

# 脓毒症性凝血病中西医研究进展

魏凡博<sup>1</sup> 杨益宝<sup>2</sup> (通讯作者)

1.广西中医药大学研究生院 广西 南宁 530011

2.广西中医药大学附属瑞康医院重症医学科 广西 南宁 530023

**【摘要】**：脓毒症是由感染引起的一种全身性炎症反应综合征，脓毒症性凝血病（SIC）是脓毒症导致的血管内皮细胞损伤和凝血紊乱，是影响脓症患者预后的一个关键因素。临床上中西医结合治疗具有独特优势。本文综合现有文献，阐述当前脓毒症性凝血病的中西医治疗研究进展，为临床治疗提供了参考和启示。

**【关键词】**：脓毒症；脓毒症性凝血病；中西医治疗

DOI:10.12417/2705-098X.26.07.074

## 引言

2016年发布的Sepsis-3标准将脓毒症定义为，机体因感染而引发调节机制失衡，最终造成危及生命的器官功能不全。在确诊“脓毒症”的患者中，有50%~70%存在凝血功能障碍，这会导致多器官功能衰竭，同时提高患者死亡率，若未及时干预，发展为弥散性血管内凝血（Disseminated Intravascular Coagulation, DIC），患者病死率也随之增高。随着后续研究的不断深入，未满足DIC诊断标准，但凝血纤溶指标已经出现异常的凝血病，备受医学研究者关注。中医药具有双向免疫调节的优势，不仅可以提高人体的免疫功能，在炎症反应过度时还可以抑制免疫反应，起到平衡免疫的作用。现就脓毒症性凝血病的中西医研究近况作一简要综述。

## 1 脓毒症性凝血病的西医研究进展

### 1.1 诊断标准

2019年，国际血栓与止血学会、欧洲心脏病学会，共同颁布了针对脓毒症性凝血病(SIC)的诊疗指南<sup>[1]</sup>。2024年由我国发布了《脓毒症性凝血病诊疗中国专家共识》，完善了我国SIC的诊疗规范<sup>[2]</sup>。现阶段国内SIC的诊断目前以权威专家共识为核心依据，明确推荐采用“中国SIC”诊断标准开展临床诊断工作，包括凝血酶原时间（PT）延长、血小板计数（PLT）减少和SOFA评分 $\geq 2$ 分，3项评分的总和 $\geq 4$ 分。

### 1.2 发病机制

SIC的发病机制是从适度免疫血栓发展成过度血栓炎症的过程。免疫血栓形成的发生由炎症失衡、血小板及凝血级联激活、组织因子（TF）表达、内皮损伤、中性粒细胞胞外陷阱形成（Neutrophil Extracellular Traps, NETs），以及各类免疫与凝血功能紊乱共同驱动，这些基质由凝血因子、血小板及白细胞协同形成，免疫血栓的形成限制了病原体的传播并起到局部

防御的作用<sup>[3]</sup>。

发病初期，C反应蛋白及多种炎症介质的浓度会迅速攀升，加剧免疫系统的过度应答。其中，肿瘤坏死因子（TNF）、白细胞介素-1 $\beta$ （IL-1 $\beta$ ）等关键促炎因子出现爆发式释放，是驱动“细胞因子风暴”这一危象的核心环节<sup>[4]</sup>。炎症信号可诱导单核细胞与血管内皮细胞（ECs）大量表达TF，大量释放的TF会招募并激活循环中的凝血因子VII（FVII），二者形成的TF-FVII（a）复合物将启动外源性凝血通路，进而催化凝血酶的生成<sup>[5]</sup>。血小板对炎症及促凝血信号具有高度敏感性，在脓毒症过程中有两种相关分子模式可依靠识别血小板表面的蛋白酶激活受体实现血小板激活，一种是病原体相关分子模式（PAMPs），其由入侵的病原体、内毒素和脂多糖等成分构成，另一种是损伤相关分子模式（DAMPs）则由活化或凋亡细胞所释放的核物质、组蛋白等构成；TF-FVII（a）复合物介导外源性凝血途径，生成的凝血酶也可激活血小板<sup>[6]</sup>。活化的血小板导致中性粒细胞活化，促使NETs形成，NETs可直接激活血小板，参与微血栓的形成，抑制纤溶系统<sup>[7]</sup>。

平衡的纤溶功能可通过血栓形成实现滞留病原体的清除，但脓毒症导致凝血过度且血栓溶解能力下降，SIC的特征表现为凝血因子活性增强、内皮功能障碍，以及凝血-纤溶平衡紊乱，最终引发过度血栓形成<sup>[8]</sup>。这种失调的免疫血栓形成状态被称为血栓炎症，是脓毒症和其他严重凝血障碍疾病发生的基础<sup>[9]</sup>。

