

大鼠脓毒症模型的凝血功能研究

李锦灵^{1,2}, 黄树武², 李舸², 刘书华², 李韵峰², 关雅伦², 李雪娇²,
黄韧², 王晖³, 张钰^{2*}

(1. 广东药科大学中药学院, 广州 510006; 2. 广东省实验动物重点实验室, 广东省实验动物监测所, 广州 510663; 3. 清远职业技术学院, 广东清远 511510)

【摘要】 目的 探讨盲肠结扎穿孔法(cecal ligation and puncture, CLP)所致脓毒症大鼠模型凝血功能的变化。**方法** 采用CLP诱导SD大鼠脓毒症, 术后8、16和48 h时检测相关的凝血功能指标, 采用HE染色观察肺、肾、肝、脾的组织病理学变化。**结果** CLP诱导的脓毒症大鼠12 d生存率为30%, 发病急且死亡率较高。在疾病发展的急性期内, CLP大鼠8 h时出现APTT时间延长($P < 0.05$), 16 h时出现PT时间延长($P < 0.05$), 内源凝血途径的XII活性及外源性凝血途径的VII活性出现一过性抑制。TT在48 h出现延长($P < 0.01$)。FIB的含量从16 h开始逐渐增多($P < 0.001$)。与凝血和抗凝功能有关的其他重要指标中PLT数量从8 h逐渐下降($P < 0.01$); vWF:Ag量从8 h逐渐增多($P < 0.001$); D-D量从16 h逐渐升高($P < 0.05$); PS:Ag量直到48 h出现明显下降($P < 0.001$); 而AT-III含量无明显变化。病理检查发现肺、肾、肝、脾组织存在不同程度的损伤, 但未显示明显的静脉血栓和出血特征。**结论** 大鼠脓毒症模型在急性期内存在凝血功能紊乱, 但未观察到凝血功能引起的组织病理变化。

【关键词】 脓毒症; 大鼠; 凝血功能; 病理

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2018) 02-0224-06

Doi: 10.3969/j.issn.1005-4847.2018.02.014

Coagulatory dysfunction in septic rats

LI Jinling^{1,2}, HUANG Shuwu², LI Ge², LIU Shuhua², LI Yunfeng², GUAN Yalun², LI Xuejiao²,
HUANG Ren², WANG Hui³, ZHANG Yu^{2*}

(1. School of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China.
2. Guangdong Provincial Key Laboratory of Laboratory Animals, Guangdong Laboratory Animals Monitoring Institute, Guangzhou 510663. 3. Qingyuan polytechnic, Qingyuan 511500)
Corresponding author: ZHANG Yu. Email: zhy@gdlami.com

【Abstract】 Objective To investigate the changes of coagulatory function in septic rats induced by cecal ligation and puncture (CLP). **Methods** Cecal ligation and puncture (CLP) were performed to induce sepsis in SD rats. Coagulation indexes were detected at 8, 16 and 48 h after operation, and histopathological changes of the lung, kidney, liver and spleen were examined using HE staining. **Results** The 12-day survival rate of the CLP-induced septic rats was 30%, with an acute onset and high mortality. In the acute phase of disease development of the CLP rats, the activated partial thromboplastin time (APTT) was prolonged ($P < 0.05$) at 8 h, the prothrombin time (PT) was prolonged at 16 h ($P < 0.05$), the factor XII activity in the endogenous coagulation pathway and the factor VII activity in the extrinsic coagulation pathway showed a transient inhibition, the thrombin time (TT) was prolonged at 48 h ($P < 0.01$), and the content of fibrinogen (FIB) was increased gradually from 16 h ($P < 0.001$). Among the other important coagulation and anticoagulation indexes, the number of platelets (PLT) was decreased gradually from 8 h ($P < 0.01$), while the number of

【基金项目】 广东省科技计划项目资助 (No. 2015A030302034, No. 2013B060300025, No. 2016A030313790)。

Funded by Science and Technology Planning Project of Guangdong Province (No. 2015A030302034, No. 2013B060300025, No. 2016A030313790).

