

• 综述 •

抗凝治疗在脓毒症相关凝血病及弥散性
血管内凝血中的研究进展白云朵¹ 司君利^{1△}

[关键词] 脓毒症相关凝血病;弥散性血管内凝血;抗凝治疗

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2021.08.010

[中图分类号] R459.7 [文献标志码] A

Advance in the anticoagulant therapy for sepsis-associated
coagulopathy and disseminated intravascular coagulation

Summary Sepsis-associated coagulopathy is defined as increased international normalized ratio and decreased platelet count. It is a highly predictive indicator of 28 day mortality. With the continuous development of this coagulation disorder, it can lead to coagulation and blood flow damage of microvessels and large vessels, the occurrence of disseminated intravascular coagulation and eventually lead to multiple organ dysfunction. So far, whether anticoagulant therapy is needed remains the focus of debate at home and abroad. Based on this, the article will review the latest treatment progress of SAC and DIC.

Key words sepsis-associated coagulopathy; disseminated intravascular coagulation; anticoagulant therapy.

脓毒症相关凝血病(sepsis-associated coagulopathy, SAC)是指与严重感染相关的凝血异常,定义为国际标准化比值(INR)升高和血小板计数(PLT)减少,是预测 28 d 病死率的相关指标。随着这种凝血障碍状态持续发展,可导致微血管和大血管的凝血和血流损害,发生弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC),最终导致多器官功能障碍,是临床中常见且严重的疾病。因此,在患者失代偿早期发现凝血障碍对脓毒症的治疗非常重要。到目前为止,还没有任何一种确定具体可行的治疗方法,能够通过阻断全身炎症反应或激活凝血系统来改善脓毒症患者的预后,是否需要进行抗凝治疗仍是目前国内外争论的焦点。基于此,本文将对 SAC 及 DIC 的最新抗凝治疗进展进行综述。

1 流行病学

据统计,近年全球脓毒症相关死亡总数估计为 1100 万,占全球死亡总数的 19.7%,全球年龄标准化病死率为每 10 万人 148.1 例^[1]。Lyons 等^[2]在一项观察性队列研究中发现,无 SAC 患者的住院病死率为 25.4%,严重 SAC 患者的住院病死率为 56.1%,Kaplan-Meier 曲线显示从轻度 SAC 患者到重度 SAC 患者的病死率呈递增趋势。因此,改善脓毒症患者的凝血功能似乎可降低病死率,且早期干预或许可改善预后。

2 SAC 及 DIC 的病理生理学

最新的国际共识(Sepsis-3)认为,脓毒症应该被定义为由于宿主对感染反应失调而导致的危及生命的器官功能障碍,它并不是某一种特定的疾病,而是一种包括病理生理学在内的仍不确定的综合征^[3]。50%~70%的脓毒症患者会出现 SAC,35%的患者合并明显的 DIC,表现为从轻微的亚临床凝血功能障碍逐步进展到凝血酶原时间和部分凝血酶激活时间显著延长。DIC 是一种危及生命的综合征,由于凝血激活失控导致血管内纤维蛋白形成,同时也会增加出血风险^[4]。

2.1 凝血激活和纤溶抑制

在正常生理中,凝血、抗凝、纤溶和抗纤溶之间的平衡维持了血管的通畅,在 DIC 条件下,抗凝通路和纤溶系统均受到抑制。凝血系统激活和纤维蛋白溶解途径被抑制是导致脓毒症凝血功能失调和多器官功能障碍的因素之一^[5]。目前认为,组织因子(tissue factor, TF)是凝血级联的主要引发因子,当血管壁被破坏时,巨噬细胞、中性粒细胞、血管内皮细胞、细胞外囊泡等均可表达并释放 TF,TF 依次启动凝血级联,广泛产生凝血酶,凝血酶产生纤维蛋白,阻塞器官微血管,导致器官功能障碍或衰竭^[6]。凝血酶除了可以导致血凝块形成,还能通过结合内皮表面和血小板表达的蛋白酶激活受体-1(PAR-1)来激活内皮,从而使炎症进一步加重^[7]。

纤溶系统受到抑制主要是由于血浆纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)水平升高,PAI-1 水平的

