

# 脓毒症相关性凝血功能障碍的中西医研究进展

王怡寒<sup>1,2</sup>, 陈匡<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>天津中医药大学第一附属医院, 天津

<sup>2</sup>国家中医针灸临床医学研究中心, 天津

收稿日期: 2024年6月12日; 录用日期: 2024年7月12日; 发布日期: 2024年7月29日

## 摘要

脓毒症为重症监护室常见的危重病之一, 任何感染部位均可引起, 发病率及死亡率极高, 而脓毒症相关性凝血功能障碍可贯穿于脓毒症的整个病程, 是影响脓症患者病情发展及预后的重要因素。本文就现代医学和祖国传统医学对SIC的认识进行综述, 西医学认为SIC是由炎症反应和凝血障碍共同作用所致, 常予抗凝治疗, 抗凝时机极其重要, 其他如抗凝血酶、重组血小板调节素、活化蛋白C等临床疗效存在争议, 大样本、多中心研究有待开展。中医学认为SIC的核心为正虚毒损, 瘀阻络脉, 可予清热解毒、活血化瘀、扶正等法, 疗效甚佳, 但缺乏统一的病名及证型, 治疗应用局限, 未来应尽早解决此问题, 以准确指导临床辨证施治。

## 关键词

脓毒症, 凝血功能障碍, 中西医, 研究进展, 综述

# Research Progress on Sepsis-Induced Coagulopathy in Traditional Chinese and Western Medicine

Yihan Wang<sup>1,2</sup>, Kuang Chen<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>The First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin

<sup>2</sup>National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin

Received: Jun. 12<sup>th</sup>, 2024; accepted: Jul. 12<sup>th</sup>, 2024; published: Jul. 29<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Sepsis is one of the common critical illnesses in intensive care units, which can be caused by any in-

\*通讯作者。

文章引用: 王怡寒, 陈匡. 脓毒症相关性凝血功能障碍的中西医研究进展[J]. 中医学, 2024, 13(7): 1576-1583.

DOI: 10.12677/tcm.2024.137242

fecting site, with extremely high morbidity and mortality. Sepsis-Induced Coagulopathy (SIC) can occur throughout the entire course of sepsis and is an important factor affecting the disease progression and prognosis of patients with sepsis. This article provides a comprehensive review of the understanding of SIC in modern medicine and traditional Chinese medicine. Western medicine believes that SIC is caused by the combined effects of inflammatory response and coagulation disorders, and anticoagulant therapy is often administered. The timing of anticoagulation is crucial, and the clinical efficacy of other treatments such as antithrombin, recombinant thrombomodulin, and activated protein C is controversial. Large-sample and multi-center studies need to be conducted. Traditional Chinese medicine believes that the core of SIC is deficiency of healthy qi (zheng qi) and toxin damage, leading to blood stasis and blockage of the meridians. Treatments such as clearing heat and detoxifying, promoting blood circulation to remove blood stasis, and strengthening healthy qi are effective, but there is a lack of uniform disease names and syndromes, limiting the clinical application of treatment. In the future, this issue should be addressed as soon as possible to accurately guide clinical syndrome differentiation and treatment.

## Keywords

Sepsis, Coagulation Dysfunction, Traditional Chinese and Western Medicine, Research Progress, Review

Copyright © 2024 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

脓毒症是临床常见的危重症之一, 发病率及死亡率极高[1]。在 2021 年由欧洲危重病医学会(ESICM)和美国重症医学会(SCCM)共同发起的拯救脓毒症运动的指南中, 继续沿用脓毒症 3.0 的定义, 即宿主对感染反应失调所引起的危及生命的器官功能障碍[2]。而脓毒症相关性凝血功能障碍(Sepsis-Induced Coagulopathy, SIC)是贯穿于脓毒症发展的整个病理生理过程的一种疾病, 由凝血障碍和炎症反应共同作用所致, 是影响脓症患者病情发展及预后的重要因素之一[3]。据统计, SIC 可发生在 50%~70%的脓症患者中, 而发展为弥散性凝血功能障碍(Disseminated Intravascular Coagulation, DIC)占其中的 35%, 进一步导致机体微循环障碍, 迅速引起多器官功能障碍(MODS), 甚至死亡, 给患者的家庭造成了沉重的负担[4]。SIC 的病理机制极为复杂, 仍是临床的研究热点之一, 疗效佳、安全性高的临床药物尚在研究中, 中医药在其治疗上也具有一定的发展空间, 以下对中西医近些年来对 SIC 病理机制及治疗的认识进行综述。

