

血栓弹力图对脓毒症患者弥散性血管内凝血的诊断价值及预后的影响*

张涛¹ 万亚楠¹ 卢昕媛¹ 赵庆忠¹ 韩振¹ 宋威¹ 万健¹

[摘要] **目的:**探讨血栓弹力图各参数对脓毒症患者弥散性血管内凝血(DIC)的诊断和排除价值及其预后的影响。**方法:**收集2020年1月1日—2021年6月31日上海市浦东新区人民医院急诊与危重症医学科符合脓毒症3.0诊断标准且入院当天测过血栓弹力图的100例患者为研究对象,同时对入组患者进行中国DIC诊断积分系统(CDSS)积分,筛查出合并DIC的患者,分为DIC组和非DIC组;记录患者90d的生存状态,分为存活组与死亡组。运用受试者工作特征曲线(ROC)来评估血栓弹力图对脓毒症患者DIC的预测价值及其预后的影响。**结果:**存活组($n=60$ 例)和死亡组($n=40$ 例)比较发现:死亡组血小板计数、白蛋白降低,而C反应蛋白、初始乳酸、序贯器官衰竭评分(SOFA)和急性生理学及慢性健康状况评分II(APACHE II)明显升高($P<0.05$);凝血指标中凝血酶原时间、部分凝血活酶时间、国际标准化比率、D-二聚体、凝血反应时间(R)升高,但最大振幅(MA)降低($P<0.05$);利用ROC曲线分析MA预测脓毒症患者90d的生存率,发现曲线下面积为0.678(95%CI 0.569~0.788),诊断阈值为68.9,灵敏度为47.5%,特异度为83.3%。DIC组($n=38$)与非DIC组($n=62$)相比发现:DIC组R、血凝块形成时间(K)升高,血凝块形成速率(α 角)及MA降低($P<0.05$);ROC曲线分析发现R诊断DIC的曲线下面积为0.869(95%CI 0.794~0.943),诊断阈值为6.9,灵敏度为78.9%,特异度为88.5%;K诊断DIC的曲线下面积为0.965(95%CI 0.930~0.999),诊断阈值为3.5,灵敏度为94.7%,特异度为93.5%;排除DIC的MA曲线下面积为0.805(95%CI 0.719~0.890),诊断阈值为64.2,灵敏度为78.9%,特异度为75.8%; α 角不能排除DIC诊断。**结论:**血栓弹力图参数可作为诊断及排除DIC的一种有效方法。MA值对预测脓毒症患者的病死率有参考价值。

[关键词] 脓毒症;血栓弹力图;弥散性血管内凝血;诊断;预后

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2022.07.004

[中图分类号] R631 **[文献标志码]** A

Diagnostic value and prognostic effect of thromboelastometry on disseminated intravascular coagulation in patients with sepsis

ZHANG Tao WAN Yanan LU Xinyuan ZHAO Qingzhong
HAN Zhen SONG Wei WAN Jian

(Department of Emergency and Critical Care Medicine, Shanghai Pudong New Area People's Hospital, Shanghai, 201200, China)

Corresponding author: WAN Jian, E-mail: drjian@yeah.net

Abstract Objective: To analyze the effect of thromboelastography(TEG) parameters on the diagnosis and exclusion value and prognosis of disseminated intravascular coagulation(DIC) in patients with sepsis. **Methods:** A total of 100 patients were collected from January 1, 2020 to June 31, 2021 in the Department of Critical Care Medicine of Shanghai Pudong New Area People's Hospital who met the criteria of sepsis 3.0 and had thromboelastography measured on the day of admission. At the same time, the enrolled patients were scored by the Chinese disseminated intravascular coagulation diagnostic scoring system(CDSS) to screen out patients with DIC who were recorded the 90-day survival status, in the meanwhile. Receiver operating curve(ROC) was used to evaluate the predictive value and prognostic impact of thromboelastometry on patients occurred DIC with sepsis. **Results:** Compared with the survival group($n=60$ cases) and the death group($n=40$ cases), it was found that the platelet count and albumin in the death group were decreased, while the C-reactive protein, initial lactate, sequential organ failure assessment(SOFA) score and APACHE II score were significantly increased($P<0.05$); in coagulation indexes, prothrombin time, partial thromboplastin time, international normalized ratio, D-dimer, coagulation reaction time(R) increased, but the maximum amplitude(MA) decreased($P<0.05$); using ROC curve analysis to predict