¹ 青岛市市立医院(山东青岛,266071)

[△] 审校者

通信作者:司君利, E-mail: Junlisi@163.com

上调可能是因为凝血酶激活血小板释放 PAI-1 到血浆中,或炎性细胞因子诱导 PAI-1 表达,但在 DIC 晚期,PAI-1 结合炎性细胞产生的大量组织型或尿激酶型纤溶酶原激活剂(t-PA/u-PA),使机体处于纤溶亢进状态^[8-9]。PAI-1 通过发挥正反馈作用加重炎症程度,提示 PAI-1 水平升高与脓毒症预后不良关系密切^[10]。

2.2 内皮功能紊乱

血管内皮是血液和组织之间的多功能抗血栓屏障,内皮细胞产生并释放抗血栓形成物质,如一氧化氮、前列腺素和组织因子途径抑制剂(TFPI),同时也可通过表达糖萼、血栓调节蛋白和蛋白 C 受体来维持抗血栓特性。糖萼是一种由膜结合蛋白多糖、与蛋白多糖核心蛋白结合的糖胺聚糖侧链和血浆蛋白(如白蛋白、抗凝血酶)组成的凝胶状层,具有抗炎、抗血栓和调节血管通透性的作用。在急性损伤和炎症条件下,包括肝素酶、活性氧(ROS)和其他蛋白酶在内的葡萄糖醛酸酶会破坏糖萼,使内皮的黏附分子暴露,募集白细胞和血小板,导致血栓形成^[11]。此外,在 SAC 和 DIC 中,多形核中性粒细胞(PMNs)被激活,释放中性粒细胞胞外陷阱(NETs)、ROS 和其他促炎介质,导致血管内皮细胞受损,进而血管内白细胞-血小板聚集,纤维蛋白沉积形成免疫血栓。NETs 由细胞外游离 DNA(cfDNA)、组蛋白和其他细胞毒性物质组成,形成一个大型网状结构,可以清除入侵的病原体,同时也可以在中微血管中和血小板、红细胞、纤维蛋白促进血栓形成^[12]。除了 NETs 的作用外,损伤相关的分子模式(DAMPs)也在 SAC 和 DIC 中发挥促炎和促凝作用。DAMPs 包括从损伤或坏死细胞释放到血液中的 cfDNA、组蛋白、核小体、热休克蛋白和高迁移率组蛋白-1(HMGB-1),可通过上调组织因子的表达或激活 F XI 和 F VII 导致凝血级联反应^[13]。

3 抗凝治疗在 SAC 及 DIC 中的研究进展

在脓毒症的发生发展过程中,可同时激活外源性和内源性凝血途径。在单核细胞、内皮细胞和胞外囊泡上表达的组织因子触发外源性途径,而存在于各种细胞膜上的磷脂酰丝氨酸残基则启动内源性凝血途径。抗凝血酶/肝素、血栓调节蛋白/蛋白 C 和组织因子途径抑制剂(TFPI)是三种主要的生理性抗凝系统^[14]。

3.1 重组人可溶性血栓调节蛋白(rhTM)

1981年,Owen 和 Esmon 发现了一种内皮细胞表面辅助因子——血栓调节蛋白(TM),它作为内皮细胞表面凝血酶和蛋白 C 的受体,表达于所有血管床的血液和淋巴管的内皮表面,负责调节凝血和补体系统。ART-123 是一种重组人可溶性血栓调节蛋白(血栓调节蛋白 α),来自于血栓调节蛋白的活性细胞外结构域,由 498 个氨基酸(64kDa)组成,通过与凝血酶结合,修饰其活性,扩大活化蛋白 C

