

论 著

(临床研究)

大黄治疗脓毒症性凝血病的单中心回顾性病例对照研究

胡艳晶, 宋景春, 李 单, 余 甜, 李兆芳, 何龙平, 林青伟, 邓星平

【摘要】 目的 探讨中药大黄对脓毒症性凝血病(SIC)患者的治疗作用。**方法** 回顾性分析 2018 年 1 月至 2019 年 12 月解放军联勤保障部队第九〇八医院重症医学科收治的 40 例 SIC 患者,按是否接受大黄治疗分为大黄治疗组($n=20$)和对照组($n=20$),收集患者临床资料,包括白细胞计数、血小板计数、C 反应蛋白、血浆凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶原时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白降解产物(FDP)、D-二聚体(DD)以及血栓弹力图(TEG)参数,并进行统计学分析。**结果** 大黄治疗组和对照组的 90 d 生存率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。用药后第 3 天,大黄治疗组患者的 FIB 水平 $[(2.92\pm0.99)\text{g/L}]$ 和 TEG-MA $[(57.8\pm6.0)\text{mm}]$ 显著高于对照组患者的 FIB 水平 $[(2.14\pm1.01)\text{g/L}]$ 和 TEG-MA $[(49.3\pm9.2)\text{mm}]$ ($P<0.05$)。用药后第 5 天,大黄治疗组患者的 TEG-MA $[(59.5\pm9.0)\text{mm}]$ 显著高于对照组患者第 5 天的 TEG-MA 值 $[(46.9\pm16.4)\text{mm}]$ ($P<0.05$)。**结论** 大黄可以改善 SIC 患者纤维蛋白原水平和血小板功能,但不影响 SIC 患者的 90d 生存率。

【关键词】 脓毒症;凝血病;大黄;血栓弹力图

【中图分类号】 R278

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-271X(2022)01-0013-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2022.01.003

Effect of rhubarb in the treatment of sepsis-induced coagulopathy: A single-center retrospective case-control study

HU Yan-jing¹, SONG Jing-chun², LI Dan³, YU Tian², LI Zhao-fang², HE Long-ping², LIN Qing-wei², DENG Xing-ping²

(1. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330002, Jiangxi, China; 2. Intensive Care Unit, the 908th Hospital of the Joint Logistics Support Force, PLA, Nanchang 330002, Jiangxi, China; 3. The Third Cadre Sanatorium of Jiangxi Military Region, Nanchang 330002, Jiangxi, China)

【Abstract】 Objective To investigate the effect of rhubarb on patients with sepsis-induced coagulopathy (SIC). **Methods** The clinical data of 40 patients with SIC admitted to the Department of Critical Care Medicine of the 908th Hospital of PLA from January 2018 to December 2019 were collected, which include white blood cell count, platelet count, C-reactive protein, prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen (FIB), thrombin time (TT), fibrin degradation products (FDP), D-dimer (DD) and thrombelastography (TEG) items. Patients with SIC were divided into rhubarb treatment group ($n=20$) and control group ($n=20$) according to whether receiving rhubarb, and then statistical analysis was performed. **Results** There

was no significant difference at the 90-day survival rate of SIC patients between the rhubarb treatment group and the control group ($P>0.05$). On the third day after treatment, the FIB levels $[(2.92\pm0.99)\text{g/L}]$ and TEG-MA values $[(57.8\pm6.0)\text{mm}]$ of the rhubarb treatment group were significantly higher than the FIB levels $[(2.14\pm1.01)\text{g/L}]$ and TEG-MA values $[(49.3\pm9.2)\text{mm}]$ of the control group ($P<$

基金项目:江西省卫生健康委科技计划(20204820);江西中医药大学校级创新基金课题(JZYC20S18)

作者单位:330002 南昌,江西中医药大学(胡艳晶);330002 南昌,解放军联勤保障部队第九〇八医院重症医学科(宋景春、余 甜、李兆芳、何龙平、林青伟、邓星平);330002 南昌,江西省军区第三干休所(李 单)

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

0.05)。On the 5th day after treatment, the TEG-MA values $[(59.5 \pm 9.0) \text{ mm}]$ of the rhubarb treatment group were significantly higher than the TEG-MA values $[(46.9 \pm 16.4) \text{ mm}]$ of the control group ($P < 0.05$)。 **Conclusion** Rhubarb can increase the fibrinogen levels and enhance platelet function of SIC patients, but it has no effect on the 90-day survival rate of SIC patients.

