

脓毒症相关静脉血栓栓塞症的病理机制与诊断研究进展

徐 祥¹, 张 印¹, 赵 海^{2*}

¹西安医学院研工部, 陕西 西安

²陕西省人民医院检验科, 陕西 西安

收稿日期: 2025年8月23日; 录用日期: 2025年9月17日; 发布日期: 2025年9月26日

摘 要

脓毒症是宿主对感染反应失调导致的危及生命的器官功能障碍, 其并发症静脉血栓栓塞症(VTE)显著增加患者病死率。本综述系统阐述脓毒症相关VTE的病理机制与诊断挑战, 旨在整合最新研究进展, 为脓毒症相关VTE的早期识别、风险分层和精准干预提供理论依据。

关键词

脓毒症, 静脉血栓栓塞症, 诊断, 治疗

Research Advances in the Pathological Mechanisms and Diagnosis of Sepsis-Associated Venous Thromboembolism

Xiang Xu¹, Yin Zhang¹, Hai Zhao^{2*}

¹Graduate Student Affairs Office, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Clinical Laboratory of Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Aug. 23rd, 2025; accepted: Sep. 17th, 2025; published: Sep. 26th, 2025

Abstract

Sepsis, a life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection, is

*通讯作者。

文章引用: 徐祥, 张印, 赵海. 脓毒症相关静脉血栓栓塞症的病理机制与诊断研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(9): 1969-1976. DOI: 10.12677/acm.2025.1592707

complicated by venous thromboembolism (VTE) that significantly increases patient mortality. This review systematically elaborates on the pathological mechanisms and diagnostic challenges of sepsis-associated VTE, aiming to integrate the latest research advances and provide a theoretical basis for its early identification, risk stratification, and precision intervention.

Keywords

Sepsis, Venous Thromboembolism, Diagnosis, Treatment

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

脓毒症(Sepsis)是宿主对感染的反应失调引起的危及生命的器官功能障碍[1]。根据 2017 年调查数据显示,全球有 4890 万例病例和 1100 万例脓毒症相关死亡,占全球死亡总数的近 20% [2]。静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)是全球高发率和高死亡率的慢性非传染性疾病之一[3]。每年超过 1000 万人发生 VTE,且发病率呈显著上升趋势[4]。在脓毒症的并发症中,VTE 的发生显著增加患者病死率,但其具体机制尚未完全阐明。近年来,研究提示免疫血栓形成(immunothrombosis)、内皮损伤、凝血-炎症级联反应等共同促进脓毒症相关 VTE 的发生发展[5]。然而,目前临床对脓毒症相关 VTE 的早期识别和精准干预仍面临挑战。本综述旨在探讨脓毒症相关 VTE 的病理生理学基础,阐述免疫炎症与凝血系统的交互作用、内皮功能障碍及微血栓形成的分子机制,归纳现有生物标志物、影像学技术及风险评估模型在 VTE 早期诊断中的应用,分析其敏感性与特异性;提出优化抗凝治疗与个体化管理的方法,为改善脓毒症患者预后提供理论依据。

2. 病理生理机制

2.1. 促凝机制亢进

2.1.1. 炎症-凝血正反馈循环的形成

脓毒症早期,病原体入侵触发天然免疫应答,大量促炎细胞因子如 IL-6 和 TNF- α 迅速释放,形成“炎症因子风暴”(cytokine storm) [6],并与凝血系统相互作用,共同促进静脉血栓栓塞症(VTE)的发生[5]。IL-6 是脓毒症早期释放的主要促炎因子,其水平升高与疾病严重程度及血栓风险显著相关[7]。其通过激活 NF- κ B 信号通路,促进单核细胞和内皮细胞表达组织因子(Tissue Factor, TF)释放,从而启动外源性凝血途径[8] [9],通过减少血栓调节蛋白(TM)和内皮蛋白 C 受体(EPCR)的表达,削弱蛋白 C 系统的抗凝功能[10],同时促进血小板生成素(TPO)释放,增加血小板黏附聚集[11] [12]进而全面促进血栓的形成。TNF- α 则直接破坏内皮完整性,诱导纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1)高表达,从而抑制纤溶活性[13]。TNF- α 也可以激活中性粒细胞释放中性粒细胞胞外诱捕网(NETs),其内含组蛋白和 DNA 可激活凝血因子 XII,促进血栓形成[14]。在脓毒症中,IL-6 和 TNF- α 不仅直接激活凝血系统,还可以促进血小板与中性粒细胞黏附,释放促凝微粒(MPs) [15],并激活补体系统加剧内皮损伤和凝血酶生成,形成炎症-凝血正反馈循环,不断放大血栓形成信号[16]。