### 1.3 西医治疗

2024年《脓毒症性凝血病诊疗中国专家共识》建议对SIC，主要遵循包括抗凝、抗炎、抗感染以及预防稀释性凝血的“三抗一防”治疗原则。

#### 1.3.1 抗凝治疗

抗凝时机的准确把握，是SIC患者精准施治的核心。现阶段

作者简介：魏凡博，男（1999-），汉族，辽宁沈阳人，硕士，从事呼吸与危重症医学防治研究。

通讯作者：杨益宝，男（1977-），壮族，广西南宁人，主任医师，硕士生导师，教授，硕士，从事呼吸与危重症医学防治研究。

段常用药物包括肝素类药物、直接凝血酶抑制剂等药物。(1) 肝素: 肝素作为一种天然抗凝血物质, 在临床上广泛应用。何丹<sup>[10]</sup>等通过 Meta 分析系统评价低分子肝素对脓毒症患者预后及出血风险的影响, 发现低分子肝素治疗可以降低脓毒症患者 28 天病死率, 其中脓毒症合并急性肺损伤患者疗效最为明显, 并且可降低脓毒症患者 DIC 的发生率, 但增加轻度出血发生率。(2) 丝氨酸蛋白酶抑制剂: 甲磺酸奈莫司他属于一类合成型丝氨酸蛋白酶抑制剂, 可发挥抗凝、抑制血小板聚集与抗炎等作用。奈莫司他对接受血液净化的脓毒症患者的死亡率起有效降低作用。林青伟等<sup>[11]</sup>报道 1 例泌尿系结石并感染导致 SIC 的病例, 采用甲磺酸奈莫司他抗凝联合血液净化治疗方案后, 患者血栓弹力图普通杯凝血时间 (R) 及部分活化凝血酶原时间 (APTT) 控制在基线值的 1.5~2.0 倍, 均明显延长。

### 1.3.2 抗炎治疗

目前较为集中的方案包括糖皮质激素、免疫球蛋白、维生素 C、乌司他丁以及血液净化。

(1) 糖皮质激素具有显著的抗炎作用, 能够有效抑制脓毒性休克引起的过度炎症反应。一项临床研究发现, 小剂量糖皮质激素可降低脓毒性休克 90 天病死率和不良反应<sup>[12]</sup>。

(2) 一项回顾性研究显示, 输注多价免疫球蛋白制剂 (含高 IgM、IgA 的 IgG 混合制剂) 能显著改善患者生存率, 这得益于其与中性粒细胞及补体的相互作用, 进而预防了患者凝血紊乱、器官衰竭发生<sup>[13]</sup>。

(3) 维生素 C 能够维持毛细血管的正常通透性、缓解损伤, 并发挥一定的抗菌作用。已有研究显示<sup>[14]</sup>, 脓毒症患者血浆维生素 C 多低于 11  $\mu\text{mol/L}$ , 这提示患者常合并有维生素 C 缺乏, 通过经静脉途径给予氢化可的松、维生素 C、硫酸胺, 可降低严重脓毒症患者死亡率, 同时改善其 72 小时 SOFA 评分。

(4) 乌司他丁临床上主要用于急性胰腺炎, 改善脓毒症患者的炎症反应亦有效果。一项研究发现, 乌司他丁治疗显著降低患者降钙素原 (PCT)、C-反应蛋白 (CRP) 水平, 减轻重症脓毒症患者机体的炎性损伤, 改善血流, 保护患者的心肾功能<sup>[15]</sup>。

(5) 一项随机对照研究<sup>[16]</sup>, 旨在探讨连续性肾脏替代治疗 (Continuous Renal Replacement Therapy, CRRT) 对脓毒症患者凝血功能的影响, 其结果表明, 在连续接受七天 CRRT 治疗后, 该组患者的凝血酶原时间 (PT)、血浆纤维蛋白原 (FIB) 及 D-二聚体 (D-Dimer)、APTT 水平, 其数值更趋近于正常参考范围。

### 1.3.3 抗感染治疗

积极有效的抗感染治疗对 SIC 患者的预后至关重要。在使用抗生素治疗时, 需监测 SIC 患者的凝血功能。一项回顾性研究发现, 替加环素可导致 FIB 水平显著降低、PT、APTT 延长<sup>[17]</sup>。有研究发现, 危重症患者在使用头孢哌酮钠舒巴坦钠后

