·前沿与进展·
ADVANCES IN PHARMACEUTICAL SCIENCES

弥散性血管内凝血的发病机制及药物治疗进展

冯悦[1]，王静[2]，李欣欣[2]，马晓慧[2]，胡庆华[1*]

（1. 中国药科大学药学院，南京 211198；2. 天士力医药集团股份有限公司创新中药关键技术国家重点实验室，天津 300410）

[摘要] 弥散性血管内凝血（DIC）是一种以全身凝血激活为特征的获得性凝血功能紊乱综合征，是与感染性疾病、恶性肿瘤及产科手术相关的严重并发症，新型冠状病毒感染（COVID-19）的重症患者亦有相伴发生 DIC 的临床报道。DIC 发病机制复杂，涉及凝血、免疫炎症、纤维蛋白溶解等多个系统的共同作用，导致机体凝血-抗凝-纤溶系统失调，大量微血管血栓生成，最终诱发出血、多器官衰竭等症状。该病起病急、进展快、患者死亡率高，属于临床危重综合征之一。国际血栓与止血协会（ISTH）诊治指南推荐肝素 / 低分子肝素、重组人活化蛋白 C、抗凝血酶、重组人血栓调节蛋白等用于 DIC 的抗凝治疗。此外，中药（血必净注射液、复方丹参注射液、血府逐瘀汤等）以其独特的优势和特色，在 DIC 的治疗方面也发挥着重要作用。通过对近年来 DIC 发病机制及药物治疗进展进行分析和综述，以期为 DIC 的临床药物治疗提供参考。

[关键词] 弥漫性血管内凝血；发病机制；药物治疗进展；新型冠状病毒感染

[中图分类号] R554⁺.8　[文献标志码] A　[文章编号] 1001-5094（2023）05-0379-13

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2023.05.006

Pathogenesis and Drug Treatment Progress of Disseminated Intravascular Coagulation

FENG Yue[1], WANG Jing[2], LI Xinxin[2], MA Xiaohui[2], HU Qinghua[1]

(1. School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China; 2.State Key Laboratory of Core Technology in Innovative Chinese Medicine, Tasly Holding Group Co., Ltd., Tianjin 300410, China)

[Abstract] Disseminated intravascular coagulation (DIC), a serious complication associated with infectious diseases, malignancies, and obstetric procedures, is an acquired coagulation disorder syndrome characterized by systemic coagulation activation. DIC associated with critically ill patients with COVID-19 has also been reported in clinical practice. The pathogenesis of DIC is complex, involving the joint action of coagulation, immune inflammation, fibrinolysis and other systems, resulting in the dysregulation of the coagulation-anticoagulation-fibrinolysis system of the body and the generation of a large number of microvascular thrombi, which will eventually induce bleeding, multi-organ failure and other symptoms. DIC is one of the critical clinical syndromes with an acute onset, rapid progression and high patient mortality. The ISTH guidelines recommend heparin/low-molecular heparin, recombinant human activated protein C, antithrombin, and recombinant human thrombomodulin for the anticoagulation treatment of DIC. In addition, Chinese medicines (Xuebijing Injection, Compound Danshen Injection, and Xuefu Zhuyu Decoction, etc.) also play an important role in the treatment of DIC with their unique advantages and characteristics. This article analyzes and reviews the pathogenesis of DIC and the progress of medical therapy in recent years to provide reference for the clinical drug treatment of DIC.

[Key words] disseminated intravascular coagulation; pathogenesis; progress in medical therapy; COVID-19

弥散性血管内凝血（disseminated intravascular coagulation，DIC）是一种全身性凝血激活的临床综合征，可由多种病因引起并严重威胁患者生命。国际血栓与止血学会（International Society on Thrombosis and Haemostasis，ISTH）将其定义为“一种获得性凝血功能紊乱综合征”[1]。DIC 以全身凝血因子瀑布激活及广泛微血栓形成为特点，严重可导致器官功能障碍，危及患者生命。

接受日期：2022-11-02
* 通信作者：胡庆华，教授，博士生导师；
研究方向：抗炎免疫药理学；
Tel：025-86185970；E-mail：huqh@cpu.edu.cn