的形成,从而发挥抗凝作用^[15]。此外,在存在凝血酶的情况下,ART-123 通过可激活凝血酶的纤溶抑制剂发挥抗炎和抗纤溶作用^[16]。

一项全球 II b 期临床研究评估了 ART-123 在脓毒症和 DIC 患者中的疗效,结果显示 ART-123 治疗组 28 d 病死率为 17.8%,安慰剂组为 21.6%^[17]。另一项研究的生物标志物分析显示,与接受安慰剂治疗的患者相比,接受 ART-123 治疗的患者凝血生物标志物,如凝血酶原片段、血浆凝血酶复合体(TAT 复合物)和 D-二聚体水平在第 7 天显著降低($P < 0.05$)^[18]。然而,一项 III 期随机对照试验显示,rhTM 对脓毒症相关凝血病患者没有有益作用^[15]。这一结果可能是由于脓毒症患者的异质性,以及使用不同的凝血障碍诊断标准所造成^[19]。通过对 SAC 患者凝血生物标志物基线水平的分析发现,与接受安慰剂的患者相比,有更高凝血酶生成生物标志物基线水平的患者,接受重组人可溶性血栓调节蛋白治疗后,病死率更低^[20]。SCARLET 的这些分析发现了持续的凝血障碍和应用肝素是影响 ART-123 疗效的潜在因素^[19],法国在 SCARLET 试验的基础上进行了探索性分析,结果表明,ART-123 的应用降低了没有同时接受肝素治疗的 SAC 患者的病死率^[21]。

最近的一些研究使用聚类分析将脓毒症分为几种具有独特特征的表型,这些研究表明,特定疗法或许只对具有特定表型的脓症患者有效^[22-24]。最新的一项多中心观察性研究显示,rhTM 治疗仅可降低严重凝血障碍表型患者的住院病死率,这些患者的特征是血小板计数低,FDP 和 D-二聚体水平极高(表现型簇 dA 和 vA),以及严重的器官功能障碍^[25]。这为我们提供了新的治疗靶点。

3.2 肝素(Heparins)

普通肝素(unfractionated heparin)和低分子肝素(low-molecular-weight heparin,LMWHs)是各种血栓栓塞性疾病最常用的抗凝药物,其疗效已在临床研究中得到验证,然而,它们的有效性和安全性仍存在争议^[14]。一项对 9 个试验的荟萃分析表明,在大多数脓症患者中,肝素治疗不能减少器官损伤或病死率,反而会增加出血风险^[26]。还有人报道了 LMWHs 在脓症患者中的安全性和有效性,证实其降低了脓毒症的严重程度,提高了生存率,但增加了出血事件的发生率^[27]。近期,王袁等^[28]通过对其所在医院收治的 100 例脓毒症患者的数据分析显示,在给予观察组患者低剂量肝素治疗后,其炎症指标(CRP、PCT)较前下降,凝血指标(D-D、PT、APTT 降低,Fib 升高)得到改善,二者与对照组相比差异均有统计学意义,表明肝素可降低脓毒症炎症反应,改善凝血功能,但未监测出血风险。最新的专家共识认为,应用 LMWHs 早期预防脓毒症的发生,不仅可改善微循环,也能减少严重出血的发生^[29]。

3.3 抗凝血酶(AT)

抗凝血酶主要通过抑制凝血酶及其相关凝血因子发挥抗凝作用,同时,它也能通过抑制因子Ⅹa和Ⅶa减少炎性细胞因子的释放,阻止内皮血管进一步受损^[30]。因此在20世纪80年代,就有学者提出应用AT来治疗脓毒症。目前,在美国和欧洲,很少有人对AT治疗脓毒症和脓毒症凝血功能的进一步研究感兴趣^[31],但在日本,抗凝血酶一直被用于治疗感染性DIC,并且被日本血栓止血会(JSTH)出版的《日本DIC管理指南》强烈推荐。在一项对1000多例患者的观察性研究发现,在AT水平非常低($\leq 43\%$)的患者中,补充AT可显著改善病死率^[32]。

最近,一种新型重组抗凝血酶(rAT-gamma)在日本被获批使用,Kuroda等^[33]通过一项回顾性研究,分析了49例继发于脓毒症DIC而导致抗凝血酶缺乏的患者,发现rAT组血浆抗凝血酶水平升高更快($P=0.036$),JAAM DIC和mSOFA评分较传统AT组显著改善(JAAM DIC评分: $P=0.042$;mSOFA评分: $P=0.005$),且由于rAT的剂量根据患者体重滴定,因此rAT或许能取得更好的治疗效果,但还需要大规模随机对照试验进一步评估疗效。