## 2. 西医学对脓毒症相关性凝血功能障碍的认识

### 2.1. SIC 的诊断标准

2017 年国际血栓与止血学会(The International Society of Thrombosis and Haemostasis, ISTH)首次提出了脓毒症相关性凝血功能障碍(SIC), 引入了 SIC 诊断标准, 涵盖了三个简单的项目: 血小板计数、PT 或 INR 及 SOFA 评分, 标准如下: 基于 SOFA 评分(呼吸系统 SOFA 评分、心血管系统 SOFA 评分、肝脏 SOFA 评分、肾脏 SOFA 评分之和)、血小板计数、国际标准化比值(International Normalized Ratio, INR)进行评估, 当总分  $\geq 4$  分且血小板计数与 INR 评分之和  $\geq 3$  分时, 即可诊断为 SIC [5] [6], 如表 1 所示。

**Table 1.** Diagnostic criteria for sepsis-induced coagulopathy  
**表 1.** 脓毒症相关性凝血功能障碍的诊断标准

| 项目                     | 0 分        | 1 分     | 2 分      |
|------------------------|------------|---------|----------|
| INR                    | $\leq 1.2$ | $> 1.2$ | $> 1.4$  |
| 血小板( $\times 10^9/L$ ) | $\geq 150$ | $< 150$ | $< 100$  |
| SOFA 评分(分)             | 0          | 1       | $\geq 2$ |

注: INR: 国际标准化比值; SOFA: 序贯器官衰竭评估。

### 2.2. 脓毒症相关性凝血功能障碍的发生机制

在脓毒症的疾病进展过程中, 炎症反应往往伴随着凝血功能的异常, 二者相互促进, 形成恶性循环[7]。凝血功能紊乱发生的机制主要包括三方面: 促凝活性上调、抗凝机制下调、抑制纤溶系统。在脓毒症中, 各种病原体、内毒素等诱导机体产生释放大量的促炎因子, 如肿瘤坏死因子  $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(Interleukin, IL)-1 等, 形成“炎症因子风暴”, 促使存在于内皮细胞、血小板等细胞表面的组织因子(Tissue Factor, TF)大量表达, 激活凝血因子 FVIIa, 启动外源性凝血途径, 致使凝血酶大量生成, 血栓形成[8]。同时, 血小板被产生的凝血酶激活, 此外炎症反应的产物病原体相关分子模式(Pathogen Associated Molecular Patterns, PAMPs)和损伤相关分子模式(Damage Associated Molecular Patterns, DAMPs)可通过识别血小板表面受体以强力激活血小板[9]。活化的血小板可形成血小板栓子, 联合凝血酶加速凝血级联反应, 还可促进中性粒细胞胞外诱捕网(Neutrophil Extracellular Traps, NETs)的释放, NETs 可直接激活血小板, 参与微血栓的形成, 抑制纤溶系统[10]。激活的血小板除促凝促栓外, 还可促进炎症因子白细胞介素-1 $\beta$  (Interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )的释放, 加剧炎症反应, 形成恶性循环。内皮功能被破坏之后, 纤溶酶原激活剂抑制剂-1 (PAI-1)过量产生致纤溶抑制, 微血管内沉积的纤维蛋白无法被及时清除, 造成微循环堵塞, 组织灌注障碍, 导致多器官功能障碍, 甚至导致死亡。脓毒症中的病原体、内毒素、炎症介质等还可破坏血管内皮细胞, 使内皮的抗凝机制无法正常运转, 反而促凝, 一方面被破坏的血管内皮细胞可粘附白细胞、血小板等, 激活的血小板可促进血栓形成, 另一方面, 被破坏的内皮细胞可使抗凝抗栓组分前列环素(prostacyclin)、组织因子途径抑制物(Tissue Factor Pathway Inhibitor, TFPI)等合成分泌减少, 从而无法抑制 TF 启动的外源性凝血途径, 放大凝血反应[11]。