【作者简介】 李锦灵 (1992—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 中药药效评价与临床应用研究。E-mail: gdljinling2009@126.com

【通信作者】 张钰 (1970—), 女, 研究员, 研究方向: 实验动物。E-mail: zhy@gdlami.com

vWF:Ag increased gradually from 8 h ($P < 0.001$). The D-dimer amount gradually increased from 16 h ($P < 0.05$), and the amount of PS:Ag significantly decreased until 48 h ($P < 0.001$). However, there was no significant change in the antithrombin-III (AT-III) content. The histopathological examination showed that there are different degrees of damages in the lung, kidney, liver and spleen tissues, but no obvious venous thrombosis and bleeding were found. **Conclusions** In the acute phase, there is coagulatory dysfunction in the septic rats, however, no histopathological changes such as venous thrombosis and bleeding were observed in the lung, kidney, liver and spleen tissues due to coagulatory dysfunction.

【Key words】 sepsis; rat; coagulatory function; pathology

Conflict of interest statement: We declare that we have no conflict of interest statement.

脓毒症是一种患病率逐渐增高且死亡率高的全身性疾病^[1-2],常由严重创伤、烧伤、大手术、感染等因素所诱发,临床表现为发热、低血压、高乳酸血症、凝血功能紊乱、过度的炎症反应,随着病情的发展易并发弥散性凝血功能障碍 (disseminated intravascular coagulation, DIC)^[3],导致脓毒症休克或多器官功能障碍 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS)^[4-5]。Kinasevitz 等^[6]对 2530 例脓毒症病人的荟萃分析结果表明,炎症反应和凝血系统的改变与疾病的严重程度和病死率密切相关。目前认为,凝血功能紊乱贯穿于脓毒症的整个病理过程,是脓毒症发生发展及预后的关键性因素^[7]。近几年,已有许多临床报道脓毒症与血小板、凝血四项、D-二聚体、抗凝血酶 III、血栓弹力图等凝血功能指标的相关性^[8-11]。本研究通过大鼠脓毒症模型,探讨脓毒症疾病状态与凝血功能的动态变化,以及肺、肾、肝、脾的组织病理变化,进一步评价凝血功能指标变化与病情严重程度和预后判断的关系,为脓毒症大鼠模型的推广应用和相关药物筛选提供基础数据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

SPF 级 SD 雄性大鼠 95 只,8~10 周龄,体重 250~280 g,由中山大学实验动物中心提供【SCXK (粤)2016-0029】。实验大鼠饲养及大鼠脓毒症模型建立及术后定时采血、处死、组织解剖在广东省实验动物监测所屏障动物实验设施内进行【SYXK (粤)2012-0122】。所有操作均符合实验动物伦理学要求 (伦理审批号: IACUC2016028)。

1.1.2 仪器与材料

血细胞仪 (Sysmex XT-200i 型,日本),全自动凝血仪 (Stago Compact 型,法国),呼吸麻醉机 (Matrix VIP 型,美国),生物显微镜 (Leica DM2500,德国),

组织包埋机 (Leica EG1150H + C,德国),全自动轮转切片机 (Leica RM2255,德国),异氟烷 (深圳市瑞沃德生物科技有限公司,批号:217150301,中国),盐酸曲马多注射液 (德国格兰泰有限公司,批号:01474E,德国),抗凝血酶 III 测定试剂盒 (Stago,法国),D-二聚体检测试剂盒 (Stago,法国),血管性血友病因子检测试剂盒 (Stago,法国),血浆抗凝蛋白 S 检测试剂盒 (Stago,法国),1 mL EDTA-K2 抗凝管 (广州健福医药科技有限公司,中国),2 mL 枸橼酸钠 1:9 血凝管 (江苏康健医疗用品有限公司,中国)。

