

感染与血栓形成的病理生理机制的研究进展*

侯佳 洪欣 洪星禹**

吉林大学中日联谊医院血管外科, 长春 130033

[摘要] 感染与血栓形成之间存在复杂的病理生理联系, 涉及炎症反应、凝血系统紊乱及血小板活化等多通路相互作用。本文系统性综述感染导致血栓的机制及特点, 总结靶向感染所致血栓的预防和治疗策略, 指出感染与血栓形成在机制解析、生物标志物开发及个体化抗凝治疗与临床管理策略中的局限。旨在为感染相关血栓的精准防控提供理论依据。

[关键词] 血栓; 感染; 抗凝; 治疗

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2025.06.018

Progress on the pathophysiological mechanisms underlying infection and thrombosis

Hou Jia, Hong Xin, Hong Xingyu**

Department of Vascular Surgery, China-Japan Union Hospital of Jilin University, Changchun 130033

** Corresponding author: Hong Xingyu, email: xyhong@jlu.edu.cn

[Abstract] A complicated pathophysiological interaction exists between infection and thrombosis, involving several interrelated pathways such as inflammatory responses, coagulation problems, and platelet activation and aggregation. This systematic review consolidates existing knowledge on the causes and pathophysiological features of infection-induced thrombosis, while thoroughly assessing targeted preventive and therapeutic approaches for infection-related thromboembolic consequences. The analysis specifically identifies significant knowledge deficiencies in four research areas: mechanistic elucidation of pathogen-induced clot formation, creation of validated diagnostic biomarkers, enhancement of personalized anticoagulation therapy, and formulation of evidence-based clinical management protocols for infected populations. This review seeks to establish a theoretical framework for the meticulous management of infection-associated thrombosis and to inform the creation of pathogen-specific, risk-stratified therapeutic techniques.

[Key words] Thrombosis; Infection; Anticoagulation; Treatment

近年来, 感染相关血栓形成已成为临床医学领域日益受关注的重要课题。约 30%~70% 的重症感染者会出现血栓, 这一数据凸显了该问题的临床重要性和紧迫性^[1]。感染过程可通过多重机制促进血栓形成, 包括炎症介质释放、内皮功能障碍、凝血系统激活以及血小板功能改变等^[2]。这种关联不仅体现在急性感染期, 甚至在感染后恢复期仍可能持续存在, 形成长期血栓风险。不同病原体感染可能通过不同途径影响凝血功能。病毒感染可直接损害血管内皮细胞, 触发凝血级联反应。细菌感染则可能通过脓毒症介导的全身炎症反应影响凝血平衡^[3]。而真菌感染也与血栓形成风险增加密切相关^[4]。具体机制及临床意义需进一步阐明。在临床实践中, 感染相关血栓形成也带来了诸多挑战。首先, 其诊断往往被掩盖在感染的临床表现之下, 容易被忽视; 其次, 预防和治疗策略的选择需要权衡出血与血栓形成的风险; 第三, 不同患者群体(如重症患者、免疫功能低下者)的个体化治疗方案制定也面临诸多困难。

本综述旨在系统梳理感染与血栓形成的最新研究进展, 重点关注其分子机制、临床特征、预防及治疗方案, 并探讨当前研究中存在的问题和未来发展方向。通过多维度分析, 为临床实践提供循证依据, 为后续研究指明方向。

1 感染诱导血栓形成的病理生理机制

1.1 炎症反应与凝血级联激活

炎症因子在感染诱导的血栓形成过程中扮演着核心角色。多项研究表明促炎因子白细胞介素-1 β (Interleukin 1 beta, IL-1 β)、白细胞介素-6 (Interleukin 6, IL-6) 和肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor alpha, TNF- α) 水平与血栓风险显著相关^[5]。Meta 分析显示, 重症感染患者中 IL-6 水平每提升一个标准差值, 血栓风险增加 19%^[6]。然而, 这些研究存在明显局限性, 包括样本量普遍较小、缺乏标准化的检测时间点以及未充分考虑其他混杂因素。大样本、多中心以及规范化的临床试验有助于明确促炎因子在血栓形成过程中的作用。抗炎因子对血栓形成可能具有保护作用。

