

脓毒症性肝损伤的临床特征及危险因素分析

周叶,何龙平,齐英含,黄雨,胡冰琴,刘嘉玲,宋景春*

南昌大学附属长城医院/中国人民解放军联勤保障部队第九〇八医院重症医学科,南昌 330002

摘要: **目的** 探讨脓毒症性肝损伤患者的临床特征并分析相关危险因素。**方法** 回顾性分析联勤保障部队第九〇八医院重症医学科2018年5月至2022年12月收治的678例脓毒症患者的临床资料。根据入科2 h内是否存在急性肝损伤将患者分为普通脓毒症组($n=563$ 例)和脓毒症性肝损伤组($n=115$ 例),运用Logistic回归分析脓毒症性肝损伤的危险因素,并绘制ROC曲线评估其对预测脓毒症性肝损伤的价值。**结果** 与普通脓毒症组相比,脓毒症性肝损伤组患者的血小板计数(PLT)和白蛋白水平明显下降,而血浆丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素、血肌酐、C-反应蛋白(CRP)、乳酸、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白降解产物(FDP)、D-二聚体、凝血酶调节蛋白(TM)、凝血酶-抗凝血酶复合物(TAT)、组织型纤溶酶原激活物-抑制剂复合物(t-PAIC)浓度均显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析显示,t-PAIC、PLT、CRP是脓毒症性肝损伤的独立危险因素($P<0.05$)。ROC曲线分析结果显示,t-PAIC、PLT、CRP及三者联合对脓毒症性肝损伤的预测价值的曲线下面积(AUC)分别为0.699(95%CI:0.645~0.754, $P<0.001$)、0.665(95%CI:0.610~0.720, $P<0.001$)、0.640(95%CI:0.584~0.697, $P<0.001$)和0.797(95%CI:0.752~0.841, $P<0.001$)。**结论** PLT减少、血浆t-PAIC和CRP水平升高是脓毒症性肝损伤的独立危险因素,三者联合对脓毒症性肝损伤具有较好的诊断价值。

关键词: 脓毒症;肝损伤;血小板计数;C反应蛋白;组织型纤溶酶原激活物-抑制剂复合物

[中图分类号] R459.7

[文献标识码] A

[文章编号] 1009-6213(2024)02-0063-06

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6213.2024.02.004

Analysis of clinical characteristics and risk factors of sepsis-induced liver injury

Zhou Ye, He Longping, Qi Yinghan, Huang Yu, Hu Bingqin, Liu Jialing, Song Jingchun*

Department of Intensive Care Medicine, Great Wall Hospital Affiliated to Nanchang University/No 908th hospital of PLA Joint Logistic Support Force, Nanchang 330002, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical characteristics and related risk factors of patients with sepsis-induced liver injury. **Methods** The clinical data of 678 patients with sepsis who were admitted to the Intensive Care Unit of the 908th Hospital of the PLA Joint Logistics Support Force from May 2018 to December 2022 were retrospectively analyzed. According to the presence of acute liver injury within 2 hours of admission, the enrolled patients were divided into two groups: the general sepsis group ($n=563$) and the sepsis-induced liver injury group ($n=115$). Logistic regression analysis was used to analyze the risk factors for sepsis-induced liver injury, and the ROC curve was drawn to evaluate their predictive value for sepsis-induced liver injury. **Results** The platelet count (PLT) and albumin level in patients with sepsis-induced liver injury were significantly lower compared to those in the general sepsis group. Conversely, levels of plasma alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin, serum creatinine, C-reactive protein (CRP), lactate, prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT), fibrin degradation products (FDP), D-dimer,

基金项目:国家科技部重点攻关计划(2022YFC2304600);江西省卫健委科技计划(SKJP_220210977)

*通讯作者:宋景春,Email:songjingchun@126.com

thrombomodulin (TM), thrombin-antithrombin complex (TAT), and tissue plasminogen activator-inhibitor complex (t-PAIC) were significantly higher, with these differences being statistically significant ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that t-PAIC, PLT, and CRP were independent risk factors for sepsis-induced liver injury ($P < 0.05$). The receiver operating characteristic (ROC) curve analysis revealed that the area under the curve (AUC) for predicting sepsis-induced liver injury was 0.699 [95% confidence interval (CI): 0.645~0.754, $P < 0.001$] for t-PAIC, 0.665 (95%CI: 0.610~0.720, $P < 0.001$) for PLT, 0.640 (95%CI: 0.584~0.697, $P < 0.001$) for CRP, and 0.797 (95%CI: 0.752~0.841, $P < 0.001$) for the combination of all three, respectively. **Conclusion** Decreased PLT, elevated plasma levels of t-PAIC and CRP are independent risk factors for sepsis-induced liver injury. Additionally, the combined use of these three factors demonstrates considerable diagnostic value for identifying sepsis-induced liver injury.