[Key words] sepsis; coagulopathy; rhubarb; thrombelastography

0 引言

脓毒症是机体对感染的反应失调而导致的危及生命的器官功能障碍,是临床常见的危重症^[1-2]。凝血功能紊乱是脓毒症时常见的严重并发症,早期表现为血小板减少和凝固时间延长,最后可发展为弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC),并导致死亡率上升^[3]。为了更早识别脓毒症引起的凝血障碍,2019 年国际血栓与止血学会科学标准委员会(the International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH)提出脓毒症性凝血病(sepsis-induced coagulopathy, SIC)的概念。SIC 诊断主要依靠国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、血小板计数和序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)三项指标形成的积分系统,其诊断标准较 DIC 诊断标准要求低,便于对脓毒症性凝血功能紊乱的患者进行早期干预^[4]。

中药大黄别名将军、黄良、火参、肤如、金木等,含有蒽衍生物类、有机酸类、挥发油类、苷类化合物和鞣质类等多种有效成分,具有泻下攻积、凉血解毒、清热泻火、逐瘀通经和利湿退黄等功效^[5-10]。已有动物实验显示大黄可改善脓毒症大鼠的凝血因子活性、纤维蛋白原功能和血小板聚集功能^[11],但大黄对 SIC 是否具有治疗作用尚未见报道。因此,本研究对 40 例 SIC 患者进行回顾性病例对照研究,拟探讨大黄对 SIC 患者凝血功能和预后的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2018 年 1 月至 2019 年 12 月我科收治的 238 例脓毒症患者,按照 SIC 诊断标准和研究排除标准筛选出 SIC 患者 166 例。SIC 具体标准为:即脓毒症患者入院时根据以下评分系统评分,①血小板计数: $<100 \times 10^9/\text{L}$ 得 2 分, $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$ 且 $<150 \times 10^9/\text{L}$ 得 1 分;②国际标准化比值 INR: >1.4 得 2 分, >1.2 且 ≤ 1.4 得 1 分;③序贯器官衰竭评分(SOFA 评分): ≥ 2 得 2 分, $=1$ 得

1 分。将以上 3 项积分相加,评分总得分 ≥ 4 分即诊断为 SIC^[4]。排除标准为:①年龄 <18 岁;②存在已知的先天凝血功能障碍;③慢性肝功能与肾功能不全的患者;④血液系统恶性肿瘤;⑤存在可引起血小板变化的其他疾病如血小板减少性紫癜、脾功能亢进、白血病、再生障碍性贫血、血管性血友病、系统性红斑狼疮、原发免疫性血小板减少症等;⑥服用引起凝血功能异常或致血小板减少的药物。按是否接受大黄治疗分组,并排除临床资料不完善的患者后得到大黄治疗组($n=20$)和对照组($n=20$)。其中男 11 例,女 29 例,平均年龄 59 (45~76) 岁。应用大黄的适应证为:肠胃积滞,大便秘结,血热妄行,火邪上炎及各种出血瘀血证等。

1.2 方法 大黄使用方法:取 15 g 大黄粉加入 100 mL 开水(100°C)浸泡 30 min 并定时搅拌,然后过滤,去渣,取汁 100 mL,每日分 2 次对患者进行胃管喂注,7 d 为一个疗程。收集患者用药前及用药后第 1、3、5、7 天的血常规、凝血七项(ACL-TOP700 全自动血凝分析仪,美国沃芬)和血栓弹力图(thrombelastography, TEG)参数(血栓弹力图仪,北京乐普)。通过住院电子病例系统采集 SIC 患者临床资料,主要包括年龄、性别、SOFA 评分、DIC 评分、入院时的 SIC 评分、急性生理与慢性健康评估 II (APACHE II) 评分、收缩压、ICU 病死率和 ICU 住院时间;收集实验室指标,包括白细胞计数、血小板计数和 C 反应蛋白(血常规分析仪 BC-6900,深圳迈瑞);血浆凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶原时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、凝血酶时间(thrombin time, TT)、纤维蛋白降解产物(fibrin degradation products, FDP)和 D-二聚体(D-dimer, DD);TEG 参数:凝血反应时间(R)、血块形成速率(K)、血块形成动力学(Angle)、血块最大强度(MA)。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 22.0 统计软件对数据进行分析。计量资料采用单样本 S-M 法进行正态分布检验。符合正态分布的数据均采用均数 \pm