收稿日期: 2025-03-21 修回日期: 2025-04-09 录用日期: 2025-04-14

* 吉林省卫生科研人才专项项目 (2024SCZ49)

** 通信作者: 洪星禹, 电子邮箱 xyhong@jlu.edu.cn

白细胞介素-10 (Interleukin 10, IL-10) 等抗炎因子可通过抑制核因子 κ B (Nuclear factor kappa B, NF- κ B) 信号通路, 调节炎症网络的平衡, 从而降低血栓风险^[7]。

感染状态下组织因子 (Tissue factor, TF) 表达上调促进血栓形成。TF 表达上调与微血管血栓形成呈现组织特异性, 其中肺组织对感染刺激最为敏感^[8]。在败血症休克的患者中, 前炎症介质可显著促进 TF 表达, 循环 TF 微粒在血管炎患者中促进高凝状态和血栓的形成^[9]。

此外, 血管内皮细胞功能障碍也是感染状态下导致血栓形成的原因。研究表明, 牙卟啉单胞菌感染脐静脉内皮细胞后, 内皮屏障功能受损, 跨内皮电阻显著降低^[10]。内皮损伤标志物 (vWF、PAI-1) 水平与血栓风险呈显著正相关^[11]。内皮细胞在感染应激下的转录组重编程发现, 内皮-白细胞黏附分子和促凝物质表达显著上调^[12]。

1.2 感染相关的凝血系统改变

感染状态下凝血因子的动态改变是血栓形成的重要基础。新型冠状病毒 2019 的重症感染患者凝血因子 VII、VIII 和 IX 活性显著升高, 其中因子 VIII 活性增加最为显著。最新研究揭示, 不同病原体感染可能导致特异性的凝血因子谱改变^[13]。

感染过程中抗凝血系统功能受损进一步加剧了凝血失衡。来自波兰的研究表明, 抗凝血酶 III、蛋白 C 和蛋白 S 活性在感染早期即呈进行性下降, 且下降幅度与血栓并发症风险显著相关^[14]。我国学者早在 2009 年即发现炎症因子可直接抑制抗凝蛋白的合成和分泌, 同时促进其降解^[15]。特别是在脓毒症患者中, 抗凝血酶 III 活性下降不仅可用于预测临床结局, 如弥散性血管内凝血 (Disseminated intravascular coagulation, DIC) 发生, 还与抗凝功能缺陷导致的凝血紊乱直接相关。

纤溶系统失衡是感染相关血栓形成的另一重要机制。有研究发现, 急性感染可导致纤溶抑制物水平显著升高, 而组织型纤溶酶原激活物活性降低, 导致纤溶功能受抑制; 且这种失衡在疾病进展过程中呈动态变化, 早期表现为纤溶亢进, 随后迅速转为抑制状态^[16]。最新的基因多态性研究显示, 纤溶酶原激活物抑制因子-1 (Plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1) 的基础多态性可评估重症医学科患者静脉血栓事件风险。

1.3 血小板活化与聚集

病原体与血小板之间存在着复杂的相互作用网络。血小板可以通过多种受体直接与病原体结合, 如金黄色葡萄球菌通过血小板膜糖蛋白 II b、II a 与血小板结合, 同时血小板 Fc γ 受体 II A (Fc gamma receptor II A, Fc γ R II A) 在识别细菌、病毒和真菌感染中发挥了重要作用^[17]。不同病原体可能通过特异性分子模式激活血小板。革兰阴性菌, 如铜绿假单胞菌利用脂多糖 (Lipopolysaccha-

ride, LPS) 结合血小板 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 促进血小板的聚集; 革兰阳性菌, 如金黄色葡萄球菌通过肽聚糖和脂磷壁酸与 TLR2 结合激活血小板; 而病毒, 如流感病毒通过 TLR7/8 活化血小板; 真菌则利用 β -葡聚糖结合树突状细胞相关 C 型凝集素受体 1 增强血小板的黏附能力, 这一发现为靶向治疗提供了新思路。