Key words: Sepsis; Liver injury; Platelet count; C-reactive protein; Tissue plasminogen activator-inhibitor complex

脓毒症是指患者对感染反应失调引起的危及生命的器官功能障碍^[1]。有数据表明,全球每年大约有 1 800 万脓毒症患者,死亡率约为 28%~40%,而多器官功能障碍的发生与高死亡风险相关^[2]。急性肝损伤是脓毒症引起的常见脏器损害,一旦发生,死亡率可高达 54%~68%^[3-4]。

脓毒症性肝损伤时,患者常以肝脏酶学指标升高、黄疸、凝血功能紊乱乃至意识障碍为主要表现,其具体机制与脓毒症引起的免疫功能紊乱、炎症反应失调和凝血功能障碍有关^[5]。此外,脓毒症引起的线粒体功能障碍也会导致组织缺氧,加重肝功能障碍^[6-7]。因此,早期发现并及时干预脓毒症性肝损伤对于提高脓毒症患者生存率及改善预后具有重大意义。遗憾的是,目前并没有预测脓毒症性肝损伤的有效指标。因此,本研究通过回顾性分析我院重症医学科收治的 678 例脓毒症患者的临床资料,旨在探讨早期发现脓毒症性肝损伤的新方法,从而为临床早期识别脓毒症性肝损伤提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究纳入联勤保障部队第九〇八医院重症医学科 2018 年 5 月至 2022 年 12 月收治的 678 例脓毒症患者,并进行回顾性分析。纳入标准:①符合脓毒症 3.0 诊断标准^[1];②临床资料完整。排除标准为符合以下任意一项:①年龄 < 18 岁;②转入 ICU 24 h 内死亡或转出;③急慢性胆囊炎、胆囊结石、酒

精性肝炎、药物性肝炎、自身免疫性肝病及慢性肝脏疾病;④恶性肿瘤患者。本研究经中国人民解放军联勤保障部队第 908 医院伦理委员会批准(伦理号:908yyLL028)。

1.2 分组

根据入科 2 h 内是否存在急性肝损伤,将入组的患者分为普通脓毒症组和脓毒症性肝损伤组。急性肝损伤诊断标准为:无慢性肝病基础上出现急性肝功能障碍,具体表现为 TBil $\geq 34.2 \mu\text{mol/L}$, ALT 大于同龄者两倍正常值上限或出现肝性脑病^[8]。

1.3 资料收集

收集两组患者的一般资料及入科后 2 h 内的实验室指标。①一般资料:年龄、性别、急性生理与慢性健康状况评分 (acute physiology and chronic health evaluation, APACHE) II;②实验室指标:白细胞计数、红细胞计数、血红蛋白、血小板计数 (platelet count, PLT)、丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate transaminase, AST)、总胆红素、白蛋白、肌酐、C-反应蛋白 (C-reaction protein, CRP)、乳酸、血浆凝血酶原时间 (prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT)、纤维蛋白原、凝血酶时间 (thrombin time, TT)、纤维蛋白降解产物 (fibrin degradation products, FDP)、D-二聚体、凝血酶调节蛋白 (thrombomodulin, TM)、凝血酶-抗凝血酶复合物 (thrombin-antithrombin complex, TAT)、组织型纤溶酶原激活物-抑制剂复合物 (tissue plasminogen activator-inhibitor complex, t-PAIC)、纤溶

酶- α_2 -纤溶酶抑制剂复合物(plasmin- α_2 -plasmin inhibitor complex, PIC)。

1.4 统计学处理

采用SPSS 26.0统计软件进行统计学分析,对计量资料进行正态性检验,其中符合正态分布的数据以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布的数据以M(P25, P75)表示,组间比较采用Mann-Whitney U 非参数检验。计数资料以例数(百分率)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用Logistic回归分析脓毒症性肝损伤的危险因素,并绘制受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC曲线)评估危险因素的预测价值, $P<0.05$ 即差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料及实验室指标比较