*基金项目:上海市医学重点专科建设项目(No:ZK2019C08);上海市浦东新区卫生系统领先人才培养项目(No:PWRI2018-08)

¹上海市浦东新区人民医院急诊与危重症医学科(上海,201200)

通信作者:万健, E-mail: drjian@yeah.net

引用本文:张涛,万亚楠,卢昕媛,等.血栓弹力图对脓毒症患者弥散性血管内凝血的诊断价值及预后的影响[J].临床急诊杂志,2022,23(7):476-481. DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2022.07.004.

the 90-day survival rate of patients with sepsis, the area under the curve was 0.678(95%CI 0.569—0.788), the diagnostic threshold was 68.9, the sensitivity was 47.5%, and the specificity was 83.3%. Compared with the non-DIC group($n=62$) in the DIC group($n=38$), it was found in that the DIC group the coagulation reaction time (R), the blood clot formation time(K), and the blood clot formation rate(α angle) were increased and the maximum amplitude(MA) was decreased($P<0.05$); ROC curve analysis found that the area under the curve of R to diagnose DIC was 0.869(95%CI 0.794—0.943), the diagnostic threshold was 6.9, the sensitivity was 78.9%, and the specificity was 88.5%; the area under the curve of K to diagnose DIC was 0.965(95%CI 0.930—0.999), the diagnostic threshold was 3.5, and the sensitivity was 94.7%, specificity 93.5%; area under the MA curve to exclude DIC was 0.805(95%CI 0.719—0.890), diagnostic threshold was 64.2, sensitivity was 78.9%, specificity was 75.8%; α angle could not exclude DIC diagnosis. **Conclusion:** TEG parameters can be used as an effective method to diagnose and exclude DIC. The MA value has a reference value for predicting the mortality of sepsis patients.

Key words sepsis; thromboelastography; disseminated intravascular coagulation; diagnosis; prognosis

脓毒症是因感染引起的全身性炎症反应失调,从而导致机体器官功能障碍的一种临床综合征^[1]。其常见并发症是凝血异常,这种凝血系统的失调可能导致弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)的形成,引起微血管血栓、低灌注、器官功能障碍等损伤,最终增加机体的死亡风险^[2-3]。每年全球有数百万人因脓毒症而死亡^[4],其若诱发了DIC的形成,相关病死率至少升高2倍^[5-6]。相关研究表明,早期识别及前期干预,对改善脓毒症合并DIC患者的预后极其重要^[7]。目前对DIC的诊断多是积分标准,诊断具有一定的延迟性^[8]。因为血栓弹力图可快速测量血凝块形成的参数[反应时间(R)、血凝块形成时间(K)、形成速率(α 角)和最大振幅(MA)]^[9],所以能反映整个凝血过程。虽然研究表明血栓弹力图对识别脓毒症凝血异常有一定价值,并且发现其可能与脓毒症患者的预后有关^[10-11]。但是,关于使用血栓弹力图来预测脓毒症患者诱发DIC的诊断仍有争议^[12-14]。因此,本研究探讨血栓弹力图对脓毒症患者DIC的诊断及排除价值和对学生预后的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集2020年1月1日—2021年6月31日入住上海市浦东新区人民医院急诊与危重症医学科符合脓毒症3.0标准^[4]及入院当天检测血栓弹力图的100例患者为研究对象,记录患者的一般情况,包括年龄、性别、感染部位,入组当天的初始血乳酸、白细胞计数、血小板计数、C反应蛋白、血红蛋白、白蛋白、D-二聚体、纤维蛋白原浓度、凝血酶原时间(PT)、国际标准化比率(INR)、部分凝血活酶时间(APTT)及血栓弹力图参数(R、K、 α 角、MA)等实验室检查指标,序贯器官衰竭评分(SOFA)和急性生理学及慢性健康状况评分II(A-PACHE II)、90 d生存状态。

