

论 著

(临床研究)

严重创伤与脓毒症患者凝血功能紊乱的比较研究

曾庆波, 宋景春, 钟林翠, 林青伟, 邓星平, 宋晓敏

【摘要】 目的 应用血栓弹力图(TEG)和凝血分子标志物评估创伤与脓毒症患者凝血功能紊乱的特征。**方法** 回顾性分析解放军联勤保障部队第九〇八医院重症医学科 2018 年 6 月至 2019 年 6 月住院治疗的创伤患者 49 例(创伤组)与脓毒症患者 79 例(脓毒症组)入科时的基础资料,统计入院 30 min 内的血栓调节蛋白(TM)、凝血酶-抗凝血酶复合物(TAT)、纤溶酶- α_2 纤溶酶抑制物复合物(PIC)、组织纤溶酶原激活物/纤溶酶原激活物抑制剂-1 复合物(tPAI-C)、血浆凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、凝血酶原时间(TT)、纤维蛋白降解产物(FDP)、D 二聚体(DD)以及 TEG 指标,并进行统计学分析。**结果** 与脓毒症组患者的 TM[13.0(10.1, 20.2) TU/mL]、TAT[9.4(5.6, 21.1) ng/mL]、PIC[1.33(0.72, 2.46) μ g/mL]、FDP[13.2(6.9, 27.3) μ g/mL]、DD[3.7(2.0, 7.7) μ g/mL]、FIB[2.8(2.1, 3.8) g/L]和 TEG 的 MA[57.9(50.6, 64.5) mm]相比,创伤组患者的 TAT[41.1(16.2, 120) ng/mL]、PIC[4.12(1.06, 9.09) μ g/mL]、FDP[52.9(13.2, 137.2) μ g/mL]和 DD[10.5(3.8, 30.7) μ g/mL]明显升高($P < 0.05$), TM[9.7(7.8, 12.1) TU/mL]、FIB[1.5(1.0, 2.2) g/L]和 TEG 的 MA[47.5(38.7, 55.3) mm]明显降低($P < 0.05$)。创伤患者的 TAT、PIC 与 FDP 和 DD 呈强相关($P < 0.05$)。**结论** 严重创伤相关凝血紊乱主要表现为血小板功能障碍和纤溶功能亢进,脓毒症相关凝血紊乱主要表现为内皮细胞功能障碍,联合应用 TM、TAT 和 PIC 可区分创伤与脓毒症相关的凝血障碍。

【关键词】 创伤;脓毒症;凝血;分子标志物;血栓弹力图

【中图分类号】 R55 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2020)04-0367-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2020.04.007

Comparison of coagulation dysfunction between severe trauma and sepsis patients

ZENG Qing-bo, SONG Jing-chun, ZHONG Lin-cui, LIN Qing-wei, DENG Xing-ping, SONG Xiao-min

(Intensive Care Unit, the 908th Hospital of Chinese PLA Logistical Support Force, Nanchang 330002, Jiangxi, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the hematological differences between sepsis and trauma patients using the rotational thromboelastography (TEG) and plasma biomarkers. **Methods** This retrospective study includes all sepsis or severe trauma patients transported to our intensive care unit who underwent TEG and coagulation parameters from Jun 2018 to Jun 2019, including thrombin antithrombin complex(TAT), α_2 -plasmininhibitor-plasmin complex (PIC), soluble thrombomodulin (sTM), tissue plasminogen activator-inhibitor complex (tPAIC). All 128 patients (79 sepsis and 49 severe trauma) were included in primary analysis. All the demographics, clinical characteristics, laboratory data were statistically analyzed between sepsis and severe trauma patients. **Results** Compared with the TM[13.0(10.1, 20.2) TU/mL], TAT[9.4(5.6, 21.1) ng/mL], PIC[1.33(0.72, 2.46) μ g/mL], FDP[13.2(6.9, 27.3) μ g/mL], DD[3.7(2.0, 7.7) μ g/mL], FIB[2.8(2.1, 3.8) g/L] and MA[57.9(50.6, 64.5) mm] of sepsis group, the TAT[41.1(16.2, 120) ng/mL], PIC[4.12(1.06, 9.09) μ g/mL], FDP[52.9(13.2, 137.2) μ g/mL] and DD[10.5(3.8, 30.7) μ g/mL] of the trauma group was significantly higher($P < 0.05$); TM[9.7(7.8, 12.1) TU/mL], the FIB[1.5(1.0, 2.2) g/L] and MA[47.5(38.7, 55.3) mm] became significantly lower ($P < 0.05$). TAT and PIC were significantly associated with FDP or DD ($P < 0.05$). **Conclusion** Coagulation disorder in severe trauma is mainly manifested as platelet dysfunction and hyperfibrinolysis. Sepsis-induced coagulopathy mainly manifested as endothelial cell dysfunction. The combination of TM, TAT and PIC can distinguish coagulation disorder of trauma from sepsis.