1.2 方法

1.2.1 模型建立与样品采集

随机取 10 只 SD 大鼠用于建模并统计生存率^[12],手术采用异氟烷呼吸麻醉,待大鼠麻醉后,剃去腹部被毛,75% 酒精消毒大鼠腹部皮肤,沿腹中线位置剪开 1~2 cm 开口,分离表皮和肌层,找到盲肠,在盲肠长度 1/2 的位置用 3 号线结扎,结扎后使用 8 号针头在盲肠盲端以上约 0.5 cm 处横穿扎孔,用针头来回贯穿两次,将盲肠放回腹腔,尽量避免肠内容物粘附在手术切口。逐层缝合肌肉层和皮肤。术后给予每只大鼠皮下注射 1 mL 生理盐水配制的盐酸曲马多作为镇痛剂,在手术后 48 h 内每 12 h 注射一次。统计术后 12 d 大鼠的生存情况。另取 75 只随机平均分成 3 组,以同样方法建模后于术后 8、16、48 h 三个时间点,取存活的大鼠空腹状态下进行腹主动脉采血,置枸橼酸钠 1:9 血凝管和 EDTA-K2 抗凝管,混匀,立即送检。剩余 10 只作为对照组 (Sham 组),对照组除不进行盲肠结扎和穿孔外,其余操作同 CLP 手术组。

1.2.2 检测指标及方法

按照试剂盒说明,使用全自动凝血仪检测凝血四项:活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT),凝血酶原时间 (prothrombin time, PT),凝血酶时间 (thrombin time, TT),纤维蛋白原 (fibrinogen, FIB),以及凝血因子

VII 活性(factor VII:C),凝血因子XII活性(factor XII:C),抗凝血酶 III(antithrombin-III, AT-III),血管性血友病因子相关抗原(von Willebrand Factor antigen, vWF:Ag),D-二聚体(D-dimer, D-D),蛋白 S 抗原(protein S antigen, PS:Ag),使用血细胞仪检测血小板(platelet, PLT)数量。

1. 2. 3 组织病理学检查

解剖 48 h 时 CLP 手术组和 Sham 组大鼠肝、肺、肾、脾组织,常规 4% 甲醛固定,脱水后石蜡包埋,切 4 μm 切片,HE 常规染色,生物显微镜观察各脏器组织病理学变化。

1. 3 统计学分析

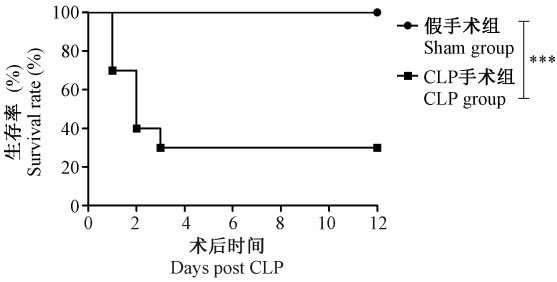
使用 SPSS 19.0 软件进行统计分析,生存曲线采用 Kaplan-Meier 分析,对样本组间比较采用 *t* 检验(*P* < 0.05 为差异有统计学意义),使用 GraphPad Prism 6.0 软件作图。

2 结果

2. 1 CLP 手术组大鼠生存率

大鼠脓毒症模型表现为急性发病特征,在观察的 12 d 内,动物于 4 d 内出现大量死亡,生存率约 30% (图 1)。两组生存率差异有显著性(*P* < 0.001)。手术后大鼠精神萎靡,寒颤,气促,行动迟缓,眼睑部出现粘稠的分泌物,肛门处有粪便粘连,表现出对外界