本研究共纳入678例脓毒症患者,其中115例合并急性肝损伤,两组患者在年龄、性别、白细胞计数、红细胞计数、血红蛋白、纤维蛋白原、PIC、APACHE II评分方面差异均无统计学意义($P>0.05$);而与普通脓毒症组相比,脓毒症性肝损伤组血小板数量、白蛋白水平明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$),但脓毒症性肝损伤组血浆ALT、AST、总胆红素、血肌酐、C-反应蛋白、乳酸、PT、APTT、TT、FDP、D-二聚体、TM、TAT和t-PAIC浓度均升高,差异有统计学意义($P<0.05$,表1)。

表1 两组患者一般资料及实验室指标比较

| 指标 | 普通脓毒症组($n=563$) | 脓毒症性肝损伤组($n=115$) | $\chi^2/t/Z$ | P |
|-----------------------------|------------------------|-----------------------|--------------|--------|
| 年龄(岁) | 65(49, 81) | 64(52, 79) | -0.323 | 0.747 |
| 男性[例(%)] | 385(68.38) | 77(66.96) | 0.090 | 0.765 |
| 白细胞计数($\times 10^9/L$) | 11.00(7.80, 15.20) | 11.30(7.40, 15.50) | -0.204 | 0.839 |
| 红细胞计数($\times 10^{12}/L$) | 3.40(2.80, 4.08) | 3.40(2.72, 4.14) | -0.130 | 0.897 |
| 血红蛋白(g/L) | 103.77 \pm 28.70 | 104.77 \pm 28.71 | -0.340 | 0.734 |
| 血小板计数($\times 10^9/L$) | 171.00(116.00, 238.00) | 123.00(57.00, 168.00) | -5.491 | <0.001 |
| ALT(U/L) | 25.70(13.80, 58.80) | 61.90(26.70, 194.60) | -7.294 | <0.001 |
| AST(U/L) | 37.10(20.60, 69.00) | 90.80(39.40, 162.10) | -6.725 | <0.001 |
| 总胆红素($\mu\text{mol/L}$) | 11.10(7.10, 17.30) | 58.20(39.80, 188.40) | -16.914 | <0.001 |
| 白蛋白(g/L) | 32.16 \pm 6.95 | 29.83 \pm 5.47 | 3.962 | <0.001 |
| 肌酐($\mu\text{mol/L}$) | 81.00(58.90, 132.90) | 118.60(74.50, 210.50) | -3.975 | <0.001 |
| C-反应蛋白(mg/L) | 36.50(8.10, 89.40) | 90.20(21.00, 175.80) | -4.753 | <0.001 |
| 乳酸(mmol/L) | 1.70(1.00, 3.40) | 3.00(1.60, 4.90) | -4.604 | <0.001 |
| PT(s) | 14.10(12.90, 15.90) | 15.40(13.60, 20.30) | -4.862 | <0.001 |
| APTT(s) | 31.00(26.70, 36.40) | 33.50(27.90, 44.60) | -3.212 | 0.001 |
| 纤维蛋白原(g/L) | 2.75(1.93, 3.64) | 2.39(1.64, 3.45) | -1.948 | 0.051 |
| TT(s) | 16.00(14.60, 17.70) | 16.90(14.70, 19.50) | -2.262 | 0.024 |
| FDP($\mu\text{g/mL}$) | 6.99(2.83, 17.96) | 11.82(4.85, 25.39) | -3.271 | 0.001 |
| D-二聚体($\mu\text{g/mL}$) | 2.33(0.93, 5.54) | 4.08(1.78, 7.87) | -3.407 | 0.001 |
| TM(TU/mL) | 10.50(7.50, 15.20) | 13.70(9.10, 24.00) | -4.473 | <0.001 |
| TAT(ng/mL) | 9.10(4.20, 25.22) | 13.20(6.40, 35.80) | -2.752 | 0.006 |
| t-PAIC(ng/mL) | 10.80(6.60, 17.53) | 17.98(10.80, 37.50) | -6.768 | <0.001 |
| PIC($\mu\text{g/mL}$) | 1.24(0.70, 2.45) | 1.14(0.67, 2.29) | -0.087 | 0.931 |
| APACHE II评分(分) | 22.00(16.00, 27.00) | 22.00(17.00, 27.00) | -1.289 | 0.197 |