### 3. 西医治疗脓毒症相关性凝血功能障碍

在脓毒症患者的治疗中, 是否进行常规抗凝治疗尚无定论, 在 2021 年的拯救脓毒症运动指南中不建议对脓症患者采取常规抗凝治疗[12]。Qi 等人[13]关于抗凝治疗与非抗凝治疗对于 SIC 患者死亡率的影响的荟萃分析结果表明, 两组患者的死亡率没有显著降低, 但是抗凝组的 DIC 的消退率具有统计学意义, 而且抗凝组患者的出血风险也并没有增加。所以对于脓毒症患者的抗凝治疗是有益处的, 但疾病发展至什么阶段给予抗凝治疗较为恰当也一直存在着争议, 脓毒症早期血栓的形成是为了限制炎症反应的扩散, 此时进行抗凝没有益处, 随着 SIC 进展到后期, 血栓不断形成, 微循环障碍, 此为抗凝的恰当时机, 而临床上对抗凝时机无法准确把握, 因此, ISTH 在 2017 年推出了 SIC 积分系统, 在指导 SIC 的治疗中发挥了重要价值[14]。

目前国际指南中尚没有治疗 SIC 的合理药物推荐, 但是在近些年来临床研究中发现有几类药物可供选择, 如肝素和类肝素、抗凝血酶、重组血小板调节素、活化蛋白 C 等[15]。Zhang 等人[16]的研究发现, 低分子肝素(LMWH)可以明显改善脓毒症的炎症反应和凝血功能障碍, 脓毒症患者的 28 天死亡率和 MODS 发生率可大大降低。在脓毒症的发展过程中, 炎症反应与凝血酶的生成密切相关, 而肝素主要是

通过使凝血因子和凝血酶失活来提高抗凝血酶的活性以达到抗凝的目的。肝素还存在着直接和间接抑制炎症反应的作用,可以减轻结肠炎大鼠和急性鼻窦炎大鼠的炎症,因此在脓毒症的治疗中使用肝素的获益良多[17][18]。在脓毒症中,由于血管通透性增加,抗凝血酶外渗,故可通过补充抗凝血酶来治疗脓毒症引起的凝血功能障碍。血小板调节素是一种内皮抗凝辅助因子,可促进凝血酶介导的蛋白C活化[19],体内有一重要的抗凝系统是血小板调节素/蛋白C系统,血管表面的血小板调节蛋白激活蛋白C,活化蛋白C可以发挥抗血栓、抗炎、维持血管完整性[20],二者联合使用临床疗效可大大提高,且不良反应少。

除上述几种治疗选择外,或许还可通过以下几种途径治疗SIC:一是抗血小板治疗,由于血小板在凝血障碍与炎症反应中发挥着重要作用,抗血小板治疗或许可以改善脓症患者凝血障碍,减轻炎症反应,阻止疾病进一步发展,从而降低脓症患者MODS的发生率及死亡率[21]。二是保护血管内皮功能,血管内皮糖萼功能被破坏在SIC发生中起着关键作用,因此可通过保护血管内皮糖萼、重建糖萼功能去治疗SIC,目前关于保护内皮功能的治疗措施主要包括液体管理、控制血糖、使用糖皮质激素、输注血浆蛋白、糖萼成分补充等方面[22]。三是抑制NETs的产生与释放,在脓毒症中NETs可促进血管内凝血与微血管功能障碍,有学者提出,NETs或可作为治疗脓毒症微循环功能障碍最佳的治疗靶点[23]。四是通过下调组织因子TF,有研究表明,miR-19a-3p可能是改善脓症患者凝血功能障碍的潜在治疗靶点,该研究在大鼠体内注射miR-19a-3p,发现可以抑制TF的mRNA表达,从而下调TF,间接抑制凝血级联反应[24]。目前这些治疗措施尚在临床研究中,疗效性及安全性有待证实,将来可以考虑多进行一些大样本、多中心的研究,以便指导临床治疗。