作者单位:330002 南昌,解放军联勤保障部队第九〇八医院重症医学科(曾庆波、宋景春、钟林翠、林青伟、邓星平、宋晓敏)

通信作者:宋景春, E-mail: songjingchun@126.com

【Key words】 trauma; sepsis; coagulation; molecular marker; thromboelastography

0 引言

凝血功能障碍是临床上众多急危重症的常见并发症,一旦出现往往提示预后不良。脓毒症和创伤是引起凝血功能障碍最常见的两种病因。例如全球每年约有 3150 万的脓毒症患者,因脓毒症死亡的患者约为 500 万左右,而脓毒症合并凝血功能障碍的患者比例高达 32%^[1-2]。再如创伤在全球每年可导致约 500 万人死亡,其中 50% 的创伤患者可在创伤早期(创伤后 24 h)因创伤性凝血病而死亡^[3-4]。虽然脓毒症和严重创伤都是诱发凝血功能障碍的重要疾病,但是两者相关凝血异常的病理生理机制却有显著区别^[5-6]。迄今为止国内尚缺乏直接针对脓毒症和严重创伤相关凝血功能紊乱临床特征的比较研究。

血栓弹力图(thromboelastography, TEG)是一种以细胞学为基础的新型凝血检测模式,可快速、及时地诊断凝血功能紊乱^[7]。近来逐步应用于临床的凝血分子标志物包括主要反映血管内皮功能的血栓调节蛋白(thrombomodulin, TM)和组织纤溶酶原激活物/纤溶酶原激活物抑制剂-1 复合物(tissue plasminogen activator-inhibitor complex, tPAIC),反映促凝功能的凝血酶-抗凝血酶复合物(thrombin-antithrombin complex, TAT)和反映纤溶功能的纤溶酶- α_2 纤溶酶抑制物复合物(α_2 -plasmininhibitor-plasmin complex, PIC)^[8]。本研究拟应用 TEG 和凝血标志物探讨创伤与脓毒症相关凝血功能紊乱的临床特征。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2018 年 6 月至 2019 年 6 月在我院 ICU 住院治疗的创伤患者与脓毒症患者 128 例的临床资料,其中男 93 例、女 35 例,年龄 18~93 岁,平均(58.77±1.61)岁。纳入标准:年龄≥18 岁;伤后 4 h 内入院患者;入院时符合 2016 年脓毒症 3.0 诊断标准的患者。排除标准:存在已知的先天性凝血功能紊乱;肝病病史;正在接受抗凝治疗;创伤严重程度评分小于 16 分;电击伤的患者;入院 24 h 后诊断脓毒症的患者。根据患者的病因分为创伤组($n=49$)和脓毒症组($n=79$)。创伤组中钝器伤患者占 83%,锐器伤占 17%。脓毒症组中肺部感染患者占 59.2%,腹腔感染占 10.1%,尿路

