

# 脓毒症相关弥漫性血管内凝血研究进展

胡俊<sup>1</sup>, 胡刚<sup>2</sup>, 樊红<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>华中科技大学同济医学院附属协和医院急诊科, 湖北 武汉

<sup>2</sup>新余市人民医院检验科, 江西 新余

收稿日期: 2022年12月28日; 录用日期: 2023年1月21日; 发布日期: 2023年1月31日

## 摘要

弥散性血管内凝血已被认为是脓毒症的致命性并发症, 早期发现并对潜在感染进行适当的处理是目前的治疗策略。炎症、凝血等途径的激活是宿主抗感染的基本反应, 但也会对宿主产生损伤。最近的研究进展有助于确定血栓形成在克服感染中的关键作用。除了病原体诱导的凝血激活外, 脓毒症诱导DIC的发病机制还涉及损伤相关分子模式、中性粒细胞细胞外陷阱、细胞外囊泡、糖萼损伤等重要途径。而对于脓毒症相关弥散性血管内凝血的诊断也进行了不断更新简化, 并发现某些生物标志物存在诊断价值, 可以提高早期诊断率。在DIC中, 治疗潜在原因是至关重要的, 额外的辅助治疗包括抗凝血酶、凝血调节素和肝素可能有潜在的获益, 但在改善临床相关结果方面仍然存在争议, 缺失支持其使用的证据。本篇叙述性综述将从脓毒症相关DIC的流行病、发病机制、诊断、生物标志物及治疗等方面的研究进展进行论述, 为进一步研究脓毒症相关弥散性血管内凝血, 降低脓症患者并发症率及死亡率提供理论基础。

## 关键词

脓毒症, 弥散性血管内凝血, 脓毒症相关凝血病, 脓毒症相关弥散性血管内凝血

# Research Progress in Sepsis-Induced Disseminated Intravascular Coagulation

Jun Hu<sup>1</sup>, Gang Hu<sup>2</sup>, Hong Fan<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Emergency Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan Hubei

<sup>2</sup>Clinical Laboratory of Xinyu People's Hospital, Xinyu Jiangxi

Received: Dec. 28<sup>th</sup>, 2022; accepted: Jan. 21<sup>st</sup>, 2023; published: Jan. 31<sup>st</sup>, 2023

\*通讯作者。

## Abstract

Disseminated intravascular coagulation has been recognized as a fatal complication of sepsis, and early detection and appropriate management of potential infection is the current treatment strategy. The activation of inflammation, coagulation and other pathways is the basic anti-infection response of the host, but it can also cause damage to the host. Recent advances in research have contributed to identify the key role of thrombosis in overcoming infection. In addition to pathogen-induced coagulation activation, the pathogenesis of DIC induced by sepsis also involves important pathways such as damaged-associated molecular patterns, neutrophil extracellular traps, extracellular vesicles, and glycocalyx injury. Moreover, the diagnosis of sepsis induced disseminated intravascular coagulation has been constantly updated and simplified, and some biomarkers have been found to have diagnostic value, which can improve the early diagnosis rate. Treatment of underlying causes is critical in DIC, and additional adjuvant therapies including antithrombin, thrombin, and heparin may have potential benefits, but their improvement in clinically relevant outcomes remains controversial and evidence to support their use is missing. This narrative review will discuss the research progress in the epidemiology, pathogenesis, diagnosis, biomarkers, treatment and other aspects of sepsis related DIC, so as to provide a theoretical basis for further research on sepsis induced disseminated intravascular coagulation and for reducing the complication rate and mortality of sepsis patients.

## Keywords

Sepsis, Disseminated Intravascular Coagulation, Sepsis-Induced Coagulopathy, Sepsis-Induced Disseminated Intravascular Coagulation

Copyright © 2023 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

脓毒血症这一疾病被发现已经有数百年, 虽然如今科技与医疗水平日新月异, 人类对脓毒血症的了解有了大幅提高, 但脓毒血症仍是一种较为常见的危及生命的疾病。至今脓毒血症的发病率及死亡率仍然较高, 对人类健康及社会经济造成严重负担。脓毒血症这一概念最早是由希波克拉底提出的, 他将肉腐烂、沼泽产生恶臭以及伤口溃烂的过程称为脓毒血症[1]。而近 20 余年, 脓毒血症则一直被定义为由细菌感染引起的全身炎症反应综合征。直至 2016 年脓毒血症与脓毒症休克第三次国际共识定义才将脓毒血症最新定义更正为: 由宿主对感染的反应失调导致的器官功能障碍, 甚至可能发展为严重脓毒症或脓毒性休克[2]。肺、肾、肝、心、脑等脏器是脓毒血症损伤的主要器官, 由此引发的继发性器官功能障碍也是脓毒血症治愈率低、死亡率高的主要原因之一。