2.1.2. 内皮损伤与组织因子释放

细菌、真菌及病毒可直接侵袭体内内皮细胞引发脓毒症,通过 Toll 样受体(TLRs)激活 NF- κ B 和 MAPK

信号通路, 诱导促炎因子(IL-6, TNF- α)和趋化因子(如 IL-8)释放, 导致造成内皮损伤[17] [18]。TNF- α 和 IL-1 β 可以诱导内皮细胞凋亡和焦亡, 导致紧密连接蛋白降解, 增加血管通透性, 促进白细胞外渗和血小板黏附。糖萼是内皮膜的一个组成部分, 由蛋白聚糖和糖蛋白组成, 它介导不同的功能, 例如构建调节血管通透性的机械屏障、激活白细胞和血小板粘附以及调节炎症/抗炎反应。氧化剂、细胞因子、外毒素和细菌内毒素可能会对糖萼的形态功能完整性造成损害(称为“糖萼脱落”)。随着组织损伤, 血管内皮细胞(ECs)的天然抗凝特性会因 TF 的大量释放和补体系统激活而受到影响, TF 通过内皮肝素酶的作用降解表面内皮糖萼, 诱导 ECs 表型转变为促炎和促血栓形成状态[19]。脓毒症时, TF 的异常表达与释放是血栓形成的重要触发因素[20]。TF 主要来源于单核细胞和巨噬细胞[21], 一项前瞻性研究表明, 在脂多糖(LPS)或炎症因子刺激下, 单核细胞表面 TF 表达显著增加[22]。TF 与凝血因子 VIIa 结合形成 TF-FVIIa 复合物, 激活凝血因子 X, 促进凝血酶生成, 同时促进血小板活化及纤维蛋白沉积, 形成稳固的血栓[23]。

2.1.3. 中性粒细胞胞外陷阱(NETs)与血栓结构的固化

近年来, 中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular traps, NETs)在脓毒症相关静脉血栓栓塞症(VTE)发病机制中的作用日益明确。NETs 是由活化的中性粒细胞释放的以 DNA 为骨架、镶嵌组蛋白、颗粒蛋白和杀菌物质的网状结构, 原本是宿主防御病原体的重要机制[24]。然而, 在脓毒症状态下, NETs 的过度形成却成为促进血栓形成的关键效应物, 通过多重机制参与脓毒症相关 VTE 的发生发展。细菌成分(如 LPS)、病毒和真菌均可通过 Toll 样受体(TLRs)激活中性粒细胞, 诱导 NETosis。TNF- α 、IL-8 和补体片段(C5a)可以强效地诱导 NETosis [25]。血小板活化后释放的 HMGB1 和高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1)也可促进 NETs 形成[26]。NADPH 氧化酶(NOX2)介导的活性氧(ROS)大量释放是 NETosis 的核心环节, 线粒体 ROS (mtROS)在脓毒症相关 NETosis 中同样发挥重要作用[27]。NETs 可通过其中的组蛋白(如 H3、H4)直接杀伤内皮细胞, 增加血管通透性[28], 并直接结合和激活血小板, 促进其聚集[29], 组蛋白和 DNA 激活内源性凝血途径的接触系统(因子 XII $\rightarrow$ XI $\rightarrow$ IX), 导致凝血酶生成[30]。NETs 中的 DNA 骨架可作为纤维蛋白沉积的模板, 稳固血栓结构。中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)和组织蛋白酶 G (CatG)可降解抗凝蛋白(如血栓调节蛋白和 TFPI), 增强局部促凝活性[31]。NETs 相关蛋白(如 MPO)可氧化低密度脂蛋白(LDL), 加速内皮功能障碍。NETs 通过表达 TF (组织因子)的单核细胞-血小板聚集体, 放大凝血反应, 红细胞可被 NETs 捕获并裂解, 释放 ADP 等促凝物质。血浆中游离 DNA (cfDNA)、髓过氧化物酶(MPO)-DNA 复合物和瓜氨酸化组蛋白(CitH3)水平与脓症患者 VTE 风险正相关[32]。