标准差($\bar{x}\pm s$)表示,非正态分布的数据采用中位数和四分位数间距[$M(P_{25}\sim P_{75})$]表示。符合正态分布的数据通过方差齐性检验的数据采用单因素方差分析 LSD 法进行多组间比较,方差不齐的数据采用 ANVOA Tamhane's T2 法,非正态分布的数据采用 Kruskal-Wallis,计数资料采用 χ^2 检验。ICU 生存率采用生存分析 Kaplan-Meier 法,以 $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 入组患者的基础资料比较 2 组患者的年龄,大黄治疗前的 APACHE II 评分、SOFA 评分、DIC 评分、SIC 评分、收缩压,ICU 病死率和 ICU 住院时间之间差异均无统计学意义($P>0.05$)。2 组患者性别差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 入组脓毒症性凝血病患者的基础资料比较

| 项目 | 对照组 ($n=20$) | 大黄治疗组 ($n=20$) | P 值 |
|--|-------------------|---------------------|-------|
| 年龄 [$M(P_{25}\sim P_{75})$,岁] | 56(41~76) | 61(49~81) | 0.062 |
| 性别(男/女, n) | 2/18 | 9/11 | 0.031 |
| APACHE II 评分 [$M(P_{25}\sim P_{75})$,分] | 24(20~26) | 25(22~28) | 0.054 |
| SOFA 评分 [$M(P_{25}\sim P_{75})$,分] | 11(8~14) | 10(7~13) | 0.082 |
| SIC 评分 [$M(P_{25}\sim P_{75})$,分] | 4(4~6) | 4(4~5) | 0.184 |
| DIC 评分 [$M(P_{25}\sim P_{75})$,分] | 2(2~4) | 3(2~3) | 0.267 |
| 收缩压 [$M(P_{25}\sim P_{75})$,mmHg] | 123(118~131) | 126(120~142) | 0.059 |
| ICU 病死率[$n(\%)$] | 4(20) | 3(15) | 0.677 |
| ICU 住院时间 [$M(P_{25}\sim P_{75})$,d] | 23(11~36) | 23(18~44) | 0.058 |

APACHE II 评分:急性生理与慢性健康评估;SOFA 评分:序贯器官衰竭评分

2.2 生存分析 大黄治疗组与对照组患者 90 d 生存率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见图 1。

2.3 入组患者的感染指标和血小板计数比较 2 组 SIC 患者各个时间点的白细胞计数、C 反应蛋白和血小板计数差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

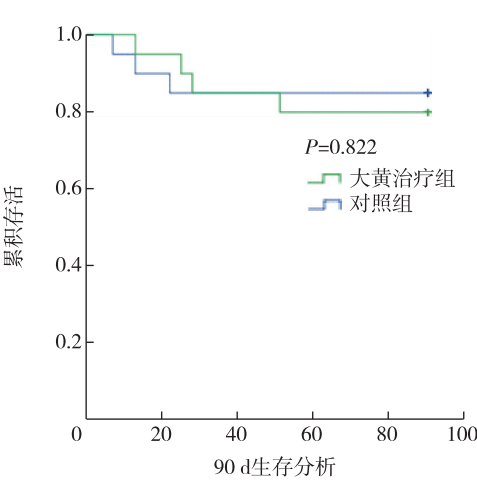


图 1 入组脓毒症性凝血病患者 90 d 生存分析

表 2 入组脓毒症性凝血病患者感染指标和血小板计数的比较[$M(P_{25}\sim P_{75})$]