1 弥散性血管内凝血疾病介绍

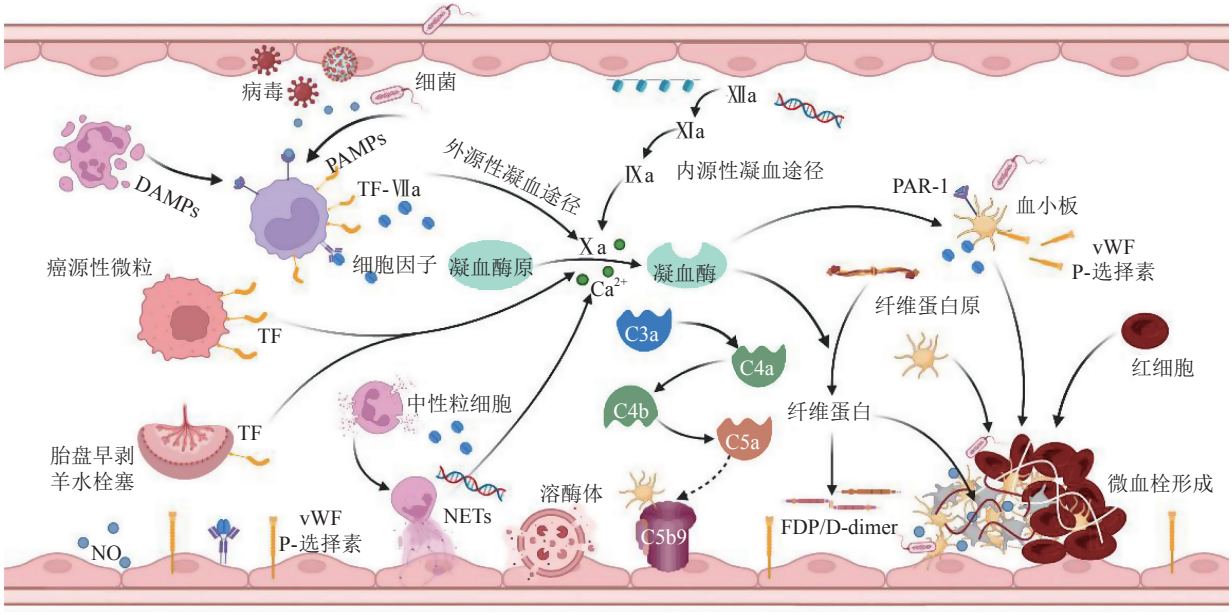
DIC 是在许多基础疾病的发展过程中，由于致病因素损伤微血管体系，导致凝血系统活化，毛细血管、小静脉、微动脉形成广泛的微血管血栓，凝血因子大量消耗继发纤溶亢进而引起的以微循环衰竭及严重出血为特征的临床综合征 [2]。临床上 DIC 在危重症患者中发病率相对较高，有 10%～30% 的 ICU 患者会出现 DIC 症状，使临床病程变得复杂，增加患者死亡率 [3]。

临床上引发 DIC 的基础疾病较为复杂，主要包括脓毒症等感染性疾病、实体肿瘤、血液癌、羊水栓塞或胎盘早剥等严重产科并发症及严重的中毒或免疫反应等。其中，感染是 DIC 发生的最主要诱因，30%～51% 的感染患者会出现 DIC 症状 [4]。研究发现，20%～30% 的新型冠状病毒感染（Corona Virus Disease 2019，COVID-19）患者也会伴有凝血功能异常，且重症患者中 DIC 发生率显著高于非重症患者，在死亡病例中有 71.4% 合并有 DIC，由此推断 DIC 是 COVID-19 患者走向死亡结局的重要因素 [5]。

依据中医理论，DIC 属于“血瘀证”范畴，指瘀血内阻、血行不畅，多与感受外邪、气滞、气虚等因素有关 [6]。这类患者主要因脉络瘀阻而出现瘀血内停，继而引发血不循经、脉络受阻等病征，血液有“浓、黏、凝、聚”的改变 [7]。中医学者认为 COVID-19 重症感染患者出现的凝血异常亦属血瘀证范畴，病因病机为疫毒损伤肺络、气血交阻，血停成瘀，水湿、瘀血、毒邪进一步阻滞气机，形成恶性循环 [8]。COVID-19 引发的严重微血管损伤和疫毒入血可引起患者出血和凝血异常，热入血分，病变进入重症阶段 [9]。国家卫生健康委员会 2023 年出台的《新型冠状病毒感染诊疗方案（试行第十版）》[10] 中对于重型气营两燔证及危重型内闭外脱证患者建议予以化瘀之法治疗。

2 弥散性血管内凝血的发病机制

DIC 是各种不同疾病的终末期反应，但不论是何种基础疾病诱发 DIC，其病理机制均涉及多种宿主防御途径，如不受控制的凝血激活、生理性抗凝机制紊乱、固有免疫系统参与和纤溶系统的激活等（见图 1），并以广泛的微循环障碍为特征。



NETs：中性粒细胞外陷阱；DAMPs: 损伤相关分子模式；PAMPs：病原相关分子模式；TF：组织因子；vWF：血管性血友病因子；PAR-1：蛋白酶激活受体 1；FDP：纤维蛋白降解产物；NO：一氧化氮；C5b9：末端补体复合物

图 1 不同基础疾病诱发微血栓形成机制

Figure 1 Mechanisms of microthrombosis induced by different underlying diseases

2.1 病理性凝血起始

凝血系统活化是 DIC 发病的重要组成部分。TF 即凝血因子Ⅲ（coagulation factor Ⅲ，FⅢ）的表达增加是 DIC 凝血起始的共同途径，TF 暴露于循环血液中可引发后续一系列凝血反应。

感染性疾病中，血液中单核细胞是最主要的 TF 来源 [11]。单核细胞上的模式识别受体（pattern recognition receptors，PRRs）可识别多种类型的 PAMPs 及 DAMPs，或通过免疫球蛋白 Fc 受体识别抗原-抗体复合物诱导 TF 的表达。同时，炎症小体等免疫传感器的活化促进 TF 从焦亡细胞的释放，导致 TF 的广泛传播。此外，血管内 TF 的表达还可通过蛋白酶活化受体 (protease activated receptors，PARs)、补体介质及 p-选择素介导的血栓炎症信号进一步放大。

恶性肿瘤中，凝血的启动依赖源于恶性细胞或癌源性微粒的 TF，同时 TF 表达增加还有助于肿瘤的进展和转移。此外，一些肿瘤还会表达一种称为癌症促凝剂的半胱氨酸内肽酶，直接激活凝血因子 FX，破坏止血。

DIC 在部分创伤及产科疾病患者中也有发生。创伤相关凝血功能障碍主要是由创伤后血管周围 TF 暴露引发，并通过 DAMPs 和感染进一步放大，导致凝血酶生成，血小板活化和纤溶功能障碍；在妊娠与产科手术中一般是由于胎盘早剥、羊水栓塞等导致 TF 从胎盘泄露到母体循环进而引发母体凝血出现微血管血栓。