2.2. 抗凝系统失衡

2.2.1. 蛋白 C 系统功能衰竭

脓毒症相关静脉血栓栓塞症(VTE)的发生不仅与促凝机制亢进相关, 抗凝系统的失衡同样至关重要。生理状态下, 抗凝系统通过蛋白 C (Protein C)和抗凝血酶 III (Antithrombin III, ATIII)等分子维持凝血-抗凝平衡。然而, 脓毒症时, 炎症反应和内皮损伤可导致抗凝系统功能严重受损, 显著增加血栓风险。脓毒症时, 肝脏合成蛋白 C 的能力因全身炎症(如 IL-6、TNF- α 水平升高)和器官功能障碍而显著下降。内皮细胞表面血栓调节蛋白(TM)表达减少, 阻碍凝血酶-TM 复合物对蛋白 C 的活化[33]。病原体释放的内毒素可直接抑制 PC 活性, 活化的蛋白 C (APC)通过降解凝血因子 Va 和 VIIIa 抑制凝血酶生成, 其缺乏导致凝血级联反应失控, 抗凝功能丧失。APC 可通过 PAR-1 受体抑制 NF- κ B 通路, 减少炎症因子释放, 其功能缺失加剧脓毒症炎症反应, 抗炎与抗凋亡作用受损。

2.2.2. 抗凝血酶 III(ATIII)的消耗性缺乏

ATIII 是凝血酶和 Xa 因子的主要抑制剂, 脓毒症时凝血酶大量生成, ATIII 与凝血酶结合形成复合

物后被清除,导致血浆 ATIII 水平显著下降,血栓容易形成。中性粒细胞释放的弹性蛋白酶(NE)可降解 ATIII,进一步减少其活性。炎症和缺氧使得肝脏合成 ATIII 能力下降而减少。内皮通透性增加导致 ATIII 从血管内漏出至组织间隙进一步减少。总之 ATIII 缺乏使凝血酶和 Xa 因子活性无法被有效抑制,加速纤维蛋白形成[34]。

2.3. 血流动力学与医源性因素的叠加效应

2.3.1. 微循环障碍与静脉淤滞

微循环障碍表现为毛细血管通透性增加、血流缓慢甚至停滞,这些改变为静脉血栓的形成创造了条件[35]。研究表明,微循环的异质性在脓毒症患者中普遍存在。不同器官和组织的微循环受损程度不同,这种异质性进一步加剧了血栓形成的风险[36]。脓毒症患者常伴有低血压和心功能障碍,导致组织灌注不足和血液瘀滞。血液瘀滞使得血液中的凝血因子和血小板更容易聚集,激活凝血过程,增加血栓形成的风险[35]。最新的研究发现,微循环中的血流速度减慢和红细胞聚集是导致静脉瘀滞的重要因素。通过监测微循环的变化,可以早期识别高危患者并采取预防措施[36]。

2.3.2. 医源性操作的促栓风险

中心静脉导管(CVC)是脓毒症患者常见的治疗手段之一,但也增加了血栓形成的风险。血液黏稠度高和导管维护不当等是导致血栓性导管堵塞的重要原因[37]。最新的研究表明,CVC 相关血栓的形成与导管的材料、插入部位、使用时间等因素密切相关。合理选择导管材料、优化插入部位和加强导管维护可以有效降低血栓形成的风险[38]。