2001 年, 国际血栓与止血学会(The International Society of Thrombosis and Haemostasis, ISTH)将弥漫性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)定义为: 一种由不同原因引起的定位缺失的血管内凝血激活为特征的获得性临床综合征, 这些原因可能来源于微血管并导致微血管损伤, 如果足够严重可导致器官功能障碍[3]。而现在对其定义也更为明确: 弥散性血管内凝血是一种获得性临床生物学综合征, 其特征是广泛激活凝血, 导致血管纤维蛋白沉积, 器官功能障碍, 消耗凝血因子和血小板, 并危及生命的出血[4]。严重感染、脓毒血症、创伤、癌症、产科灾难性疾病等是诱发 DIC 的高危因素, 而其中

脓毒血症尤为常见[5]。同时研究也发现脓毒症患者中经常出现凝血功能障碍, 其中部分患者可发生 DIC [6]。目前 DIC 已被认为是脓毒血症的一种致命性并发症。在脓毒血症患者中, 炎症与凝血的激活是宿主重要的防御反应, 但过度激活的凝血系统可能引起 DIC, 从而导致器官功能障碍和/或出血[7]。

脓毒血症发病率逐年升高, 虽然死亡率呈下降趋势, 但脓毒血症仍是重症监护病房死亡的主要原因之一[8]。2014 年美国国家重症监护协会曾对 84 个国家的重症监护室进行调研, 研究数据显示, 在全球的重症监护室中, 脓毒血症的患病率约 29.5%, 而其中死亡率约 25.8%, 而普通病房中脓毒血症患者的病死率更是高达 35.3% [9]。总体而言, 脓毒血症相关死亡占全球所有死亡的 19.7% [10]。美国每年在脓毒血症方面的直接医疗支出也高达 200 亿美元, 每位脓毒血症患者的平均重症监护室(intensive care unit, ICU)费用中位数为 27,461 美元[11]; 而目前国内尚未有权威数据。据统计, 临床上约有 50%~70%脓毒血症患者并发凝血功能障碍, 其中有将近 35%的患者发生 DIC, 并发 DIC 患者死亡率也高达 28%~43% [12]。由此可见, 脓毒症相关 DIC 不仅是威胁人类生命健康、成为脓毒血症死亡率高的原因之一, 而且对国家、社会、每个家庭造成沉重的经济负担。因此, 对于脓毒症相关 DIC 的早期预防、识别、诊断与治疗成为改善脓毒症相关 DIC 预后的关键。

## 2. 脓毒症相关 DIC 发病机制

脓毒症发病机制错综复杂, 本人先前研究已对脓毒症发病机制进行详细阐述。脓毒症机制与微循环功能障碍、免疫失调及代谢重编程这三大基本经典机制相关[13], 同时还有细胞焦亡、铁死亡、自噬与线粒体损伤等程序性细胞死亡也参与其中[14], 并发挥着重要作用, 并且多种机制相互串扰、影响, 从而发挥多重效应。脓毒症相关 DIC 发病机制也同样是十分复杂, 多种机制并存且相互影响。

### 2.1. 损伤相关分子模式

脓毒血症引起细胞损伤和细胞死亡, 释放出各种促进炎症免疫反应的细胞成分。宿主释放的促炎物质被称为损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs), 在先天免疫系统和组织修复中发挥关键作用。DAMPs 还参与炎症和血栓形成的过程, 可导致微循环异常和器官功能障碍。组蛋白、染色体 DNA、线粒体 DNA、核小体、高迁移率族蛋白 B1 和热休克蛋白等 DAMPs, 都是凝血的重要启动物质, 具有诱导 DIC 的潜能[15]。

脓毒症可以对宿主造成严重损伤, 损伤的细胞在丝氨酸蛋白酶催化的调控过程中释放 DNA, 其通过启动止血活化、血小板聚集和纤溶抑制共同干扰凝块稳定性而导致凝血病变[16]。在中性粒细胞胞外陷阱形成后, 血管内释放的 DNA 既是促凝剂又是细胞毒性物质。而与 DNA 结合的蛋白质包括组蛋白和 HMGB1 也是促凝剂, 参与 DIC 的发生。

### 2.2. 中性粒细胞胞外陷阱

中性粒细胞胞外陷阱诱导的凝血激活是重要的宿主防御机制, 有助于隔离和杀死细菌, 但同时也可能启动 DIC。研究者通过基因敲除, 敲除小鼠体内形成中性粒细胞胞外陷阱的必需酶基因——肽基精氨酸脱亚胺酶 4 型, 发现小鼠体内无法形成血栓; 此外, 使用 DNA 酶 1 可解体中性粒细胞胞外陷阱, 从而限制了小鼠的杀菌效果, 并预防血栓形成[17]。因此, 中性粒细胞胞外陷阱作为机体的防御反应之一, 其在受到脓毒症的刺激时, 可以发挥较好的杀菌作用, 而同时也可能促进血栓形成, 消耗大量凝血物质, 诱发 DIC。