2.2 凝血系统紊乱

在凝血级联过程中，凝血酶被认为是疾病相关 DIC 发病的中心因素，也是内外源凝血途径的共同过程 [12]。一方面，各种来源的 TF 会激活 FⅦ和 FX，通过外源性途径诱导凝血酶的生成；另一方面，血管壁受损后胶原暴露，可在 PAMPs、DAMPs、病原体等表面激活 FⅫ，通过内源性途径诱导凝血酶的生成，触发凝血。

除血栓形成外，凝血酶还在机体中参与炎症免疫、细胞黏附、血小板活化等多个过程，共同构成复杂的凝血-炎症网络。凝血酶可与内皮或血小板表面的 PAR-1 结合激活内皮细胞炎症信号，还可引发内皮细胞 Weibel-Palade 小体及血小板脱颗粒，释放 p-选择素和血管性血友病因子冯·维勒布兰德因子（von Willebrand Factor，vWF），诱导促炎分子和细胞黏附分子的表达，放大机体炎症并促进微血管血栓形成。

凝血酶的活化过程也会受到天然抗凝途径的调节，主要包括组织因子途径抑制因子（tissue factor pathway inhibitor，TFPI）、活化蛋白 C（activated protein C，APC）、抗凝血酶（antithrombin，AT）及血管内皮的调节 [13]。TFPI 是一种血浆丝氨酸蛋白酶抑制剂，可与 TF-FⅦa 结合形成复合物从而在起始阶段直接抑制凝血酶的生成。而在 DIC 患者中，TFPI 显著失衡，失去对凝血酶的抑制作用而诱发凝血级联反应；APC 是机体一种重要的抗凝、抗血栓蛋白，可水解灭活 FⅤa 和 FⅧa 或通过蛋白 S 增强抗凝血酶-凝血酶的结合作用而发挥强抗凝作用。但在 DIC 中，APC 合成减少、降解增强，丧失抗凝作用；AT 是一种循环的蛇形蛋白，它可以抑制所有的凝血丝氨酸蛋白酶，同时可减少 TF 和促炎细胞因子的产生。在 DIC 中，患者血浆 AT 水平因凝血功能消耗及可能的血管渗漏而降低，从而引发不受控制的凝血功能障碍；血管内皮是另一个重要的抗血栓系统，其释放 NO 和前列环素以增强血管腔的抗凝作用。但在 DIC 条件下，内皮细胞表达 TF 和黏附分子并释放 vWF 和 FⅧ，诱发血栓形成及凝血障碍。

2.3 炎症因子与血小板的参与

DIC 是一种全身性炎症反应综合征的常见并发症，由潜在疾病引起的全身炎症反应扩散从而导致的机体凝血-抗凝失衡，是发生 DIC 的一个重要因素。目前炎症和凝血之间的相互作用网络已被广泛研究。DIC 中炎症对凝血的调节主要通过肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）、白细胞介素 1（interleukin-1，IL-1）和 IL-6 等促炎细胞因子实现，这些细胞因子不仅可作为促凝剂存在，还能在多个凝血环节中发挥作用，如下调生理性抗凝机制、损伤内皮细胞及纤溶调节等。另一方面，凝血对炎症的反向调节主要表现为激活的凝血成分与细胞受体相互作用而引发促炎或抗炎反应 [14]。

血小板的活化在 DIC 的发展中也起着关键作用。

相关证据充分表明，DIC 中血小板的活化增加是通过与活化的内皮细胞相互作用以及凝血酶对血小板的直接作用而发生的，活化的血小板可通过表达 p-选择素进一步促进单核细胞 TF 表达及纤维蛋白的形成，并协调血小板与白细胞和血管壁的黏附 [15]。此外，炎症诱导内皮损伤释放出的大量 vWF，是 DIC 中血小板-血管壁相互作用增加的另一个关键因素。vWF 是一种急性期因子，在全身炎症通路激活时上调并释放，不仅可作为血小板和内皮细胞之间的重要配体，还可增加微循环中血小板黏附聚集，导致血栓性微血管病变 [16]。

2.4 固有免疫系统的参与

除凝血系统的活化外，DIC 通常还伴随着全身免疫系统的激活，并存在广泛的凝血 - 免疫系统相互作用。除单核细胞外，包括中性粒细胞、血小板和血管内皮细胞在内的其他细胞也可被 TF 激活，成为血栓发病机制的重要贡献者。其中，NETs 具有高度的细菌原性、血栓前性和细胞毒性，是先天免疫防御系统中的核心 [17]。NETs 通过内外源 2 种凝血途径放大凝血障碍，一方面 NETs 的组分组蛋白和核小体可以进一步放大凝血酶的生成，促炎细胞因子 TNF、IL-1 和 IL-6 可促进 TF 表达介导凝血；另一方面，NETs 释放的细胞游离 DNA 可诱发接触激活和内源性凝血机制，共同促进微血管血栓形成。