根据患者90 d的生存状态分为存活组(60例)与死亡组(40例)。同时对入组患者按照中国弥散

性血管内凝血诊断积分标准^[15](Chinese disseminated intravascular coagulation scoring system, CDSS)进行积分(表1),分为DIC组与非DIC组。

表1 CDSS积分标准

积分项	分数/分
存在导致DIC的原发病	2
临床表现	
不能用原发病解释的严重或多发出血倾向	1
不能用原发病解释的微循环障碍或休克	1
广泛性皮肤、黏膜栓塞,灶性缺血性坏死、脱落及溃疡形成;不明原因的肺、肾、脑等脏器功能衰竭	1
实验室指标	
血小板计数/ $(\times 10^9/L)$	
非恶性血液病	
≥ 100	0
$80 \sim < 100$	1
< 80	2
24 h内下降 $\geq 50\%$	1
恶性血液病	
< 50	1
24 h内下降 $\geq 50\%$	1
D-二聚体/ $(mg \cdot L^{-1})$	
< 5	0
$5 \sim < 9$	2
≥ 9	3
PT及APTT延长	
PT延长 < 3 s且APTT延长 < 10 s	0
PT延长 $3 \sim < 6$ s或APTT延长 ≥ 10 s	1
PT延长 ≥ 6 s	2
纤维蛋白原/ $(g \cdot L^{-1})$	
≥ 1.0	0
< 1.0	1

注:非恶性血液病:每日积分1次, ≥ 7 分时可诊断为DIC;恶性血液病:临床表现第1项不参与评分,每日积分1次, ≥ 6 分时可诊断为DIC。

比较存活组($n=60$)和死亡组($n=40$)的一般资料,发现年龄、性别、白细胞及血红蛋白之间比较差异无统计学意义($P>0.05$),但血小板计数、C反应蛋白、白蛋白、初始乳酸、SOFA 评分及 APACHE II 评分之间比较均差异有统计学意义(均 $P<0.05$),见表 2。DIC 组($n=38$)与非 DIC

组($n=62$)患者的年龄、性别、白细胞计数和 C 反应蛋白之间比较差异无统计学意义($P>0.05$),而血小板计数、血红蛋白、白蛋白、初始乳酸、SOFA 评分及 APACHE II 评分之间比较均差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表 3。

表 2 存活组与死亡组患者临床资料的比较

临床资料			$\bar{X}\pm S$,例, $M(Q_1,Q_3)$	
	存活组($n=60$)	死亡组($n=40$)	t/z	P
年龄/岁	70.93±13.90	71.60±11.93	-0.248	0.804
性别				
男	29	24	1.141	0.257
女	31	16		
白细胞/ $(\times 10^9 \cdot L^{-1})$	13.45±4.93	15.42±5.93	-1.801	0.075
血小板/ $(\times 10^9 \cdot L^{-1})$	188.23±94.44	142.90±53.88	2.749	0.007
C反应蛋白/ $(mg \cdot L^{-1})$	69.22(22.94,122.97)	97.94(58.31,168.00)	-2.213	0.027
血红蛋白/ $(g \cdot L^{-1})$	111.28±17.23	105.85±13.75	1.670	0.098
白蛋白/ $(g \cdot L^{-1})$	30.95±3.57	29.31±2.92	2.424	0.017
乳酸/ $(mmol \cdot L^{-1})$	5.28±2.93	7.77±2.63	-4.331	<0.001
SOFA 评分/分	5.60±1.90	9.95±2.15	-8.441	<0.001
APACHE II 评分/分	17.15±7.02	28.80±6.97	-8.150	<0.001