中性粒细胞胞外陷阱引起的凝血激活在脓毒血症和 DIC 中至关重要。其释放细胞外组织因子有助于因子 VIIa 介导的凝血酶的形成, 中性粒细胞胞外陷阱的聚阴离子表面也活化接触激活蛋白, 包括因子

XII [18]。中心粒细胞胞外陷阱中的中性粒细胞弹性蛋白酶也通过丝氨酸蛋白酶抑制剂的水解裂解以增强凝血反应。组蛋白还可以通过 A1 结构域与血管性血友病因子(Von Willebrand factor, VWF)结合, 启动 GPIIb/IIIa-介导的血小板粘附, 活化的血小板粘附在中心粒细胞胞外陷阱刺激的中性粒细胞上, 从而导致血小板消耗[19]。在脓毒性 DIC 中, 可发生不同程度的血小板减少, 而血小板下降的程度与疾病的严重程度和死亡率有关。

### 2.3. 糖萼与内皮损伤

血管内皮表面被糖萼覆盖, 糖萼是一种凝胶状的层, 具有抗血栓形成和抗炎症等重要特性。内皮糖萼由三种结构组成: 膜结合蛋白聚糖(如 syndecan 和 glycan), 与核心蛋白聚糖偶联的糖胺聚糖侧链, 以及血浆蛋白(如白蛋白和抗凝血酶) [20]。糖萼的每一种成分对其生理功能都至关重要: 聚糖作为机械传感器, 糖胺聚糖有助于抗血栓形成, 血浆蛋白调节血管通透性。糖萼由血管内皮细胞合成, 覆盖在血管内皮细胞表面, 随后释放到血液循环中, 类似的结构穿透细胞间隙, 并在调节血管通透性中发挥重要作用。

在炎症条件下, 活性氧、肝素酶和其他蛋白酶破坏糖萼, 使其脱落。一旦发生这种情况, E-选择素、细胞间粘附分子 1 和其他粘附分子暴露在裸露的内皮上, 招募血小板和中性粒细胞, 导致血栓和纤维蛋白形成[21]。由于糖萼的丧失, 微血管功能障碍发生, 并导致急性炎症、毛细血管通透性增加和血管反应性丧失。此外, 糖萼的丧失加速了脓毒症期间发生的破坏性高凝状态。随后, 血流减少和氧输送受损导致多器官功能衰竭。

## 3. 临床诊断

根据脓毒症第三次国际共识, 脓毒症诊断标准是感染或可疑感染同时 SOFA 评分  $\geq 2$  分。而对于脓毒症相关的 DIC 诊断标准也不断更新。DIC 最初被描述为血栓形成和出血共存的独特病症。起初, 日本急性医学协会(The Japanese Association for Acute Medicine, JAAM)通过排除纤维蛋白原作为标准, 发布了急性 DIC 的 JAAM-DIC 诊断标准, 并且 JAAM-DIC 的临床应用已被反复报道[22]。之后, 科学与标准化委员会提出了简单易用的诊断标准, 即 ISTH 诊断标准中的显性 DIC 诊断标准。重症监护病房入院当天筛查显性 DIC 与较低的死亡率相关, 如果 2 天后再次筛查, 这种相关性会更强[23]。这表明 DIC 筛查本身可能会改善预后。然而, 晚期凝血病患者, 包括许多基于 ISTH 标准诊断出的显性 DIC 患者, 可能会发生疾病进展而不再适合抗凝治疗。因此, DIC 科学与标准化委员会提出了一个新的分类来识别 DIC 的早期阶段, 称为“脓毒症诱导凝血病(sepsis-induced coagulopathy, SIC)”, 仅由三个项目组成: 脓毒症(感染合并器官功能障碍), 血小板计数和凝血酶原时间比[24]。SIC 诊断标准对临床实践很重要, 有助于早期识别, 并为未来 DIC 研究的纳入标准提供指导。并且 SIC 诊断标准具有早期诊断意义, 且包含大多数 ISTH 显性 DIC 病例[25]。根据另一项研究, SIC 或 ISTH 显性 DIC 标准评估了院内死亡率与抗凝治疗之间的关系。他们报告了 ISTH 显性 DIC 的发病率约为 SIC 的一半, 而两组标准化死亡率是具有可比性的; 在使用两组诊断标准的凝血病患者中观察到抗凝治疗的有益效果, 这表明一些不符合 ISTH 显性 DIC 标准的患者可能受益于抗凝治疗[26]。因此, SIC 的诊断标准可能对发现适合抗凝治疗的脓毒症患者有诊断价值。

然而, 根据 2019 年 ISTH 最新指南, 科学与标准化委员会提出了一种“两步”顺序评分系统[27]。其将脓毒症相关 DIC 的诊断过程分为“两步法”(见表 1), 即通过先后使用 SIC 诊断标准和 ISTH 显性 DIC 诊断标准进行双重诊断, 以确诊脓毒症相关 DIC。这种方法可以增加早期识别可能受益于抗凝治疗患者的可能性。