感染占 3.5%,胆道感染占 6.6%,其他部位感染占 20.6%。

1.2 方法及评价指标 收集 2 组患者的基础指标,包括刚入院时的急性生理与慢性健康评分 II (acute physiology and chronic health evaluation score II, Apache II)、弥散性血管内凝血(DIC)评分、DIC 发生率、休克发生率、乳酸水平和 90 d 死亡率;血常规包括血小板计数(PLT)和白细胞计数(WBC)(BC-6900 全自动血细胞分析,深圳迈瑞);C-反应蛋白(CRP)和降钙素原(PCT)(UPT-3A-1800 发光免疫分析仪,北京热景);常规凝血功能指标包括血浆凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化的部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、凝血酶原时间(thrombin time, TT)、纤维蛋白原降解产物(plasma fibrin degradation products, FDP)、D-二聚体、抗凝血酶 III (antithrombin, AT III)(沃芬 ACL-TOP700 全自动凝血分析仪);TEG 相关参数包括凝血反应时间(reaction time, R)、血块形成速率(kinetics of clot development, K)、血块形成动力学(Angle, α 角)、血块最大强度(maximum amplitude, MA)和凝血综合指数(coagulation index, CI)(北京乐普医疗);凝血分子标志物包括 TM、TAT、PIC 和 tPAI-C(HISCL-800 自动化学发光免疫分析仪,日本希斯美康)。

1.3 统计学分析 应用 SPSS 25.0 统计软件进行分析,计量资料采用单样本 S-W 法进行正态分布检验,符合正态分布的数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布的数据采用中位数(四分位数间距)[M(Q1, Q3)]表示,满足正态分布且方差齐者采用 t 检验,不满足者采用 Mann-Whitney U 检验,计数资料采用 χ^2 检验。相关性分析采用相关系数矩阵并绘制热图。以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基础资料比较 创伤组患者平均年龄较脓毒症组患者小($P < 0.05$),2 组患者在性别方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。2 组间的 APACHE II 评分、DIC 发生率、DIC 评分和休克发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。脓毒症组的病死率明显高于创伤组($P < 0.05$),而乳酸水平明显低于创伤组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 脓毒症与创伤患者基础资料比较

指标	脓毒症组 ($n=79$)	创伤组 ($n=49$)	P 值
年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	63.59 \pm 17.95	51.00 \pm 15.92	0.000
男 [n (%)]	55(69.6)	38(77.6)	0.416
WBC [M(Q1,Q3) , $\times 10^9$]	11.6(8.2,19.6)	10.7(7.1,16.4)	0.759
CRP[M(Q1,Q3) , mg/L]	104.4(51.4,180.0)	8.1(3.8,93.9)	0.000
PCT[M(Q1,Q3) , ng/mL]	4.3(0.58,13.30)	0.79(0.33,10.6)	0.128
PLT[M(Q1,Q3) , $\times 10^9$ /L]	149(87,227)	110(56,211)	0.072
休克 [n (%)]	43(54.4)	32(65.3)	0.270
乳酸 [M(Q1,Q3) , mmol/L]	2.8(1.4,3.9)	3.7(2.0,9.5)	0.010
DIC[n (%)]	11(13.9)	12(24.5)	0.158
DIC 评分[M(Q1,Q3)]	3(0,4)	3(2,3)	0.052
APACHE II ($\bar{x}\pm s$)	24.14 \pm 7.15	21.90 \pm 5.89	0.068
病死率 (%)	32.9	12.2	0.011

2.2 脓毒症与创伤患者凝血功能的比较 传统指标:与脓毒症组患者相比,创伤组患者的 FIB 显著降低,而 FDP 和 DD 明显升高,且差异有统计学意义 ($P<0.05$);2 组间的 PT、APTT、TT 和 ATⅢ 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。TEG 指标:与脓毒症组患者相比,创伤组患者的 R 值明显缩短,MA 值明显降低 ($P<0.05$);2 组间的 K 值、Angle 角和 CI 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 2。

表 2 脓毒症与创伤患者凝血功能的比较[M(Q1,Q3)]