补体是一个复杂的蛋白质网络，是人体中重要的天然防御系统。在 DIC 进程中，补体系统和凝血通路通过双向交叉对话进一步加速血栓前活性。这一过程主要有具生理性促凝作用的补体介质参与其中，如过敏性毒素 C3a、C4a、C5a，调理素 C3b 和末端补体复合体 C5b-9，也称膜攻击复合体（membrane attack complex，MAC）的中间体 [18]。其中 C3a 可激活血小板和白细胞；C4a 可通过增加 PAR-1 和 PAR-4 信号传导来增加内皮细胞的通透性；C5a 是白细胞的一种有效的引诱剂和激活剂，也是单核细胞 TF 和内皮细胞纤溶酶原激活物抑制剂 -1（plasminogen activator inhibitor-1，PAI-1）表达的激活剂。调理素 C3b 有助于病原体、细胞碎片、循环红细胞和血小板的调理吞噬作用，从而导致血小板减少和细胞外溶血。补体激活的下游 C5b 与 C6、C7、C8、C9 分子结合形成 C5b-9，C5b-9 插入质膜促进血栓前微泡从血管内皮细胞脱落并使细胞膜上形成胞蚀孔，诱导宿主器官发生菌蚀或细胞死亡。此外，C5b-9 还可激活血小板，导致血小板聚集、负离子磷脂暴露、脱粒并诱导单核细胞 TF 表达释放，传播 DIC 的高凝状态。

2.5 继发性纤溶紊乱

纤溶系统是 DIC 中血栓形成的另一个关键调节因子，纤溶功能紊乱被认为是 DIC 发展后期的关键反应。正常生理状况下，内皮细胞通过产生组织型纤溶酶原激活物（tissue plasminogen activator，tPA）和 PAI- 1 来平衡纤溶功能，避免血栓的形成。然而在疾病状态下，机体纤溶系统继发性抑制或亢进可导致微血栓大量生成或出血等症状。

感染性疾病相关 DIC 中纤溶系统的特点是纤溶抑制，持续过量的 PAI-1 会使凝血-纤溶系统失衡而促进了组织微循环中血栓的形成，具有抑制病原体扩散和组织愈合的作用，但同时也会诱发微循环紊乱等不利的影响。研究报道显示，PAI-1 水平的升高与脓毒症凝血功能障碍、多器官衰竭和死亡率相关，是预后不良的一个有效标志 [19]。

在急性早幼粒细胞白血病中纤溶系统表现亢进，机体 tPA 高表达、PAI-1 低表达激活纤溶酶原而显示出高纤溶表型，造成纤维蛋白原溶解及凝血因子分解，最终导致出血 [20]。基于上述研究，凝血和纤溶系统的平衡有望成为未来药物开发的方向。

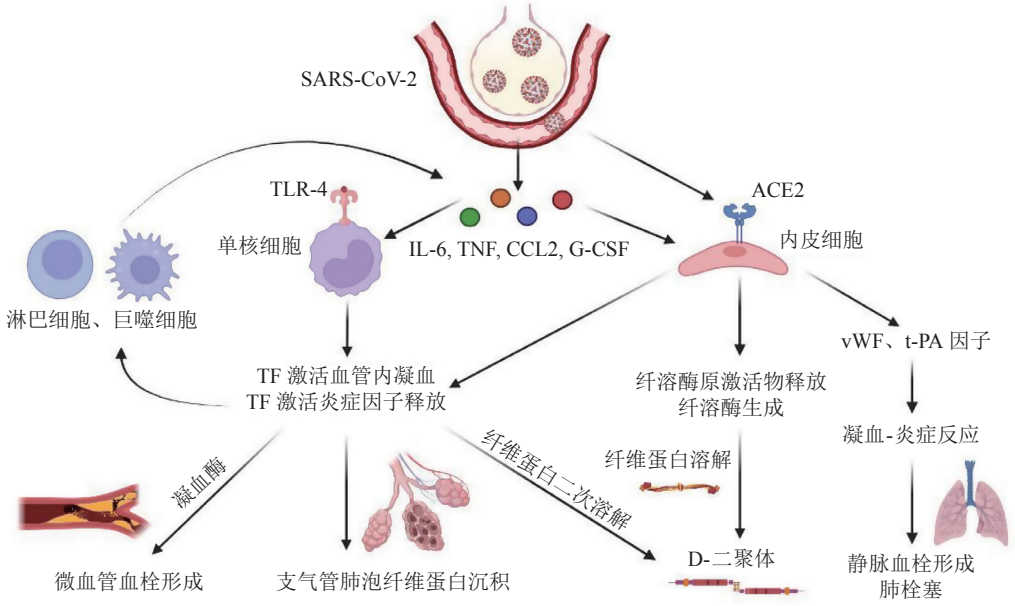
3 新型冠状病毒感染诱发弥散性血管内凝血机制

COVID-19 是由严重急性呼吸综合征冠状病毒 -2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2，SARS-CoV-2) 引起的急性呼吸道传染病。截至 2023 年 4 月 12 日，全球共向世界卫生组织（World Health Organization，WHO）报告了 762 791 152 例 COVID-19 感染确诊病例，包括 6 897 025 例死亡病例 [21]。研究显示 COVID-19 伴随凝血功能障碍患者常与高死亡率相关，一旦发生 DIC 患者就难以生存 [22]。钟南山院士团队的一项涉及 1 099 例 COVID-19 患者的多中心回顾性研究显示，重症患者 DIC 发病率和死亡率均显著高于非重症者 [23]。研究发现

COVID-19 患者出现的凝血功能障碍涉及凝血、炎症、免疫补体等多个系统的参与（见图 2），随着病情严重程度增加，可能发展为 DIC 并引发不良临床结局 [24]。