刺激反应淡漠,并于 24 h 内开始死亡。Sham 组大鼠精神状态良好,行为觅食未表现异常。



注:Sham 组与 CLP 手术组比较(*n* = 10), ****P* < 0.001。

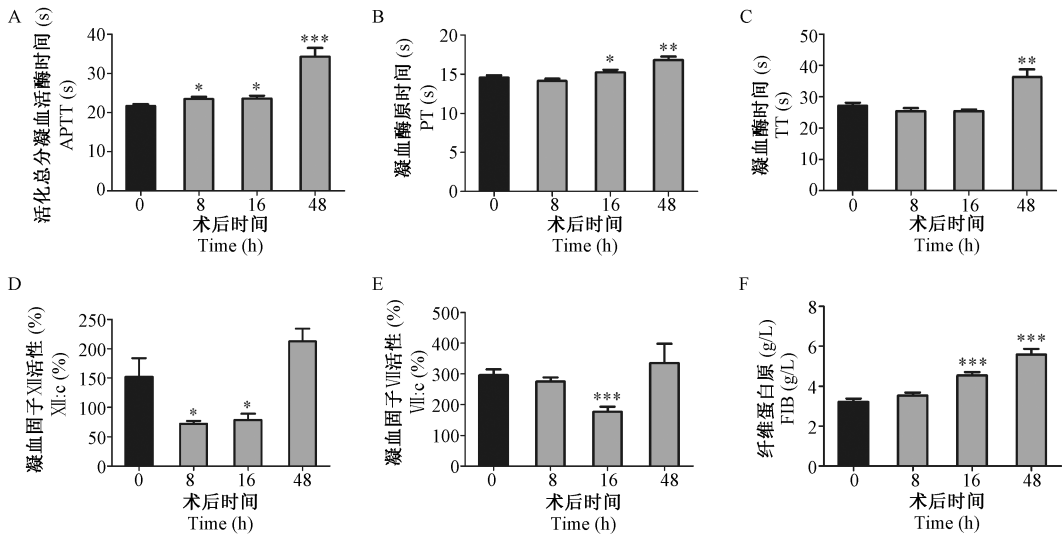
图 1 CLP 手术组与 Sham 组大鼠的生存曲线

Note. Compared with the sham group and CLP group (*n* = 10), ****P* < 0.001.

Fig. 1 Survival curves of rats in the sham and CLP surgery groups

2. 2 凝血功能指标结果

大鼠脓毒症模型表现为凝血 4 项指标异常。如图 2 所示,A-F 中,在疾病发展的急性期 48 h 内,相对于手术前,大鼠 CLP 手术组 APTT 时间从 8 h 开始逐渐延长一直延续到 48 h(*P* < 0.05) (图 2-A),PT 时间从 16 h 开始逐渐延长一直延续到 48 h(*P* < 0.05) (图 2-B),TT 时间于 48 h 才出现时间延长(*P* < 0.01) (图 2-C);同时 XII:C 和 VII:C 出现一过性被抑制(*P* < 0.05) (图 2-D,E)。而且,FIB 量从 16



注:A:活化部分凝血活酶时间;B:凝血酶原时间;C:凝血酶时间;D:凝血因子 VII 活性;E:凝血因子 XII 活性;F:纤维蛋白原;CLP 后 8、16 和 48 h 组与 0 h 组比较,**P* < 0.05,***P* < 0.01,****P* < 0.001。

图 2 CLP 手术组大鼠凝血功能指标的变化(*n* = 8, $\bar{x} \pm s$)

Note. A: APTT. B: PT. C: TT. D: Factor VII: C activity. E: Factor XII activity. F: FIB. After CLP, the 8, 16 and 48 h groups were compared with the 0 h group, respectively. **P* < 0.05, ***P* < 0.01, ****P* < 0.001.

Fig. 2 Changes of coagulation function in rats of the CLP group(*n* = 8, $\bar{x} \pm s$)