凝血功能指标	脓毒症组 ($n=79$)	创伤组 ($n=49$)	P 值
传统指标			
PT(s)	14.4(12.8,16.2)	13.7(12.4,16.2)	0.430
APTT(s)	34.5(29.7,42.9)	32.8(27.8,40.7)	0.138
FIB(g/L)	2.8(2.1,3.8)	1.5(1.0,2.2)	0.000
TT(s)	16(14.3,17.8)	17.5(15.2,20.8)	0.008
FDP(μ g/mL)	13.2(6.9,27.3)	52.9(13.2,137.2)	0.000
DD(μ g/mL)	3.7(2.0,7.7)	10.5(3.8,30.7)	0.000
ATⅢ (%)	61.5(50.7,87.3)	64.0(44.0,77.0)	0.178
TEG 指标			
R(min)	7.9(5.8,10.5)	6.5(5.4,8.2)	0.018
K(min)	2.2(1.7,3.1)	2.8(2.0,4.9)	0.011
Angle(°)	58.0(50.5,66.5)	55.9(42.3,64.9)	0.103
MA(mm)	57.9(50.6,64.5)	47.5(38.7,55.3)	0.000
CI	-2.1(-5.7,-0.1)	-3.2(-6.4,-0.7)	0.270

APTT:活化部分凝血活酶时间;PT:凝血酶原时间;TT:凝血酶时间;FIB:纤维蛋白原;FDP:纤维蛋白原降解产物;DD:D-二聚体

2.3 脓毒症与创伤患者新型凝血分子标志物的比较 与脓毒症组患者相比,创伤组患者的 TM 显著降低 ($P<0.01$),TAT 和 PIC 显著升高 ($P<0.01$)。2 组间的 tPAIC 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 3。

2.4 凝血分子标志物与其他凝血项目的相关性分析 针对脓毒症患者,TM 与 PT、TT 呈弱相关 ($P<0.05$);TAT 与 FIB、Angle 呈较弱负相关 ($P<0.05$),与 PT、TT、FDP 和 DD 呈弱相关 ($P<0.05$);tPAIC 与

FIB 呈负相关 ($P<0.05$),与 PT、APTT、FDP 和 DD 呈弱相关 ($P<0.05$);PIC 与 FDP、DD 呈弱相关 ($P<0.05$)。创伤患者的 TAT 与 FIB、Angle 和 MA 呈负相关,与 PT、TT 和 K 相关,而与 FDP 和 DD 呈强相关 ($P<0.05$);tPAIC 与 MA 呈负相关,与 PT 和 TT 呈弱相关,而与 FDP 和 DD 呈强相关 ($P<0.05$);PIC 与 PT 和 TT 呈弱相关,而与 FDP 和 DD 呈强相关 ($P<0.05$)。见图 1。

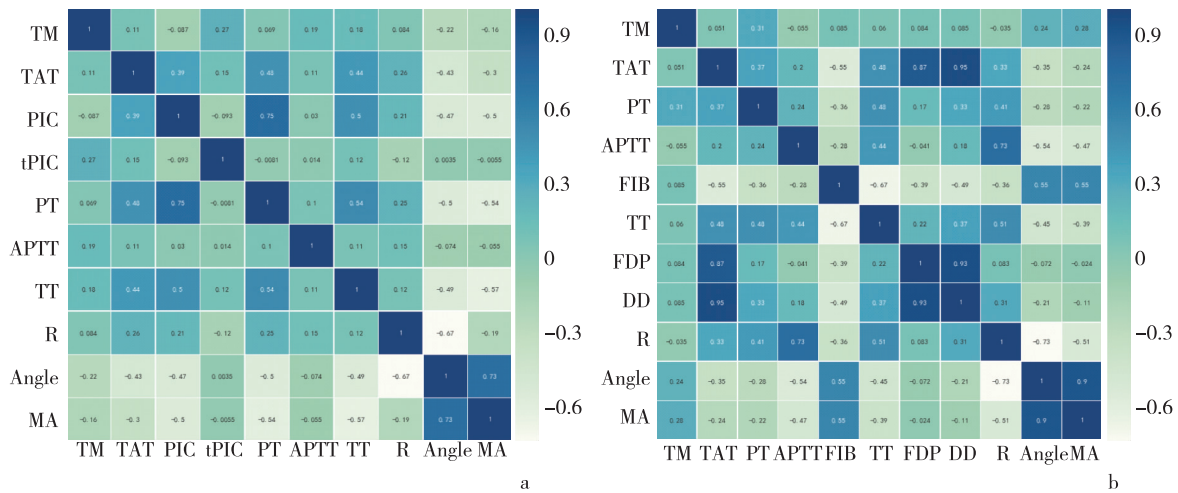
表 3 脓毒症与创伤患者凝血分子标志物的比较[M(Q1,Q3)]

