· 临床论著 ·

清源生化汤对骨创伤后脓毒症患者的多脏器保护作用及机制研究

王凤英　杨铁柱　明松林　尤莉莉　许利辉　李　鹤　宋青凤　李良业

摘要　目的　观察清源生化汤对骨创伤后脓毒症患者的多脏器保护作用,初步探讨其作用机制。**方法**　采用随机数字表法将 60 例骨创伤后脓毒症患者分为治疗组和对照组,每组 30 例。对照组采用西医常规治疗,治疗组在此基础上联合清源生化汤口服或鼻饲,每日 1 剂,疗程 1 周。分别于治疗前及治疗后 1、3、7 天观察两组 WBC、氧合指数(PaO_2/FiO_2)、血清肌酐(SCr)、血浆总胆红素(TBIL)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、血浆纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(D-D)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、CRP、心率(HR)、平均动脉压(MAP)、腹内压、急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅱ(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Ⅱ, APACHE Ⅱ)评分及全身性感染相关性器官功能衰竭评分(Sequential Organ Failure Assessment, SOFA)变化。**结果**　与对照组同期比较,治疗组治疗后 1,3 天的 MAP 升高,治疗后 3 天的 CRP、APTT、HR、SCr、TBIL、AST 及腹内压均明显降低($P<0.05$, $P<0.01$);治疗后 7 天的 WBC、PCT、SOFA 评分、APACHE Ⅱ 评分、CRP、APTT、D-D、HR、SCr、TBIL、AST 及腹内压均明显下降,FIB、MAP、PaO_2/FiO_2 明显升高($P<0.05$, $P<0.01$)。**结论**　清源生化汤对骨创伤后脓毒症患者的多脏器功能有较好的保护作用,其机制可能与有效清除内毒素,减轻炎症反应,抗凝血功能紊乱有关。

关键词　清源生化汤;脓毒症;创伤;多器官功能障碍综合症;中医药治疗

Protection and Mechanism of Qingyuan Shenghua Decoction on Multiple Organs of Sepsis Patients after Bone Trauma

WANG Feng-ying, YANG Tie-zhu, MING Song-lin, YOU Li-li, XU Li-hui, LI He, SONG Qing-feng, and LI Liang-ye　*Department of Critical Care Medicine, Luoyang Orthopedic-Traumatological Hospital, Henan (471002)*

ABSTRACT　Objective　To observe the protection of Qingyuan Shenghua Decoction (QSD) on multiple organs of sepsis patients after bone trauma, and to preliminarily explore its mechanism. Methods　Totally 60 sepsis patients after bone trauma were randomly assigned to the treatment group and the control group according to random digit table, 30 in each group. All patients received routine Western medical treatment. Patients in the treatment group additionally took QSD or were nasally fed with QSD, one dose per day for 1 week. Changes of WBC, oxygenation index (PaO_2/FiO_2), serum creatinine (SCr), total bilirubin (TBIL), aspartate aminotransferase (AST), fibrinogen (FIB), D-dimer (DD), activated partial thromboplastin time (APTT), procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP), intra-abdominal pressure, scores for Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Ⅱ (APACHE Ⅱ), sequential organ failure assessment (SOFA) scores were observed before treatment and on day 1, 3 and 7 after treatment. Results　Compared with the control group at the same time point, MAP increased at post-treatment day 1 and 3; CRP, APTT, HR, SCr, TBIL, AST, intra-abdominal pressure at post-treatment day 3 obviously decreased in the treatment group ($P<0.05$, $P<0.01$). WBC, SOFA scores, PCT, CRP, APACHE Ⅱ, APTT, D-D, HR, SCr, TBIL, AST and intra-abdominal pressure significantly decreased; FIB, MAP and PaO_2/FiO_2 obviously increased at post-treatment day 7 ($P<0.05$, $P<0.01$). Conclusion　QSD had good protective effect on multiple organ func-

基金项目:2013 年度河南省中医药科学研究专项课题(No. 2013ZY02010)
作者单位:河南省洛阳正骨医院重症医学科(河南 471002)
通讯作者:李良业,Tel: 0379-63546058, E-mail: wfyzy990620@163.com
DOI: 10.7661/CJIM.2015.07.0778

中国中西医结合杂志

tion in sepsis patients after bone trauma, and its mechanism might be related with effectively clearing endotoxin, alleviating inflammatory reactions, and fighting against coagulation dysfunction.