3.1 凝血系统激活

COVID-19 是一种以内皮细胞受损为核心的复杂疾病，病毒在人体攻击包括肺部在内的不同组织的内皮细胞 [25]，导致血管内皮严重受损并诱发全身性的血栓形成 [26]。一方面，SARS-CoV-2 可与血管紧张素转换酶 2 受体（angiotensin converting enzyme 2，ACE2）结合直接感染内皮细胞，导致内皮细胞紊乱激活 TF 驱动的凝血，并释放 t-PA 和 vWF 引发复杂的凝血炎症反应，进而导致静脉血栓形成和肺栓塞 [27]。另一方面，SARS-CoV-2 从血管内皮进入血液后可通过 Toll 样受体 4（toll-like receptor 4，TLR4）受体激活单核细胞，进一步促进 TF 转录，激活凝血酶和随后的纤维蛋白产生。此外，SARS-CoV-2 还可抑制 TFPI 及 APC 表达，血浆 t-PA 和 PAI-1 浓度显著升高是血栓形成后凝血激活的标志。



ACE2：血管紧张素转化酶 2；TLR4：Toll 样受体 4；IL-6：白细胞介素 6；TNF：肿瘤坏死因子；CCL2：趋化因子 2；G-CSF：粒细胞集落刺激因子；TF：组织因子；vWF：血管性血友病因子；t-PA：组织型纤溶酶原激活物

图 2 新型冠状病毒感染诱发的 DIC 机制

Figure 2 Mechanism of COVID-19-induced DIC

3.2 炎症因子及血小板的参与

SARS-CoV-2 感染后患者血管壁损伤，血管内皮下组织与血液接触启动凝血过程，血小板黏附于受损组织处，与受损组织结合并且发生形态改变，最终形成血小板血栓。同时，结合的血小板激活凝血酶原转变为凝血酶，促进凝血系统的活化，最终形成纤维蛋白，进一步形成稳定的血小板血栓。肺部炎症亦会导致血小板聚集、血栓形成增加血小板的消耗和破坏。钟南山团队的回顾性研究提出约 36.2% 的 COVID-19 患者出现了血小板减少（$< 150 \times 10^9 \cdot L^{-1}$），其中重症患者发生率更高为 57.7%，非重症为 31.6%[28-29]。此外，COVID-19 感染后存在很大比例的患者血氧饱和度急剧下降的情况，出现“沉默性低氧血症（silent hypoxia）”现象 [30]，低氧会引起血小板的功能激活反应增加，包括血小板黏附性增强、血小板聚集性增强及血小板释放反应增强，也可能是引起 COVID-19 感染者凝血状态改变的一项重要原因 [31]。

COVID-19 引发炎症因子风暴，通过多种机制导致机体的凝血 / 纤溶系统功能紊乱，增加血栓栓塞的风险。SARS-CoV-2 入侵后 TF 大量生成，激活固有免疫系统导致淋巴细胞和巨噬细胞浸润，释放

大量炎性细胞因子 [IL-6、TNF、趋化因子配体 2（CC chemokine ligand 2，CCL2）、粒细胞集落刺激因子（granulocyte-colony stimu1ating factor，G-CSF）等]，引发强烈的炎症反应 [32]。这些炎症因子会介导活化的辅助性 T 细胞 1（helper T cell 1，Th1）反应，导致内皮细胞基本的抗凝活性丧失并诱导新的促凝功能的形成。同时，炎症因子还可降低血栓调节蛋白 C 的水平，抑制 APC 的合成、活化与功能，增加 APC 的消耗，最终导致凝血级联反应的活化 [33]。此外，产生的炎症因子 TNF-α 和 IL-1β 还可增加 PAI-1 的形成，引起 PAI-1 水平升高，纤溶过程受到抑制，从而促进微血栓形成。

3.3 固有免疫系统的参与

补体系统在 COVID-19 发病机制中也发挥了关键作用 [34]，SARS-CoV-2 可通过不同途径直接或间接激活补体系统，放大微血管炎症和凝血功能。COVID-19 重症患者的皮肤、血清和肺部的补体过度激活与患者死亡率密切相关 [35]。研究显示 [36]，SARS-CoV-2 刺突 S1 蛋白（SARS-CoV-2 spike protein S1，S1）可通过 ACE2 受体激活内皮细胞并抑制丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）信号通路，导致黏附分子表达增加及血栓调节蛋白失活。同时 S1 诱导的促炎症表型导致大量的 C3 和 C5b-9 沉积在内皮细胞上，产生 C3a 和 C5a，进一步扩大了 S1 诱导的补体激活。

3.4 继发性纤溶紊乱

最后，SARS-CoV-2 感染还与独特的纤溶性特征有关 [37]，COVID-19 患者尸检显示在各种器官，尤其是肺的小血管中存在典型的血栓型微血管病变，但极高水平的 D- 二聚体也预示出血风险。因此可以看出 COVID-19 也是一种可以诱发 DIC 的感染性疾病。

4 弥散性血管内凝血的药物治疗进展

2013 年国际血栓与止血学会科学标准化委员会（International Society on Thrombosis and Haemostasi-Science Standardization Committee，ISTH-SSC）基于证据质量分级和推荐强度系统（grades of recommendations assessment, development and evaluation，GRADE）整合了过去英国、日本及意大利的 3 部指南，对 DIC 的临床诊治提出了较为完善的指导意见 [1]。指南推荐的 DIC 治疗方法有基础疾病的治疗、补充血小板和血浆凝血因子、抗凝治疗及抗纤溶治疗等，其中抗凝治疗是阻断 DIC 病理过程最重要的措施之一。目前临床常用的 DIC 药物主要有以下几大类，包括 ISTH 推荐的肝素类、重组人活化蛋白 C（rhAPC）、抗凝血酶、重组人血栓调节蛋白（rhTM）类药物以及 TF 抑制剂和 FXa 抑制剂类药物。此外，一些复方中药及制剂在我国也广泛用于 DIC 患者的治疗（见表 1）。