普遍出现了凝血功能异常, 相关的凝血障碍可表现为 PT 显著延长, 同时会加重患者肝肾的损伤<sup>[18]</sup>。

## 2 脓毒症性凝血病的中医研究进展

### 2.1 中医病因病机

2019 年发布的《中医内科临床诊疗指南——脓毒症》认为, 脓毒症归于中医学“外感高热”、“神昏”等范畴<sup>[19]</sup>。同时该指南认为, 脓毒症的发病机制与正气不足、外邪入侵、抗邪能力不足有关, 进而导致热毒内陷, 毒热、瘀血、痰浊内阻等病理变化, 导致血瘀的形成。结合各医家观点, SIC 多属于“血瘀证”范畴, 临床上常见证型包括热毒血瘀型、气虚血瘀型、痰浊血瘀型, 中医治则常以化瘀解毒、益气扶正为主<sup>[20]</sup>。

### 2.2 中医治疗

中医药在 SIC 的防治中占有一席之地。临床观察发现, 瘀血症组与 PT 呈负相关 ( $P < 0.05$ ), 这表明瘀血症脓毒症患者处于高凝状态, 凝血功能异常与瘀血症候密切相关<sup>[21]</sup>。相关实验研究证明, 脓毒症动物模型组的全血黏度、红细胞聚集指数与血浆黏度较健康组显著升高<sup>[22]</sup>。这种血流动力学的改变, 与中医“瘀血”微观辨证指标高度对应。

(1) 血必净注射液: 血必净注射液以血府逐瘀汤为基础。对“炎症、凝血功能”可进行干预, 实现脓毒症相关死亡率的降低, 在《中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)》<sup>[23]</sup>中被推荐联合抗感染使用。一项旨在综合评价血必净注射液对凝血功能障碍疗效的 Meta 分析<sup>[24]</sup>表明, 血必净组治疗凝血功能障碍的有效性更好, 28 天死亡率及 ICU 住院天数呈下降趋势。

(2) 参附注射液: 参附注射液可以改善血流动力学、内皮功能及炎症反应。有实验发现参附注射液可改善脓毒性休克患者微循环状态, 增加血流及组织灌注, 其作用机制与激活 AKT 通路促进血管舒张有关<sup>[25]</sup>。郭倩等<sup>[26]</sup>发现, 参附注射液可抑制 IKK $\alpha$ /NF- $\kappa$ B 信号通路活化, 改善脓毒症诱发的凝血功能障碍。

(3) 生脉注射液: 生脉注射液源于经典古方“生脉散”, 可改善血液循环, 减轻血瘀症状。相关实验证明, 生脉注射液可促进脓毒症大鼠模型血液循环, 改善血液粘度, 对脓毒症状态下血管内皮细胞损伤起修复作用<sup>[27]</sup>。郭楠<sup>[21]</sup>等根据“气为血之帅, 血为气之母”的中医理论, 提出“气血理论改善凝血功能障碍”观点, 通过临床研究证实, 生脉注射液联合常规治疗方案, 可显著改善脓毒症凝血功能障碍患者的预后。

## 3 中西医结合治疗

中西医结合治疗 SIC 已成为当前研究的热点。血必净注射液联用碳青霉烯类抗生素与常规西医治疗, 可显著改善其呼吸频率、心率、体温及平均动脉压等多项生命体征, 有助于控制全身炎症, 抑制休克与器官功能衰竭的进程, 进而改善临床结局, 提高生存率<sup>[28]</sup>。在抗感染等常规西医治疗基础上加用清瘟

败毒饮可有效改善患者病情的严重程度，降低中医证候积分，APACHEII 评分及 SOFA 评分<sup>[29]</sup>。

#### 4 小结与展望

综上，当前国内现代医学明确了以“中国 SIC”诊断为标准，揭示了“免疫血栓到血栓炎症”的发病逻辑，及“三抗一

防”的治疗原则。中医结合各医家观点，将脓毒性凝血病归属于“血瘀证”范畴，以活血化瘀、益气扶正为核心治法。中西医结合医学发展迅速，临床效果可观，未来提高脓毒症及脓毒性凝血病的救治效果研究方向可能向中西医结合聚焦，真正发挥中西医结合治疗的优势。