## 4. 生物标志物

目前, 还没有单一的生物标志物或测试可以提供 DIC 的明确诊断。虽然已存在几种不同的标准系统来确定脓毒症诱导凝血病的存在, 但 ISTH 评分已被用作识别明显或不明显的 DIC 患者的主要来源。ISTH 评分系统是由国际血栓与止血学会提供的最为广泛接受的评分系统, 其将患者评分分为 0 到 5 级, 包括血小板计数和纤维蛋白原水平降低以及 D-二聚体水平和凝血酶原时间延长的得分。虽然随着研究的进展, 已经发现了与脓毒症和 DIC 相关的几种生物标志物, 但仍没有单一的生物标志物能够预测疾病的严重程度和预后[28]。广泛的凝血激活的后果包括血小板和凝血因子的衰竭, 可导致严重出血和组织出血。因此血小板和凝血因子生物标志物可以更好地预测疾病严重程度或 DIC 相关死亡率。

目前, DIC 的诊断是基于患有已知与 DIC 相关的潜在疾病患者的实验室特征的存在。这些标志物包括凝血特征(凝血酶原时间和部分凝血活酶时间)、血小板计数、血清纤维蛋白原水平和纤维蛋白降解产物, 如 D-二聚体或可溶性纤维蛋白单体[29]。尽管这些检测在联合和连续使用时特别有用, 但它们不是非常具体或敏感。

**Table 1.** Two-step sequential diagnostic rating scale  
**表 1.** “两步法” 诊断评分表

指标	得分	SIC	ISTH 显性 DIC
		范围	范围
血小板( $10^9/L$ )	2	<100	<50
	1	$100 \leq PLT < 150$	$50 \leq PLT < 100$
FDP/D-二聚体	3	-	重度升高
	2	-	中度升高
PT (INR)	2	INR > 1.4	PT $\geq 6s$
	1	$1.2 < INR \leq 1.4$	$3s \leq PT < 6s$
纤维蛋白原(g/L)	1	-	<1
SOFA 四项评分	2	2	-
	1	1	-
总分		$\geq 4$	$\geq 5$

PLT: 血小板; FDP: 纤维蛋白原降解产物; PT: 凝血酶原时间; INR: 国际标准化比值; SOFA 四项评分: 呼吸系统 SOFA、循环系统 SOFA、肝功能 SOFA、肾功能 SOFA。

### 4.1. 内源性抗凝血剂

DIC 的主要病理生理机制是凝血酶生成过多, 凝血酶也激活天然抗凝途径。因此两种内源性抗凝血剂——抗凝血酶和蛋白 C 的血浆水平在 DIC 患者中显著降低, 可用于预测脓毒症和 DIC 患者的结局[30]。脓毒症中抗凝血酶和蛋白 C 活性下降的机制被认为是激活凝血过程中的消耗、肝脏合成受损、中性粒细胞弹性蛋白酶和其他酶的降解以及血管内空间的渗漏[31]。

除了抗凝血酶和蛋白 C 外, 组织因子途径抑制剂也是一种重要的内源性抗凝剂。组织因子途径抑制剂是一种组织因子诱导体内凝血的主要调节剂, 其免疫缺陷会增加 DIC 的易感性, 发生明显的消耗性凝血病而死亡[32]。

### 4.2. VWF 与 ADAMTS13

VWF 是一种多功能急性期蛋白, 它从其内皮细胞的储存位点释放出来, 并在各种内源性刺激下分泌,

如炎症细胞因子、组胺、凝血酶或纤维蛋白。生理上，VWF 在高剪切速率的存在下将血小板拴在受损的内皮位点上。新分泌的超大型 VWF 多聚体具有很强的血小板聚集作用。因此，它们必须被一种特定的金属蛋白酶 ADAMTS13 酶降解成更小、更少血栓形成的 VWF [33]。当 ADAMTS13 严重减少时，未切割的超大 VWF 多聚体自发结合、激活并聚集血小板，从而阻塞微血管，导致器官衰竭。作为一种变相反应物，VWF 在炎症反应中被上调分泌；同时释放的 VWF 前肽被认为是内皮细胞活化的合适标记物，因为它在止血过程中不被消耗。在败血症中可以发现高 VWF 抗原和 VWF 前肽，在实验性内毒素血症中 VWF 和 ADAMTS13 之间存在紧密的时间负相关[34]。高 VWF 和低 ADAMTS13 水平之间的比值可能是疾病严重程度的一个特别敏感的标记物，也是对有发展炎性血栓性微血管病风险的患者进行分层的有用工具[35]。