血小板活化标志物的动态变化反映了感染过程中血小板功能状态的改变。P-选择素、分化簇 40 配体 (Cluster of differentiation ligand, CD40L) 等血小板活化标志物在感染早期即显著升高, 且与血栓风险呈显著正相关性^[18]。活化的血小板表面整合素 α II b β 3 表达增加, 提示血小板聚集功能增强^[19]。

血小板活化过程中释放的血小板源性微粒 (Platelet-derived microparticles, PMPs) 在促进血栓形成中具有独特作用。感染患者血浆中 PMPs 水平显著升高, 其携带的 TF 和磷脂酰丝氨酸可显著促进凝血级联反应, 其水平升高与血栓事件风险增加呈正相关^[20-21]。

2 不同类型感染相关血栓形成的机制及特点

2.1 病毒感染相关血栓形成的机制及特点

一项纳入 2 456 例研究对象的回顾性研究发现, 新型冠状病毒肺炎 (Corona virus disease 2019, COVID-19) 患者的血栓发生率显著高于其他病毒感染, 且以微血管血栓为主要特征^[22]。电镜观察证实, 新型冠状病毒 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 可直接感染内皮细胞, 导致内皮损伤和功能障碍, 进而触发凝血级联反应^[23]。流感病毒感染可通过诱导中性粒细胞胞外陷阱 (Neutrophil extracellular traps, NETs) 形成促进血栓形成, 其中 H1N1 亚型的流感病毒致血栓能力最强^[24]。这些发现强调了抗病毒治疗与抗凝治疗联合应用的重要性。

2.2 细菌感染相关血栓形成的机制及特点

细菌感染诱导的血栓形成机制更为复杂。革兰阴性菌感染通过 LPS 激活炎症-凝血反应, 导致 DIC 的发生率显著高于其他类型感染^[25]。革兰阳性菌可通过释放细菌毒素直接损害血管内皮, 同时激活血小板, 形成特征性的“细菌-血小板-纤维蛋白”复合体^[26]。脓毒症患者中血栓的发生与细菌耐药性呈显著正相关, 提示抗生素的及时合理使用对预防血栓形成至关重要^[27]。

2.3 真菌感染相关血栓形成的机制及特点

真菌感染相关血栓形成虽然发生率相对较低, 但具有特殊的病理学特征。真菌菌丝可直接侵犯血管壁, 导致局部炎症反应和血管内膜增生, 这一特点与其他类型感染明显不同。目前认为, 深静脉置管等侵入性治疗成为近平滑念珠菌感染相关深静脉血栓的最常见病因^[28]。值得注意的是, 某些抗真菌药物可能通过影响内皮功能增加血栓

风险, 这一发现对临床用药选择具有重要指导意义^[29]。

3 预防与治疗策略

感染与血栓形成的病理生理联系呈双向性。在感染促发血栓方面, 病原体及炎症因子通过多途径激活凝血系统, 反之, 血栓形成可通过生物膜屏障效应扩大感染范围, 如导管或移植物表面纤维蛋白沉积, 为病原体(如凝固酶阴性葡萄球菌)提供“保护性生物膜”, 降低抗生素渗透^[30]。凝血过程中释放的纤维蛋白原降解产物(如 D-二聚体)可直接抑制中性粒细胞趋化功能。血栓相关组织缺血(如下肢深静脉血栓继发溃疡)形成缺氧微环境, 削弱局部免疫清除能力, 促进条件致病菌(如铜绿假单胞菌)定植^[31]。上述机制提示感染与血栓可形成互为因果的恶性循环, 需临床干预时兼顾双向调控。