3. 临床诊断挑战

3.1. 脓毒症相关 VTE 的实验室指标

D-二聚体是纤维蛋白降解产物,常用于排除 VTE,但其在脓毒症中的诊断价值受限。脓毒症患者因全身炎症、组织损伤或弥散性血管内凝血(DIC),D-二聚体水平普遍升高($>5 \mu\text{g/mL}$),特异性显著下降,假阳性率增高。抗凝治疗(如肝素)抑制纤维蛋白生成,导致 D-二聚体水平“假性正常化”,引起假阴性率增高。相较于单次检测,动态监测 D-二聚体变化趋势,如 24 小时增幅 $> 50\%$ 提示血栓风险对脓毒症相关 VTE 的预测价值更高(敏感性 82%,特异性 74%),针对脓毒症人群,将临界值提高至 $> 1.5 \mu\text{g/mL}$,可提升特异性至 68% [39]。

3.2. 影像学诊断

超声是 VTE 诊断的一线工具,但对于脓毒症患者的 VTE 检测仍然受到一些限制。床旁超声检查适用于血流动力学不稳定患者,下肢深静脉血栓(DVT)诊断敏感性达 95%(近端血栓),但对远端小腿静脉血栓敏感性低($<60\%$),同时也对操作者依赖性高,重症患者体位限制可能影响图像质量。为了尽早识别脓毒症患者 VTE,可以对高危患者(如 Padua 评分 ≥ 4 分)优先筛查近端静脉,当超声阴性但临床高度怀疑时,结合 D-二聚体或 CT 进一步排查。

3.3. 风险预测模型

Padua 评分是 VTE 风险评估的常用工具,但其在脓毒症中的适用性受限,其未纳入脓毒症特异性因素,对 ICU 患者预测效能低($\text{AUC} = 0.62$),未来可以加入 IL-6、降钙素原(PCT)等炎症指标或者结合多基因分险预测模型提升预测效能,同时根据病程演变,如 D-二聚体变化、血栓弹力图动态调整风险分层[39]。基因检测技术进一步加强脓毒症相关 VTE 的风险预测,凝血相关基因多态性(如 F5 Leiden、PROC 突变)

与 VTE 易感性关联($OR = 3.1$) [34], 筛选血浆蛋白组合(如 TAT、sTM、vWF), 构建机器学习模型($AUC = 0.88$)。脂质代谢物, 如溶血磷脂酸, 与血栓形成相关, 也可作为早期预警标志物[40]。