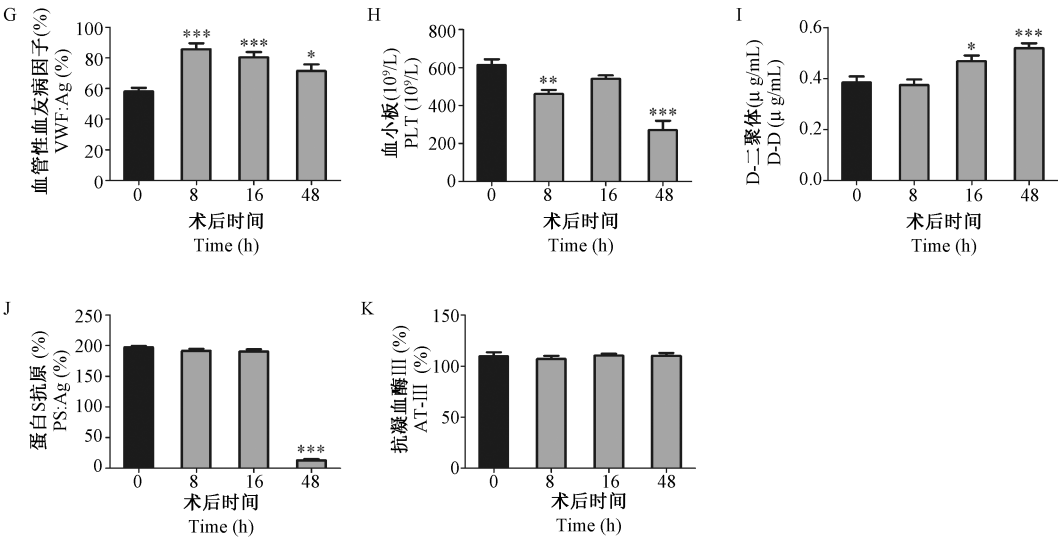
h 出现明显增多维持到 48 h($P < 0.001$) (图 2-F)。

大鼠脓毒症模型还显示其他凝血功能相关指标的紊乱。如图 3 所示,在疾病发展的急性期 48 h 内,相对于手术前,CLP 手术组大鼠与内皮损伤有关的 vWF:Ag 数量于 8 h 明显增多一直维持在较高水平($P < 0.001$) (图 3-G);PLT 数量从 8 h 开始出现明显下降一直维持在下降水平($P < 0.01$) (图 3-H),纤溶系统重要指标 D-D 量于 16 h 出现逐渐增多($P < 0.05$) (图 3-I);与抗凝系统有关的 PS:Ag 量

在 48 h 出现明显下降($P < 0.001$) (图 3-J);然而 AT-III 量却未见明显变化 (图 3-K)。

2.3 组织病理学结果

与 Sham 组对比,CLP 手术后 48 h,部分肺泡腔扩张,肺泡隔断裂,局部肺泡组织结构被破坏,肺泡腔数量减少。肾组织呈现退行性改变,肾小球出现萎缩。肝组织中肝窦出现扩张。脾组织中脾小体边缘区出现增厚,细胞结构模糊。这些组织切片中都未见明显的静脉血栓和出血的组织病理特征。(图 4)



注:G: 血管性血友病因子;H: 血小板;I: D-二聚体;J: 蛋白 S 抗原;K: 抗凝血酶Ⅲ;CLP 后 8、16 和 48 h 组与 0 h 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。

图 3 CLP 手术组大鼠凝血功能指标的变化($n = 8, \bar{x} \pm s$)

Note. G: vWF:Ag. H: PLT. I: D-D. J: PS:Ag. K: AT-III. After CLP, the 8, 16 and 48 h groups were compared with the 0 h group, respectively. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$.

Fig. 3 Changes of coagulatory function in rats of the CLP group($n = 8, \bar{x} \pm s$)

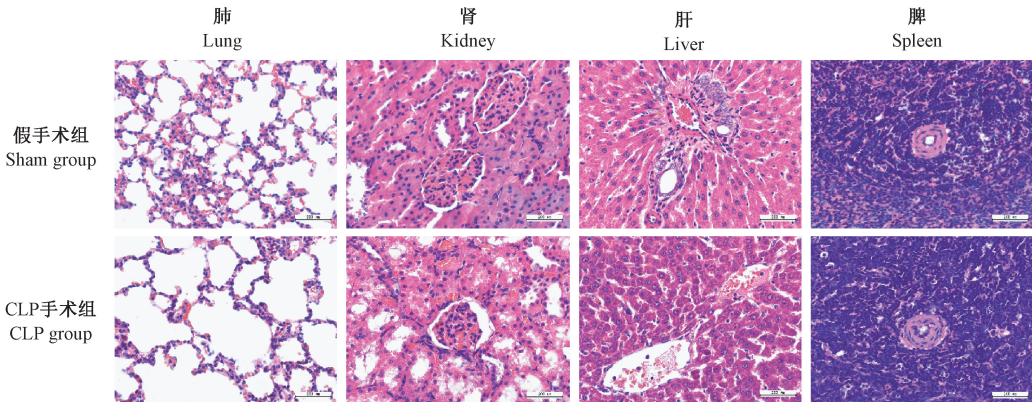


图 4 大鼠肺、肾、肝、脾组织病理学变化(HE 染色, $\times 400$)

Fig. 4 Histopathological changes of the rat lung, kidney, liver and spleen tissues