| 时间 | 白细胞计数 ($\times 10^9/L$) | 血小板计数 ($\times 10^9/L$) | C 反应蛋白 (ng/dL) |
|----------|------------------------------|------------------------------|-------------------|
| 用药前 | | | |
| 对照组 | 12.5(9.5~15.9) | 108.0(29.3~142.0) | 83.9(32.4~103.4) |
| 大黄治疗组 | 12.0(7.2~14.1) | 99.0(71.5~131.0) | 89.6(36.0~194.2) |
| 用药后第 1 天 | | | |
| 对照组 | 11.7(7.2~20.2) | 85.0(50.5~112.5) | 91.6(58.3~119.0) |
| 大黄治疗组 | 11.4(7.7~17.3) | 78(61~156) | 92.2(37.5~217.0) |
| 用药后第 3 天 | | | |
| 对照组 | 10.4(7.2~18.6) | 68.0(37.8~96.0) | 85.5(63.0~122.4) |
| 大黄治疗组 | 11.2(9.1~15.5) | 77.5(53~138.8) | 90.0(48.0~156.6) |
| 用药后第 5 天 | | | |
| 对照组 | 9.7(7.0~12.5) | 90.5(53.8~139.5) | 91.25(61.1~159.6) |
| 大黄治疗组 | 10.8(8.0~17.9) | 93.0(62.5~179.3) | 97.4(60.0~111.7) |
| 用药后第 7 天 | | | |
| 对照组 | 7.3(6.1~10.0) | 123.0(70.3~165.75) | 61.1(43.7~129.6) |
| 大黄治疗组 | 10.0(7.8~16.7) | 158(71~252) | 69.5(43.1~109.6) |

2.4 入组患者的凝血指标比较 2 组 SIC 患者各个时间点的 PT、APTT、TT、FDP 和 DD 之间差异均无统计学意义($P>0.05$)。与对照组第 3 天相比,大黄治疗组的 FIB 水平在用大黄治疗后第 3 天明显升高($P<0.05$)。见表 3。

2.5 入组患者的血栓弹力图指标比较 2 组 SIC 患者各个时间点的血栓弹力图 R、K 和 Angle 差异均无统计学意义($P>0.05$)。与对照组患者的第 3 天相比,大黄治疗组患者的 TEG-MA 在用药后第 3 天明显升高($P<0.05$);对照组患者的第 5 天相比,大黄治疗组患者的 TEG-MA 在用药后第 5 天也明显升高($P<0.05$)。见表 4。

表 3 入组脓毒症性凝血病患者的常规凝血实验指标比较[$M(P_{25} \sim P_{75})$]

| 时间 | PT | APTT | FIB | TT | FDP | DD |
|----------|-----------------|-----------------|------------|-----------------|-----------------|---------------|
| 用药前 | | | | | | |
| 对照组 | 17.0(14.3~18.9) | 34.1(29.2~43.8) | 2.32±0.88 | 17.9(14.9~21.9) | 11.3(5.2~41.4) | 3.9(1.6~9.4) |
| 大黄治疗组 | 16.5(13.2~19.1) | 34.0(29.9~42.2) | 2.88±0.80 | 15.6(14.2~18.3) | 10.5(7.5~25.1) | 3.4(1.7~7.1) |
| 用药后第 1 天 | | | | | | |
| 对照组 | 16.5(14.8~20.8) | 37.2(32.4~44.4) | 2.15±1.01 | 17.3(15.5~18.4) | 15.7(4.9~31.3) | 5.3(1.7~8.4) |
| 大黄治疗组 | 14.9(12.4~17.9) | 37.1(33.5~41.7) | 2.72±1.09 | 15.8(14.1~17.1) | 12.6(6.4~28.4) | 4.8(2.0~9.6) |
| 用药后第 3 天 | | | | | | |
| 对照组 | 15.4(12.7~17.3) | 32.8(30.2~40.8) | 2.14±1.01 | 17.7(15.6~20.6) | 11.7(6.8~20.9) | 3.6(2.5~6.5) |
| 大黄治疗组 | 15.1(12.5~16.7) | 33.4(29.9~42.8) | 2.92±0.99* | 15.9(14.8~16.7) | 13.9(9.9~26.5) | 4.3(3.1~8.0) |
| 用药后第 5 天 | | | | | | |
| 对照组 | 15.2(13.6~16.2) | 36.4(32~45) | 2.43±0.85 | 16.8(14.7~17.7) | 11.5(7.7~18.3) | 4.0(2.6~5.7) |
| 大黄治疗组 | 14.0(12.9~16.8) | 34.1(31.1~42.7) | 2.88±0.90 | 15.9(14.1~17.1) | 18.2(8.5~30.7) | 6.0(2.6~10.5) |
| 用药后第 7 天 | | | | | | |
| 对照组 | 14.8(13.8~16.3) | 34.3(30.9~37.1) | 2.46±0.67 | 16.0(14.4~17.3) | 9.6(7.2~22.9) | 3.6(2.6~7.1) |
| 大黄治疗组 | 14.2(13.2~17.4) | 32.0(29.1~37.4) | 2.39±0.80 | 16.1(15.0~18.3) | 17.2(10.6~26.4) | 5.2(3.4~8.8) |