3.1 感染的预防策略

针对血管手术高感染风险, 需采取多维度防控, 包括①移植物/支架感染预防: 优先选用抗生素涂层移植物(如利福平浸泡的银涂层移植物), 通过局部缓释抗菌药物抑制生物膜形成, 降低金黄色葡萄球菌等病原体定植风险。②开放性伤口管理: 术后 48 h 内应用负压封闭引流技术减少切口渗出液积聚, 促进微循环重建, 降低深部感染发生率。③规范侵袭性操作: 中心静脉导管等高感染风险操作中, 推荐使用氯己定-磺胺嘧啶银涂层的抗菌导管, 并严格遵循导管维护指南, 非必要导管须在 72 h 内拔除, 减少导管相关性血流感染的发生。

3.2 感染的抗凝治疗

在感染与血栓并存的情况下, 治疗需兼顾抗感染效能与抗凝安全性, 重点调控药物相互作用及干预时机。①抗生素与抗凝药的相互作用管理: 万古霉素及利奈唑胺可通过抑制华法林的肝代谢酶(CYP2C9), 增强其抗凝效应, 需将国际标准化比值监测频率提高至 1 次/d, 并减少华法林剂量 25%~30%。利伐沙班与唑类抗真菌药(如氟康唑)联用时, 因细胞色素 P450 3A4/P-糖蛋白(Cytochrome P450 3A4/P-glycoprotein, CYP3A4/P-gp)通路抑制导致血药浓度升高, 建议肾功能正常者将剂量下调至 10 mg, 1 次/d, 避免出血风险。②感染性血栓的精准抗凝: 存在化脓性血栓性静脉炎(如 Lemierre 综合征)的患者使用直接口服抗凝药(Direct oral anticoagulants, DOACs)可能促使脓栓播散, 推荐短期静脉肝素抗凝联合广谱抗生素(如 β -内酰胺类联合甲硝唑覆盖厌氧菌), 待感染控制后序贯 DOACs。

3.3 血栓的预防策略

基于患者个体化风险评估优化血栓防控, 需进行评估静脉血栓栓塞风险的 Caprini 评分动态分层: ≥ 5 分的高危患者(如肿瘤或重大骨科手术),

推荐联合低分子肝素与间歇充气加压装置, 协同抑制凝血激活与静脉淤滞; 抗凝禁忌患者仅在急性深静脉血栓合并活动性出血时短期植入下腔静脉滤器, 避免远期血栓风险增高。对于合并感染患者, 脓毒症相关 DIC 患者需动态监测抗凝血酶 III 活性, 当其水平 $< 60\%$ 时需补充抗凝血酶 III 浓缩物, 随后谨慎启动普通肝素抗凝; COVID-19 等重症肺炎患者因内皮炎性损伤及高凝状态, 建议采用中高剂量低分子肝素, 以预防肺微血栓及急性呼吸窘迫综合征进展^[32]。

4 感染与血栓研究中存在的问题及未来发展方向

4.1 机制解析的局限性

尽管已知感染可通过多种途径激活凝血级联反应(如病原体相关分子模式介导的内皮损伤), 但具体分子机制仍存在显著盲区。如 SARS-CoV-2 刺突蛋白与血小板 LR4 的结合如何直接触发血小板源性微粒的分子构象变化尚待解析^[33]; 病毒编码的非结构蛋白(如 NSP1)对 TF 表达的调控机制仍缺乏系统性研究; 感染相关血栓的风险动态受病程阶段(急性期/慢性期)、感染灶定位(局部/全身)及宿主免疫状态共同影响, 但目前研究多局限于静态模型。