#### 4. 中医学对脓毒症相关性凝血功能障碍的认识

中医学没有记载过“脓毒症”此病名,但现代中医学者根据脓毒症的临床表现及其演变过程,将脓毒症归为“外感热病”、“温毒”、“内陷”、“走黄”、“厥证”、“脱证”等范畴[25]。脓毒症的中医病因病机极为复杂,各位医者根据自己的临床经验总结出了自己对脓毒症的见解,最著名的当属王今达教授根据叶天士的“卫气营血”辨证体系演化而来的“三证三法”,外邪入侵或各种创伤,正邪相争,热毒炽盛即为毒热证,正气不足,无力抗邪,邪毒阻滞脉络,血行不畅致脉络瘀阻发为瘀血证,久病耗气伤阴,脏腑虚损,阴阳逆乱,从而形成急性虚证[26]。曹书华教授[27]发现,胃肠是脓毒症最先累及的部位,故增加腑气不通证和通里攻下法,后2015年《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南》提出脓毒症主要是毒热证、血瘀证、腑气不通证、虚证四大证。刘清泉教授认为,脓毒症的基本病机是“正虚毒损、络脉瘀滞”,正气亏虚是病机之本,毒邪内蕴是脓毒症的发病基础,瘀滞络脉是重要病位[28]。虽然各位医者观点各有不同,但其核心均是“正虚毒盛”。而关于脓毒症凝血功能障碍方面,根据其临床表现,肌肤散在紫斑、口鼻出血、大便出血等多部位出血,刺痛,痛处固定不移,按之加重,洪峰等认为其可归为“血瘀证、血衄”范畴[29]。而李兰等人[30]认为,脓毒症相关凝血障碍的基本病机是“瘀毒互结”,毒热与瘀血相互蕴结而发病,不能单纯以“血瘀证”概之。

#### 5. 中医治疗脓毒症相关性凝血功能障碍

脓毒症相关凝血功能障碍是因为正气不足,外邪入侵,正邪交争,入里化热,深入血分,毒热瘀血相互蕴结,耗伤津液,血液粘滞运行不畅,瘀滞脉络;瘀血致气行不畅也可造成血瘀;毒热亦可直接损伤脉络而致瘀;疾病后期,气虚推动无力,无法行血,血行受阻而成瘀。故治疗脓毒症相关性凝血功能障碍,需结合中医临床辨证施治,以行清热解毒、活血化瘀、益气扶正之法。

##### 5.1. 清热解毒,活血化瘀

对辨证为热毒瘀阻者,需清热凉血解毒,化瘀通络。邢俊等人[31]研究发现,清瘟败毒饮治疗毒热证

脓毒症可改善凝血功能紊乱, 抑制炎症反应。清瘟败毒饮本是治疗气血两燔, 热毒炽盛者[32], 是由白虎汤、犀角地黄汤、黄连解毒汤加减化裁而来, 白虎汤中石膏、知母清气分毒热; 犀角地黄汤中的犀角、生地、赤芍、牡丹皮, 再加玄参以清营解毒、凉血祛瘀; 黄连解毒汤的黄芩、黄连、栀子, 加连翘以泻火解毒; 淡竹叶清心除烦; 桔梗载药上行, 调畅气机以促药力; 甘草调和诸药, 全方共奏清热解毒、凉血祛瘀之功。由王今达教授研制的血必净注射液(红花、丹参、赤芍、川芎、当归)具有清热解毒、活血化瘀的作用, 此方是在清代王清任的血府逐瘀汤的基础上改制而成, 血必净可以改善凝血功能指标 FIB、D-二聚体, 抑制血小板活化因子 CD62P、CD63 的表达, 降低血小板活化水平, 还可降低脓毒症大鼠组织因子(TF)、组织因子途径抑制物(TFPI)及可溶性血栓调节蛋白(sTM)水平[33]-[35]。此外, 其他清热解毒、活血化瘀的单味中药如大黄、丹参等, 亦可改善脓毒症相关凝血功能紊乱, 现代药理研究表明, 大黄素可以抗炎、抗血小板、抗纤维蛋白原, 减少微血栓形成, 丹参酮可以降低 PT、APTT 水平, 升高血小板计数, 减轻血管内皮损伤, 改善凝血功能[36]。