KEYWORDS Qingyuan Shenghua Decoction; sepsis; trauma; multiple organ dysfunction syndrome; Chinese medicine treatment

脓毒症是重症医学面临的突出难题之一,是由炎症反应、凝血活化及纤溶抑制相互影响的级联反应过程,可进一步发展为脓毒性休克、多脏器功能障碍综合征(multiple organs dysfunction syndrome, MODS),严重影响骨创伤后脓毒症患者预后,为临床骨创伤后危重病患者主要死因。随着现代医学的发展,对脓毒症、MODS、凝血功能异常的研究逐渐深入,相应的治疗方案不断完善。清源生化汤为河南省洛阳正骨医院重症医学科多年经验总结,能有效改善脓毒症患者的病情严重程度,降低病死率[1]。本研究采用西医积极抗感染、液体复苏、控制原发病等早期目标指导治疗联合中药清源生化汤治疗骨创伤后脓毒症患者,疗效满意,现将结果报道如下。

资料与方法

1 诊断标准 脓毒症诊断参照 2001 年美国胸科医师学会(ACCP)/危重病学会(SCCM)诊断标准[2]。临床已明确感染/可疑感染,并具有以下两项或两项以上指标:(1)体温≥38 ℃或 <36 ℃;(2)心率(HR) > 90 次/min;(3)呼吸频率 > 20 次/min 或 $PaCO_2$ <32 mmHg;(4) WBC≥12×10^9/L 或 <4×10^9/L,或未成熟粒细胞≥10%。中医辨证分型标准参考《脓毒症的定义、诊断标准、中医证候诊断要点及说明(草案)》[3],根据脓毒症患者病情,初期表现为实证的分为两大证候:毒热内盛证:高热持续不退,烦躁,神昏,恶心呕吐,舌质红绛,脉数;瘀毒内阻证:高热,或神昏,或疼痛状如针刺刀割,痛处固定不移,常在夜间加重,肿块,出血,舌质紫暗或有瘀斑,脉沉迟或沉弦。

2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)符合西医诊断及中医辨证分型标准;(2)年龄 18 ~80 岁;(3)为骨创伤所致;(4)患者或家属知情同意。排除标准:(1)不可逆的临终状态;(2)存在严重的无法控制的疾病,如活动性出血而无法止血、急腹症患者、明确内脏严重损伤而未行手术处理者;(3)严重中枢神经系统病变;(4)存在心肌梗死、急性冠脉综合症或急性心功能不全;(5)治疗未超过 7 天出院者。

3 一般资料 60 例均为河南省洛阳正骨医院重症医学科 2012 年 3 月—2014 年 3 月骨创伤后脓毒症患者,采用随机数字表法分为治疗组与对照组,每组 30 例。治疗组男性 21 例,女性 9 例,年龄 25 ~60 岁,平均(38.12 ±9.32)岁;对照组男性 23 例,女性 7 例,年龄 28 ~62 岁,平均(40.56 ±10.13)岁。两组患者一般资料、急性生理学与慢性健康状况评分系统 Ⅱ(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Ⅱ, APACHE Ⅱ)、创伤严重程度评分(Injury Severity Score, ISS)及全身性感染相关性器官功能衰竭评分(Sequential Organ Failure Assessment, SOFA)比较(表 1),差异无统计学意义(P >0.05)。本研究经本院伦理委员会批准。