注:APACHE II为急性生理与慢性健康状况评分II;APTT为活化部分凝血活酶时间;FDP为纤维蛋白降解产物;PT为血浆凝血酶原时间;PIC为纤溶酶- α_2 -纤溶酶抑制剂复合物;TT为凝血酶时间;TM为凝血酶调节蛋白;TAT为凝血酶-抗凝血酶复合物;t-PAIC为组织型纤溶酶原激活物-抑制剂复合物。

脓毒症性肝损伤的危险因素 Logistic 回归分析: 以入科 2 h 内是否存在急性肝损伤为因变量, 选取单因素分析中 $P < 0.05$ 的指标作为自变量进行单因素 Logistic 回归分析, 结果显示, TM、t-PAIC、PT、APTT、血小板计数、白蛋白、C-反应蛋白、乳酸是脓毒症性肝损伤的危险因素 ($P < 0.05$)。采用后退法筛选肝损伤发生的独立危险因素, 结果显示, t-PAIC、PLT、CRP 是脓毒症性肝损伤的独立危险因素 ($P < 0.05$, 表 2)。

2.2 CRP、PLT、t-PAIC 对脓毒症性肝损伤的预测价值

ROC 曲线下面积 (area under curve, AUC) 由高到低依次为 CRP+PLT+t-PAIC、t-PAIC、PLT、CRP, AUC 分别为 0.797 (95%CI: 0.752~0.841, $P < 0.001$)、0.699 (95%CI: 0.645~0.754, $P < 0.001$)、0.665 (95%CI: 0.610~0.720, $P < 0.001$)、0.640 (95%CI: 0.584~0.697, $P < 0.001$), 当 CRP 联合 PLT 及 t-PAIC 时, 敏感度和特异度分别为 73.9% 和 76.6%, 均高于单独应用 CRP、PLT 或 t-PAIC。CRP+PLT+t-PAIC 对脓毒症性肝损伤的预测价值最高; 其次为 t-PAIC 的预测价值; PLT 的预测价值比 t-PAIC 低; 而 CRP 的预测价值最低 (图 1, 表 3)。

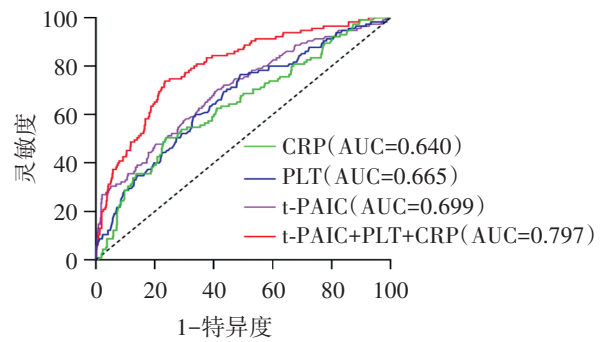


图 1 CRP、PLT、t-PAIC 对脓毒症性肝损伤预测价值的 ROC 曲线

3 讨论

本研究首次报道 t-PAIC 对脓毒症性肝损伤的价值, 并提出 PLT 减少、血浆 t-PAIC 和 CRP 水平升高联合构建的模型对脓毒症性肝损伤有较好的诊断价值。Ewa Wo'znica-Niesobska 等^[9]发现纤溶酶原激活物抑制剂-1 (plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1) 可能是脓毒症相关肝功能障碍 (sepsis-associated liver dysfunction, SALD) 的预后标志物, 但其特异性较低, 且目前国内临床上并未开展该检测项目。

肝脏不仅是凝血因子的主要合成部位, 同时参与宿主的免疫反应和组织修复, 诱发炎症反应、凝血功能紊乱及免疫功能障碍等。有研究表明, 炎症反应可消耗凝血因子, 造成凝血功能紊乱, 而凝血功能

