acute respiratory distress syndrome, ARDS)

急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI)  
 慢性阻塞性肺疾病  
 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD)  
 酶联免疫吸附试验  
 (enzyme-linked immunosorbent assays, ELISA)  
 逆转录-聚合酶链反应  
 (reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)  
 平均动脉压 (mean arterial pressure, MAP)  
 乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)  
 三酰甘油 (triacylglycero, TG)  
 受试者工作特征曲线  
 (receiver operating characteristic curve, ROC 曲线)  
 苏木素-伊红 (hematoxylin and eosin, HE)  
 细胞外基质 (extracellular matrix, ECM)  
 血管紧张素转换酶抑制剂  
 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)  
 血肌酐 (serum creatinine, SCr)  
 血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)  
 血液灌流 (hemoperfusion, HP)  
 氧合指数 (oxygenation index, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>)  
 中心静脉压 (central venous pressure, CVP)