### 4.3. 细胞核物质

DIC 的大多数原因导致细胞损伤和核物质释放到循环中。高迁移率族蛋白 B1 是细胞核中普遍存在的蛋白质，当细胞受损或被脓毒症激活时，可以释放到细胞外空间。细胞外高迁移率族蛋白 B1 不仅仅是细胞死亡的标志，还是炎症和血栓形成的中介。受损或活化细胞释放的高迁移率族蛋白 B1 通过晚期糖基化终产物受体和 toll 样受体作用于周围细胞，促进白细胞迁移和促炎细胞因子的产生[36]。其还通过增加单核细胞表面的组织因子表达和降低血栓调节蛋白的抗凝血活性来促进微血管血栓形成[16]。败血症和/或 DIC 患者血浆中高迁移率族蛋白 B1 水平升高。高迁移率族蛋白 B1 水平在器官衰竭和非存活患者中最高，这表明它是 DIC 中潜在的合适预后标志物。

### 4.4. 血小板激活的生物标志物

血小板消耗继发性血小板减少症是形成 DIC 最容易获得的临床指标之一；然而，血小板在 DIC 中的作用不仅仅是被动消耗。血小板的主要功能是止血；血小板粘附在受损的内皮上，形成初级止血栓以防止失血，最终有助于形成更稳定的纤维蛋白凝块。血小板也是止血、免疫和炎症的桥梁。它们是对受损的血管、入侵的病原体和脓毒症做出反应的第一类细胞之一。除了对受损的内皮细胞作出反应外，与病原体接触或高水平的循环炎症因子也可诱导血小板聚集激活后，血小板分泌颗粒内容物，向循环中释放许多炎症因子，启动凝血过程[37]。因此，血小板功能的分析，包括血小板功能与炎症和内皮功能的关联因素，与了解脓毒症和 DIC 相关。血小板不仅是导致血管和组织损伤的炎症介质，而且在炎症的解决和组织修复中发挥重要作用。

已经研究发现了几种血小板激活的标记物可以明确脓毒症和 DIC 中血小板激活的程度，如 CD40L、血小板因子 4、微粒和微粒相关组织因子；他们还通过实验发现血小板活化的生物标志物水平与正常健康对照相比有所增加，血小板相关生物标志物与血小板计数下降总体呈反比关系，但与 DIC 严重程度无关[38]。分析血小板生物标志物水平与血小板计数的关系，发现这些生物标志物的循环水平在很大程度上受血小板耗竭的控制。血小板耗竭也与止血标记物有关[39]。

## 5. 临床治疗

由于脓毒症发病机制复杂，目前对于脓毒症暂无特异性治疗方法，仍以抗感染、液体复苏、预防与治疗并发症为主，而对于脓毒症相关 DIC 的治疗亦是无特异性或靶向治疗措施。但已有研究明确表示，虽然抗凝治疗一直存在争议，但他们仍发现抗凝治疗对于脓毒症相关 DIC 患者至关重要，与其预后关系密切；他们还发现抗凝血酶治疗与 DIC 的消退之间的相关性超过 5 倍[40]。因此，对于脓毒症相关 DIC 患者，除需要针对脓毒症进行治疗，还建议抗凝治疗以消退 DIC。

## 5.1. 抗凝血酶

抗凝血酶是最重要的生理性抗凝血剂之一，被认为可以抑制脓毒症的急性炎症反应。然而在败血症中，抗凝血酶因血管渗透性增加导致外渗而水平降低，同时抗凝血酶被凝血酶迅速消耗，被中性粒细胞弹性酶和细菌酶热溶酶裂解，导致其失活[41]。因此，对于脓毒症相关 DIC 的治疗建议包括补充抗凝血酶。一些大规模的临床研究一致证明了在感染性 DIC 患者中补充抗凝血酶的良好效果[22]。抗凝血酶的作用机制可能与糖萼损伤相关，当抗凝血酶与内皮糖萼上的硫酸肝素结合时，能减轻糖萼损伤，显著增强抗凝血活性[42]。这一现象也可以解释为什么抗凝血酶的良好效果会被同时使用肝素所抵消。

## 5.2. 肝素与肝素类似物

抗凝治疗败血症诱导的 DIC 的有效性仍然存在争议。肝素和肝素类药物的使用研究尤其困难，因为它们通常用于静脉血栓栓塞预防，而不管是否有 DIC。目前已有三项随机对照试验研究肝素在脓毒性 DIC 患者中的作用。Aikawa 等人[43]在 234 例患者中使用未分离的肝素作为重组血栓调节素的对照，而 Aoki 等人[44]使用未分离的肝素作为活化蛋白 C 浓缩物的对照；在这两项试验中，肝素与所研究的每种治疗药物相比没有任何益处。相比之下，另一项研究显示，低剂量肝素对 37 例脓毒症患者 DIC 发病前的影响，研究发现了与生理盐水对照组相比，低剂量肝素在高凝状态、多器官功能障碍和住院时间等方面均有所改善[45]。然而，这项研究规模太小，无法得出明确的结论。关于肝素的使用，必须牢记肝素诱导的血小板减少症的风险，在判断收益 - 风险平衡时需要谨慎。