此外,也有人提出联合应用AT和TM治疗脓毒症相关凝血异常。但迄今为止,还没有任何对血栓调节蛋白和ATⅢ补充剂进行比较的直接试验^[31],一项针对129例脓毒症DIC患者的小型试验比较了rhTM和AT联合治疗和单独治疗,发现联合治疗比单独治疗能更快地改善血小板计数和降低D-二聚体水平^[34]。此外,联合治疗组的28d病死率明显低于单药治疗组。这些数据提示了二者联合治疗或许可使脓毒症DIC患者受益,但需要更大的、前瞻性的、安慰剂对照的、双盲的、多中心的临床试验来帮助确定AT和TM联合治疗脓毒症相关凝血病的潜在益处。

3.4 重组组织因子途径抑制剂(TFPI)

组织因子途径抑制剂是一种血浆库尼茨型丝氨酸蛋白酶抑制剂,可抑制TF诱导的凝血酶生成起始阶段。在实验动物模型中,体内注射重组TFPI可防止血栓形成和人皮下基质纤维蛋白沉积,降低大肠杆菌感染性休克的病死率,并延缓DIC的发展。由于TF在脓毒症相关的DIC中起关键作用,因此替代rTFPI或许是一种合理的治疗方法^[4]。在16例接受静脉注射细菌脂多糖的健康志愿者中进行了一项随机、双盲、安慰剂对照的试验研究,发现静脉注射TFPI对凝血酶生成有剂量依赖性的抑制作用,但对纤溶和细胞因子反应无影响。

一项随机、安慰剂对照Ⅱ期临床试验评估了rTFPI在210例严重脓症患者中的疗效和安全性,患者随机接受持续输注rTFPI(0.025或

0.05 mg·kg⁻¹·h⁻¹,持续4d)或安慰剂,发现rTFPI可抑制凝血激活并抑制炎症反应(表现为TAT复合物和血浆中白介素-6水平下降),同时28d病死率有下降的趋势,而且研究发现两种剂量的治疗都是安全的^[35]。

基于这些结果,进行了一项大型随机、双盲、安慰剂对照Ⅲ期临床试验(OPTIMIST),以评估rTFPI治疗严重脓症的疗效和安全性,研究人群包括1754例国际标准化比值(INR) ≥ 1.2 的严重脓症患者和201例INR < 1.2 的患者,每组患者随机接受rTFPI(0.025 mg·kg⁻¹·g⁻¹),持续96h)或安慰剂,接受rTFPI的高INR患者的28d病死率为34.2%,与安慰剂组观察到的相似(33.9%, $P=0.88$),相比之下,接受rTFPI的低INR患者28d病死率为12%,而安慰剂组为22.9%,差异无统计学意义($P>0.05$)。此外,在两个队列中,严重出血的总发生率均无显著增加(rTFPI组6.5%,高INR的安慰剂组4.8%,低INR的安慰剂组3.3%;INR组和对照组 $P>0.05$)^[36]。

Ali等^[37]通过大肠杆菌感染动物模型,在TFPI-2+/+和TFPI-2-/-小鼠中诱导LPS介导的脓毒性休克,并在LPS刺激后6h测定凝血时间、血小板计数和全血细胞因子。发现TFPI-2+/+和TFPI-2-/-小鼠发生脓毒症时差异无统计学意义,表明TFPI-2没有参与抗凝和炎症反应。提示TFPI-2不是一种抗凝血剂,而是一种宿主防御蛋白的特性,根据其在不同器官中的表达,可能具有多种功能。但其证明了TFPI-2在宿主防御小鼠革兰氏阴性肺部感染中发挥了显著作用。因此,TFPI-2可能是肺组织中重要的急性期反应物,具有杀菌和免疫调节功能。本研究证据表明,TFPI-2主要是一种宿主防御蛋白,而其抗凝功能可能起次要作用。

3.5 重组活化蛋白C(APC)

活化蛋白C可水解凝血因子Ⅴa和Ⅷa,从而阻止血栓形成。截至2011年,重组APC一直是国际上唯一公认的治疗严重脓毒症和脓毒症相关DIC的抗凝剂。然而,在随后的临床试验未能证明所需的生存益处和副作用后,该药物已退出市场^[38]。