表 3 DIC 组与非 DIC 组患者临床资料的比较

临床资料			$\bar{X}\pm S$,例, $M(Q_1,Q_3)$	
	DIC 组($n=38$)	非 DIC 组($n=62$)	t/z	P
年龄/岁	72.50±12.08	70.40±13.71	0.776	0.440
性别				
男	19	34	0.466	0.642
女	19	28		
白细胞/ $(\times 10^9 \cdot L^{-1})$	13.57±4.86	14.65±5.73	-0.963	0.338
血小板/ $(\times 10^9 \cdot L^{-1})$	128.63±60.89	195.52±85.53	-4.208	<0.001
C反应蛋白/ $(mg \cdot L^{-1})$	79.30(29.71,168.00)	83.95(43.13,127.77)	-0.245	0.806
血红蛋白/ $(g \cdot L^{-1})$	104.34±13.97	112.03±16.69	-2.375	0.020
白蛋白/ $(g \cdot L^{-1})$	29.32±2.86	30.89±3.59	-2.292	0.024
乳酸/ $(mmol \cdot L^{-1})$	8.28±3.11	5.04±2.29	5.982	<0.001
SOFA 评分/分	8.97±2.69	7.21±2.35	3.445	0.001
APACHE II 评分/分	28.11±8.08	17.95±7.26	6.546	<0.001

1.2 统计学方法

对所有收集的数据应用 SPSS 25.0 软件包进行统计分析。用 $\bar{X}\pm S$ 对符合正态分布的数据资料进行分析,并采用 t 检验对两组数据资料进行比较;用 $M(Q_1,Q_3)$ 描述不符合正态分布的数据资料,并采用秩和检验比较两组数据;对以频数或百分率表示的数据资料采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组的原发感染部位分布

呼吸道感染 53 例,胃肠道感染 20 例,胆系感染 11 例,泌尿系感染 10 例,其他部位感染 6 例;各组不同感染部位的例数分布见表 4。DIC 组死亡 21 例(55.26%,21/38),非 DIC 组死亡 19 例(30.65%,19/62),合并 DIC 的患者病死率更高($P<0.001$)。

2.2 存活组与死亡组凝血指标的比较

存活组与死亡组在 PT、APTT、INR、D-二聚体、R 及 MA 之间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),但纤维蛋白原浓度、K 和 α 角之间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 5。

2.3 凝血指标与 DIC 的关系

DIC 组与非 DIC 组在 PT、APTT、INR、D-二聚体、R、K 和 α 角及 MA 之间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),仅纤维蛋白原浓度之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 6。

表 4 各组的原发感染部位分布

感染部位	例数	存活组 (n=60)	死亡组 (n=40)	DIC 组 (n=38)	非 DIC 组 (n=62)
呼吸道感染	53	31	22	20	33
胃肠道感染	20	11	9	8	12
胆系感染	11	8	3	4	7
泌尿系感染	10	6	4	3	7
其他感染	6	4	2	3	3

表 5 存活组和死亡组凝血指标的比较

凝血指标	存活组 (n=60)	死亡组 (n=40)	t/z	P
PT/s	13.91±2.55	16.14±2.47	-4.348	<0.001
APTT/s	36.71±6.66	41.77±10.39	-2.972	0.004
INR	1.15±0.21	1.33±0.22	-4.071	<0.001
纤维蛋白原/(g·L ⁻¹)	4.25±1.47	4.65±1.84	-1.198	0.234
D-二聚体/(mg·L ⁻¹)	3.70(2.24,12.92)	13.06(6.30,25.38)	-2.660	0.008
R/min	6.11±1.81	7.58±2.66	-3.278	0.001
K/min	3.11±1.86	3.49±1.84	-0.985	0.326
α /deg	59.60±7.13	57.30±11.08	1.263	0.210
MA/mm	65.74±6.28	59.47±10.12	3.829	<0.001

表 6 DIC 组与非 DIC 组凝血指标的比较

凝血指标	DIC 组 (n=38)	非 DIC 组 (n=62)	t/z	P
PT/s	16.43±1.42	13.80±2.87	5.262	<0.001
APTT/s	43.12±9.63	36.04±6.82	4.298	<0.001
INR	1.40±0.14	1.12±0.20	7.631	<0.001
纤维蛋白原/(g·L ⁻¹)	4.08±1.55	4.62±1.66	-1.600	0.113
D-二聚体/(mg·L ⁻¹)	12.92(3.71,22.58)	4.95(2.55,13.45)	2.738	0.006
R/min	8.45±2.11	5.63±1.67	7.416	<0.001
K/min	5.20±1.08	2.08±1.04	14.384	<0.001
α /deg	55.94±8.48	60.35±8.86	-2.457	0.016
MA/mm	57.99±9.70	66.45±5.87	-5.440	<0.001