## 5.2. 益气扶正, 化瘀解毒

“气为血之帅, 血为气之母”, 气虚不可行血, 亦不可摄血, 故气虚多致血瘀。刘清泉教授团队提出“气血理论改善凝血功能障碍”的观点, 他们认为脓毒症的本质是气阴两虚、阴竭阳脱, 而脓毒症凝血功能紊乱多属气虚血瘀证, 故在治疗也应该使用益气扶正、化瘀解毒之法[37]。刁冰冰等人[38]研究发现, 益气活血解毒方(水牛角、生地黄、黄芪、党参、玄参、知母、生石膏、赤芍、栀子、牡丹皮、黄芩、连翘、鲜竹叶、黄连、甘草)可以降低 SOFA 评分、APACHEII 评分、SIC 评分, 凝血功能相关指标与炎症指标均有改善。生脉注射液主要包括人参、麦冬、五味子, 具有益气生津固脱的作用, 有研究[39]发现, 生脉注射液可降低全血低切粘度、全血高切粘度、红细胞刚性指数, 生脉注射液或可降低血液粘度、改善机体血液循环。参麦注射液是由人参与麦冬制成, 可益气固脱生脉, 参麦注射液联合早期血液净化(CBP)可以改善凝血指标, 抑制炎症反应, 降低 APACHEII 评分、MODS 的发生率和病死率[40]。

## 5.3. 其他中医治疗

近些年来, 中医在治疗脓毒症及其并发症上颇有成效及优势, 其他中医治疗方法在治疗脓毒症相关性凝血功能障碍上也彰显了各自的优势, 如针刺、灌肠等[41]。针刺治疗较其他方式简便易行, 有研究发现, 针刺治疗缺血性脑卒中患者可以改善凝血功能, 促进侧支循环形成; 温针灸治疗腰椎间盘突出症患者可以降低血液粘稠度, 改善高凝状态, 降低 PLT、PCT 水平, 升高 APTT、PT 水平[42] [43]。随着针灸治疗脓毒症及其并发症在临床的广泛推广, 发现针灸可以通过减轻炎症反应, 降低中性粒细胞 NETs 水平来改善凝血功能[44]。葛鑫等人[45]研究发现, 大承气汤灌肠可以升高 PT、APTT、PLT 水平, 对脓毒症患者的凝血功能有极大的改善, 并且后期并发症也极少。其方中大黄素具有泻下、清热解毒、凉血祛瘀的功效, 现代药理研究发现其主要成分大黄素可以抑制血小板聚集, 提高尿激酶型纤溶酶原激活物(urokinase-type Plasminogen Activator, u-PA)的基因表达和蛋白活性, 改善纤溶系统功能, 从而溶解血栓[46] [47]。

## 6. 结语

脓毒症起病急, 进展快, 发病率高, 任何感染均可引起, 并发症多且复杂, 可涉及全身多个器官系统, 预后差, 病死率高。而大多数脓毒症患者可并发 SIC, 脓毒症早期炎症反应剧烈, 致使血管内皮细胞被破坏, 炎症因子及其他相关病理产物促进凝血, 活化血小板, 促进血小板聚集, 使机体达到高凝状态, 微循环障碍, 器官功能受损, 因凝血物质早期被过分消耗, 转化为消耗性低凝, 随着病情的加重, 纤溶系统激活, 抗凝上调, 发生继发性纤溶亢进, 导致出血, 转为 DIC。因此, 在脓毒症病情变化的过

程中, SIC 的诊疗极为重要, 及早诊断, 选择恰当时机和干预措施, 对其死亡率、并发症发生率、临床预后意义非凡。目前可依据 SIC 标准进行诊断及指导治疗, 药物治疗包括肝素及类肝素、抗凝血酶、重组血小板调节素、活化蛋白 C 等, 还有其他正在临床研究中的治疗方法如下调组织因子 TF 水平、抑制 NETs 的产生与释放、恢复血管内皮功能等, 未来希望多开展一些大样本、多中心的临床研究及动物实验等, 待其疗效肯定、可行性高、安全性高时可推广至临床广泛使用, 以期使全球患者获益。