表 1 DIC 治疗药物总结

Table 1 Summary of DIC medications

实验模型	干预措施	作用	参考文献
普通肝素/低分子肝素	普通肝素类：肝素； 低分子肝素类：达那肝素、伊诺肝素、那屈肝素、亭扎肝素	1）改变抗凝血酶构型使其与凝血酶亲和力增加 2）抑制凝血因子 FXa、IXa、XIa 和XII	[38]
重组人活化蛋白 C	Protein C activated/CTC-111	1）水解凝血因子 FVa 和 F VIII a 发挥抗凝作用 2）激活 PAR 信号促进细胞保护和抗炎结果	[44]
抗凝血酶	Antithrombin gamma/Acoalan	1）直接抑制凝血酶 2）抑制凝血因子 FXa 和 FVIIa	[46]
重组人血栓调节蛋白	Thrombomodulin alfa/AT-908	1）与凝血酶结合，促进 APC 生成 2）抑制单核细胞和巨噬细胞激活，抑制炎性细胞因子的生成	[52−53]
组织因子途径抑制剂	/	1）直接抑制 FXa 2）与 TF-FVIIa 结合，起始阶段抑制凝血激活	[56]
FXa 抑制剂	口服类：达比加群、利伐沙班、阿呱沙班及依度沙班； 注射类：磺达肝癸钠和达那肝素钠	直接抑制 FXa	
复方中药	口服类：血府逐瘀汤、桃红四物汤； 注射类：血必净注射液、复方丹参注射液、参附注射液等	1）活血化瘀 2）抗菌抗炎 3）改善微循环及内皮保护等	

4.1 ISTH 指南推荐药物

4.1.1 肝素/低分子肝素 肝素和低分子肝素是目前临床上治疗各种血栓栓塞性疾病最常用的抗凝药物，其可与 AT 结合使其构象活性转变从而促进 AT 与凝血酶的结合发挥抗凝作用。此外，肝素 -AT 还可使 FⅩa、Ⅸa、Ⅺa 和Ⅻ等多种凝血因子失活，间接抑制凝血酶的激活，发挥抗血栓形成作用 [38]。普通肝素平均相对分子质量较大，一般为 12 000~15 000，而低分子肝素是普通肝素经化学或酶裂解制得，平均相对分子量较小，为 3 000~8 000。多项系统性分析显示肝素及低分子肝素可降低严重脓毒症并发 DIC 患者的死亡风险，但同时也监测到了一定的出血风险 [39]。2013 年 ISTH 指南中建议凝血功能障碍患者使用治疗剂量的肝素以避免发展为 DIC，且低分子肝素出血风险较低，在治疗血栓和预防静脉血栓方面优于普通肝素。《中国脓毒症早期预防与阻断急诊专家共识》[40] 也推荐低分子肝素为脓毒症并发 DIC 的治疗药物。

近期研究显示，肝素类药物在 COVID-19 相关 DIC 中也发挥了较强的抗凝作用，治疗剂量的低分子肝素减少了极高 D-二聚体水平 COVID-19 患者的主要血栓栓塞和死亡率 [41-42]。一项纳入 2 854 名 COVID-19 患者的 Meta 分析也显示使用治疗性肝素后，患者血栓事件明显减少且无器官支持的存活天数明显增加 [43]。尽管肝素在 DIC 临床治疗上取得了不错的成绩，但其潜在的出血风险仍不能被忽视，因此目前在 DIC 患者中使用肝素应谨慎。

4.1.2 重组人活化蛋白 C APC 是临床开发使用的第一种天然抗凝剂，在维持机体凝血平衡及血管完整性中发挥着重要作用，是微循环中抗血栓形成的主要调节物质。APC 是一种维生素 K 依赖性的丝氨酸蛋白酶原，由凝血酶-TM 复合物激活后与其辅助因子蛋白 S 共同作用水解灭活凝血因子 FVa 和 FⅧa，从而进一步抑制凝血酶生成发挥抗凝作用 [44]。在局部血栓前环境中，凝血酶激活 PAR 信号通路会诱导促炎促凝反应，而 APC 激活 PAR 信号则会促进细胞保护和抗炎结果 [45]。由于其在控制凝血方面的中心作用及独特的抗炎特性，rhAPC 类药物成为 ISTH 推荐的 DIC 治疗药物。截至 2011 年，rhAPC 类药物 Xigris 一直是国际上唯一公认的治疗脓毒症相关 DIC 的抗凝剂，但由于缺乏有益的治疗效果并显示出显著的出血风险，礼来公司已于 2011 年 10 月宣布将 Xigris 从全球撤市。目前 Cortellis 数据库中该类药物仅检索到日本 KM Biologics 公司和 Teijin 公司共同所有的 Protein C activated/CTC-111 于 2018 年 7 月在日本获批用于 DIC 适应证的治疗。其他已上市 rhAPC 类药物主要适应证为抗凝血作用，但未获批用于 DIC 适应证的治疗，可能成为 DIC 的潜在治疗药物。