## 5.3. 血栓调节蛋白

血栓调节蛋白是一种内皮抗凝血辅助因子，可促进凝血酶介导的蛋白 C 激活。由于在脓毒症期间，血栓调节蛋白的表达下调，因此有人提出补充重组可溶性血栓调节蛋白作为一种治疗方式，并研发了重组血栓调节蛋白。随后，在一项随机的 2b 期研究中检验了重组血栓调节蛋白对 SIC 的疗效，结果显示无显著的统计学差异(3.8%) [46]。在这项研究之后，进行了一项跨国的第三阶段研究，并报告了结果，800 例 SIC 患者的死亡率降低了 2.6%，但没有显著性意义[47]。此外，还观察到 D-二聚体、凝血酶-抗凝血酶复合物、凝血酶原片段 F<sub>1+2</sub> 水平和血小板计数的改善。对于重组血栓调节蛋白的临床价值仍有待前瞻性随机对照试验的明确证据，重组血栓调节蛋白可能成为脓毒症相关 DIC 的潜在治疗方法。

## 6. 总结与展望

DIC 是一种危及生命的并发症，其特征是在各种疾病中，特别是脓毒症中，系统激活凝血。凝血和纤溶激活的生物标志物测量进一步定义了 DIC 的病理生理学差异很大，这取决于潜在的条件。其中，脓毒症引起的 DIC 以抑制 DIC 典型的纤溶作用为特征，容易发展为多器官功能障碍和衰竭。并且对其治疗尚无有效特异性治疗，抗凝治疗也仍存在争议。因此，DIC 的早期发现、提前干预预防非常重要。然而目前尚缺乏早期识别与诊断脓毒症相关 DIC 的方法，仍需要进行更多的临床研究以寻找最佳的早期识别与诊断的方法。对于 ICU 内的脓毒症患者更是并发 DIC 的高危人群，可以从他们中间寻找发病的危险因素，构建诊断预测模型，对每一个脓毒症患者进行 DIC 发病率的预测，及时干预，避免并发症的出现。通过早期预测，提前干预，减少并发症，是一种改善脓毒症患者的病程及预后的有效途径。

## 参考文献

- [1] Majno, G. (1991) The Ancient Riddle of Sigma Eta Psi Iota Sigma (Sepsis). *The Journal of Infectious Diseases*, **163**, 937-945. <https://doi.org/10.1093/infdis/163.5.937>
- [2] Singer, M., Deutschman, C.S., Seymour, C.W., et al. (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis

- and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, **315**, 801-810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- [3] Taylor Jr., F.B., Toh, C.H., Hoots, W.K., *et al.* (2001) Towards Definition, Clinical and Laboratory Criteria, and a Scoring System for Disseminated Intravascular Coagulation. *Thrombosis and Haemostasis*, **86**, 1327-1330. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1616068>
- [4] Papageorgiou, C., Jourdi, G., Adjambri, E., *et al.* (2018) Disseminated Intravascular Coagulation: An Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Strategies. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, **24**, 8s-28s. <https://doi.org/10.1177/1076029618806424>
- [5] Okabayashi, K., Wada, H., Ohta, S., *et al.* (2004) Hemostatic Markers and the Sepsis-Related Organ Failure Assessment Score in Patients with Disseminated Intravascular Coagulation in an Intensive Care Unit. *American Journal of Hematology*, **76**, 225-229. <https://doi.org/10.1002/ajh.20089>
- [6] Anas, A.A., Wiersinga, W.J., de Vos, A.F., *et al.* (2010) Recent Insights into the Pathogenesis of Bacterial Sepsis. *The Netherlands Journal of Medicine*, **68**, 147-152.
- [7] Schupp, T., Weidner, K., Rusnak, J., *et al.* (2022) Diagnostic and Prognostic Significance of the Prothrombin Time/International Normalized Ratio in Sepsis and Septic Shock. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, **28**. <https://doi.org/10.1177/10760296221137893>
- [8] Rhee, C. and Klompas, M. (2020) Sepsis Trends: Increasing Incidence and Decreasing Mortality, or Changing Denominator? *Journal of Thoracic Disease*, **12**, S89-s100. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.12.51>
- [9] Vincent, J.L., Marshall, J.C., Namendys-Silva, S.A., *et al.* (2014) Assessment of the Worldwide Burden of Critical Illness: The Intensive Care over Nations (ICON) Audit. *The Lancet Respiratory Medicine*, **2**, 380-386. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70061-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70061-X)
- [10] Rudd, K.E., Johnson, S.C., Agesa, K.M., *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://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32989-7)
- [11] Arefian, H., Heublein, S., Scherag, A., *et al.* (2017) Hospital-Related Cost of Sepsis: A Systematic Review. *Journal of Infection*, **74**, 107-117. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.11.006>
- [12] Levi, M. and van der Poll, T. (2017) Coagulation and Sepsis. *Thrombosis Research*, **149**, 38-44. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.11.007>
- [13] Manrique-Caballero, C.L., Del Rio-Pertuz, G. and Gomez, H. (2021) Sepsis-Associated Acute Kidney Injury. *Critical Care Clinics*, **37**, 279-301. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2020.11.010>
- [14] Wu, Z., Deng, J., Zhou, H., *et al.* (2022) Programmed Cell Death in Sepsis Associated Acute Kidney Injury. *Frontiers in Medicine*, **9**, Article ID: 883028. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.883028>
- [15] Liaw, P.C., Ito, T., Iba, T., *et al.* (2016) DAMP and DIC: The Role of Extracellular DNA and DNA-Binding Proteins in the Pathogenesis of DIC. *Blood Reviews*, **30**, 257-261. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2015.12.004>
- [16] Iba, T., Ito, T., Maruyama, I., *et al.* (2016) Potential Diagnostic Markers for Disseminated Intravascular Coagulation of Sepsis. *Blood Reviews*, **30**, 149-155. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2015.10.002>
- [17] Jiménez-Alcázar, M., Napirei, M., Panda, R., *et al.* (2015) Impaired DNase1-Mediated Degradation of Neutrophil Extracellular Traps Is Associated with Acute Thrombotic Microangiopathies. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **13**, 732-742. <https://doi.org/10.1111/jth.12796>
- [18] Iba, T., Levi, M. and Levy, J.H. (2020) Sepsis-Induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, **46**, 89-95. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1694995>
- [19] Mavrommatis, A.C., Theodoridis, T., Orfanidou, A., *et al.* (2000) Coagulation System and Platelets Are Fully Activated in Uncomplicated Sepsis. *Critical Care Medicine*, **28**, 451-457. <https://doi.org/10.1097/00003246-200002000-00027>
- [20] Iba, T. and Levy, J.H. (2019) Derangement of the Endothelial Glycocalyx in Sepsis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **17**, 283-294. <https://doi.org/10.1111/jth.14371>
- [21] Becker, B.F., Chappell, D., Bruegger, D., *et al.* (2010) Therapeutic Strategies Targeting the Endothelial Glycocalyx: Acute Deficits, but Great Potential. *Cardiovascular Research*, **87**, 300-310. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvq137>
- [22] Yamakawa, K., Umemura, Y., Hayakawa, M., *et al.* (2016) Benefit Profile of Anticoagulant Therapy in Sepsis: A Nationwide Multicentre Registry in Japan. *Critical Care*, **20**, 229. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1415-1>
- [23] Umemura, Y., Yamakawa, K., Hayakawa, M., *et al.* (2018) Screening Itself for Disseminated Intravascular Coagulation May Reduce Mortality in Sepsis: A Nationwide Multicenter Registry in Japan. *Thrombosis Research*, **161**, 60-66. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2017.11.023>
- [24] Iba, T., Nisio, M.D., Levy, J.H., *et al.* (2017) New Criteria for Sepsis-Induced Coagulopathy (SIC) Following the Revised Sepsis Definition: A Retrospective Analysis of a Nationwide Survey. *BMJ Open*, **7**, e017046.