表 2 脓症患者合并急性肝损伤发生的危险因素 Logistic 回归分析

| 指标 | 单因素 Logistic 分析 | | | 多因素 Logistic 分析 | | |
|--------|-----------------|-------------|--------|-----------------|-------------|--------|
| | OR | 95% CI | P | OR | 95% CI | P |
| TM | 1.048 | 1.029~1.067 | <0.001 | / | / | / |
| t-PAIC | 1.062 | 1.044~1.079 | <0.001 | 1.055 | 1.037~1.074 | <0.001 |
| TAT | 1.004 | 0.998~1.010 | 0.222 | / | / | / |
| PT | 1.023 | 1.009~1.037 | 0.001 | / | / | / |
| APTT | 1.016 | 1.007~1.024 | <0.001 | / | / | / |
| TT | 1.029 | 1.000~1.059 | 0.05 | / | / | / |
| FDP | 1.000 | 0.996~1.004 | 0.889 | / | / | / |
| D-二聚体 | 1.013 | 0.995~1.031 | 0.162 | / | / | / |
| 血小板计数 | 0.994 | 0.991~0.996 | <0.001 | 0.995 | 0.992~0.997 | <0.001 |
| 白蛋白 | 0.949 | 0.921~0.979 | 0.001 | / | / | / |
| 血肌酐 | 1.001 | 1.000~1.002 | 0.15 | / | / | / |
| C-反应蛋白 | 1.006 | 1.003~1.008 | <0.001 | 1.006 | 1.003~1.009 | <0.001 |
| 乳酸 | 1.082 | 1.034~1.132 | 0.001 | / | / | / |

注: TM 为凝血酶调节蛋白; t-PAIC 为组织型纤溶酶原激活物-抑制剂复合物; TAT 为凝血酶-抗凝血酶复合物; PT 为血浆凝血酶原时间; APTT 为活化部分凝血活酶时间; TT 为凝血酶时间; FDP 为纤维蛋白降解产物。

表3 CRP、PLT、t-PAIC对脓毒症性肝损伤的预测价值

| 变量 | AUC | 95% CI | P值 | 敏感度(%) | 特异度(%) |
|----------------|-------|-------------|--------|--------|--------|
| CRP | 0.640 | 0.584-0.697 | <0.001 | 50.4 | 76.2 |
| PLT | 0.665 | 0.610-0.720 | <0.001 | 51.0 | 76.5 |
| t-PAIC | 0.699 | 0.645-0.754 | <0.001 | 69.6 | 59.6 |
| CRP+PLT+t-PAIC | 0.797 | 0.752-0.841 | <0.001 | 73.9 | 76.6 |

紊乱也会促进炎症反应的发展^[10]。因此,存在脓毒症性肝损伤时,凝血物质减少和炎症反应诱发的内皮细胞受损消耗血小板、启动凝血系统、促进微血栓形成,会进一步加重凝血功能紊乱^[11]。Pavel Strnad等^[5]研究显示脓毒症时,肝脏作为对抗病原微生物的第二道防线,会引发急性时相反应(acute-phase response, APR),产生释放急性时相反应蛋白(acute phase reaction protein, APRP),促进病原微生物的清除。CRP是APRP之一,在感染、炎症、组织损伤等刺激下,2 h内即可升高,48 h内达到峰值,远远早于白细胞计数的改变^[12],但CRP的特异性较低,临床上应联合多种指标进行综合判断^[13]。本研究结果表明,与普通脓毒症组相比,脓毒症性肝损伤组CRP及乳酸水平明显升高,白细胞计数差异无统计学意义,说明脓毒症性肝损伤组患者病情及感染严重程度加重。

血小板可以通过黏附、聚集及释放等活化反应启动一期止血,不仅在止血和血栓形成中发挥重要作用,在免疫和调节炎症反应中也发挥着重要作用^[14]。在感染或炎症刺激下,血小板可以通过与白细胞形成聚集体及与树突状细胞相互作用促进免疫反应,形成免疫血栓,从而抑制病原微生物的扩散,但是免疫血栓过度形成会促进器官功能障碍^[15-16]。PLT的生成主要由血小板生成素(thrombopoietin, TPO)调节,而TPO主要由肝脏产生,肝损伤时,TPO分泌减少,导致PLT生成减少。本研究结果显示,与普通脓毒症组相比,脓毒症性肝损伤组PT、APTT、TT均延长,FDP、D-二聚体、TM、TAT、t-PAIC水平均显著升高,而血小板计数明显下降,表明脓毒症性肝损伤患者已出现严重凝血系统失衡。

t-PAIC是组织型纤溶酶原激活物(t-PA)和纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)结合形成的复合物。t-PA主要由血管内皮细胞产生,将血液中的纤溶酶原转化为纤溶酶促进纤维蛋白溶解,而PAI-1可以抑制t-PA,发挥抑制纤溶作用,故t-PAIC可作