4 治疗方法 两组患者均参照 2008 年国际严重脓毒症及脓毒症休克指南[4]进行常规西医综合治疗,尽快有效止血、损伤控制性复苏、防治低体温、纠正酸中毒、应用血管活性药物、合理选择抗生素、营养支持及针对原发病采取处理措施等。治疗组在常规西医综合治疗同时联合清源生化汤口服或鼻饲。清源生化汤组方为:黄芪 35 g 丹参 30 g 当归 15 g 赤芍 15 g 川芎 10 g 大黄 10 g 莪术 8 g 红花 10 g。由本院中药房提供并煎制。每日 1 剂,每剂予500 mL 水武火煮沸,再文火煎煮15 min,取汁 300 mL,分两次服,疗程为 1 周。

5 观察指标及评价方法 分别于治疗前及治疗后 1、3、7 天采血送本院检验中心查血常规、血气分析、肝肾功能、凝血功能、降钙素原(procalcitonin, PCT)、CRP,统计治疗前后 WBC、氧合指数(PaO_2/FiO_2)、血清肌酐(SCr)、血浆总胆红素(TBIL)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、血浆凝血酶原时间(PT)、血浆纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(D-D)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、腹内压、PCT、CRP、APACHE Ⅱ 评分及 SOFA 评分变化。桡动脉放置导管持续监测平均动脉压(MAP),采用多参数心电监护仪(深圳迈瑞 PM-9000)记录 HR 变化。腹内压采用膀胱测压法间接测定。

表 1 两组一般资料比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	WBC($\times10^9$/L)	CRP(mg/L)	PCT(ng/L)	APACHE Ⅱ(分)	ISS 评分(分)	SOFA 评分(分)
治疗	30	16.56 ±4.81	18.64 ±5.03	5.82 ±3.56	20.32 ±3.54	26.03 ±9.20	13.45 ±3.52
对照	30	18.30 ±4.35	17.91 ±4.85	5.67 ±2.27	21.39 ±4.01	25.40 ±8.29	13.54 ±3.60

中国中西医结合杂志

6　统计学方法　采用 SPSS 17.0 软件包进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用配对 t 检验和单因素方差分析，率的比较采用 χ^2 检验，$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结　　果

1　两组治疗前后 PCT、CRP、WBC 及 APACHE Ⅱ 评分比较（表 2）　与本组治疗前比较，两组患者治疗后 3、7 天的 PCT、CRP、WBC 及 APACHE Ⅱ 评分均有不同程度下降（$P<0.01$，$P<0.05$）。与对照组同期比较，治疗 3 天后治疗组 CRP 明显下降（$P<0.05$）；治疗 7 天后，PCT、CRP、WBC 及 APACHE Ⅱ 评分均明显下降，差异有统计学意义（$P<0.05$，$P<0.01$）。

2　两组治疗前后凝血功能指标比较（表 3）　与本组治疗前比较，两组患者治疗后凝血指标 PT、APTT、FIB 及 D-D 均有不同程度改善（$P<0.05$，$P<0.01$）；与对照组同期比较，治疗组治疗后 3 天的 APTT 下降，治疗后 7 天的 APTT 及 D-D 明显下降，FIB 升高，差异有统计学意义（$P<0.05$）。

3　两组治疗前后多器官功能障碍指标比较（表 4）　与本组治疗前比较，治疗后两组患者脏器功能指标 MAP、HR、PaO_2/FiO_2、TBIL、腹内压、SOFA 均有不同程度改善（$P<0.05$，$P<0.01$）；与对照组同期比较，治疗组治疗后 1 天的 MAP 升高；治疗后3 天的MAP 升高，HR、SCr、TBIL、AST、腹内压均降低；治疗后 7 天的 MAP 及 PaO_2/FiO_2 升高，SCr、TBIL、AST、腹内压、HR 及 SOFA 评分均明显降低，差异有统计学意义（$P<0.05$，$P<0.01$）。