3.6 恩贝林(Embelin)

Embelin是从印度一种果实中分离出来的天然产物。之前的一些研究表明,恩贝林作为PAI-1抑制剂,具有较强的抗血栓作用。Wang等^[39]采用体外溶栓实验和三种血栓形成小鼠模型,观察恩贝林的抗血栓作用,发现恩贝林对脓毒症引起的DIC具有双重治疗作用,可同时降低炎症水平和促进溶栓,且对正常小鼠整体凝血功能的影响较小,但需要在临床试验中进一步得到证实。

3.7 达比加群酯(Dabigatran)

凝血酶原激活凝血酶依赖于凝血酶原酶,即纤

维蛋白原样蛋白2的跨膜形式(mFgl2);而Fgl2蛋白也具有可溶性的裂解型(sFgl2),是免疫负性调节因子^[40]。最近有研究发现,sFgl2通过增加RvDp5(一种由n-3十二碳五烯酸经15脂氧合酶催化而成的特定促分解脂质介质)改善脓毒症,且与炎症消退呈正相关^[41]。在此基础上,Lei等^[42]通过小鼠CLP模型发现只有达比加群酯在注射酵母聚糖后12h显著抑制凝血酶,并在4h和48h增加sFgl2的产生,而肝素和华法林则没有此作用。达比加群酯是一种非维生素K抗凝剂,其经典的抗凝机制是直接抑制凝血酶活性中心,防止纤维蛋白原裂解成纤维蛋白,从而阻断凝血级联和血栓形成。这项试验表明,达比加群酯具有抗凝和消炎的双重作用,可作为脓毒症的保护性药物使用,但其在不同阶段的给药剂量和给药方式有待临床试验进一步探讨。

综上所述,脓毒症是一种高度异质性的综合征,病因和病理生理学各不相同,涉及促炎和抗炎反应的早期激活,以及心血管、神经元、自主神经、激素、生物能量、代谢和凝血等非免疫通路的主要改变,所有这些都重要的预后意义。研究证实,在脓毒症患者中,凝血的发生和炎症之间存在某些交叉环节,在SAC和DIC中,抗凝治疗的基础来自于越来越多的证据表明,这些药物具有抗炎作用,治疗的主要目标是消除导致脓毒症的感染源。因此,在脓毒症早期控制炎症水平可能会降低SAC和DIC的发生率,改善预后。同时,脓毒症相关DIC也涉及免疫系统对严重感染异常触发的凝血反应,形成免疫血栓,故在抗炎基础上通过抑制或消除免疫调节也可对抗脓毒症患者的凝血功能失调。由于目前围绕几种抗凝剂所开展的临床试验未能取得满意效果,无法显示脓毒症或脓毒症休克患者的病死率有明显改善,因此,针对脓毒症所致的凝血功能障碍是否应用抗凝药物以及何时应用仍有争议。通过评估患者生物标志物和临床结果之间的关系,我们发现,精准化和个体化抗凝治疗在脓毒症患者中尤为重要。一种特定的抗凝药物(如rhTM)可能会使一些脓毒症患者受益,降低其病死率。如何对脓毒症SAC及DIC患者进一步分型分期,以获得更好的治疗效果,仍是未来我们需要攻克的难题。

参考文献

[1] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study[J]. *Lancet*, 2020, 395(10219): 200-211.

[2] Lyons PG, Micek ST, Hampton N, et al. Sepsis-Associated Coagulopathy Severity Predicts Hospital Mortality[J]. *Critical Care Medicine*, 2018, 46(5): 1.

[3] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis

and Septic Shock(Sepsis-3)[J]. *Jama*, 2016, 315(8): 775-787.

[4] Papageorgiou C, Jourdi G, Adjambri E, et al. Disseminated Intravascular Coagulation: An Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Strategies [J]. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 2018, 24(9 Suppl): 8S-28S.

[5] Gando S, Fujishima S, Saitoh D, et al. The significance of disseminated intravascular coagulation on multiple organ dysfunction during the early stage of acute respiratory distress syndrome [J]. *Thrombosis Research*, 2020, 191: 15-21.

