

脓毒症相关性血小板减少症的治疗进展并文献复习

王巧红¹ 陈星星¹ 蒋永波^{1,2}

¹台州恩泽医疗中心(集团)恩泽医院急诊科,浙江台州 318000; ²浙江省台州医院重症医学科,浙江台州 318000

通信作者:蒋永波, Email: jyongpo8@163.com

【摘要】 脓毒症是重症监护病房(ICU)中感染死亡的主要原因,血小板减少是其常见并发症。持续性血小板减少是危重症患者预后不良的标志。脓毒症相关性血小板减少症(SAT)涉及多种病理生理机制,在凝血和炎症反应中血小板起到了关键作用。血小板计数(PLT)不仅可以预测脓毒症患者预后,也可作为脓毒症患者的治疗靶点,提高脓毒症患者抢救成功率。现就血小板在脓毒症患者发病过程中的病理生理机制、预后、治疗等方面的作用进行文献复习。

【关键词】 脓毒症; 血小板; 免疫; 炎症; 预后

基金项目:浙江省卫生健康科技计划项目(2022KY435);浙江省台州市科技计划项目(21ywb05)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2024.03.026

Treatment progress and literature review of sepsis-associated thrombocytopenia

Wang Qiaohong¹, Chen Xingxing¹, Jiang Yongpo^{1,2}

¹Department of Emergency, Enze Hospital, Taizhou Enze Medical Center, Taizhou 318000, Zhejiang, China; ²Department of Critical Care Medicine, Taizhou Hospital of Zhejiang Province, Taizhou 318000, Zhejiang, China

Corresponding author: Jiang Yongpo, Email: jyongpo8@163.com

【Abstract】 Sepsis is the main cause of infection death in intensive care unit (ICU), and thrombocytopenia is a common complication. Persistent thrombocytopenia is a marker of poor prognosis in critically ill patients. Sepsis-associated thrombocytopenia (SAT) involves a variety of pathophysiological mechanisms, and platelets play a key role in coagulation and inflammatory response. Platelet count (PLT) can not only predict the prognosis of patients with sepsis, but also be used as a therapeutic target to improve the success rate of rescue in patients with sepsis. This article will review the pathophysiological mechanism, prognosis and treatment of platelets in septic patients.

【Key words】 Sepsis; Platelets; Immunity; Inflammation; Prognosis

Fund program: Zhejiang Province Health Science and Technology Project (2022KY435); Taizhou Science and Technology Program of Zhejiang Province (21ywb05)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2024.03.026

脓毒症是机体对感染反应失调而导致危及生命的器官功能障碍^[1],并发生循环、细胞和代谢紊乱是重症监护病房(intensive care unit, ICU)中常见的危重疾病之一,有较高发病率和病死率。虽然目前对于脓毒症病理生理机制及治疗上的研究已取得一定进展,但其发病率仍以每年 8%~13% 的速度增加,每年造成至少 1 500 万例患者死亡,是全球感染死亡的主要原因和公共卫生挑战之一^[2-3]。脓毒症的异质性和复杂的病理生理改变,其中血小板起着关键作用,主要涉及炎症反应和凝血功能障碍两个关键因素,包含了血管内皮和微血管功能障碍、免疫功能调节失调及细胞代谢障碍,同时还包括促凝、抗凝、纤溶亢进等。临床实践显示,当脓毒症合并血小板减少时往往预示着更高的病死率^[4],且持续性血小板减少与不良预后有关^[5]。目前脓毒症相关性血小板减少症(sepsis-associated thrombocytopenia, SAT)发病机制的最新研究是根据临床有效性和便利性,总结了血小板消耗增加亚型、血小板生成减少亚型和血小板破坏增加亚型 3 者之间的潜在机制^[6],从而有利于以血小板为靶点的治疗方案提供帮助。现就脓毒症时血小板与炎症和免疫反应、凝血

级联反应的关系及血小板减少的主要机制、预后、治疗进行文献复习。

1 血小板与炎症反应

在各种动物模型中,血小板在炎症阶段起着核心作用。在炎症反应中,血小板活化后呈不规则形,通过直接或间接方式影响着其他细胞和血小板。当血小板被入侵的病原体激活,首先,血小板激活释放各种细胞因子,如二磷酸腺苷(adenosinediphosphate, ADP)、白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)和 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、P 选择素等,通过聚集、黏附白细胞等炎症细胞,并与内皮细胞相互作用,一定程度上对于机体感染有适应性和保护性;而在脓毒症病理发展过程中,活化的血小板脱颗粒释放各种趋化因子和炎症介质,使血小板与内皮细胞结合,诱导单核-巨噬细胞、中性粒细胞、嗜酸粒细胞等免疫细胞集合,通过一系列炎症信号转导通路导致血管壁损伤、微血管血栓形成、血管腔闭塞,继而激活全身炎症反应,触发“炎症因子风暴”,使宿主调控炎症反应的作用失控。