表 2　两组治疗前后 PCT、CRP、WBC 及 APACHE Ⅱ 评分比较　（$\bar{x} \pm s$）

组别	例数	时间	PCT（ng/L）	CRP（mg/L）	WBC（$\times 10^9$）	APACHE Ⅱ 评分（分）
治疗	30	治疗前	5.82 ± 2.36	18.64 ± 5.03	16.56 ± 4.81	20.32 ± 3.54
		治疗后 1 天	4.96 ± 1.56	16.92 ± 5.21	15.26 ± 4.36	18.79 ± 3.26
		治疗后 3 天	3.64 ± 0.87 *	12.17 ± 3.85 *△	11.95 ± 3.51 *	12.76 ± 2.28 *
		治疗后 7 天	1.73 ± 0.24 **△△	8.29 ± 1.42 **△	6.56 ± 1.85 **△	8.62 ± 2.05 **△
对照	30	治疗前	5.67 ± 2.27	17.91 ± 4.85	18.30 ± 4.35	21.39 ± 4.01
		治疗后 1 天	5.70 ± 1.53	16.84 ± 4.73	17.56 ± 4.28	19.63 ± 3.97
		治疗后 3 天	4.58 ± 1.76	15.16 ± 3.67	13.27 ± 3.70 *	15.04 ± 3.08 **
		治疗后 7 天	3.49 ± 0.31 *	12.93 ± 3.65 *	10.19 ± 2.31 **	12.80 ± 2.13 **

注：与本组治疗前比较，*$P<0.05$，**$P<0.01$；与对照组同期比较，△$P<0.05$，△△$P<0.01$

表 3　两组治疗前后凝血功能指标比较　（$\bar{x} \pm s$）

组别	例数	时间	PT（s）	APTT（s）	FIB（g/L）	D-D（μg/mL）
治疗	30	治疗前	15.26 ± 3.38	56.39 ± 10.58	1.75 ± 0.86	5.79 ± 0.25
		治疗后 1 天	14.33 ± 2.89	54.61 ± 11.23	2.45 ± 0.69	5.46 ± 0.32
		治疗后 3 天	12.10 ± 2.26 *	36.64 ± 5.62 *△	2.87 ± 0.57 *	3.37 ± 0.17
		治疗后 7 天	11.78 ± 2.12 **	29.78 ± 6.12 **△	3.45 ± 0.63 *△	0.46 ± 0.09 **△
对照	30	治疗前	14.87 ± 3.46	55.46 ± 10.52	1.69 ± 0.79	5.86 ± 0.31
		治疗后 1 天	14.81 ± 2.76	55.23 ± 9.76	1.98 ± 0.51	5.71 ± 0.25
		治疗后 3 天	13.90 ± 2.10 *	46.73 ± 7.65 *	2.01 ± 0.62	4.67 ± 0.15
		治疗后 7 天	12.91 ± 2.23 *	37.24 ± 6.94 *	2.45 ± 0.39 *	2.46 ± 0.12 *

注：与本组治疗前比较，*$P<0.05$，**$P<0.01$；与对照组同期比较，△$P<0.05$

表 4　两组治疗前后多器官功能障碍指标比较　（$\bar{x} \pm s$）

组别	时间	MAP（mmHg）	HR（次/min）	PaO_2/FiO_2	SCr（μmol/L）	TBIL（μmol/L）	AST（U/L）	腹内压（cmH_2O）	SOFA 评分（分）
治疗	治疗前	52.79 ± 4.52	123.98 ± 28.14	209.75 ± 14.76	122.74 ± 32.25	32.64 ± 9.05	42.62 ± 7.53	13.84 ± 2.91	13.45 ± 3.52
	治疗后 1 天	60.31 ± 5.67 *△	118.72 ± 25.36	257.31 ± 13.61 **	138.64 ± 33.82	30.57 ± 8.14	58.97 ± 8.76 *	12.34 ± 1.87	12.78 ± 3.62
	治疗后 3 天	69.97 ± 7.66 **△	89.46 ± 13.02 **△	287.92 ± 14.43 **	135.37 ± 30.27△	20.36 ± 4.57 **△	39.15 ± 6.63 *△	10.21 ± 2.13 *△△	9.67 ± 2.13 *
	治疗后 7 天	92.61 ± 4.81 **△△	73.61 ± 12.65 **△	327.45 ± 15.36 **△	95.64 ± 23.79 *△	12.65 ± 4.48 **△	25.30 ± 5.72 *△△	9.09 ± 0.93 *△△	5.31 ± 1.16 **△△
对照	治疗前	53.67 ± 4.61	125.12 ± 25.73	216.24 ± 15.66	117.98 ± 29.26	32.49 ± 10.62	43.46 ± 8.12	12.93 ± 2.86	13.54 ± 3.60
	治疗后 1 天	55.06 ± 6.31	120.34 ± 26.38	248.97 ± 13.92 **	143.19 ± 30.35 *	31.81 ± 12.54	59.74 ± 11.25 *	12.65 ± 2.67	12.97 ± 3.57
	治疗后 3 天	64.67 ± 6.63 **	116.35 ± 18.46	278.64 ± 14.80 **	161.30 ± 32.09 *	29.33 ± 7.03	51.38 ± 12.56 *	11.50 ± 2.61	10.42 ± 2.25 *
	治疗后 7 天	76.98 ± 5.31 **	98.52 ± 15.21 *	309.34 ± 16.37 **	130.04 ± 28.17	18.97 ± 5.96 **	45.57 ± 10.68	10.84 ± 2.37 *	9.82 ± 1.78 *