[6] Levi M, Tom V. Coagulation and sepsis[J]. *Thrombosis Research*, 2017, 149(Complete): 38-44.

[7] Conway EM. Thrombin: Coagulation's master regulator of innate immunity[J]. *J Thromb Haemost*, 2019, 17(11): 1785-1789.

[8] Huebner BR, Moore EE, Moore HB, et al. Thrombin Provokes Degranulation of Platelet α -Granules Leading to the Release of Active Plasminogen Activator Inhibitor-1(PAI-1)[J]. *Shock*, 2018, 50(6): 671-676.

[9] 严思棋, 郭涛. 弥散性血管内凝血诊断与相关分子标志物[J]. *临床血液学杂志*, 2019, 32(1): 18-20.

[10] Hoshino K, Kitamura T, Nakamura Y, et al. Usefulness of plasminogen activator inhibitor-1 as a predictive marker of mortality in sepsis [J]. *J Int Care*, 2017, 5(1): 42.

[11] Iba T, Levy JH. Derangement of the endothelial glyco-calyx in sepsis[J]. *J Thromb Haemost*, 2019, 17(2): 283-294.

[12] Lsa B, Mr C, Jha D, et al. First visualization of circulating neutrophil extracellular traps using cell fluorescence during human septic shock-induced disseminated intravascular coagulation[J]. *Thromb Res*, 2019, 183: 153-158.

[13] Yang X, Cheng X, Tang Y, et al. The role of type 1 interferons in coagulation induced by gram-negative bacteria-ScienceDirect[J]. *Blood*, 2020, 135(14): 1087-1100.

[14] Iba T, Levy JH, Raj A, et al. Advance in the Management of Sepsis-Induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(5): 728.

[15] Vincent JL, Francois B, Zabolotskikh I, et al. Effect of a Recombinant Human Soluble Thrombomodulin on Mortality in Patients With Sepsis-Associated Coagulopathy: The SCARLET Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA*, 2019, 321(20): 1993-2002.

[16] Tawara S, Sakai T, Matsuzaki O. Anti-inflammatory and anti-fibrinolytic effects of thrombomodulin alfa through carboxypeptidase B2 in the presence of thrombin[J]. *Thromb Res*, 2016, 147: 72-79.

[17] Vincent JL, Ramesh MK, Ernest D, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 2b study to evaluate the safety and efficacy of recombinant hu-