4.2 诊断与评估工具的不足

临床广泛应用的凝血指标如 D-二聚体、凝血酶原时间及活化部分凝血活酶时间在感染性凝血病(如脓毒症相关 DIC)与非感染性血栓(如深静脉血栓)中表现出显著交叉性, 其阳性预测值不足 50%, 难以支撑精准诊疗决策。现有影像学手段(如超声、CT 静脉造影)可识别血栓形态, 但无法区分感染性与无菌性血栓。靶向病原体-纤维蛋白复合物的分子探针(如放射性标记的抗菌肽或抗磷脂抗体)仍处于实验阶段, 其临床转化面临灵敏度与成本的双重挑战^[34]。

4.3 治疗策略的矛盾性与风险失衡

DOACs 虽简化了抗凝管理, 但在感染性血栓中的应用存在争议。例如, 利伐沙班的抗凝作用可能通过抑制 NETs 的降解, 间接促进脓毒性栓子播散(Lemierre 综合征中肺栓塞风险升高 27%), 这一机制亟待前瞻性研究验证^[35]。临床常用抗生素(如氟康唑、利福平)与抗凝药的代谢交互作用主要基于体外研究或病例报告, 缺乏大规模药代动力学/药效学模型支持。

4.4 临床管理标准化的挑战

目前, 免疫抑制人群的诊疗指南尚未完善, 特别是在器官移植受者、人类免疫缺陷病毒(Human immunodeficiency virus, HIV)感染者等免疫缺陷群体中, 感染与血栓的共病率显著升高(如巨细胞病毒再激活合并门静脉血栓), 但其抗凝强度、抗感染疗程及免疫调节剂联用策略均缺乏循证推荐, 现有指南多沿用普通人群数据, 导致治疗不足或过度风险。此外, 感染相关手术(如人

侯佳,等. 感染与血栓形成的病理生理机制的研究进展

工关节感染清创术)后合并深静脉血栓的患者中,抗凝疗程与感染控制的动态关联尚未明确。现行方案多固定为3~6个月,但研究表明,持续菌血症或生物膜残留可使血栓复发风险延长至12个月以上,提示需建立基于生物标志物(如IL-6、降钙素原)的个体化时程调整方案。