注：与本组治疗前比较，*$P<0.05$，**$P<0.01$；与对照组同期比较，△$P<0.05$，△△$P<0.01$

中国中西医结合杂志

讨 论

严重骨创伤后,创伤或休克可导致肠道黏膜屏障的破坏,继而发生肠道内毒素和细菌移位,从而诱发全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)或脓毒症。在感染、缺氧等二次打击下,进一步加重肠道细菌、内毒素移位,炎症介质的释放,发生"炎症反应瀑布",使多个器官系统发生功能障碍或衰竭。在 MODS 的发病机制中,凝血系统的激活和炎症反应相互促进、相互影响,共同形成了脓毒症的病理生理过程,同时,生理性抗凝系统和纤溶系统受到不同程度的抑制,使血液处于高凝状态,导致微血栓形成和微循环障碍,进一步发展为 MODS[5,6]。相关研究表明,在创伤的极早期、接受大量液体治疗之前就可能发生凝血功能障碍,且与预后密切相关,甚则发生急性肺损伤、急性肾损伤和多脏器功能衰竭[7-9]。创伤后陷入脓毒症的机体,本身就已经陷入免疫炎症反应紊乱状态,感染、白细胞延缓凋亡、细胞损害等多种因素导致全身炎症反应难以缓解,并持续推动创伤后凝血功能障碍的发展[10]。

现代医学对骨创伤后脓毒症所致凝血功能障碍及 MODS 的治疗,倡导尽快有效止血、损伤控制性复苏、及时输注适宜血液制品、防治低体温、纠正酸中毒、抗纤溶和抗凝治疗[11]以及应用血管活性药物等[12]。基因重组活化凝血因子Ⅶ(rFⅦa)是目前用于治疗创伤、烧伤患者难治性凝血紊乱最重要的重组体蛋白[13],可以有效治疗创伤后难治性凝血紊乱[14,15]。应用 rFⅦa 存在血栓栓塞的风险,其临床适应症和剂量尚处于探索中[16]。根据其病理变化,临床上使用抗凝剂抑制凝血功能障碍的高凝状态[17]。肝素是目前临床使用最广泛的抗凝药物,且有研究发现其不仅具有抗凝作用,而且具有一定的抗炎作用[18],同时联合抗凝血酶 Ⅲ,在治疗脓毒症患者凝血功能障碍的治疗上发挥一定的疗效,但此两种药物均能增加出血风险[19,20]。