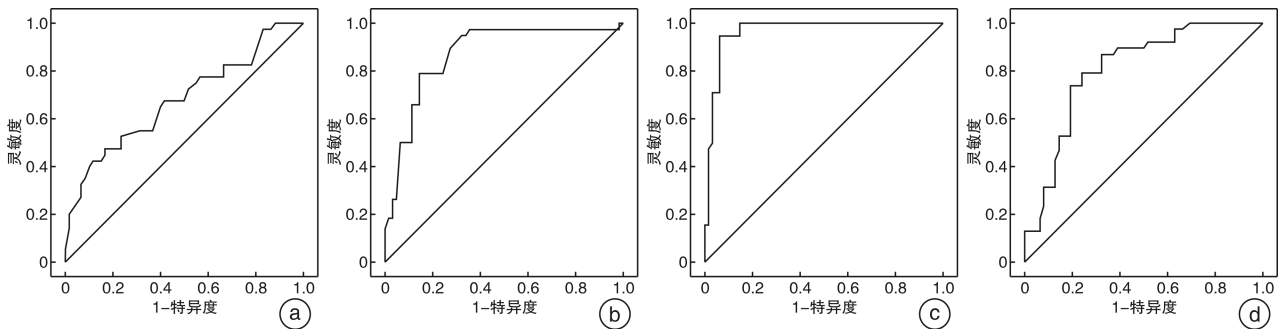
2.4 血栓弹力图参数与患者预后

利用 ROC 曲线分析 R 与 MA 预测脓毒症患者 90 d 生存率的价值,发现 MA 预测生存率的曲线下面积为 0.678(95%CI 0.569~0.788),诊断阈值为 68.9,灵敏度为 47.5%,特异度为 83.3%,最大约登指数为 0.308(图 1a)。R 值不能预测患者的生存率。

2.5 血栓弹力图参数与 DIC 的相关性

ROC 曲线分析发现 R 诊断 DIC 的曲线下

面积为 0.869(95%CI 0.794~0.943),诊断阈值为 6.9,灵敏度为 78.9%,特异度为 88.5%,最大约登指数为 0.644(图 1b);K 诊断 DIC 的曲线下面积为 0.965(95%CI 0.930~0.999),诊断阈值为 3.5,灵敏度为 94.7%,特异度为 93.5%,最大约登指数为 0.882(图 1c);MA 排除 DIC 的曲线下面积为 0.805(95%CI 0.719~0.890),诊断阈值为 64.2,灵敏度为 78.9%,特异度为 75.8%,最大约登指数为 0.547(图 1d)。 α 角不能排除 DIC 诊断。



a: MA 预测生存率的 ROC 曲线; b: R 诊断 DIC 的 ROC 曲线; c: K 诊断 DIC 的 ROC 曲线; d: MA 排除 DIC 的 ROC 曲线。

图 1 ROC 曲线

3 讨论

脓毒症是急诊和危重症医学科的常见疾病,患者常合并凝血功能异常,甚至发展为 DIC 及多器官功能障碍综合征,增加了死亡风险。因其较高的患病率及病死率,一直是临床研究的重点。本研究也发现无论是通过传统的凝血指标检测及 DIC 评分还是血栓弹力图,凝血功能障碍的发生在脓毒症患者中都很普遍^[16]。并且血栓弹力图显示的凝血功能异常与脓毒症患者的严重程度及预后密切相关。本研究发现 R 与 K 值能很好地诊断 DIC, MA 值在排除 DIC 方面具有一定准确性,并且 MA 值在预测脓毒症患者的病死率方面也有较好的评估价值。