项目	脓毒症组 ($n=79$)	创伤组 ($n=49$)	P 值
TM(TU/mL)	13.0(10.1,20.2)	9.7(7.8,12.1)	0.000
TAT(ng/mL)	9.4(5.6,21.1)	41.1(16.2,120)	0.000
PIC(μ g/mL)	1.33(0.72,2.46)	4.12(1.06,9.09)	0.000
tPAIC(ng/mL)	13.1(8.1,29.6)	13.2(7.3,22.9)	0.326

TM:血栓调节蛋白;TAT:凝血酶-抗凝血酶复合物;PIC:纤溶酶-a2 纤溶酶抑制物复合物;tPAIC:组织纤溶酶原激活物/纤溶酶原激活物抑制剂-1 复合物

3 讨 论

凝血系统由血管内皮细胞、凝血因子、抗凝系统、血小板和纤溶系统共同组成,并受机体神经内分泌机制调节而处于动态平衡^[9]。危重疾病往往引起全身性炎症反应,从而引起内皮损伤,继而引发凝血异常,进一步导致凝血稳态失衡,甚至发展为 DIC^[10]。创伤和脓毒症均是容易通过炎症-凝血交互机制引发严重凝血功能紊乱的高发病率和死亡率的疾病,但因为各自的病理生理机制不同,所引起的凝血机制障碍也不相同^[11]。本研究证实,创伤患者主要表现为纤维蛋白原减少、血小板功能障碍和纤溶功能亢进,而脓毒症患者早期主要表现为内皮细胞损伤、凝血因子功能障碍。



a. 脓毒症组; b. 创伤组

图 1 入组患者凝血分子标志物和其他凝血指标的相关系数矩阵热图

从基础资料来看,创伤组和脓毒症组患者在入科时的病情严重程度、休克的发生率和严重程度、DIC 的发生率和严重程度无明显差异,但是脓毒症组的死亡率(32.9%)明显高于创伤组(12.2%),这与目前流行病学资料基本一致。如澳大利亚报道 2002-2012 年脓毒症患者在院总死亡率为 33%,脓毒症休克死亡率可高达 52%^[12]。2014 年 WHO 报道全球每年因创伤致死的死亡率为 9.1%^[13]。两者死亡率差距如此之大,可能的原因是脓毒症合并凝血功能紊乱时往往同时合并较严重的基础疾病和器官功能损害,同时创伤患者的发病年龄总体也小于脓毒症患者。

在以血浆凝血基础理论的传统凝血指标方面,脓毒症时 FDP 和 DD 明显升高,主要源于脓毒症时内皮功能损伤导致组织因子过度释放,引起微循环微血栓形成,激活纤溶系统形成纤溶活动所致^[14]。脓毒症时 AT3 活性下降,恰恰说明脓毒症时同时存在生理性抗凝机制受损,使得脓毒症早期凝血状态形成高凝倾向^[15]。与脓毒症组患者相比,创伤患者的 FDP 和 DD 明显升高,FIB 显著降低。这说明创伤患者因为出血导致凝血因子丢失,同时形成血栓导致凝血因子消耗造成低纤维蛋白原水平^[16]。同时创伤患者还存在显著的继发性纤溶亢进,致使已形成的血栓很快被溶解,因而导致 FDP 和 DD 显著升高^[17-18]。