为纤溶系统平衡的评价指标^[17]。脓毒症性肝损伤时,内毒素引起血管内皮损伤,不断刺激内皮细胞合成释放t-PA、PAI-1及组织因子入血,而肝脏灭活t-PA和u-PA的功能减低,t-PAIC水平就会明显升高,这也提示凝血和纤溶功能紊乱的加重^[18-19]。

本研究有以下不足之处:一是由于临床资料所限,缺乏临床指标的连续监测数据;二是本研究属于单中心回顾性研究,结论未经多中心研究证实,这也是下一步的研究计划。

综上所述,CRP、PLT、t-PAIC是发生脓毒症性肝损伤的独立危险因素,三者联合用于诊断脓毒症性肝损伤的发生具有一定的临床价值。

作者贡献声明 周叶负责论文撰写;何龙平负责统计分析;齐英含负责文献检索;黄雨负责病例资料收集;胡冰琴负责病例资料收集;刘嘉玲负责病例资料收集;宋景春负责论文修改

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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):801-810.
- [2] Yan J, Li S, Li S. The role of the liver in sepsis[J]. Int Rev Immunol, 2014, 33(6):498-510.
- [3] Sun J, Zhang J, Wang X, et al. Gut-liver crosstalk in sepsis-induced liver injury[J]. Crit Care, 2020, 24(1):614.
- [4] 翁志雄, 余志金, 龙国清, 等. 脓症患者并发急性肝功能障碍的危险因素分析[J]. 中国医药导报, 2015, 12(2):12-15.
- [5] Strnad P, Tacke F, Koch A, et al. Liver—guardian, modifier and target of sepsis[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 14(1):55-66.
- [6] Cecconi M, Evans L, Levy M, et al. Sepsis and septic shock[J]. Lancet, 2018, 392(10141):75-87.
- [7] Nesselner N, Launey Y, Aninat C, et al. Clinical review: the liver in sepsis[J]. Crit Care, 2012, 16(5):235.

- [8] Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, et al. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome[J]. *Crit Care Med*, 1995, 23(10):1638-1652.
- [9] Woźnica-Niesobska E, Leśnik P, Janc J, et al. The role of plasminogen activator inhibitor 1 in predicting sepsis-associated liver dysfunction: an observational study[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2023, 20(6):4846.
- [10] Huang M, Cai S, Su J. The pathogenesis of sepsis and potential therapeutic targets[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(21):5376.
- [11] Lelubre C, Vincent JL. Mechanisms and treatment of organ failure in sepsis[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14(7):417-427.
- [12] Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:754.
- [13] Meisner M, Adina H, Schmidt J. Correlation of procalcitonin and C-reactive protein to inflammation, complications, and outcome during the intensive care unit course of multiple-trauma patients[J]. *Crit Care*, 2006, 10(1):R1.
- [14] Assinger A, Schrottmaier WC, Salzmann M, et al. Platelets in sepsis: an update on experimental models and clinical data[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:1687.
- [15] Koupenova M, Clancy L, Corkrey HA, et al. Circulating platelets as mediators of immunity, inflammation, and thrombosis[J]. *Circ Res*, 2018, 122(2):337-351.
- [16] Gaertner F, Massberg S. Blood coagulation in immunothrombosis—At the frontline of intravascular immunity[J]. *Semin Immunol*, 2016, 28(6):561-569.
- [17] 李永健, 张琪, 王洪春. TAT与TM和t-PAIC及PIC在血栓栓塞中的应用新进展[J]. *中华预防医学杂志*, 2023, 57(10):1693-1703.
- [18] Joffre J, Hellman J, Ince C, et al. Endothelial responses in sepsis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 202(3):361-370.
- [19] Dolmatova EV, Wang K, Mandavilli R, et al. The effects of sepsis on endothelium and clinical implications[J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(1):60-73.

(收稿日期:2024-02-16)

(本文编辑:钱婷婷;本文审校:叶絮)