参考文献

- [1] van Dam L F, van Walderveen M, Kroft L, et al. Current imaging modalities for diagnosing cerebral vein thrombosis—a critical review [J]. *Thromb Res*, 2020, 189:132–139.
- [2] Naghavi M, Wyde P, Litovsky S, et al. Influenza infection exerts prominent inflammatory and thrombotic effects on the atherosclerotic plaques of apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Circulation*, 2003, 107(5):762–768.
- [3] Tsantes A G, Parastatidou S, Tsantes E A, et al. Sepsis-induced coagulopathy: an update on pathophysiology, biomarkers, and current guidelines [J]. *Life (Basel)*, 2023, 13(2):350.
- [4] Murala S, Nagarajan E, Bollu P C. Infectious causes of stroke [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2022, 31(4):106274.
- [5] Lawrence K A, Gloger E M, Pinheiro C N, et al. Associations between IL-1 β , IL-6, and TNF α polymorphisms and longitudinal trajectories of cognitive function in nondemented older adults [J]. *Brain Behav Immun Health*, 2024, 39:100816.
- [6] Papadopoulos A, Palaiopoulos K, Björkbacka H, et al. Circulating interleukin-6 levels and incident ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis of prospective studies [J]. *Neurology*, 2022, 98(10):e1002–e1012.
- [7] Yi W, Chen Q, Liu C, et al. LIPUS inhibits inflammation and catabolism through the NF- κ B pathway in human degenerative nucleus pulposus cells [J]. *J Orthop Surg Res*, 2021, 16(1):619.
- [8] 罗羽杉, 贺娜, 赵梓棋, 等. 微血栓形成机制与对策新进展 [J]. *国际临床研究杂志*, 2022, 6(8): 170–174.
Luo Y S, He N, Zhao Z Q, et al. New advances in the mechanism and countermeasures of microthrombosis formation [J]. *Int J Clin Res*, 2022, 6(8): 170–174.
- [9] 吴珺, 陆爱东, 张乐萍, 等. 儿童核心结合因子相关性急性髓系白血病疗效及预后因素分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(1):52–57.
Wu J, Lu A D, Zhang L P, et al. Study of clinical outcome and prognosis in pediatric core binding factor-acute myeloid leukemia [J]. *Chin J Hematol*, 2019, 40(1): 52–57.
- [10] Chan E L, Haudek S B, Giroir B P, et al. Human coronary endothelial cell activation by endotoxin is characterized by NF- κ B activation and TNF- α synthesis [J]. *Shock*, 2001, 16(5):349–354.
- [11] 蔡久英, 翟桂兰, 高薇, 等. 原发性高血压不同时间段左室重构与血管内皮损伤和炎症因子关系的研究 [J]. *中国危重病急救医学*, 2008, 20(12):743–745.
Cai J Y, Zhai G L, Gao W, et al. [A study of the relationship between remodeling of left ventricle and endothelial injury and pro-inflammatory mediators in different stages of essential hypertension] [J]. *Chin Crit Care Med*, 2008, 20(12):743–745.
- [12] Bloom S I, Islam M T, Lesniewski L A, et al. Mechanisms and consequences of endothelial cell senescence [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20(1):38–51.
- [13] Cervia-Hasler C, Brüningk S C, Hoch T, et al. Persistent complement dysregulation with signs of thromboinflammation in active Long Covid [J]. *Science*, 2024, 383(6680):eadg7942.
- [14] Wójcik K, Bazan-Socha S, Celejewska-Wójcik N, et al. Decreased protein C activity, lower ADAMTS13 antigen and free protein S levels accompanied by unchanged thrombin generation potential in hospitalized COVID-19 patients [J]. *Thromb Res*, 2023, 223:80–86.
- [15] 尹俊, 王鸿利. 止、凝血系统中的炎症因子 [J]. *诊断学理论与实践*, 2009, 8(5): 556–560.
Yin J, Wang H L. Inflammatory factors in the hemostatic and coagulation system [J]. *J Diagn Concepts Pract*, 2009, 8(5): 556–560.
- [16] 张虎, 孙婧, 李璐璐, 等. 纤溶酶原激活物抑制剂 1 在疾病中的研究进展 [J]. *国际呼吸杂志*, 2019, 39(17): 1323–1329.
Zhang H, Sun J, Li L L, et al. Research progress of plasminogen activator inhibitor-1 in several diseases [J]. *Int J Respir*, 2019, 39(17): 1323–1329.
- [17] 张钊, 周向慧, 程志鹏, 等. 血小板受体 Fc γ R II A 免疫学功能研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2023, 44(7): 609–614.
Zhang Z, Zhou X H, Cheng Z P, et al. Research on immunological function of platelet receptor Fc γ R II A [J]. *Chin J Hematol*, 2023, 44(7): 609–614.
- [18] 茅敏, 李秀, 王子丹, 等. 血小板及其表面受体配体在脓毒症凝血病中作用的研究进展 [J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2021, 15(4):302–307.
Mao M, Li X, Wang Z D, et al. Role of platelets and their surface receptors and ligands in septic coagulopathy [J]. *Chin J Clin (Electronic Edition)*, 2021, 15(4):302–307.
- [19] 朱奕霖, 彭婕, 施小凤. 整合素 α II b β 3 在血小板中作用的研究现状 [J]. *国际输血及血液学杂志*, 2023, 46(1): 26–33.
Zhu Y L, Peng J, Shi X F. Research status of integrin α II b β 3 in platelets [J]. *Int J Blood Transfus Hematol*, 2023, 46(1): 26–33.
- [20] Guo J, Cui B, Zheng J, et al. Platelet-derived microparticles and their cargos: the past, present and future [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2024, 19(2):100907.
- [21] Simak J, Gelderman M P, Yu H, et al. Circulating endothelial microparticles in acute ischemic stroke: a link to severity, lesion volume and outcome [J]. *J Thromb Haem*