在细胞凝血理论为基础的 TEG 检测方面,脓毒症患者的 R 时间明显较创伤患者延长,但 2 组的 PT 和 APTT 无差异,提示对 TEG 对凝血因子功能检测

的灵敏度更高^[19]。脓毒症患者的 FIB 水平明显高于创伤患者,但 2 组患者的 α 角和 K 时间却无统计学差异,说明危重患者的 FIB 水平在 1.5 g/L 时,可以保持纤维蛋白原的功能正常。此外,脓毒症患者较创伤患者的 MA 值明显升高,而 2 组的 PLT 却无差异,提示脓毒症时患者的血小板功能上调,其机制为脓毒症时机体生成过量的凝血酶与血小板膜表面蛋白酶活化受体 1 和 4 结合,可导致血小板的活化、聚集及释放反应^[20-21]。创伤患者血小板计数正常,但 MA 值低于正常水平,说明创伤患者早期可出现血小板功能障碍。

新型凝血分子标志物方面, TM 是一种糖蛋白,主要表达于内皮细胞表面,具有抗凝与抗炎的双重作用,是内皮细胞损伤的标志物^[22-23]。tPAIC 是组织纤溶酶原激活物和纤溶酶原激活物抑制剂-1 共同形成的复合物,也可以反映内皮细胞功能。TAT 由凝血酶诱导形成,是凝血酶和抗凝血酶结合的复合物,可以反映凝血系统活化^[24]。PIC 是纤溶酶和 $\alpha 2$ 纤溶酶抑制物结合形成的复合物,可以反映纤溶功能^[8]。本研究结果显示,脓毒症患者的 TM 较创伤患者显著升高,说明脓毒症患者的内皮功能损伤较创伤患者更严重。创伤患者的 TAT 较脓毒症患者显著升高,说明创伤患者促凝反应较脓毒症时更强,其机理主要与创伤时的直接组织损伤、炎症和休克机制相关。创伤患者的 PIC 也较脓毒症患者显著升高,提示创伤患者的纤溶功能亢进明显强于脓毒症,也证明抗纤溶治疗对创伤性凝血病的重要意义^[25]。相关性分析也表明,创伤患者的 PIC、tPAIC

均与 FDP 和 DD 呈现强相关关系。

严重创伤相关凝血紊乱主要表现为血小板功能障碍和纤溶功能亢进,脓毒症相关凝血紊乱主要表现为内皮细胞功能障碍,联合应用 TM、TAT 和 PIC 可区分创伤与脓毒症相关的凝血障碍。