Toll 样受体(Toll like receptor, TLR)是血小板表面膜受

体,可以识别微生物及其产物并将信号发送至炎症免疫反应通路。TLR 可调节血栓形成、参与细菌吞噬、刺激触发血小板脱颗粒和血小板-白细胞聚集形成等,是脓毒症期间炎症反应的重要组成部分^[7]。TLR 家族成员种类很多,包括 TLR 1~9,其中对 TLR-2 与 TLR-4 的研究最广泛。如革兰阴性菌胞壁成分中的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)是细菌内毒素的主要成分,可与 TLR-4 结合激活信号转导通路诱发强烈的免疫炎症应答反应;同时 LPS 是弱血小板激动剂,可刺激活化血小板释放有促炎作用的细胞因子。

此外, CD40 受体及其配体(cluster of differentiation 40 ligand, CD40L)是刺激性免疫中关键的分子对之一。活化的血小板表达 CD40L,与血液循环中的 CD40 结合,启动免疫和炎症反应信号通路,促使血小板发生一系列炎症反应。CD40L 信号转导是急性炎症和适应性免疫应答的主要机制^[8]。CD40/CD40L 在趋化因子的作用下进一步导致组织损伤和功能障碍。

综上所述,活化的血小板与内皮细胞、中性粒细胞、单核细胞等免疫细胞形成的复合物通过血小板膜受体、血小板脱颗粒、IL-1 β 等方式在炎症反应中发挥重要作用,一方面表现出宿主的防御作用,但另一方面也产生更多活性氧参与和放大炎症反应。

2 血小板与免疫反应

现在普遍认为,脓毒症分为两个时期,包括初始的免疫激活阶段,然后是免疫抑制阶段^[9]。脓毒症免疫抑制阶段是打破机体 T 细胞亚群的稳定状态,导致淋巴细胞数量和功能障碍,破坏细胞稳定,进而触发持久免疫抑制^[10]。有研究者认为,监测脓毒症患者的免疫状态进行精准免疫抑制治疗,则可能使患者获益^[11]。在脓毒症发病过程中,活化的血小板为防止病原体入侵,并被黏附募集到炎症和感染部位,在启动血管内免疫反应中发挥至关重要的作用。血小板除调节自身功能外还对周围细胞起免疫调节作用,血小板被入侵后的病原体激活,释放炎症介质,识别并形成免疫复合物,触发一系列免疫信号转导事件,募集具有吞噬作用的免疫细胞和激活淋巴细胞发挥先天免疫反应及适应性免疫反应作用^[12]。血小板与免疫细胞在此过程中协同作用,防止病原体逃逸,起到宿主防御作用。其中,中性粒细胞在人体感染引起的免疫调节中起重要作用。在脓毒症中,活化的血小板通过形成血小板-中性粒细胞免疫复合物,这些复合物从血液循环到炎症感染组织,介导中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular trap, NET)的形成,从而杀死病原体。但过量 NET 形成会损害微循环功能,免疫血栓的形成导致弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC),最终造成器官功能障碍^[13]。因此,一定程度上抑制 NET 形成也被认为是脓毒症潜在的治疗方法之一。

3 血小板与凝血级联反应

正常情况下,血小板由巨噬细胞脱落产生,并以单个形式存在于血液循环中,具有维持促凝和抗凝平衡,以及血液凝固和血管壁完整性的作用。炎症和凝血作为脓毒症的

2 个驱动因素,当全身炎症反应激活时,促凝、抗凝、纤溶及内皮功能障碍共同导致凝血途径激活,其中血小板发挥着关键作用。脓毒症时活化的血小板与细胞间相互作用导致“细胞因子风暴”,迅速启动机体促凝和抗凝反应,导致纤维蛋白血栓形成;接着,血小板最有效激活剂凝血酶释放,也是凝血过程的主要效应器,进一步促进血小板与内皮细胞、白细胞结合释放炎症介质,形成凝血级联反应的正反馈机制^[14-15]。由于血小板及凝血因子的消耗,出凝血稳态不平衡,即出现 DIC,其特征是广泛微循环血栓形成,出现小血管血栓闭塞,最终导致器官功能障碍,是脓毒症致命的并发症。损伤相关分子模式、中性粒细胞胞外陷阱、细胞外囊泡和糖萼损伤等其他重要途径也参与了脓毒症诱导 DIC 的发病机制。这些机制中血小板仍占主要地位。