3 讨论

姚咏明等^[13]认为脓毒症的发病机制与炎症反

应失衡、免疫功能紊乱、凝血功能异常以及神经-内分泌-免疫网络、线粒体损伤、内质网应激、细胞自噬、基因多态性等多方面因素相关。本实验采用经

典 CLP 技术制备大鼠脓毒症模型,前期研究显示,该模型发病急,死亡较高,短期内血液中出现一过性炎症因子增加及载菌量增加,表现出脓毒症疾病特征^[12]。

凝血系统激活作为脓毒症的重要发病环节,与炎症反应相互作用^[14-16],促进脓毒症的病理生理过程^[17]。目前认为,凝血功能紊乱可能包括 3 种机制:①凝血系统的激活,组织因子诱导凝血酶产生,血小板活化聚集;②生理性抗凝机制受损,如抗凝血酶系统、蛋白 C 系统和组织因子途径抑制物(tissue factor pathway inhibitor, TFPI)系统受损;③纤溶系统受抑,使纤维蛋白微栓的清除迟缓^[13,18-19]。脓毒症发生时,机体炎症介质和抗炎介质之间的失衡,释放多种机体炎性物质和细胞因子“瀑布样”释放,同时也导致了凝血功能的紊乱。研究证实,内皮细胞损伤导致主要组织因子(tissue factor, TF)的异常表达^[20],后者与活化的 VII 形成复合物,启动外源性凝血途径。实验结果中大鼠脓毒症模型出现 VII 的活性被抑制,PT 的时间延长,显示此时外源性凝血途径发生障碍。同时 XII 的活性也被抑制,相应的 APTT 时间延长,也显示此时内源性凝血途径发生障碍。因此,大鼠脓毒症模型在急性期 48 h 内,内外源凝血系统都存在障碍。其次,大鼠脓毒症模型表现 PLT 明显下降。王征等^[21]以血小板计数下降的趋势作为脓症患者病情风险的判断依据更有意义。受损的内皮细胞释放 vWF 促进血小板粘附和聚集,vWF 水平是内皮损伤的标志之一^[22]。本研究中的脓毒症模型也显示 vWF 量的明显升高。

凝血与抗凝在生理条件下需要维持稳定的状态,抗凝血系统激活阻止血液的凝固,包括抗凝血酶系统、蛋白 C 系统和组织因子途径抑制物。PS 作为蛋白 C 系统的重要组成成分,是一种维生素 K 依赖的抗凝因子,主要由肝分泌,是活化蛋白 C 的重要辅因子,正常情况下血浆中 40% PS 以游离形式存在,60% 的 PS 与补体 C4b 调节蛋白形成复合物(C4b-binding protein, C4bBP)而无活性。而蛋白 C 的抗凝能力由 PS 的自由片段加强,脓毒症时 C4bBP 的血浆水平升高,引起游离 PS 相对不足,则机体抗凝能力下降^[23]。大鼠脓毒症模型早期显示肝功能的损伤^[24],实验中 PS 含量在 48 h 时出现显著降低,可能是肝合成受损和消耗增加、游离形态的蛋白 S 水平下降和急性期 C4b 结合蛋白增加。然而,抗凝系统 AT-III 在本模型中未发现明显变化。

凝血系统和纤溶系统在疾病过程中也需要维

持稳定状态。FIB 在凝血系统和纤溶系统中同时发挥着重要作用,是凝血过程中的主要蛋白质。FIB 升高,血液处于高凝状态,血流速度减慢,血液粘滞性增加,易于产生血栓,进一步加重微循环障碍^[25]。大鼠脓毒症模型 FIB 明显增多,显示机体此时发生高凝状态,机体会试图通过纤溶激活生成纤溶酶,纤溶酶可降解交联纤维蛋白而形成一种特异性降解产物 D-D,其水平的增高可反映机体的纤溶活性增强。本实验结果中脓毒症大鼠 D-D 出现明显增多现象,可能存在继发性纤溶亢进,产生大量纤维蛋白(原)降解产物(fibrin(ogen) degradation product, FDP),干扰了纤维蛋白的聚合,于是 TT 在 48 h 时出现显著延长。

研究证实,脓毒症病情恶化时,会进一步引起心、肝、脾、肺、肾等多种脏器的损伤^[26-28],最终导致死亡。本实验结果中,脓毒症大鼠 48 h 组织病理诊断,可见到肝、脾、肺、肾均有不同程度的损伤,但是未发现凝血系统紊乱导致的静脉血栓和出血特征。