与对照组比较, * $P<0.05$

表 4 入组脓毒症性凝血病患者的血栓弹力图指标比较[$M(P_{25} \sim P_{75})$]

| 时间 | R(min) | K(min) | Angle(°) | MA(mm) |
|----------|----------------|--------------|-----------------|-----------|
| 用药前 | | | | |
| 对照组 | 6.5(5.6~11.7) | 2.7(2.2~4.9) | 54.7(43.5~62.9) | 50.3±14.3 |
| 大黄治疗组 | 8.2(6.8~11.4) | 2.5(1.8~3.3) | 57.0(49.6~63.9) | 53.3±10.0 |
| 用药后第 1 天 | | | | |
| 对照组 | 10.1(8.1~11.7) | 3.3(2.6~7.3) | 50.0(40.6~54.8) | 49.8±12.2 |
| 大黄治疗组 | 7.7(6.3~10.4) | 2.2(1.7~3.1) | 60.7(52.1~66.4) | 54.7±13.1 |
| 用药后第 3 天 | | | | |
| 对照组 | 7.9(6.2~9.2) | 2.6(1.8~4.1) | 56.5(48.5~63.6) | 49.3±9.2 |
| 大黄治疗组 | 8.1(6.7~11.3) | 2.3(2.1~5.5) | 58.6(38.3~64.2) | 57.8±6.0* |
| 用药后第 5 天 | | | | |
| 对照组 | 7.9(6.4~10.7) | 2.6(1.6~4.9) | 54.6(44.2~66.2) | 46.9±16.4 |
| 大黄治疗组 | 6.8(5.3~8.7) | 2.5(1.8~3.5) | 57.8(51.7~67.0) | 59.5±9.0* |
| 用药后第 7 天 | | | | |
| 对照组 | 7.9(6.4~9.3) | 1.8(1.7~3.4) | 62.6(51.9~65.9) | 54.4±11.8 |
| 大黄治疗组 | 7.0(6.4~10.1) | 2.0(1.7~4.8) | 63.3(41.7~67.0) | 57.2±10.0 |

与对照组比较, * $P<0.05$

3 讨 论

本研究是国内首个研究大黄对脓毒症性凝血病患者是否有治疗作用的临床研究。研究中 2 组患者基线资料显示:大黄治疗组患者与对照组患者的年龄、APACHE II 评分、SOFA 评分、DIC 评分、SIC 评分、SBP、ICU 病死率和 ICU 住院时间差异均无统计学意义($P>0.05$);脓毒症性凝血病大黄治疗组的 90 d 病死率为 15%,对照组的病死率为 20%,总体

略低于已有国内研究报道的 SIC 评分 ≥ 4 分患者的 29.7%的病死率^[12]。已有动物实验研究证明,大黄的主要成分大黄素可以降低脓毒症大鼠的 48 h 病死率,延长生存时间^[13]。动物实验与临床结果不一致,主要考虑原因有:动物实验大黄治疗介入时机早于临床 SIC 患者;临床 SIC 患者平均年龄大,整体病情危重,单独依靠大黄难以显著降低 SIC 患者的死亡率。

本研究结果显示,相对于对照组,大黄治疗组

SIC 患者的 FIB 水平在大黄治疗后的第 3 天明显升高($P<0.05$), TEG-MA 在用药后第 3 天和第 5 天明显升高($P<0.05$)。纤维蛋白原和血小板是凝血过程中重要底物。脓毒症早期血小板-纤维蛋白相互作用可形成免疫血栓, 发挥分隔、诱捕和灭杀病原体 and 微生物的作用^[14-15]。随着凝血瀑布过度激活, 大量血栓形成消耗过度的纤维蛋白原和血小板, 就会导致凝血时间延长, 纤维蛋白原和血小板减少, 甚至发展为 DIC。Luo 等^[16]研究认为, 低凝状态是脓毒症性凝血病患者 30 d 死亡率的独立危险因素。FIB 和 TEG-MA 分别代表纤维蛋白原水平和血小板功能。本研究结果显示大黄可以改善脓毒症性凝血病患者的 FIB 水平和血小板功能, 提示大黄对脓毒症性凝血病具有治疗作用。