#### 参考文献:

- [1] H W,J T,M N D,et al.Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines.[J].Journal of thrombosis and haemostasis,2013,11(4):761-767.
- [2] 宋景春,丁仁戩,吕奔,等.脓毒症性凝血病诊疗中国专家共识(2024 版)[J].解放军医学杂志,2024,49(11):1221-1236.
- [3] Zhu L,Dong H,Li L,et al.The Mechanisms of Sepsis Induced Coagulation Dysfunction and Its Treatment[J].Journal of Inflammation Research,2025,18:1479-1495.
- [4] Carcillo J A,Shakoori B.Cytokine Storm and Sepsis-Induced Multiple Organ Dysfunction Syndrome[J].Advances in experimental medicine and biology,2024,1448:441-457.
- [5] S B,A F,T K.Routine coagulation tests on ICU admission are associated with mortality in sepsis:an observational study.[J].Acta anaesthesiologica Scandinavica,2017,61(7):790-796.
- [6] Østerud B,Bjørklid E.The tissue factor pathway in disseminated intravascular coagulation.[J].Seminars in thrombosis and hemostasis, 2001,27(6):605-617.
- [7] Yu J M,Hui J Z,Wei C,et al.Effects of Neutrophil Extracellular Traps in Patients With Septic Coagulopathy and Their Interaction With Autophagy[J].Frontiers in Immunology,2021,12:757041.
- [8] Naveen N.Sepsis-Induced Coagulopathy:A Prelude to DIC[J].Anesthesia&Analgesia,2024,138(4):695.
- [9] Ryan T A J,O'Neill L A J.Innate immune signaling and immunothrombosis:New insights and therapeutic opportunities[J].European Journal of Immunology,2022,52(7):1024-1034.
- [10] 何丹,主有峰,王珊,等.低分子肝素对脓症患者预后及出血风险的 Meta 分析[J].中国感染控制杂志,2018,17(08):670-678.
- [11] 林青伟,宋景春,彭恩兰,等.应用甲磺酸奈莫司他治疗脓毒症性凝血病的探讨[J].血栓与止血学,2023,29(03):138-142.
- [12] 江培猛.小剂量糖皮质激素在脓毒性休克中的应用[J].现代诊断与治疗,2019,30(07):1011-1012.
- [13] Schmidt C,Weißmüller S,Heinz C C.Multifaceted Tissue-Protective Functions of Polyvalent Immunoglobulin Preparations in Severe Infections—Interactions with Neutrophils,Complement,and Coagulation Pathways[J].Biomedicines,2023,11(11):3022.
- [14] 袁婷,曾俊,江华.静脉高剂量维生素 C 用于脓毒症治疗:从分子机制到临床应用[J].实用医院临床杂志,2023,20(05):201-204.
- [15] 李俊美,姚成东.乌司他丁治疗重症脓毒症患者的临床效果观察[J].中国实用医药,2022,17(26):115-117.
- [16] Songlin W,Tao X,Changxue W,et al.Continuous renal replacement therapy in sepsis-associated acute kidney injury:Effects on inflammatory mediators and coagulation function.[J].Asian journal of surgery,2021,44(10):1254-1259.
- [17] 李巧,倪敏,颜玉颖,等.替加环素致凝血功能异常的临床回顾分析[J].药物流行病学杂志,2024,33(10):1099-1106.
- [18] 沈艺宏,杨卓,刘世平.成人脓毒症抗感染治疗研究进展[J].华西医学,2021,36(11):1598-1602.
- [19] 中华中医药学会.中医内科临床诊疗指南[M].北京:中国中医药出版社,2020:236.
- [20] 巩美鱼,刘保社,段淑琴,等.脓毒症凝血功能障碍患者中医证型与预后相关性研究[J].中国中医急症,2016,25(10):1934-1936.
- [21] 郭楠,刘清泉,江其敏,等.基于气血相关理论脓毒症凝血功能障碍临床研究[J].中国中医药现代远程教育,2010,8(18):145-147.
- [22] 赵锋利,赵馥,张先进,等.调胃承气汤对肠源性脓毒症大鼠血液流变学指标和凝血功能的影响[J].中国中医急症,2019, 28(04):590-593+606.
- [23] 中国医师协会急诊医师分会,中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会.中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J].临床急诊杂志,2018,19(09):567-588.
- [24] 帅佃奎,陈婷婷,吕家俊,等.传统中药血必净治疗凝血功能障碍的 Meta 分析[J].甘肃医药,2022,41(05):400-404.
- [25] 黄海兵,徐瑾.参附注射液治疗休克的临床研究[J].世界复合医学,2021,7(11):166-168+177.
- [26] 郭倩,刘丰进,康海,等.参附注射液对脓毒症大鼠血管内皮损伤的影响及机制[J].现代中西医结合杂志,2024,33(01):60-65.
- [27] 陈荣琳,曹枫,童华生,等.生脉注射液对脂多糖诱导大鼠炎症反应及血管内皮损伤的影响[J].临床急诊杂志,2016,17(08):621-624.
- [28] 代静静.血必净联合碳青霉烯类抗生素治疗脓毒症患者的临床疗效[J].医药前沿,2024,14(06):116-118.
- [29] 高慧,杨洁,胡云霞,等.清瘟败毒饮对脓毒症凝血功能障碍患者凝血指标及预后的影响[J].江苏中医药,2019,51(05):25-27.