中医药在骨创伤后脓毒症凝血异常以及 MODS 治疗和研究中占重要地位。根据该病临床证候,可将其归属于中医学"血症"、"脱证"、"脏衰"等。中医学认为,由多种原因引起的血液不循常道,以致血液渗出肌肤,统称为血症。而由跌打挫伤、暴力损伤、机械刺伤等因素引起毛细血管、静脉或动脉破损所致的为外伤出血。《诸病源候论》曰:"血之在身随气而行,常无停积,若因堕坠损伤,即血行失度,皆成瘀血"。创伤失血性休克患者轻则因气随血脱、血液运行无力以致停聚于血管内,或毒邪内行,积而化热,蒸炼津血,形成"瘀血证"。《素问·调经论》:"五脏之道皆出于经隧,以行血气,血气不和,百病乃变化而生"。后期因气随血脱、元气大脱、气不摄血故见出血不止的"血症"。根据其病因病机,目前研究主要以活血化瘀、祛邪扶正、清热解毒、凉血活血法为主。代表药物有血必净注射液[21]、大承气汤[22]、加味凉膈散[23]、清瘟败毒饮[24]。纵观以上方药,治法较为单一,所治证型局限,骨创伤后气随血脱、气不摄血、气血两虚、阴阳俱虚等证候未能有效解决及阐述。

清源生化汤为多年临床经验所总结,理论依据来源于《医学真传·气血》所提"气为血之帅,血为气之母"。根据骨创伤后脓毒症凝血功能异常及 MODS 特殊的病因病机,提出治疗原则应为:(1)祛除病因。骨创伤后形成脓毒症,创伤失血性患者以气血两虚为主,或毒邪内行,积而化热,蒸炼津血,故治当以益气补虚,活血化瘀,解毒祛邪。(2)辨病与辨证相结合,标本兼治。辨病与辨证相结合有利于严密掌握病因、病位、病性及病势的变化,探求疾病的本质,为治疗提供依据。(3)整体观念。人体是一个有机整体,以五脏为中心,以经络将各脏腑、组织和器官联系为统一的整体。故不能单纯着眼于血症,要考虑气血津液的关系及各脏腑之间的相互影响,做到三因制宜。(4)血症常相互兼夹多种病症,故应根据致病因素及兼夹症来确立治法。骨创伤后脓毒症患者常以气血两虚为常见证,本法重用补气药以提高气摄血功能,增加血行动力,促进瘀血行散,辅以活血药使血循脉内,遵制有序,瘀血得化,气血循畅。

本研究结果显示,治疗组治疗后 3 天的 CRP 及治疗后 7 天的 PCT、CRP、WBC 均明显下降,说明中药清源生化汤可有效降低骨创伤后脓毒症患者的炎症介质,抑制内毒素释放及炎症反应;治疗组治疗后 3 天的 APTT 及治疗后 7 天的 APTT、D-D 均由异常高值逐渐降至正常值或接近正常值,说明清源生化汤对骨创伤后脓毒症患者的凝血功能紊乱有较好的改善作用;在各器官功能方面,其能有效改善患者 MAP、HR、PaO_2/FiO_2、TBIL、AST、SCr 和腹内压,说明中西医结合治疗骨创伤后脓毒症患者能明显改善呼吸、循环、消化、泌尿等各系统脏器功能。清源生化汤对骨创伤后脓毒症患者有较好的多脏器保护作用,其脏器保护作用可能与本方具有正本清源、益气摄血、活血化瘀、泻毒存阴、补气养血、破瘀通脉、通经活络、温阳煦表作用,从而减轻炎症反应、改善

凝血功能紊乱,促机体有害物质排出,抑制血栓形成,改善微循环有关。

在本研究中,未发现中药方剂清源生化汤的不良反应。由于本研究纳入的病例尚少,且入选病例均为我院重症医学科住院患者,患者来源及诊治的局限性可能导致一定的偏倚而影响结果的推广。因此,需要更大样本量的多中心研究进一步验证本研究结果是否可用于所有骨创伤后脓毒症患者,清源生化汤的多脏器保护作用及作用机制尚有待进一步深入研究。

参 考 文 献

[1] 李良业. 基于"气血相关"理论治疗严重骨创伤脓毒症患者凝血功能障碍及预后影响的回顾性研究[J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(8): 1668 -1670.

[2] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference[J]. Crit Care Med, 2003, 31(4): 1250 -1256.