中医并无脓毒症及脓毒症凝血功能紊乱相关名称, 只能根据相关临床表现, 可以将脓毒症归为“外感热病”、“温毒”、“厥证”、“脱证”等范畴, 将 SIC 归为“血瘀证”范畴, 各位中医学者对其病因病机的见解各有不同, 但均认为正虚为其发病之本, 毒盛为其发病之基础, 而“瘀”贯穿其整个发病过程。由于中医辨证体系多而复杂, 各位医家观点不尽相同, 目前尚无 SIC 的统一中医病名及其辨证分型, 需根据其发病演变过程及临床表现进行辨证施治, 给予清热解毒、活血化瘀、凉血解毒、益气扶正等治法, 中药复方及中药注射剂治疗效果颇佳, 针灸、灌肠等治疗措施也有显著优势。对于统一病名及证型的问题, 希望各位中医学者精诚合作, 通过组织会议讨论等形式, 各抒己见, 制定出统一的中医病名及辨证分型, 以更好地指导临床中医辨证施治。

中西医结合医学发展迅速, 临床效果可观, 未来可考虑中西医共同治疗 SIC, “双管齐下、相辅相成”, 未来可考虑多开展此类临床研究以证实临床疗效, 从而降低 SIC 的死亡率, 改善预后, 减轻患者痛苦及家庭负担。

## 参考文献

- [1] Bui-Thi, H. and Le Minh, K. (2023) Coagulation Profiles in Patients with Sepsis/Septic Shock Identify Mixed Hypo-Hypercoagulation Patterns Based on Rotational Thromboelastometry: A Prospective Observational Study. *Thrombosis Research*, 227, 51-59. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2023.05.010>
- [2] 孙啸宇, 陆宗庆, 张金, 等. 《拯救脓毒症运动: 脓毒症与脓毒性休克治疗国际指南(2021)》摘译与解读[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2021, 28(6): 645-652.
- [3] Li, Y., Li, H., Wang, Y., Guo, J. and Zhang, D. (2023) Potential Biomarkers for Early Diagnosis, Evaluation, and Prognosis of Sepsis-Induced Coagulopathy. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 29, 1-7. <https://doi.org/10.1177/10760296231195089>
- [4] Schmoch, T., Möhnle, P., Weigand, M.A., Briegel, J., Bauer, M., et al. (2023) The Prevalence of Sepsis-Induced Coagulopathy in Patients with Sepsis—A Secondary Analysis of Two German Multicenter Randomized Controlled Trials. *Annals of Intensive Care*, 13, Article No. 3. <https://doi.org/10.1186/s13613-022-01093-7>
- [5] 洪伟庆, 刘雪燕. 脓毒症相关凝血功能障碍的影响因素分析[J]. 中国当代医药, 2023, 30(24): 51-56.
- [6] Iba, T., Helms, J., Connors, J.M. and Levy, J.H. (2023) The Pathophysiology, Diagnosis, and Management of Sepsis-Associated Disseminated Intravascular Coagulation. *Journal of Intensive Care*, 11, Article No. 24. <https://doi.org/10.1186/s40560-023-00672-5>
- [7] 徐春苗. 炎症因子、凝血指标在恶性血液病脓毒症患者中的水平变化及临床意义分析[J]. 中国医学工程, 2022, 30(4): 131-133.
- [8] 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>
- [9] Ito, T. (2014) PAMPs and DAMPs as Triggers for DIC. *Journal of Intensive Care*, 2, Article No. 65. <https://doi.org/10.1186/s40560-014-0065-0>
- [10] Mao, J., Zhang, J., Cheng, W., Chen, J. and Cui, N. (2021) Effects of Neutrophil Extracellular Traps in Patients with Septic Coagulopathy and Their Interaction with Autophagy. *Frontiers in Immunology*, 12, Article 757041. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.757041>
- [11] 白凡, 白欢. 脓毒症相关凝血功能紊乱的研究进展[J]. 临床检验杂志, 2023, 41(8): 618-623.
- [12] Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W., Antonelli, M., Coopersmith, C.M., French, C., et al. (2021) Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Intensive Care Medicine*, 47, 1181-1247. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>
- [13] Qi, W., Liu, J. and Li, A. (2023) Effect of Anticoagulant versus Non-Anticoagulant Therapy on Mortality of Sepsis-Induced