4.1.3 抗凝血酶 AT 是一种丝氨酸蛋白酶抑制剂，主要通过抑制凝血酶发挥显著的抗凝作用，同时也能通过抑制凝血因子 FⅩa 和 FⅦa 减少炎性浸润及内皮损伤 [46]。在 DIC 过程中，AT 由于凝血酶的消耗而降低，导致不受控制的凝血功能障碍，及时补充外源性 AT 可能为一种改善凝血的有效途径 [47]。根据 Cortellis 数据库信息，目前本类药物针对 DIC 适应证已有 1 个药物于 2015 年 9 月在日本上市（Antithrombin gamma/Acoalan，Kyowa Kirin 公司）；已暂停研究 2 个项目。

2006 年 Kienast 团队的研究显示，与安慰剂相比，高剂量 AT 可显著降低脓毒症合并 DIC 患者死亡率，28 d 死亡率降低了 14.6%[48]。同样，2015 年进行的一项针对 14 767 名患者的 Meta 分析发现，在脓毒症相关凝血功能障碍人群中，AT 具有良好的改善患者死亡率作用，但伴随一定的出血并发症 [49]。近期一项来自日本的多中心观察性研究也表明了 AT 对于脓毒症相关显性 DIC 患者具有临床益处，但其疗效的确定性较低 [50]。基于上述研究结果，ISTH 及日本最新的《脓毒症和脓毒症休克临床实践指南》仅在 AT 活性降低的情况下较低程度推荐 AT 进行 DIC 治疗 [51]。

4.1.4 重组人血栓调节蛋白 血栓调节蛋白（thrombomodulin，TM）是一种多结构域糖基化Ⅰ型跨膜分子，广泛表达于血管内皮细胞表面，通过表皮细胞生长因子（epidermal growth factor，EGF）样结构域与凝血酶结合，促进生理性抗凝蛋白 C 转变为 APC，阻止凝血酶的促凝作用 [52]。同时，TM 的凝集素样结构域具有独特的抗炎活性，可抑制单核细胞

和巨噬细胞激活，从而抑制炎性细胞因子的生成[53]。根据 Cortellis 数据库信息，目前 rhTM 类药物针对 DIC 适应证已有 1 个药物上市（Thrombomodulin alfa/AT-908，Asahi Kasei Pharma America Corp 公司，于 2008 年在日本获批上市）、1 个处于临床前研究阶段（thrombomodulin/AD-010，Jiangsu Aidea Pharmaceutical 公司）、1 个终止于预注册阶段（thrombomodulin/MR-33，Mochida Pharmaceutical 公司）。

rhTM 类药物 AT-908 在脓毒症相关 DIC 的治疗中是有益的，并于 2008 年在日本被批准使用。2013 年进行的国际多中心Ⅱb 期临床研究显示，rhTM 对脓毒症诱发的凝血功能障碍患者血浆 D-二聚体、凝血酶原片段 F1+2 和血浆凝血酶-抗凝血酶复合物（thrombin-antithrombin complex，TAT）含量具有一定的改善作用，提供了暗示疗效的证据[54]。2019 年进行的跨国Ⅲ期临床研究报道，静脉注射 rhTM 可将脓毒症合并 DIC 患者的 28 d 死亡率从 29.4% 降至 26.8%，并可显著降低患者血浆与死亡密切相关的凝血酶原片段 F1+2 和 TAT 含量，大大降低患者的绝对死亡风险[55]。综合以上研究结果，rhTM 在脓毒症相关 DIC 患者显示出一定的有利影响，但目前尚无其用于其他疾病因素所致 DIC 的研究报道，有待进一步开发。

4.2 其他药物

4.2.1 组织因子途径抑制剂　TFPI 是一种内皮细胞合成分泌的血浆丝氨酸蛋白酶抑制剂，其可与 TF-FⅦa 结合在起始阶段直接抑制凝血激活，从源头控制 DIC 的凝血级联，还可以 FXa 依赖的方式直接抑制 FXa发挥抗凝作用[56]。目前并未查询到该类药物针对 DIC 适应证的上市产品，仅有相关临床试验研究探究其疗效。Abraham 等[57]在北美、欧洲地区进行的一项随机双盲大样本Ⅲ期临床试验显示，在首批 722 名脓毒症相关 DIC 患者中 TFPI 可显著降低患者的凝血酶原片段 F1+2、TAT 水平及 28 d 全因死亡率，但其在整体患者中效果并不显著，且观察到出血的严重不良事件。以上研究说明 TFPI 在 DIC 中调节 TF 介导的凝血激活方面仍存在不足，其治疗 DIC 的疗效及安全性仍有待进一步试验验证。

4.2.2 FXa 抑制剂　凝血酶激活剂 FXa 也是 DIC 治疗中的重要靶点，目前针对这一靶点也进行了药物开发，口服 FXa 抑制剂包括达比加群、利伐沙班、阿呱沙班及依度沙班等。其中利伐沙班是高度选择性的 FXa 抑制剂，可逆地阻断 FXa 将凝血酶原转化为凝血酶。Bayer 公司的口服 FXa 抑制剂利伐沙班于 2011 年 11 月在美国批准用于全身性栓塞的预防并于 2012 年 4 月正式上市，到 2022 年 1 月利伐沙班已被批准用于儿童血栓预防及儿童静脉血栓栓塞，但其 DIC 适应证仍在开发中。注射类 FXa 药物包括磺达肝癸钠和达那肝素钠，其中磺达肝癸钠是首个合成的选择性 FXa 抑制剂，而达那肝素钠已在日本上市，被日本血栓和止血学会推荐用于 DIC 期间的抗凝治疗。最近的一项回顾性研究发现达那肝素钠对血液恶性肿瘤相关 DIC 具有明显的治疗作用且未发现出血风险[58]。目前上述药物仍缺乏或需补充相关临床试验数据来评估其对 DIC 的有效性和安全性。