4 SAT 的发病机制

血小板减少症是脓毒症期间发生的常见多因素现象。根据临床有效性和便利性,目前总结为血小板生成减少、血小板消耗增加、血小板破坏增多 3 个亚型的机制^[6]。

4.1 血小板生成减少:正常情况下,骨髓巨核细胞在血小板生成素(thrombopoietin, TPO)等刺激下产生并释放成熟血小板,维持血液循环中血小板计数(platelet count, PLT)和功能的稳定。在一项 301 例 ICU 脓毒症患者的多中心试验中,获取了 238 例血小板减少症患者的骨髓涂片,结果显示,17 例患者(7.1%)血小板生成减少,结果表明,一些 SAT 可能是由骨髓抑制引起^[6]。可知,当宿主在严重感染情况下,因病原微生物及其毒素产物对骨髓的直接抑制作用,骨髓对 TPO 的反应性减弱,巨核细胞功能受损或骨髓中新合成的血小板破坏,最终导致血小板生成减少^[16]。此外,在脓症患者治疗过程中,骨髓巨核细胞功能受到药物(质子泵抑制剂、抗菌药物等)影响而造成血小板减少。

4.2 血小板消耗增加:血小板消耗增加被认为是 SAT 的主要机制^[17]。在病原体释放的多种损伤因子的直接或间接作用下,过度激活炎症反应,细胞内皮广泛损伤,血管壁完整性受损。当内皮下暴露的血管性血友病因子结合血小板表面的血小板膜糖蛋白(membrane glycoprotein, GP)Ib-IX-V 复合物时,有利于血小板与内皮下基质在高血流剪切下的黏附。血管性血友病因子多聚体又可介导促进血管内皮、内皮下基质和血小板之间的相互作用,使血小板消耗增加,最终导致血小板减少症^[16]。另外,血小板活化时,CD62P、CD40 和其他受体(TLR-4 等)等血小板表面受体表达上调,增强了血小板与细胞之间的相互作用,导致血小板聚集和消耗增加^[7]。凝血酶是血小板的强效激动剂,其诱导血小板活化也最常见的小血小板消耗机制之一,严重者可进展至 DIC。

4.3 血小板破坏增多:SAT 还与血小板破坏增加有关。血小板寿命缩短是自身免疫机制的结果。在先天和后天免疫作用下,活化的血小板及其产物介导的淋巴细胞功能失调、激活和增殖导致细胞因子的过度产生,出现噬血细胞增多症,被认为是脓毒症机体血小板减少的原因之一^[17]。Muronoi 等^[18]研究发现,脓症患者血中可检测到血小板相

关免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG) 抗体、抗血小板自身抗体, 认为脓毒症与血循环中免疫复合物相关, 符合免疫系统参与血小板减少症的理论。此外, Semple 等^[19]研究发现, 在血小板相关 IgG 存在的情况下, 对血小板的吞噬作用也增强, 导致血小板破坏增加, 这可能也是造成血小板减少症的原因之一。

5 血小板与预后的关系

脓毒症血培养阳性患者 PLT 下降的发生率达 79.6%, 减少的程度与患者预后成正比。一项涉及 1 100 例脓毒症患者的单中心研究显示, 血小板减少症与脓症患者死亡风险增加有关^[20]。与无血小板减少症相比, 血小板减少症与更长的 ICU 住院时间和机械通气时间以及血管活性药物的使用有关。一项回顾性研究显示, 不同水平的早期感染性休克患者出现 PLT 下降预示 28 d 病死率增加^[21]。Claushuis 等^[22]通过分析 931 例脓毒症患者的特征, 发现 PLT 减少 ($< 100 \times 10^9/L$) 的患者病情更加严重, 且有更高的急性生理学及慢性健康状况评分 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 和序贯器官衰竭评分 (sequential organ failure assessment, SOFA), 更容易出现休克和器官功能衰竭, 这项研究显示, PLT $< 50 \times 10^9/L$ 及在 $(50 \sim 100) \times 10^9/L$ 的脓症患者病情严重程度和病死率均高于 PLT $> 100 \times 10^9/L$ 者^[23]。总之, 脓毒症导致持续性 PLT 减少对 ICU 重症患者预后具有较高的临床预测价值^[24]。因此, 关于恢复 PLT 数量是否可改善脓毒性休克患者病死率有待进一步研究。