- Disseminated Intravascular Coagulation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, **29**, 1-11. <https://doi.org/10.1177/10760296231157766>
- [14] Chen, Y., Chen, W., Ba, F., Zheng, Y., Zhou, Y., Shi, W., *et al.* (2023) Prognostic Accuracy of the Different Scoring Systems for Assessing Coagulopathy in Sepsis: A Retrospective Study. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, **29**, 1-10. <https://doi.org/10.1177/10760296231207630>
  - [15] Tsantes, A.G., Parastatidou, S., Tsantes, E.A., Bonova, E., Tsante, K.A., Mantzios, P.G., *et al.* (2023) Sepsis-Induced Coagulopathy: An Update on Pathophysiology, Biomarkers, and Current Guidelines. *Life (Basel, Switzerland)*, **13**, Article 350. <https://doi.org/10.3390/life13020350>
  - [16] Zhang, Z., Yan, T., Ren, D., Zhou, J., Liu, L., Li, J., *et al.* (2023) Low-Molecular-Weight Heparin Therapy Reduces 28-Day Mortality in Patients with Sepsis-3 by Improving Inflammation and Coagulopathy. *Frontiers in Medicine*, **10**, Article 1157775. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1157775>
  - [17] Fries, W., Pagiaro, E., Canova, E., *et al.* (1998) The Effect of Heparin on Trinitrobenzene Sulphonic Acid-induced Colitis in the Rat. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **12**, 229-236. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.1998.00293.x>
  - [18] Wu, T., He, S., Jiao, Z., Liang, X., Chen, Y., Liu, H., *et al.* (2021) Low Molecular Weight Heparin Improves the Inflammatory State of Acute Sinusitis Rats through Inhibiting the TLR4-MyD88-NF- $\kappa$ B Signaling Pathway. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article 726630. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.726630>
  - [19] Iba, T., Levy, J.H., Warkentin, T.E., Thachil, J., van der Poll, T. and Levi, M. (2019) Diagnosis and Management of Sepsis-Induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **17**, 1989-1994. <https://doi.org/10.1111/jth.14578>
  - [20] Griffin, J.H., Zlokovic, B.V. and Mosnier, L.O. (2015) Activated Protein C: Biased for Translation. *Blood*, **125**, 2898-2907. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-02-355974>
  - [21] Wang, Y., Ouyang, Y., Liu, B., Ma, X. and Ding, R. (2018) Platelet Activation and Antiplatelet Therapy in Sepsis: A Narrative Review. *Thrombosis Research*, **166**, 28-36. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.04.007>
  - [22] Huang, X., Han, S., Liu, X., Wang, T., Xu, H., Xia, B., *et al.* (2019) Both UFH and NAH Alleviate Shedding of Endothelial Glycocalyx and Coagulopathy in LPS-Induced Sepsis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **19**, 913-922. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.8285>
  - [23] McDonald, B., Davis, R.P., Kim, S., Tse, M., Esmon, C.T., Kolaczowska, E., *et al.* (2017) Platelets and Neutrophil Extracellular Traps Collaborate to Promote Intravascular Coagulation during Sepsis in Mice. *Blood*, **129**, 1357-1367. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-741298>
  - [24] Zhang, R., Lu, S., Yang, X., Li, M., Jia, H., Liao, J., *et al.* (2021) miR-19a-3p Downregulates Tissue Factor and Functions as a Potential Therapeutic Target for Sepsis-Induced Disseminated Intravascular Coagulation. *Biochemical Pharmacology*, **192**, Article ID: 114671. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114671>
  - [25] 姜爽, 梁群. 中医药治疗脓毒症的进展研究[J]. 中国中医急症, 2022, 31(8): 1299-1302.
  - [26] 李银平. 从“三证三法”看中西医结合治疗危重病的研究思路——王今达教授学术思想探讨[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2004(1): 7-9.
  - [27] 苏懿, 罗艳霞, 赖彩辉, 等. “四证四法”防治脓毒症心功能障碍的临床观察[J]. 中国中医急症, 2023, 32(2): 285-288.
  - [28] 赵红芳, 江其敏, 刘清泉. 刘清泉教授应用中医药治疗脓毒症的临床经验[J]. 中国中医急症, 2017, 26(9): 1563-1565.
  - [29] 洪峰, 俞兴群. 脓毒症凝血功能障碍的中西医研究进展[J]. 中医药临床杂志, 2014, 26(8): 864-866.
  - [30] 李兰, 吕波, 廖前花, 等. 化瘀解毒法对脓毒症相关凝血障碍患者血管内皮功能的干预研究[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(6): 1382-1385.
  - [31] 邢俊, 石佳, 李杰. 清瘟败毒饮对脓毒症热证患者凝血功能和炎症指标的影响[J]. 河北中医, 2022, 44(3): 402-405.
  - [32] 陈腾飞, 陈剑明, 徐霄龙, 等. 中医古代脓毒症医案的疾病分布研究[J]. 中国中医急症, 2021, 30(8): 1321-1323.
  - [33] 傅蓉, 谢蓉. 脓症患者凝血功能变化及其与血必净治疗效果、预后的关系[J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48(12): 1436-1438.
  - [34] 温军祥, 陈红芬, 史有奎, 等. 血必净注射液对脓症患者血小板活化因子 CD62P 和 CD63 的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(19): 88-93.
  - [35] 任超, 姚人骐, 王丽雪, 等. 血必净注射液及其组分羟基红花黄色素 A 对脓毒症大鼠凝血功能和生存率影响的比较研究[J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33(10): 1198-1202.