综上所述,本研究通过 CLP 手术诱导的脓毒症大鼠模型表现为凝血功能紊乱:APTT、PT 与 TT 延长,vWF 含量升高,FIB 增多,PLT 下降,PS 浓度在抗凝受损时下降及 D-D 纤溶时明显增多。通过凝血功能指标水平的监测,为脓毒症动物模型的药物筛选评价,辅助脓毒症的病情判断和预后提供参考数据。

参 考 文 献(References)

- [1] Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000 [J]. *N Engl J Med*. 2003, 348(16): 1546 - 1554.
- [2] Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock [J]. *Intensive Care Med*, 2004, 30(4):536 - 555.
- [3] Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence outcome and associated costs of care [J]. *Crit Care Med*. 2001, 29(7):1303 - 1310.
- [4] Taylor FB Jr, Chang A, Ruff W, et al. Lethal *E. coli* septic shock is prevented by blocking tissue factor with monoclonal antibody [J]. *Circ Shock*. 1991, 33(3):127 - 134.
- [5] Semeraro N, Ammolio CT, Semeraro F, et al. Sepsis, thrombosis and organ dysfunction [J]. *Thromb Res*. 2012, 129(3):290 - 295.
- [6] Kinasewitz GT, Yan SB, Basson B, et al. Univasal changes in biomarkers of coagulation and inflammation occur in patients with severe sepsis, regardless of causative micro-organism [J]. *Crit Care*. 2004, 8(2):R82 - 90.
- [7] Levi M, Schultz M. The inflammation-coagulation axis as an important intermediate pathway in acute lung injury [J]. *Crit*