- <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017046>
- [25] Iba, T., Arakawa, M., Di Nisio, M., *et al.* (2020) Newly Proposed Sepsis-Induced Coagulopathy Precedes International Society on Thrombosis and Haemostasis Overt-Disseminated Intravascular Coagulation and Predicts High Mortality. *Journal of Intensive Care Medicine*, **35**, 643-649. <https://doi.org/10.1177/0885066618773679>
- [26] Yamakawa, K., Yoshimura, J., Ito, T., *et al.* (2019) External Validation of the Two Newly Proposed Criteria for Assessing Coagulopathy in Sepsis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **119**, 203-212. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1676610>
- [27] Iba, T., Levy, J.H., Warkentin, T.E., *et al.* (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>
- [28] Pierrakos, C. and Vincent, J.L. (2010) Sepsis Biomarkers: A Review. *Critical Care*, **14**, R15. <https://doi.org/10.1186/cc8872>
- [29] Wada, H., Thachil, J., Di Nisio, M., *et al.* (2013) Guidance for Diagnosis and Treatment of DIC from Harmonization of the Recommendations from Three Guidelines. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. <https://doi.org/10.1111/jth.12155>
- [30] Koyama, K., Madoiwa, S., Nunomiya, S., *et al.* (2014) Combination of Thrombin-Antithrombin Complex, Plasminogen Activator Inhibitor-1, and Protein C Activity for Early Identification of Severe Coagulopathy in Initial Phase of Sepsis: A Prospective Observational Study. *Critical Care*, **18**, R13. <https://doi.org/10.1186/cc13190>
- [31] Akahoshi, T., Kaku, N., Shono, Y., *et al.* (2022) Impact of Antithrombin Activity Levels Following Recombinant Antithrombin Gamma Therapy in Patients with Sepsis-Induced Disseminated Intravascular Coagulation. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, **28**. <https://doi.org/10.1177/10760296221135790>
- [32] Huang, Z.F., Higuchi, D., Lasky, N., *et al.* (1997) Tissue Factor Pathway Inhibitor Gene Disruption Produces Intrauterine Lethality in Mice. *Blood*, **90**, 944-951. <https://doi.org/10.1182/blood.V90.3.944>
- [33] Dong, J.F. (2005) Cleavage of Ultra-Large von Willebrand Factor by ADAMTS-13 under Flow Conditions. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **3**, 1710-1716. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01360.x>
- [34] Brott, D.A., Katein, A., Thomas, H., *et al.* (2014) Evaluation of von Willebrand Factor and von Willebrand Factor Propeptide in Models of Vascular Endothelial Cell Activation, Perturbation, and/or Injury. *Toxicologic Pathology*, **42**, 672-683. <https://doi.org/10.1177/0192623313518664>
- [35] Claus, R.A., Bockmeyer, C.L., Budde, U., *et al.* (2009) Variations in the Ratio between von Willebrand Factor and Its Cleaving Protease during Systemic Inflammation and Association with Severity and Prognosis of Organ Failure. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **101**, 239-247. <https://doi.org/10.1160/TH08-03-0161>
- [36] Andersson, U. and Tracey, K.J. (2011) HMGB1 Is a Therapeutic Target for Sterile Inflammation and Infection. *Annual Review of Immunology*, **29**, 139-162. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-030409-101323>
- [37] Davis, R.P., Miller-Dorey, S. and Jenne, C.N. (2016) Platelets and Coagulation in Infection. *Clinical & Translational Immunology*, **5**, e89. <https://doi.org/10.1038/cti.2016.39>
- [38] Wegrzyn, G., Walborn, A., Rondina, M., *et al.* (2021) Biomarkers of Platelet Activation and Their Prognostic Value in Patients with Sepsis-Associated Disseminated Intravascular Coagulopathy. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, **27**. <https://doi.org/10.1177/1076029620943300>
- [39] Walborn, A., Hoppensteadt, D., Syed, D., *et al.* (2018) Biomarker Profile of Sepsis-Associated Coagulopathy Using Biochip Assay for Inflammatory Cytokines. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, **24**, 625-632. <https://doi.org/10.1177/1076029617709084>
- [40] Yatabe, T., Inoue, S., Sakamoto, S., *et al.* (2018) The Anticoagulant Treatment for Sepsis Induced Disseminated Intravascular Coagulation: Network Meta-Analysis. *Thrombosis Research*, **171**, 136-142. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.10.007>
- [41] Levy, J.H., Sniecinski, R.M., Welsby, I.J., *et al.* (2016) Antithrombin: Anti-Inflammatory Properties and Clinical Applications. *Thrombosis and Haemostasis*, **115**, 712-728. <https://doi.org/10.1160/TH15-08-0687>
- [42] Endo, S. and Shimazaki, R. (2018) An Open-Label, Randomized, Phase 3 Study of the Efficacy and Safety of Antithrombin Gamma in Patients with Sepsis-Induced Disseminated Intravascular Coagulation Syndrome. *Journal of Intensive Care*, **6**, 75. <https://doi.org/10.1186/s40560-018-0339-z>
- [43] Aikawa, N., Shimazaki, S., Yamamoto, Y., *et al.* (2011) Thrombomodulin Alfa in the Treatment of Infectious Patients Complicated by Disseminated Intravascular Coagulation: Subanalysis from the Phase 3 Trial. *Shock*, **35**, 349-354. <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e318204c019>
- [44] Aoki, N., Matsuda, T., Saito, H., *et al.* (2002) A Comparative Double-Blind Randomized Trial of Activated Protein C and Unfractionated Heparin in the Treatment of Disseminated Intravascular Coagulation. *International Journal of He-*

- 
- matology*, **75**, 540-547. <https://doi.org/10.1007/BF02982120>
- [45] Liu, X.L., Wang, X.Z., Liu, X.X., *et al.* (2014) Low-Dose Heparin as Treatment for Early Disseminated Intravascular Coagulation during Sepsis: A Prospective Clinical Study. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **7**, 604-608. <https://doi.org/10.3892/etm.2013.1466>
- [46] Vincent, J.L., Ramesh, M.K., Ernest, D., *et al.* (2013) A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2b Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Recombinant Human Soluble Thrombomodulin, ART-123, in Patients with Sepsis and Suspected Disseminated Intravascular Coagulation. *Critical Care Medicine*, **41**, 2069-2079. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31828e9b03>
- [47] Vincent, J.L., Francois, B., Zabolotskikh, I., *et al.* (2019) Effect of a Recombinant Human Soluble Thrombomodulin on Mortality in Patients with Sepsis-Associated Coagulopathy: The SCARLET Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **321**, 1993-2002. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.5358>