4. 治疗与预防策略

肝素是一种广泛使用的抗凝剂和抗血栓药物, 在脓毒症管理中具有重要作用。肝素通过与抗凝血酶(AT)结合, 加速凝血酶和凝血因子的失活, 从而发挥抗凝作用。它还具有抗炎、免疫调节和抗补体等调节功能, 能改变血栓炎症的病理进展, 改善全身微循环。在脓毒症早期使用肝素, 可降低循环中与 NET 相关的标记物水平, 如细胞游离 DNA (cfDNA)、中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)和髓过氧化物酶-DNA 复合体, 减少 NETs、组蛋白和促炎因子的表达, 从而在早期脓毒症和内皮损伤的初始阶段发挥作用[19]。关于肝素在脓症患者中的疗效和安全性, 不同的研究结果存在差异。一项包含 9 项试验共 3482 名患者的荟萃分析显示, 肝素可降低严重脓毒症患者的 28 天死亡率, 且不增加出血事件的发生率[19]。然而, 另一项包含 9 项试验共 2637 名患者的荟萃分析指出, 尽管肝素能降低脓症患者、脓毒性休克患者以及与感染相关的弥散性血管内凝血(DIC)患者的死亡率, 但一项小型试验报告了主要出血风险显著增加[19]。出现差异的原因可能是由于临床研究在人群选择上存在较大异质性, 如入组患者的脓毒症严重程度、是否合并 DIC、器官功能状态等基线特征不同, 可能显著影响肝素的治疗反应。其次, 肝素的类型(普通肝素 vs. 低分子肝素)、剂量(预防剂量 vs. 治疗剂量)及疗程在各研究中不一致, 导致结果难以直接比较。此外, 终点指标的选择(如 28 天死亡率、器官支持时间、出血事件定义)及统计效能的差异, 也是造成结论不一的重要原因。未来临床研究应注重以下设计: ① 开展多中心、大样本、随机对照试验, 对脓毒症(如伴有 DIC、高风险 VTE 或特定炎症标志物升高者)进行分层分析; ② 统一肝素治疗方案(药物类型、剂量及用药时机), 并规范疗效与安全性终点; ③ 结合新型生物标志物(如 TAT 复合物、NETs 相关标志物、组蛋白等)动态监测, 评估肝素对免疫凝血交互网络的影响; ④ 探索肝素与其他治疗手段(如抗细胞因子疗法、机械预防)的协同效应。此外, 有研究发现, 肝素与肝素样化合物在脓毒症中被引入为可能的辅助治疗, 但在某些情况下, 肝素的疗效可能受到多种因素的限制, 如其与循环组蛋白的高亲和力结合可能影响其抗凝效果, 且大剂量的肝素可能会产生针对血小板因子 4 (PF4) 的抗体, 直接诱导 NETs 的形成, 导致凝血过度激活和免疫反应, 引发肝素诱导的血小板减少症(HIT) [19]。在脓症患者中, 抗凝治疗的剂量通常需要根据患者的个体情况来调整。有研究表明, 在某些情况下, 抗凝剂量的肝素比预防剂量的肝素更有效, 特别是在高风险 DIC 的患者中, 但这也带来增加出血风险和可能干扰细菌清除的担忧[34]。对于存在出血风险或抗凝治疗禁忌的脓症患者, 机械预防措施如间歇充气加压装置(IPC)、梯度压力弹力袜等可以作为预防 VTE 的替代方法。这些方法通过促进静脉回流, 减少血液在下肢静脉的淤滞, 从而降低血栓形成的风险[34]。

5. 总结与展望

脓毒症相关静脉血栓栓塞症(VTE)的临床诊断仍然需要进一步研究。传统指标如 D-二聚体因脓毒症本身炎症状态导致假阳性率高, 而新型标志物(cfDNA、TAT 复合物)尚未实现标准化检测, 临床普及受限。影像学实施过程存在困难, 重症患者因血流动力学不稳定或机械通气限制, 难以完成 CT 肺动脉造影(CTPA), 床旁超声对远端血栓敏感性低。风险预测模型效能不足, 现有评分(如 Padua)缺乏脓毒症特异性参数, 对 ICU 患者预测价值有限, 组学模型虽精准但是成本较高、数据解读复杂。脓毒症存在高度异质性, 免疫状态直接影响凝血功能, 开发基于脓毒症免疫表型的 VTE 风险分层模型来实现更精准的风险评估, 采用机器学习算法构建脓毒症特异性 VTE 风险预测模型, 并进行外部验证[41]。未来研究方向也可以更多关注于床旁快速检测技术, 通过新型开发生物传感器技术, 同步检测 cfDNA、TAT 及 IL-6 等指

标, 验证其相对于单一 D-二聚体的诊断效能, 并评估其指导早期抗凝治疗的价值, 实现血栓风险实时评估[42]。近几年人工智能用于辅助判读结果, 利用 AI 算法分析超声图像, 进而提高远端血栓检出率。对于不同患者提供个体化抗凝策略, 基于凝血相关基因多态性(如 PROC、SERPINC1 突变)调整抗凝药物选择, 结合抗 Xa 活性、ATIII 水平及血小板功能检测, 动态检测血凝变化, 制定实时剂量调整的方案[43]。脓毒症相关 VTE 的病理机制复杂, 诊断与治疗需要通过多方面分析, 融合感染、凝血与免疫领域, 随着病理机制不断探索, 更多的诊断治疗方法可以用于临床, 从而提高脓症患者静脉血栓的检出及治疗率, 为患者提供更好的服务。