本研究收集了 100 例脓毒症患者,感染部位中呼吸道感染占比最高,其次是胃肠道及胆道感染,这与 Ramos-Rossy 等^[17]发现的感染结构相似,然而感染部位与脓毒症患者发生 DIC 及最终预后无相关性($P > 0.05$)。脓毒症患者的血小板计数、白蛋白、初始乳酸、SOFA 及 APACHE II 评分的差异在存活组与死亡组之间均差异有统计学意义($P < 0.05$)。在死亡组中患者的血小板计数和白蛋白明显降低,而初始乳酸、SOFA 及 APACHE II 评分显著升高,这与 Kim 等^[14]的研究结果相同,即血小板计数、乳酸、SOFA 及 APACHE II 评分等是脓毒症患者死亡的独立危险因素。在 DIC 组与非 DIC 组中也得到了相同的结果,且 DIC 组的 90 d 病死率明显高于非 DIC 组 (55.26%、30.65%, $P < 0.001$),即合并 DIC 的脓毒症患者病死率会明显增加,这和 Iba 等^[18]的研究结果一致。在传统的凝血指标方面,PT(存活组 vs. 死亡组, $P < 0.001$)、APTT(存活组 vs. 死亡组, $P = 0.004$)及 INR(存活组 vs. 死亡组, $P < 0.001$)的延长都预示着患者的预后更差,即低凝状态对患者的危害更大,当前的几项研究也得出了相同的结果,凝血指标与脓毒症患者的病死率相关^[19-20]。我们记录了脓毒症患者 90 d 的生存状态,统计发现只有 R(存活组 vs. 死亡组, $P = 0.001$)和 MA(存活组 vs. 死亡

组, $P < 0.001$)之间差异有统计学意义,但经过 ROC 曲线分析得到只有 MA(曲线下面积 = 0.678, 95% CI 0.569~0.788, 灵敏度为 47.5%, 特异度为 83.3%)能预测脓毒症患者的生存率,而 R 值不能预测患者的生存率。这个结果可能与血小板有关, MA 值主要反映基础血小板的功能,脓毒症患者中血小板在血栓形成、炎症反应及系统免疫等方面扮演重要角色,随着脓毒症患者病情的加重,血小板计数也不断降低,也是脓毒症患者死亡的独立危险因素^[21-22]。

在 DIC 组与非 DIC 组的比较中发现 PT(DIC 组 vs. 非 DIC 组, $P < 0.001$)、APTT(DIC 组 vs. 非 DIC 组, $P < 0.001$)及 INR(DIC 组 vs. 非 DIC 组, $P < 0.001$)都有不同程度的延长,预示着 DIC 患者的出血风险增加,并且在血栓弹力图的参数中也发现 R(DIC 组 vs. 非 DIC 组, $P < 0.001$)和 K(DIC 组 vs. 非 DIC 组, $P < 0.001$)的延长及 α 角(DIC 组 vs. 非 DIC 组, $P = 0.016$)和 MA(DIC 组 vs. 非 DIC 组, $P < 0.001$)的降低,都表明 DIC 组处于低凝状态,这也与 Sivula 等^[23]报告的 DIC 患者低凝状态常见而非 DIC 患者高凝状态最常见相符。为了研究血栓弹力图参数与 DIC 的关系,我们利用 ROC 曲线进行分析,发现 R 诊断 DIC 的曲线下面积为 0.869(95% CI 0.794~0.943),诊断阈值为 6.9,灵敏度为 78.9%,特异度为 88.5%; K 诊断 DIC 的曲线下面积为 0.965(95% CI 0.930~0.999),诊断阈值为 3.5,灵敏度为 94.7%,特异度为 93.5%;排除 DIC 的 MA 曲线下面积为 0.805(95% CI 0.719~0.890),诊断阈值为 64.2,灵敏度为 78.9%,特异度为 75.8%; α 角不能排除 DIC 诊断。这可能是由于 α 角反映的是纤维蛋白原的功能,脓毒症患者早期纤维蛋白原通常升高,只有在 DIC 的中后期纤维蛋白原的浓度才会明显降低,这也是各 DIC 评分标准诊断延迟的主要原因^[8]。并且各评分标准项目较多,获取困难,但血栓弹力图在患者入院时可立刻获取血样,45 min 即可得到结果,可对患者的凝血功能做出早期判