【参考文献】

- [1] 江伟,杜斌. 中国脓毒症流行病学现状[J]. 医学研究生学报,2019,32(1):5-8.
- [2] Hayakawa M, Yamakawa K, Saito S, *et al.* Nationwide registry of sepsis patients in Japan focused on disseminated intravascular coagulation 2011-2013[J]. *Sci Data*, 2018, 11(5):180243.
- [3] Harris T, Davenport R, Mak M, *et al.* The Evolving Science of Trauma Resuscitation[J]. *Emerg Med Clin North Am*, 2018, 36(1):85-106.
- [4] Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, *et al.* Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitation[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193(3):259-272.
- [5] Papageorgiou C, Jourdi G, Adjambri E, *et al.* Disseminated Intravascular Coagulation: An Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Strategies[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2018. doi: 10.1177/1076029618806424.
- [6] Iba T, Nisio MD, Levy JH. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey[J]. *BMJ Open*, 2017, 9(7). doi: 10.1136/bmjopen-2017-017046.
- [7] Lancé MD. A general review of major global coagulation assays: thrombelastography, thrombin generation test and clot waveform analysis[J]. *Thromb J*, 2015, 13:1. doi: 10.1186/1477-9560-13-1.
- [8] Mei H, Jiang Y, Luo L, *et al.* Evaluation the combined diagnostic value of TAT, PIC, tPAIC, and sTM in disseminated intravascular coagulation: A multi-center prospective observational study[J]. *Thromb Res*, 2019, 173:20-26.
- [9] Minasyan H, Flachsbart F. Blood coagulation: a powerful bactericidal mechanism of human innate immunity[J]. *Int Rev Immunol*, 2019, 38(1):1-15.
- [10] Levi M. Pathogenesis and diagnosis of disseminated intravascular coagulation[J]. *Int J Lab Hematol*, 2018, 40 Suppl 1:15-20.
- [11] Koami H, Sakamoto Y, Sakurai R, *et al.* The thromboelastometric discrepancy between septic and trauma induced disseminated intravascular coagulation diagnosed by the scoring system from the Japanese association for acute medicine [J]. *Medicine*, 2016, 95(31):e4514. doi: 10.1097/MD.0000000000004514.
- [12] 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.
- [13] Spence RT, Scott JW, Haider A, *et al.* Comparative assessment of in-hospital trauma mortality at a South African trauma center and matched patients treated in the United States[J]. *Surgery*, 2017, 162(3):620-627.
- [14] 姚咏明,张艳敏. 脓毒症发病机制最新认识[J]. 医学研究生学报,2017,30(7):678-683.
- [15] Strong BL, Greene CR, Smith GS. Trauma Recidivism Predicts Long-term Mortality: Missed Opportunities for Prevention (Retrospective Cohort Study)[J]. *Ann Surg*, 2017, 265(5):847-853.
- [16] Aubron C, Reade MC, Fraser JF, *et al.* Efficacy and safety of fibrinogen concentrate in trauma patients-a systematic review[J]. *J Crit Care*, 2014, 29(3):471.
- [17] Inaba K, Karamanos E, Lustenberger T, *et al.* Impact of fibrinogen levels on outcomes after acute injury in patients requiring a massive transfusion [J]. *J Am Coll Surg*, 2013, 216(2):290-297.
- [18] Saes JL, Schols SEM, van Heerde WL, *et al.* Hemorrhagic disorders of fibrinolysis: a clinical review [J]. *J Thromb Haemost*, 2018. doi: 10.1111/jth.14160.
- [19] Sivula M, Pettila V, Niemi TT, *et al.* Thromboelastometry in patients with severe sepsis and disseminated intravascular coagulation [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2009, 20(6):419-426.
- [20] Ogura H, Gando S, Iba T, *et al.* SIRS-associated coagulopathy and organ dysfunction in critically ill patients with thrombocytopenia[J]. *Shock*, 2007, 28(4):411-417.
- [21] Wang Y, Ouyang Y, Liu B, *et al.* Platelet activation and antiplatelet therapy in sepsis: A narrative review[J]. *Thromb Res*, 2018, 166:28-36.
- [22] Ogawa Y, Yamakawa K, Ogura H, *et al.* Recombinant human soluble thrombomodulin improves mortality and respiratory dysfunction in patients with severe sepsis[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, 72(5):1150-1157.
- [23] Kato T, Sakai T, Kato M, *et al.* Recombinant human soluble thrombomodulin administration improves sepsis-induced disseminated intravascular coagulation and mortality: a retrospective cohort study[J]. *Thromb J*, 2013, 11(1):3. doi: 10.1186/1477-9560-11-3.
- [24] Gao M, Fan F, Li D, *et al.* Tumor acidity-activatable TAT targeted nanomedicine for enlarged fluorescence/magnetic resonance imaging-guided photodynamic therapy[J]. *Biomaterials*, 2017, 133:165-175.
- [25] Yoo SH, Venn E, Sullivan LA, *et al.* Thromboelastographic evidence of inhibition of fibrinolysis after ϵ -aminocaproic acid administration in a dog with suspected acute traumatic coagulopathy [J]. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*, 2016, 26(5):737-742.

(收稿日期:2019-09-26; 修回日期:2019-12-17)

(责任编辑:叶华珍; 英文编辑:吕镗烽)