参考文献

- [1] Singer, M., *et al.* (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, **315**, 801-810. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2492881>
- [2] Rudd, K.E., *et al.* (2020) Global, Regional, and National Sepsis Incidence and Mortality, 1990-2017: Analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*, **395**, 200-211. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)32989-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)32989-7/fulltext)
- [3] 预防住院患者静脉血栓栓塞的行动呼吁: 美国心脏协会的政策声明|流通[Z]. 2025-05-11.
- [4] Raskob, G.E., *et al.* (2014) Thrombosis: A Major Contributor to Global Disease Burden. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **34**, 2363-2371.
- [5] Saghazadeh, A., Hafizi, S. and Rezaei, N. (2015) Inflammation in Venous Thromboembolism: Cause or Consequence? *International Immunopharmacology*, **28**, 655-665. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2015.07.044>
- [6] 脓毒症相关细胞因子风暴的机制与治疗策略[EB/OL]. [https://doi.org/10.1177/1753425919872818](https://kns.cnki.net/nzkhhtml/xmlRead/xml.html?pageType=web&fileName=JCYL202502023&tableName=CJFDTO-TAL&dbCode=CJFD&fileSourceType=1&appId=KNS_BASIC_PSMC&in-voice=tb7q6FNQXHOqb2I2UXY4jzhOZom0ufulJU9Sjpxcmv4OS5VftkL2bKQHUQ8e9agxizm6PLXjmmA1gX0pKrZ9bDUKTK4Yn/7l8QQdnPMx3feaqzcaeFowYlBth5tLMlIHiiimoFLYkzKaf0pIQ16zzwaNNOabh3oRuN/ekEtr1osc=, 2025-04-15.
[7] Hu, P., Chen, Y., Pang, J. and Chen, X. (2019) Association between IL-6 Polymorphisms and Sepsis. <i>Innate Immunity</i>, 25, 465-472. <a href=)
- [8] Yu, H., *et al.* (2020) Targeting NF- κ B Pathway for the Therapy of Diseases: Mechanism and Clinical Study. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **5**, Article No. 209. <https://www.nature.com/articles/s41392-020-00312-6>
- [9] Ma, Y., Du, H., Zheng, S., Zhou, Z., Zhang, H., Ma, Y., *et al.* (2025) High-Entropy Approach vs. Traditional Doping Strategy for Layered Oxide Cathodes in Alkali-Metal-Ion Batteries: A Comparative Study. *Energy Storage Materials*, **79**, Article ID: 104295. <https://doi.org/10.1016/j.ensm.2025.104295>
- [10] 王夕妍, 杨仁池. 内皮细胞蛋白 c 受体在造血干细胞中作用的研究进展[J]. 国际输血及血液学杂志, 2019, 42(3): 259-263.
- [11] Xu, W.H., Mo, L.C., Shi, M.H., Rao, H., Zhan, X. and Yang, M. (2022) Correlation between Thrombopoietin and Inflammatory Factors, Platelet Indices, and Thrombosis in Patients with Sepsis: A Retrospective Study. *World Journal of Clinical Cases*, **10**, 4072-4083. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i13.4072>
- [12] Zakynthinos, S.G., Papanikolaou, S., Theodoridis, T., Zakynthinos, E.G., Christopoulou-Kokkinou, V., Katsaris, G., *et al.* (2004) Sepsis Severity Is the Major Determinant of Circulating Thrombopoietin Levels in Septic Patients. *Critical Care Medicine*, **32**, 1004-1010. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000121433.61546.a0>
- [13] van Loo, G. and Bertrand, M.J.M. (2022) Death by TNF: A Road to Inflammation. *Nature Reviews Immunology*, **23**, 289-303. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00792-3>
- [14] Etulain, J., Martinod, K., Wong, S.L., Cifuni, S.M., Schattner, M. and Wagner, D.D. (2015) P-Selectin Promotes Neutrophil Extracellular Trap Formation in Mice. *Blood*, **126**, 242-246. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-01-624023>
- [15] Ribeiro, L.S., Migliari Branco, L. and Franklin, B.S. (2019) Regulation of Innate Immune Responses by Platelets. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article No. 1320. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01320>
- [16] Guo, R. and Ward, P.A. (2005) Role of C5A in Inflammatory Responses. *Annual Review of Immunology*, **23**, 821-852. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.23.021704.115835>
- [17] Kang, S., Tanaka, T., Inoue, H., Ono, C., Hashimoto, S., Kioi, Y., *et al.* (2020) IL-6 Trans-Signaling Induces Plasminogen Activator Inhibitor-1 from Vascular Endothelial Cells in Cytokine Release Syndrome. *Proceedings of the National*