6 血小板减少症的治疗

无论何种原因引起的小血小板减少均应在积极治疗原发病基础上进行, 首要治疗措施是输注血小板。PLT 减少的主要危害在于可引起致命性出血, 需采取治疗性血小板输注的方式。但非出血性危重症患者 PLT 减少时输注血小板则存在争议, 所以临床医生需充分评估 SAT 患者出血风险。对于非出血性危重症患者, 当 PLT $< 10 \times 10^9/L$ 给予血小板输注可减少出血风险。若非出血性血小板减少的患者存在持续感染、发热、伴凝血功能障碍、近期手术等情况, 则推荐 PLT $< 20 \times 10^9/L$ 为输注血小板的阈值^[25]。目前的有关研究数据显示, 输注血小板治疗对于脓症患者预后存在不确定性, 是否有益仍存在争议。非出血性危重症患者合并血栓性血小板减少性紫癜、溶血性尿毒综合征、肝素诱导的血小板减少症等禁止输注血小板, 除非合并致命性出血^[26]。

目前治疗 SAT 的主要措施包括提高 PLT 和抑制血小板活化。SAT 输注血小板的阈值 $< 10 \times 10^9/L$ 适用于无明显出血者; $(10 \sim 20) \times 10^9/L$ 适用于有明显出血风险的患者, 如手术或侵入性操作前^[27]。目前尚缺乏高水平的临床证据证明治疗性输注血小板对 SAT 患者的有效性。当脓毒症持续存在时, 不适当的输血还与病死率和血栓形成增加有关^[28]。此外, 由于血资源缺乏、输血相关免疫和感染性并发症、输血无效和血小板抗体的产生, 在临床实践中输注血小板受到限制, 也使其在脓症患者中的应用有严格适应证^[29]。目

前关于 SAT 的其他治疗方法包括升高血小板药物、抗血小板聚集药物等。

重组人 TPO (recombinant human TPO, rhTPO) 作为一种人体内促 TPO 的模拟药物, 可刺激骨髓巨核细胞, 并能提高血小板水平^[30]。rhTPO 能调节脓毒症时炎症介质对内皮细胞的损害, 降低了血小板的大量聚集, 间接地纠正了 PLT 减少的情况, 有助于改善脓毒症患者的病理过程。一项关于老年脓毒症患者的回顾性研究显示, rhTPO 可增加 PLT 水平, 减少出血事件, 恢复组织器官功能^[31]。rhTPO 可在 76.32% 的血小板减少症患者中 5 d 内快速恢复 PLT, 减少围手术期腹部感染患者的 PLT 输注次数和 28 d 病死率^[32], 但需要多中心随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 进一步证实。血小板生成素受体激动剂 [thrombopoietin receptor agonist (TPO-RA), 包括艾曲波帕或罗非洛星] 是另一种新型升高血小板水平的药物, 可结合并激活血小板生成素受体, 通过 Janus 激酶 2/信号转导与转录激活因子 5 (Janus kinase 2/signal transduction and transcription activator 5, JAK2/STAT5) 途径诱导巨核细胞增殖, 最后增加 PLT 水平^[33]。但目前未见在脓毒症治疗中 TPO-RA 的报告。rhIL-11 是一种非特异性造血因子, 同样能刺激骨髓巨核细胞产生并释放血小板。最近, Wan 等^[34]的研究显示, rhIL-11 可促进血小板水平的恢复, 使炎症介质如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和 IL-6 的表达水平下降, 减轻炎症反应, 缓解病情, 从而降低患者病死率。目前较多研究关于 rhIL-11 在血液性疾病导致血小板减少症中被广泛应用。然而 rhIL-11 本身是一种炎症因子, 可导致心律失常、急性肺水肿、水钠潴留等不良反应, 一定程度上限制了 rhIL-11 在脓毒症中的临床应用。

此外, 基于脓毒症时血小板活化这一观察结果, 提出了抗血小板药物可能对脓毒症危重症患者有益的问题, 其可能抑制微血管闭塞和多器官衰竭^[35], 但临床有效性仍需进一步研究。Winning 等^[36]在腹腔内给予 LPS 前应用氯吡格雷预处理小鼠 4 d, 结果显示, 氯吡格雷可抑制 LPS 诱导的血小板下降和肺组织中纤维蛋白沉积的减少。在一项腹部脓毒症模型中, Rahman 等^[37]在替格瑞洛治疗的动物模型中发现, 中性粒细胞的肺部浸润减少了 50%。基于目前的研究, 在危重脓症患者中使用抗血小板药物的作用仍需进一步临床数据证明。