断,进而更好地指导诊疗。

本研究尚有一定的局限性。第一,研究对象的年龄段偏大,其自身的免疫系统和抗炎反应等比青年人更差^[24],这也是本文中研究对象病死率较高的原因之一;第二,本研究只分析了首次血栓弹力图,与入院当天被诊断为DIC的患者相比较,非DIC组患者入院后仍有可能进展为DIC,若能进行动态分析,结果会更接近临床,这也是后续研究的一个方向;第三,本研究样本量较少,仍需扩大样本量来验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Font MD, Thyagarajan B, Khanna AK. Sepsis and Septic Shock-Basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making[J]. *Med Clin North Am*, 2020, 104(4):573-585.
- [2] Iba T, Levy JH. Sepsis-induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation[J]. *Anesthesiology*, 2020, 132(5):1238-1245.
- [3] Delabranche X, Helms J, Meziani B. Immunohaemostasis; a new view on haemostasis during sepsis[J]. *Ann Intensive Care*, 2017, 7(1):117.
- [4] Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock(Sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(20):2237.
- [5] Abe T, Kubo K, Izumoto S, et al. Complement Activation in Human Sepsis is Related to Sepsis-Induced Disseminated Intravascular Coagulation [J]. *Shock*, 2020, 54(2):198-204.
- [6] 张涛,万亚楠,王逸平,等.脓毒症患者DIC预警系统构建与临床研究[J]. *临床急诊杂志*, 2021, 22(8):513-520.
- [7] Yamakawa K, Umemura Y, Murao S, et al. Optimal Timing and Early Intervention With Anticoagulant Therapy for Sepsis-Induced Disseminated Intravascular Coagulation[J]. *Clin Applied Thrombosis/Hemostasis*, 2019, 25:1076029619835055.
- [8] Iba T, Levi M, Levy JH. Sepsis-Induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2020, 46(1):89-95.
- [9] Reikvam H, Steien E, Hauge B, et al. Thrombelastography[J]. *Transfus Apher Sci*, 2009, 40(2):119-123.
- [10] Ostrowski SR, Windelov NA, Ibsen M, et al. Consecutive thrombelastography clot strength profiles in patients with severe sepsis and their association with 28-day mortality: a prospective study[J]. *J Crit Care*, 2013, 28(3):3-11.
- [11] Haase N, Ostrowski SR, Wetterslev J, et al. Thromboelastography in patients with severe sepsis: A prospective cohort study[J]. *Intens Care Med*, 2015, 41:77-85.
- [12] Koami H, Sakamoto Y, Ohta M, et al. Can rotational thromboelastometry predict septic disseminated intravascular coagulation? *Blood Coagul [J]. Fibrinol*, 2015, 26:778-783.
- [13] 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.
- [14] Kim MK, 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.
- [15] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 弥散性血管内凝血诊断中国专家共(2017年版)[J]. *中国血液病杂志*, 2017, 38(5):361-363.
- [16] Zhi DY, Lin J, Zhuang HZ, et al. Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients with Sepsis: Clinical Characteristics and Outcomes[J]. *J Investig Surg*, 2020, 32(8):689-696.
- [17] Ramos-Rossy J, Otero-Dominguez Y, Axtmayer J, et al. An Unexpected Cause of Sepsis: Keep Pursuing the Source of Infection[J]. *P R Health Sci J*, 2019, 38(2):118-119.
- [18] Iba T, Arakawa M, Di Nisio M, et al. Newly Proposed Sepsis-Induced Coagulopathy Precedes International Society on Thrombosis and Haemostasis Overt-Disseminated Intravascular Coagulation and Predicts High Mortality[J]. *J Intensive Care Med*, 2020, 35(7):643-649.
- [19] Haase N, Ostrowski SR, Wetterslev J, et al. Thromboelastography in patients with severe sepsis: a prospective cohort study[J]. *Intensive Care Med*, 2015, 41(1):77-85.
- [20] Zheng R, Pan H, Wang JF, et al. The association of coagulation indicators with in-hospital mortality and 1-year mortality of patients with sepsis at ICU admissions: a retrospective cohort study [J]. *Int J Clin Chem*, 2020, 504:109-118.
- [21] Van der Meijden PEJ, Heemskerk JWM. Platelet biology and functions: new concepts and clinical perspectives[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(3):166-179.
- [22] Pigozzi L, Aron JP, Ball J, et al. Understanding platelet dysfunction in sepsis[J]. *Int Care Med*, 2016, 42(4):583-586.
- [23] 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.
- [24] Xue L, Sun QM, Yu H, et al. Relationship between Cellular Immunity Changes and Prognosis in Elderly Patients with Sepsis[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2019, 29(12):1144-1148.