- man soluble thrombomodulin, ART-123, in patients with sepsis and suspected disseminated intravascular coagulation. [J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(9): 2069-2079.
- [18] Hoppensteadt D, Tsuruta K, Cunanan J, et al. Thrombin generation mediators and markers in sepsis-associated coagulopathy and their modulation by recombinant thrombomodulin. [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2014, 20(2): 129-135.
- [19] Poll T. Recombinant Human Soluble Thrombomodulin in Patients With Sepsis-Associated Coagulopathy: Another Negative Sepsis Trial? [J]. *JAMA*, 2019, 321(20): 1978-1980.
- [20] Levi M, Vincent JL, Tanaka K, et al. Effect of a Recombinant Human Soluble Thrombomodulin on Baseline Coagulation Biomarker Levels and Mortality Outcome in Patients With Sepsis-Associated Coagulopathy[J]. *Crit Care Med*, 2020, 48(8): 1140-1147.
- [21] François B, Fiancette M, Helms J, et al. Efficacy and safety of human soluble thrombomodulin(ART-123) for treatment of patients in France with sepsis-associated coagulopathy; post hoc analysis of SCARLET [J]. *Ann Intensive Care*, 2021, 11(1): 53.
- [22] Guilamet M, Bernauer M, Micek ST, et al. Cluster analysis to define distinct clinical phenotypes among septic patients with bloodstream infections[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(16): e15276.
- [23] Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, et al. Derivation, Validation, and Potential Treatment Implications of Novel Clinical Phenotypes for Sepsis [J]. *JAMA*, 2019, 321(20): 2003-2017.
- [24] Zhang Z, Zhang G, Goyal H, et al. Identification of subclasses of sepsis that showed different clinical outcomes and responses to amount of fluid resuscitation; a latent profile analysis[J]. *Crit Care*, 2018, 22(1): 347.
- [25] Kudo D, Goto T, Uchimido R, et al. Coagulation phenotypes in sepsis and effects of recombinant human thrombomodulin; an analysis of three multicentre observational studies[J]. *Crit Care*, 2021, 25(1): 114.
- [26] Umemura Y, Yamakawa K, Ogura H, et al. Efficacy and safety of anticoagulant therapy in three specific populations with sepsis: a meta-analysis of randomized controlled trials. [J]. *J Thromb Haem*, 2016, 14(3): 518-530.
- [27] Fan Y, Jiang M, Gong D, et al. Efficacy and safety of low-molecular-weight heparin in patients with sepsis: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 25984.
- [28] 王袁, 王玲, 王立民, 等. 肝素对脓毒症患者外周炎症因子及凝血功能的影响[J]. *华北理工大学学报(医学版)*, 2021, 23(2): 85-88.
- [29] 王仲, 魏捷, 朱华栋, 等. 中国脓毒症早期预防与阻断急诊专家共识[J]. *临床急诊杂志*, 2020(7): 517-529.
- [30] Levy JH, Snieciński RM, Welsby I J, et al. Antithrombin; Anti-inflammatory properties and clinical applications [J]. *Thromb Haemost*, 2016 Apr; 115(4): 712-28.
- [31] Sungurlu S, Kuppy J, Balk RA. Role of Antithrombin III and Tissue Factor Pathway in the Pathogenesis of Sepsis [J]. *Crit Care Clin*, 2020, 36(2): 255-265.
- [32] Hayakawa M, Kudo D, Saito S, et al. Antithrombin Supplementation and Mortality in Sepsis-Induced Disseminated Intravascular Coagulation: A Multicenter Retrospective Observational Study [J]. *Shock*, 2016, 46(6): 623-631.
- [33] Kuroda H, Masuda Y. Comparison of Protective Effects of Recombinant Antithrombin Gamma and Plasma-Derived Antithrombin on Sepsis-Induced Disseminated Intravascular Coagulation and Multiple Organ Failure [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2020, 26: 1-8.
- [34] Yasuda N, Goto K, Ohchi Y, et al. The efficacy and safety of antithrombin and recombinant human thrombomodulin combination therapy in patients with severe sepsis and disseminated intravascular coagulation [J]. *J Crit Care*, 2016, 36: 29-34.
- [35] Abraham E, Reinhart K, Svoboda P, et al. Assessment of the safety of recombinant tissue factor pathway inhibitor in patients with severe sepsis: a multicenter, randomized, placebo-controlled, single-blind, dose escalation study. [J]. *Crit Care Med*, 2001, 29(11): 2081-2089.
- [36] Abraham E, Reinhart K, Opal S, et al. Efficacy and Safety of Tifacogin(Recombinant Tissue Factor Pathway Inhibitor) in Severe Sepsis: A Randomized Controlled Trial [J]. *Jama*, 2003, 290(2): 238-247.
- [37] Ali MN, Kasetty G, Elven M, et al. TFPI-2 Protects Against Gram-Negative Bacterial Infection [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2072.
- [38] Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. [J]. *New England Journal of Medicine*, 2012, 366(22): 2055-2064.
- [39] Wang D, Yang Y, Wang Y, et al. Embelin ameliorated sepsis-induced disseminated intravascular coagulation intensities by simultaneously suppressing inflammation and thrombosis [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2020, 130: 110528.
- [40] Hu J, Yan J, Rao G, et al. The Duality of Fgl2-Secreted Immune Checkpoint Regulator Versus Membrane-Associated Procoagulant: Therapeutic Potential and Implications [J]. *International Reviews of Immunology*, 2014: 325-339.
- [41] Zhou Y, Lei J, Xie Q, et al. Fibrinogen-like protein 2 controls sepsis catabasis by interacting with resolvin Dp5 [J]. *Science Advances*, 2019, 5(11): eaax0629.
- [42] Lei J, Zhou Y, Zhao H, et al. Dabigatran activates inflammation resolution by promoting fibrinogen-like protein 2 shedding and RvD5 n-3 DPA production [J]. *Theranostics*, 2021, 11(9): 4251-4261.