7 小结

血小板在脓毒症中的作用极其复杂, 其机制至今尚未完全明确。在脓毒症中, 低 PLT 是疾病严重程度的生物标志物。鉴于血小板与凝血反应、免疫细胞、内皮细胞等的相互作用, 以及抗血小板药物的广泛使用受到越来越多的关注。因此, 血小板可能是改善脓症患者预后的新靶点。在未来需进一步研究 SAT 的病理生理机制及临床治疗, 寻找脓毒症治疗的新靶点和新方案, 以降低脓毒症的发病率和病死率。

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] Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, et al. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000–2012 [J]. *JAMA*, 2014, 311 (13): 1308–1316. DOI: 10.1001/jama.2014.2637.
- [3] 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.
- [4] 董方杰, 马宁, 常思远, 等. 重组人血小板生成素在脓毒症伴血小板减少症患者中的作用 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32 (12): 1445–1449. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201130-00737.
- [5] 陶红, 何正梅, 史文婷, 等. 重组人血小板生成素治疗免疫性血小板减少症的效果分析及对炎症因子的调控作用研究 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2017, 16 (8): 780–783. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2017.08.018.
- [6] Wu XH, Li Y, Tong HS. Research advances in the subtype of sepsis-associated thrombocytopenia [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2020, 26: 1076029620959467. DOI: 10.1177/1076029620959467.
- [7] Assinger A, Schrottmaier WC, Salzman M, et al. Platelets in sepsis: an update on experimental models and clinical data [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1687. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01687.
- [8] Vieira-de-Abreu A, Campbell RA, Weyrich AS, et al. Platelets: versatile effector cells in hemostasis, inflammation, and the immune continuum [J]. *Semin Immunopathol*, 2012, 34 (1): 5–30. DOI: 10.1007/s00281-011-0286-4.
- [9] Nedeva C. Inflammation and cell death of the innate and adaptive immune system during sepsis [J]. *Biomolecules*, 2021, 11 (7): 1011. DOI: 10.3390/biom11071011.
- [10] 张文钊, 王志斌. 脓毒症免疫抑制相关效应 T 细胞亚群稳态失衡的研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2022, 34 (1): 95–99. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210610-00858.
- [11] 胡荣华, 郑颜磊, 程飞, 等. 脓毒症精准免疫治疗的新进展 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2019, 26 (4): 504–506. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.04.036.
- [12] Ebermeyer T, Cognasse F, Berthelot P, et al. Platelet innate immune receptors and TLRs: a double-edged sword [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (15): 7894. DOI: 10.3390/ijms22157894.
- [13] Chen ZY, Zhang H, Qu MD, et al. Review: the emerging role of neutrophil extracellular traps in sepsis and sepsis-associated thrombosis [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 653228. DOI: 10.3389/fcimb.2021.653228.
- [14] Simmons J, Pittet JF. The coagulopathy of acute sepsis [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2015, 28 (2): 227–236. DOI: 10.1097/ACO.000000000000163.
- [15] Zhou W, Fan CY, He SJ, et al. Impact of platelet transfusion thresholds on outcomes of patients with sepsis: analysis of the MIMIC-IV database [J]. *Shock*, 2022, 57 (4): 486–493. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001898.
- [16] Koyama K, Katayama S, Muronoi T, et al. Time course of immature platelet count and its relation to thrombocytopenia and mortality in patients with sepsis [J]. *PLoS One*, 2018, 13 (1): e0192064. DOI: 10.1371/journal.pone.0192064.
- [17] Dewitte A, Lepreux S, Villeneuve J, et al. Blood platelets and sepsis pathophysiology: a new therapeutic prospect in critically [corrected] ill patients? [J]. *Ann Intensive Care*, 2017, 7 (1): 115. DOI: 10.1186/s13613-017-0337-7.
- [18] Muronoi T, Koyama K, Nunomiya S, et al. Immature platelet fraction predicts coagulopathy-related platelet consumption and mortality in patients with sepsis [J]. *Thromb Res*, 2016, 144: 169–175. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.06.002.
- [19] Semple JW, Aslam R, Kim M, et al. Platelet-bound lipopolysaccharide enhances Fc receptor-mediated phagocytosis of IgG-opsonized platelets [J]. *Blood*, 2007, 109 (11): 4803–4805. DOI: 10.1182/blood-2006-12-062695.