- [36] 金水芳, 石莹, 蔡丹莉, 等. 丹参酮IIA 对脓毒症患者凝血功能的影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2018, 28(4): 297-299.
- [37] 郭楠, 刘清泉, 江其敏, 等. 基于气血相关理论脓毒症凝血功能障碍临床研究[J]. 中国中医药现代远程教育, 2010, 8(18): 145-147.
- [38] 刁冰冰, 梁群. 益气活血解毒方辅助治疗脓毒症凝血功能障碍疗效及对 PCT、CRP 水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(24): 3440-3444.
- [39] 明自强, 俞林明, 吕银祥, 等. 生脉注射液对脓毒症患者全血粘度的影响[J]. 浙江中医杂志, 2009, 44(1): 75.
- [40] 王宝华, 张宗芳, 王飞飞, 等. 参麦注射液联合早期连续性血液净化治疗对脓毒症患者血清 CRP、PCT、凝血功能指标的影响及预后分析[J]. 解放军医药杂志, 2021, 33(12): 101-104.
- [41] 布外散·阿不都热合曼, 魏玉辉. 脓毒症凝血功能障碍中医药诊治进展[J]. 新疆中医药, 2021, 39(4): 120-122.
- [42] 时晋泰, 王中琳, 吴宣美. 中药内服联合针灸推拿对急性脑梗死患者神经功能缺损评分及凝血功能的影响[J]. 陕西中医, 2021, 42(12): 1783-1785.
- [43] 石磊, 肖艳. 温针灸联合腰部夹脊穴治疗腰椎间盘突出症的疗效及其对凝血功能的影响[J]. 血栓与止血学, 2021, 27(1): 14-16.
- [44] 李柠岑, 于海欣, 陈勇, 等. 针刺调节脓毒症凝血障碍的可能机制探讨[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(8): 4281-4284.
- [45] 葛馨, 陈琳. 大承气汤化裁保留灌肠对脓毒症患者凝血功能的影响[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2019, 7(26): 179-184.
- [46] 曾庆波, 宋景春, 钟林翠, 等. 大黄治疗脓毒症凝血功能紊乱患者的临床观察[J]. 中国中医急症, 2020, 29(1): 112-114.
- [47] 林青伟, 曾庆波, 宋景春. 大黄素治疗脓毒症性凝血功能紊乱的研究进展[J]. 实用休克杂志(中英文), 2018, 2(5): 301-304.