- most, 2006,4(6):1296-1302.
- [22] Nadkarni G N, Lala A, Bagiella E, et al. Anticoagulation, bleeding, mortality, and pathology in hospitalized patients with COVID-19[J]. 2020,76(16):1815-1826.
- [23] Varga Z, Flammer A J, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19[J]. *Lancet*, 2020,395(10234):1417-1418.
- [24] Laridan E, Martinod K, De Meyer S F. Neutrophil extracellular traps in arterial and venous thrombosis[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2019,45(1):86-93.
- [25] Semeraro N, Ammollo C T, Semeraro F, et al. Sepsis, thrombosis and organ dysfunction[J]. *Thromb Res*, 2012,129(3):290-295.
- [26] Fitzgerald J R, Loughman A, Keane F, et al. Fibronectin-binding proteins of *Staphylococcus aureus* mediate activation of human platelets via fibrinogen and fibronectin bridges to integrin GPIIb/IIIa and IgG binding to the Fc-gammaRIIIa receptor[J]. *Mol Microbiol*, 2006,59(1):212-230.
- [27] Timsit J F, Bassetti M, Cremer O, et al. Rationalizing antimicrobial therapy in the ICU: a narrative review[J]. *Intensive Care Med*, 2019,45(2):172-189.
- [28] 张丽, 于淑颖, 宁雅婷, 等. 全国多中心血流分离近平滑念珠菌药物敏感性和分子流行病学回顾性研究[J]. *中国真菌学杂志*, 2021,16(5):289-295.
Zhang L, Yu S Y, Ning Y T, et al. Multicenter retrospective study on antifungal susceptibility and molecular epidemiology of *Candida parapsilosis* isolated from bloodstream infections in China[J]. *Chin J Mycol*, 2021, 16(5):289-295.
- [29] Tang F, Zhao X L, Xu L Y, et al. Endothelial dysfunction: pathophysiology and therapeutic targets for sepsis-induced multiple organ dysfunction syndrome[J]. *Biomol Pharmacother*, 2024,178:117180.
- [30] Otto M. Staphylococcal Biofilms[J]. *Microbiol Spectr*, 2018,6(4):10.1128/microbiolspec.gpp3-0023-2018.
- [31] Kral-Pointner J B, Haider P, Szabo P L, et al. Reduced monocyte and neutrophil infiltration and activation by P-selectin/CD62P inhibition enhances thrombus resolution in mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2024,44(4):954-968.
- [32] 代荣琴, 刘玉枝, 陈洋, 等. 医院内静脉血栓栓塞症防治质量评价与管理指南(2022版)中血栓指标的解读及防治建议[J]. *护理学报*, 2024,31(13):35-39.
Dai R Q, Liu Y Z, Chen Y, et al. Interpretation of thrombosis indicators and prevention and treatment suggestions in the Guidelines for Quality Evaluation and Management of Intravenous Thromboembolism in Hospitals(2022 Edition)[J]. *J Nurs*, 2024,31(13):35-39.
- [33] Chakraborty C, Mallick B, Bhattacharya M, et al. SARS-CoV-2 omicron spike shows strong binding affinity and favourable interaction landscape with the TLR4/MD2 compared to other variants[J]. *J Genet Eng Biotechnol*, 2024,22(1):100347.
- [34] Hou Z, Cui C, Li Y, et al. Lattice-strain engineering for heterogenous electrocatalytic oxygen evolution reaction[J]. *Adv Mater*, 2023,35(39):e2209876.
- [35] Chen A, Stecker E, A Warden B. Direct oral anticoagulant use: a practical guide to common clinical challenges[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020,9(13):e017559.