[3] 任新生, 张淑文,杨兴易,等. 脓毒症的定义、诊断标准、中医证候诊断要点及说明(草案)[J]. 中华急诊医学杂志, 2007, 16(8): 797 -798.

[4] 吴彩军, 刘朝霞,刘禹赓,等. 2008 年拯救严重脓毒症与感染性休克治疗指南[J]. 继续医学教育, 2008, 22(1): 52 -60.

[5] Zeerleder S, Hack CE, Wuillemin WA. Disseminated intravascular coagulation in sepsis [J]. Chest, 2005, 128(4): 2864 -2875.

[6] Vander Poll T, de Boer JD, Levi M. The effect of inflammation on coagulation and vice versa[J]. Curr Opi Infect Dis, 2011, 24(3): 273 -278.

[7] Brohi K, Singh J, Heron M, et al. Acute traumatic coagulopathy [J]. J Trauma, 2003, 54(6): 1127 -1130.

[8] Niles SE, McLaughlin DF, Perkins JG, et al. Increased mortality associated with the early coagulopathy of trauma in combat casualties [J]. J Trauma, 2008, 64(6): 1459 -1463.

[9] Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, et al. Acute traumatic coagulopathy: initiated by hypoperfusion: modulated through the protein C pathway[J]. Ann Surg, 2007, 245(5): 812 -818.

[10] Vervloet NG, Thijs LG, Hack CE. Derangements of coagulation and fibrinolysis in critically ill patients with sepsis and septic shock [J]. Semin Thromb Hemost, 1998, 24: 33.

[11] 蒋东坡,周继红. 创伤后凝血功能障碍机制及临床对策[J]. 中国实用外科杂志, 2012, 32(11): 907 -910.

[12] Hicks P, Cooper DJ. The Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008[J]. Crit Care Resusc, 2008, 10(1): 8.

[13] Earl W, Davie A. Brief historical review of the waterfall/cascade of blood coagulation[J]. J Biol Chem, 2003, 278(51): 50819 -50832.

[14] Haan J, Scalea T. A Jehovah's witness with complex abdominal trauma and coagulopathy: use of factor Ⅶ and a review of the literature[J]. Ann Surg, 2005, 71(5): 414 -415.

[15] Dutton RP, Stein DM. The use of factor Ⅶa in haemorrhagic shock and intracerebral bleeding [J]. Injury, 2006, 37(12): 1172 -1177.

[16] Marietta M, Facchini L, Pedrazzi P, et al. Pathophysiology of bleeding in surgery[J]. Transplantation Proc, 2006, 38(3): 812 -814.

[17] Wada H, Asakura H, Okamoto K, et al. Expert consensus for the treatment of disseminated intravascular coagulation in Japan [J]. Thromb Res, 2010, 125(1): 6 -11.

[18] Cornet AD, Smit EG, Beishuizen A, et al. The role of heparin and allied compounds in the treatment of sepsis[J]. Thromb Haemost, 2007, 98(3): 579 -586.

[19] Smithies MN, Weaver CB. Role of the tissue factor pathway in the pathogenesis and management of multiple organ failure[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2004, 15(11): 11 -20.

[20] Warren BL, Eid A, Singer P, et al. Caring for the critically ill patient. High dose antithrombin E in severe sepsis: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2001, 286(7): 1869 -1878.

[21] 王文江,姚咏明. 中医药抗内毒素血症治疗的研究进展[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2004, 11(5): 317 -320.

[22] 吴建浓,朱美飞,雷澍,等. 大承气汤对脓毒症患者凝血功能的影响[J]. 浙江中医药大学学报, 2008, 32(3): 368 -369.

[23] 梁勇,曹书华,王勇强,等. 加味凉隔散对脓毒症患者血小板活化及凝血功能影响的临床研究[J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(7): 1289 -1291.

[24] 傅晓燕,王卫星,张焰理. 清瘟败毒饮对脓毒症患者凝血功能的影响[J]. 安徽中医学院学报, 2009,28(4): 30 -31.

(收稿:2014 -08 -08　修回:2015 -03 -23)

中国中西医结合杂志