- [20] Azkárate I, Choperena G, Salas E, et al. Epidemiology and prognostic factors in severe sepsis/septic shock. Evolution over six years [J]. *Med Intensiva*, 2016, 40 (1): 18–25. DOI: 10.1016/j.medint.2015.01.006.
- [21] 许晓兰, 王海霞, 吴晓燕, 等. 早期感染性休克相关性血小板减少症的危险因素及对预后的影响 [J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33 (8): 938–943. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210112-00036.
- [22] Claushuis TA, van Vught LA, Scicluna BP, et al. Thrombocytopenia is associated with a dysregulated host response in critically ill sepsis patients [J]. *Blood*, 2016, 127 (24): 3062–3072. DOI: 10.1182/blood-2015-11-680744.
- [23] Jiang XD, Wang Y, Pan YT, et al. Prediction models for sepsis-associated thrombocytopenia risk in intensive care units based on a machine learning algorithm [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 837382. DOI: 10.3389/fmed.2022.837382.
- [24] Akca S, Haji-Michael P, de Mendonça A, et al. Time course of platelet counts in critically ill patients [J]. *Crit Care Med*, 2002, 30 (4): 753–756. DOI: 10.1097/00003246-200204000-00005.
- [25] Vlaar AP, Oczkowski S, de Bruin S, et al. Transfusion strategies in non-bleeding critically ill adults: a clinical practice guideline from the European Society of Intensive Care Medicine [J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46 (4): 673–696. DOI: 10.1007/s00134-019-05884-8.
- [26] 顾骋圆, 王兆铖. 血小板减少患者发生血栓的机制及其治疗的研究现状 [J]. *国际输血及血液学杂志*, 2021, 44 (3): 185–190. DOI: 10.3760/cma.j.cn511693-20200917-00209.
- [27] 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.
- [28] Schmidt AE, Henrichs KF, Kirkley SA, et al. Prophylactic preprocedure platelet transfusion is associated with increased risk of thrombosis and mortality [J]. *Am J Clin Pathol*, 2017, 149 (1): 87–94. DOI: 10.1093/ajcp/axq151.
- [29] 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.
- [30] Kaushansky K. Determinants of platelet number and regulation of thrombopoiesis [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2009, 147–152. DOI: 10.1182/asheducation-2009.1.147.
- [31] Lin J, Zhu HL, Li SX, et al. Recombinant human thrombopoietin alleviates infection-associated thrombocytopenia: a retrospective study in senile patients [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2015, 21 (1): 19–24. DOI: 10.1177/1076029613487429.
- [32] Wu Q, Ren JN, Wu XW, et al. Recombinant human thrombopoietin improves platelet counts and reduces platelet transfusion possibility among patients with severe sepsis and thrombocytopenia: a prospective study [J]. *J Crit Care*, 2014, 29 (3): 362–366. DOI: 10.1016/j.jcrc.2013.11.023.
- [33] Zhou ZG, Feng TN, Xie Y, et al. The effect of recombinant human thrombopoietin (rhTPO) on sepsis patients with acute severe thrombocytopenia: a study protocol for a multicentre randomised controlled trial (RESCUE trial) [J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19 (1): 780. DOI: 10.1186/s12879-019-4388-2.
- [34] Wan B, Zhang H, Fu HY, et al. Recombinant human interleukin-11 (IL-11) is a protective factor in severe sepsis with thrombocytopenia: a case-control study [J]. *Cytokine*, 2015, 76 (2): 138–143. DOI: 10.1016/j.cyto.2015.08.001.
- [35] Vardon-Boune F, Ruiz S, Gratacap MP, et al. Platelets are critical key players in sepsis [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (14): 3494. DOI: 10.3390/ijms20143494.
- [36] Winning J, Reichel J, Eisenhut Y, et al. Anti-platelet drugs and outcome in severe infection: clinical impact and underlying mechanisms [J]. *Platelets*, 2009, 20 (1): 50–57. DOI: 10.1080/09537100802503368.
- [37] Rahman M, Zhang S, Chew M, et al. Platelet shedding of CD40L is regulated by matrix metalloproteinase-9 in abdominal sepsis [J]. *J Thromb Haemost*, 2013, 11 (7): 1385–1398. DOI: 10.1111/jth.12273.

(收稿日期: 2023-04-28)
(责任编辑: 邸美仙)

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“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”,标示数值范围的标点符号“-”未修改为“~”。特此声明!