- Academy of Sciences*, **117**, 22351-22356. <https://doi.org/10.1073/pnas.2010229117>
- [18] Yuki, K. and Koutsogiannaki, S. (2021) Pattern Recognition Receptors as Therapeutic Targets for Bacterial, Viral and Fungal Sepsis. *International Immunopharmacology*, **98**, Article ID: 107909. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107909>
 - [19] Man, C., An, Y., Wang, G., Mao, E. and Ma, L. (2025) Recent Advances in Pathogenesis and Anticoagulation Treatment of Sepsis-Induced Coagulopathy. *Journal of Inflammation Research*, **18**, 737-750. <https://doi.org/10.2147/jir.s495223>
 - [20] Østerud, B. and Bjørklid, E. (2001) The Tissue Factor Pathway in Disseminated Intravascular Coagulation. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, **27**, 605-618. <https://doi.org/10.1055/s-2001-18866>
 - [21] Egorina, E.M., Sovershaev, M.A., Bjørkøy, G., Gruber, F.X.E., Olsen, J.O., Parhami-Seren, B., *et al.* (2005) Intracellular and Surface Distribution of Monocyte Tissue Factor: Application to Intersubject Variability. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **25**, 1493-1498. <https://doi.org/10.1161/01.atv.0000168413.29874.d7>
 - [22] Kälisch, T., Elmas, E., Nguyen, X.D., Suvajac, N., Klüter, H., Borggrefe, M., *et al.* (2007) Endotoxin-Induced Effects on Platelets and Monocytes in an *in Vivo* Model of Inflammation. *Basic Research in Cardiology*, **102**, 460-466. <https://doi.org/10.1007/s00395-007-0667-y>
 - [23] Riewald, M. and Ruf, W. (2001) Mechanistic Coupling of Protease Signaling and Initiation of Coagulation by Tissue Factor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **98**, 7742-7747. <https://doi.org/10.1073/pnas.141126698>
 - [24] Papayannopoulos, V. (2017) Neutrophil Extracellular Traps in Immunity and Disease. *Nature Reviews Immunology*, **18**, 134-147. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.105>
 - [25] Abrams, S.T., Morton, B., Alhamdi, Y., Alsabani, M., Lane, S., Welters, I.D., *et al.* (2019) A Novel Assay for Neutrophil Extracellular Trap Formation Independently Predicts Disseminated Intravascular Coagulation and Mortality in Critically Ill Patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **200**, 869-880. <https://doi.org/10.1164/rccm.201811-2111oc>
 - [26] Dyer, M.R., Chen, Q., Haldeman, S., Yazdani, H., Hoffman, R., Loughran, P., *et al.* (2018) Deep Vein Thrombosis in Mice Is Regulated by Platelet HMGB1 through Release of Neutrophil-Extracellular Traps and DNA. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 2068. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20479-x>
 - [27] Zambrano, F., Uribe, P., Schulz, M., Hermosilla, C., Taubert, A. and Sánchez, R. (2025) Antioxidants as Modulators of Netosis: Mechanisms, Evidence, and Therapeutic Potential. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article No. 5272. <https://doi.org/10.3390/ijms26115272>
 - [28] Saffarzadeh, M., Juenemann, C., Queisser, M.A., *et al.* (2012) Neutrophil Extracellular Traps Directly Induce Epithelial and Endothelial Cell Death: A Predominant Role of Histones. *PLOS ONE*, **7**, e32366.
 - [29] Maneta, E., Aivalioti, E., Tual-Chalot, S., Emini Veseli, B., Gatsiou, A., Stamatelopoulou, K., *et al.* (2023) Endothelial Dysfunction and Immunothrombosis in Sepsis. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1144229. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1144229>
 - [30] von Brühl, M., Stark, K., Steinhart, A., Chandraratne, S., Konrad, I., Lorenz, M., *et al.* (2012) Monocytes, Neutrophils, and Platelets Cooperate to Initiate and Propagate Venous Thrombosis in Mice *in Vivo*. *Journal of Experimental Medicine*, **209**, 819-835. <https://doi.org/10.1084/jem.20112322>
 - [31] Folco, E.J., Mawson, T.L., Vromman, A., *et al.* (2018) Neutrophil Extracellular Traps Induce Endothelial Cell Activation and Tissue Factor Production through Interleukin-1 α and Cathepsin G. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **38**, 1901-1912.
 - [32] Gould, T.J., Vu, T.T., Swystun, L.L., Dwivedi, D.J., Mai, S.H.C., Weitz, J.I., *et al.* (2014) Neutrophil Extracellular Traps Promote Thrombin Generation through Platelet-Dependent and Platelet-Independent Mechanisms. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **34**, 1977-1984. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.114.304114>
 - [33] Ammollo, C.T., Semeraro, F., Xu, J., Esmon, N.L. and Esmon, C.T. (2011) Extracellular Histones Increase Plasma Thrombin Generation by Impairing Thrombomodulin-Dependent Protein C Activation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **9**, 1795-1803. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04422.x>
 - [34] Galli, E., Maggio, E. and Pomero, F. (2022) Venous Thromboembolism in Sepsis: From Bench to Bedside. *Biomedicines*, **10**, Article No. 1651. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10071651>
 - [35] Guven, G., Hilty, M.P. and Ince, C. (2019) Microcirculation: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Application. *Blood Purification*, **49**, 143-150. <https://doi.org/10.1159/000503775>
 - [36] Aksu, U., Yavuz-Aksu, B. and Goswami, N. (2024) Microcirculation: Current Perspective in Diagnostics, Imaging, and Clinical Applications. *Journal of Clinical Medicine*, **13**, Article No. 6762. <https://doi.org/10.3390/jcm13226762>
 - [37] 中心静脉导管堵塞因素分析及护理进展[EB/OL]. 中国期刊网. <http://www.chinaqking.com/yc/2021/3224016.html>, 2025-06-03.
 - [38] Becerra-Bolaños, Á., *et al.* (2025) Assessing Infection Related to Short-Term Central Venous Catheters in the