本研究结果提示, 大黄给药后的第 3 天可出现 FIB 水平升高和血小板功能改善, 这可能与大黄有效成分药代动力学特点有关。王磊等^[17]临床研究证明, 大黄酸是大黄活性成分中唯一入血吸收的蒽醌类成分。曾庆波等^[18]研究发现, 对胃肠功能分级为 I ~ III 级的危重症患者进行单次喂注大黄, 鼻肠管给药后 1 h 后出现大黄酸浓度高峰, 鼻胃管给药后 4 h 可出现大黄酸浓度高峰。本研究大黄治疗组是连续喂注大黄 7 d, 每天 2 次, 大黄治疗组的 TEG-MA 在给药后呈逐渐升高趋势, 且绝对值均高于同一时间点的对照组, 提示大黄增强血小板功能具有时间依赖性的特点。

综上所述, 中药大黄可以提高纤维蛋白原水平和增强血小板功能, 但不能改善 SIC 患者的 90 d 生存率。作为单中心回顾性研究, 本研究还具有病例数偏少的不足, 进行前瞻性的临床研究是下一步的研究方向。

【参考文献】

- [1] Lin JJ, Hsiao HJ, Chan OW, *et al.* Increased serum thrombomodulin level is associated with disease severity and mortality in pediatric sepsis[J]. *PLoS One*, 2017, 12 (8): e0182324.
- [2] Iba T, Levi M, Levy JH. Sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2020, 46(1): 89-95.
- [3] Kim SM, Kim SI, Yu G, *et al.* Role of thromboelastography as an early predictor of disseminated intravascular coagulation in patients with septic shock[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(12): 3883.
- [4] Iba T, Levy JH, Warkentin TE, *et al.* Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation[J]. *J Thromb Haemost*, 2019, 17(11): 1989-1994.
- [5] 张莉, 潘婧, 吴欢. 大黄化学成分及抗氧化、酶抑制特性研究进展[J]. *海南医学*, 2019, 30(20): 2683-2686.
- [6] 金丽霞, 金丽军, 栾仲秋, 等. 大黄的化学成分和药理研究进展[J]. *中医药信息*, 2020, 37(1): 121-126.
- [7] Yuan JB, Wang FY, Ming LI, *et al.* Determination of Rhein in Plasma by SPE-HPLC and Its Pharmacokinetic Study in Rats[J]. *Chin J Exp Trad Med Formul*, 2011, 17(18): 140-143.
- [8] 高红刚, 周菊华. 大黄素抗炎作用及相关机制研究进展[J]. *济宁医学院学报*, 2016, 39(5): 348-352.
- [9] 刘晗, 高云. 大黄素药理作用的分子机制研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2009, 25(12): 1552-1555.
- [10] Pan TL, Wang PW, Huang CH, *et al.* Herbal formula, scutellariae radix and rheirhizoma attenuate dimethylnitrosamine-induced liver fibrosis in a rat model[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 11734. doi: 10.1038/srep11734.
- [11] 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.
- [12] Tang N, Bai H, Chen X, *et al.* Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy[J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18(5): 1094-1099.
- [13] 林青伟, 宋景春, 曾庆波, 等. 大黄素对脓毒症大鼠凝血紊乱治疗的作用[J]. *东南国防医药*, 2018, 20(5): 464-470.
- [14] Vilar R, Lukowski SW, Garieri M, *et al.* Chemical Modulators of Fibrinogen Production and Their Impact on Venous Thrombosis[J]. *Thromb Haemost*, 2020, 121(4): 433-448.
- [15] Gaertner F, Massberg S. Blood coagulation in immunothrombosis-At the frontline of intravascular immunity[J]. *Semin Immunol*, 2016, 28(6): 561-569.
- [16] Luo C, Hu H, Gong J, *et al.* The value of thromboelastography in the diagnosis of sepsis-induced coagulopathy[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2020, 26: 1076029620951847. doi: 10.1177/1076029620951847.
- [17] 王磊, 张静泽, 高文远. 大黄活性成分药代动力学研究进展[J]. *中成药*, 2011, 33(9): 1571-1574.
- [18] 曾庆波, 宋景春, 钟林翠, 等. 不同给药方式对危重症合并急性胃肠损伤患者大黄血药浓度影响[J]. *临床军医杂志*, 2019, 47(7): 710-711.

(收稿日期: 2021-01-20; 修回日期: 2021-04-29)

(责任编辑: 叶华珍; 英文编辑: 吕铿烽)