- Care. 2008, 12(2):144.
- [8] 张焱. 重度脓毒症患者凝血功能四项检测的临床意义[J]. 血栓与止血学. 2017, 23(2):256-258.
- Zhang Y. Clinical significance of detection of four coagulation function in patients with severe sepsis [J]. Chin J Thrombosis Hemostasis. 2017, 23(2):256-258.
- [9] 许晓巍, 李岩, 贡伟, 等. 脓毒症凝血功能异常的发生率和临床意义[J]. 临床急诊杂志. 2010, 11(4):232-233.
- Xu XW, Li Y, Gong W, et al. Prevalence and clinical significance of coagulation abnormalities in sepsis [J]. J Clin Emerg. 2010, 11(4):232-233.
- [10] 梅四清, 缪希莉. 降钙素原、抗凝血酶Ⅲ及 D-二聚体对不同程度脓毒症患者临床意义的探究 [J]. 临床血液学杂志: 输血与检验. 2017, 30(3): 438-440.
- Mei SQ, Miao XL. Clinical research of level changes of procalcitonin, antithrombin Ⅲ and D-dimer in different degree of patients with sepsis [J]. J Clin Hematol. 2017, 30(3): 438-440.
- [11] 刘潇潇, 刘双, 米玉红, 等. 血栓弹力图评价严重脓毒症凝血功能紊乱的研究[J]. 心肺血管病杂志. 2012, 31(2):176-180.
- Liu XX, Liu S, Mi YH, et al. Evaluation of coagulation disturbances with thromboelastography in patients with severe sepsis [J]. J Cardiovasc Pulmon Dis. 2012, 31(2):176-180.
- [12] 荆喜中, 贾欢欢, 罗挺, 等. 小鼠脓毒症模型的建立和评价 [J]. 中国实验动物学报. 2016, 24(2):158-163.
- Jing XZ, Jia HH, Luo T, et al. Establishment and evaluation of a mouse model of sepsis [J]. Acta Lab Animalis Sci Sin. 2016, 24(2):158-163.
- [13] 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.
- Yao YM, Zhang YM. Updated insights into the pathogenesis of sepsis [J]. J Med Postgrad. 2017, 30(7):678-683.
- [14] Fourrier F. Severe sepsis, coagulation, and fibrinolysis: dead end or one way? [J]. Crit Care Med. 2012, 40(9): 2704-2708.
- [15] van der Poll T, Levi M. Crosstalk between inflammation and coagulation: the lessons of sepsis [J]. Curr Vasc Pharmacol. 2012, 10(5): 632-638.
- [16] 高原, 吕长俊. 脓毒症与凝血-炎症网络研究进展[J]. 滨州医学院学报, 2010, 33(1):60-62.
- Gao Y, Lyu CJ. Research advance of sepsis and coagulation inflammation network [J]. J Binzhou Med Univ. 2010, 33(1): 60-62.
- [17] 师灵灵, 韩艳秋, 任慧娟, 等. 脓毒症的病理生理机制研究进展[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(8):1914-1916.
- Shi LL, Han YQ, Ren HJ, et al. Research advance of pathology and physiology of sepsis [J]. Chin J Nosocomiol. 2016, 26(8): 1914-1916.
- [18] 宋景春. 脓毒症合并弥散性血管内凝血的机制与监测[J]. 医学研究生学报, 2017, 30(7):703-708.
- Song JC. Septic disseminated intravascular coagulation; Mechanisms and monitoring [J]. J Med Postgrad. 2017, 30(7):703-708.
- [19] 孙茜, 李银平. 血必净治疗脓毒症凝血功能障碍的研究进展 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014, 21(6): 476-480.
- Sun Q, Li YP. Research advance of Xuebijing in the treatment of coagulopathy in sepsis [J]. Chin J Integr Trad Western Med Inten Crit Care. 2014, 21(6): 476-480.
- [20] Saracco P, Vitale P, Scolfaro C, et al. The coagulopathy in sepsis: significance and implications for treatment [J]. Pediatr Rep. 2011, 3(4):e30.
- [21] 王征, 刘虹. 脓毒症患者血小板下降与感染性休克发生的相关性[J]. 中华实验和临床感染病杂志, 2014, 8(1):66-69.
- Wang Z, Liu H. Relationships between platelet decline in patients with sepsis and the occurrence of septic shock [J]. Chin J Exp Clin Infect Dis. 2014, 8(1): 66-69.
- [22] van der Poll T, Levi M, Büller HR, et al. Fibrinolytic response to tumor necrosis factor in healthy subjects [J]. J Exp Med, 1991, 174(3): 729-732.
- [23] 王宗奎, 林方昭, 肖小璞, 等. 蛋白 C、蛋白 S 的研究与应用 [J]. 中国输血杂志. 2010, 23(4):322-326.
- Wang ZK, Lin FZ, Xiao XP, et al. Research and application of protein C and protein S [J]. Chin J Blood Transf. 2010, 23(4): 322-326.
- [24] 蒋华, 周珉, 吕海, 等. 犀角地黄汤对脓毒症大鼠肝功能及肝组织病理的影响 [J]. 中医杂志. 2016, 57(08):696-700.
- Jiang H, Zhou M, Lyu H, et al. Effect of xijiaodihuangtangon liver function and liver tissue pathology of rats with sepsis [J]. J Tradit Chin Med, 2016, 57(08):696-700.
- [25] 刘景利, 王彩云. 血浆纤维蛋白原水平升高在临床的应用价值[J]. 检验医学教育. 2008, 15(1): 44-46.
- Liu JL, Wang CY. Clinical value of elevated plasma fibrinogen level in clinical practice[J]. J Lab Med Educat. 2008, 15(1): 44-46.
- [26] 王玲玲, 郭振辉, 姜巧, 等. 凝血功能异常在脓毒症急性肺损伤发病中的作用[J]. 广东医学, 2012, 33(1):37-39.
- Wang LL, Guo ZH, Jiang Q, et al. Effects of coagulation dysfunction on sepsis-induced acute lung injury [J]. Guangdong Med J. 2012, 33(1):37-39.
- [27] 宗媛, 王艳, 张怡, 等. 脓毒症患者发生肾损伤的相关因素分析[J]. 安徽医药. 2016, 20(5): 914-916.
- Zong Y, Wang Y, Zhang Y, et al. Related factors of kidney injury in patients with sepsis [J]. Anhui Med Pharmaceut J. 2016, 20(5): 914-916.
- [28] 巴特. 脓毒症与脏器损伤[J]. 中华损伤与修复杂志: 电子版, 2014, 9(6):8-10.
- Ba T. Sepsis and organ damage [J]. Chin J Injury Repair Wound Healing (Electr Edit), 2014, 9(6): 8-10.