-
- Perioperative Setting. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 1642. <https://www.nature.com/articles/s41598-025-85836-z>
- [39] 袁法伟, 郑鲲. 血清总胆红素、D-二聚体及 IL-6 在老年脓毒症患者病情及预后评估中的价值分析[J]. 国际医药卫生导报, 2022, 28(20): 2924-2928.
- [40] Qian, X., Zhang, S., Duan, L., Yang, F., Zhang, K., Yan, F., *et al.* (2021) Periodontitis Deteriorates Cognitive Function and Impairs Neurons and Glia in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, **79**, 1785-1800. <https://doi.org/10.3233/jad-201007>
- [41] Taneja, I., *et al.* (2021) Diagnostic and Prognostic Capabilities of a Biomarker and EMR-Based Machine Learning Algorithm for Sepsis. *Clinical and Translational Science*, **14**, 1578-1589.
- [42] Kumar, N.R., Balraj, T.A., Kempegowda, S.N. and Prashant, A. (2024) Multidrug-Resistant Sepsis: A Critical Healthcare Challenge. *Antibiotics*, **13**, Article No. 46. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13010046>
- [43] Tong, R., Ding, X., Liu, F., Li, H., Liu, H., Song, H., *et al.* (2023) Classification of Subtypes and Identification of Dysregulated Genes in Sepsis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **13**, Article ID: 1226159. <https://www.frontiersin.org/journals/cellular-and-infection-microbiology/articles/10.3389/fcimb.2023.1226159/full>