4.3 中药

目前 DIC 已成为危重病医学领域的研究热点，中医药以其独特的优势在 DIC 的治疗方面也发挥着重要作用，不仅可平衡凝血失衡，同时还具备抗菌抗炎、改善微循环及内皮保护等功效。目前多项研究证明某些中药单体及复方制剂具有活血化瘀，改善微循环等作用，在 DIC 治疗及改善患者预后中发挥作用。

中医理论中 DIC 辨证分为热毒血瘀、寒凝血瘀、气滞血瘀、气虚血瘀、血虚血瘀、阴虚血瘀、阳虚血瘀等证型[59]。临床上可根据不同证型特点，以血府逐瘀汤等活血化瘀类中药进行治疗。此外，为了适应临床危急重症用药需要，现多选用中成药，特别是中药注射剂以备急用，如血必净注射液或复方丹参注射液等。

4.3.1 血必净注射液　血必净注射液是在血府逐瘀汤基础上研制而成的静脉制剂，由红花、赤芍、川芎、丹参、当归 5 味药组成，具有抗细菌毒素、免疫调节、抗炎、保护血管内皮及改善微循环的作用，有良好的溃散毒邪、活血化瘀和疏经通络等功用。现代药理学研究发现血必净注射液除可抑制炎症细胞

因子 IL-1、TNF-α 及炎性介质高迁移率族蛋白 B1（HMGB1）表达外，还可明显减少 TF 及 PAR-1 表达，提高血浆 APC 水平，降低 vWF 含量，起到抗炎-调节凝血的双重作用[60]。此外，血必净注射液还可增加血管内皮钙黏蛋白（vascular endothelial cadherin，VE-cadherin）水平，干预核因子-κB（nuclear factor-κB，NF-κB）信号通路，促内皮型一氧化氮合成酶（eNOS）表达，从而起到修复和保护血管内皮屏障功能的作用。刘静婷等[61]的一项 Meta 分析显示，血必净注射液可显著降低脓毒症相关 DIC 患者血浆白细胞计数（white blood cell，WBC）、C 反应蛋白及 TNF-α 含量并显著改善患者凝血功能障碍及 28 d 病死率。张嘉雯等[62]的分析也发现血必净注射液可有效减少患者炎症因子释放并阻断凝血-炎症网络，改善血管内皮损伤，具有较高临床应用价值。此外，血必净注射液也可与低分子肝素联用，在增加疗效的同时降低其出血风险。研究显示[63]，与单用相比，血必净注射液联合低分子肝素对创伤性 DIC 具有更强的抗凝作用，患者治愈率和生存率明显升高且出血风险降低，联用表现出了良好的临床有效性和安全性。

血必净注射液在 COVID-19 治疗中也展现出了良好的化瘀解毒、凉血活血、改善凝血功能障碍的作用。由于重型及危重型患者合并血栓栓塞风险较高，因此在国家卫生健康委颁布的《新型冠状病毒感染诊疗方案（试行第十版）》将血必净注射液作为重型和危重型新冠感染的推荐中成药[10]。多项研究显示[64-65]，血必净注射液可在重症 COVID-19 中抑制细胞因子风暴的产生，有效阻止炎症及凝血级联反应，减少血管损伤从而发挥对重症肺炎的治疗作用。钟南山院士主持的一项多中心前瞻性队列研究显示，100 mL（bid）的血必净注射液干预可明显改善 ICU 重症 COVID-19 患者严重程度，患者 28 d 生存率和出院率分别提高了 9.8% 和 44.5%[66]。研究人员进行的一项 710 名重症 COVID-19 患者的随机对照试验，血必净注射液也显示出了良好的改善患者 8 d 肺炎严重程度、28 d 生存率及 ICU 总时间的功效[67]。以上研究均说明血必净注射液在重症 COVID-19 患者中发挥的重要作用，且未增加药物安全风险。

4.3.2 复方丹参注射液　复方丹参注射液由丹参与降香两味中药的提取物配制而成，具有活血化瘀、通脉养心之功效，有增加血流量、抑制凝血及促进组织修复等作用。研究显示复方丹参注射液对于多种疾病相关凝血功能障碍均有一定的改善作用：其可显著降低早幼粒细胞白血病患者的血液黏度，改善血液流变性及微循环从而预防或减少 DIC[68]；复方丹参注射液还可通过提高前列环素 I2（prostaglandin-I-2，PGI2）、NO 水平，降低血栓素 A2（thromboxane A2，TXA2）、内皮素及血小板因子 4（platelet factor 4，PF4）水平，抑制血小板的活化聚集，从而改善冠心病患者凝血功能[69]；最近研究显示[70]，复方丹参注射液对妊娠期高血压、产前子痫及重症肺炎患儿的凝血功能均有一定的改善效果；此外，复方丹参注射液还可联合相对分子质量低的肝素治疗子痫前期患者的凝血功能障碍[71]，减少妊娠并发症的发生，改善母婴结局。

4.3.3 血府逐瘀汤　血府逐瘀汤源于清代王清任的《医林改错》，是血瘀证的传统名方，在急性 DIC 治疗中也发挥重要作用[72]。血府逐瘀汤由当归、桃仁、赤芍、红花、川芎、柴胡、枳壳、桔梗、牛膝、生地、甘草 11 味药材组成，是桃红四物汤合四逆散加桔梗、牛膝而成。方中以桃红四物汤活血化瘀而养血，四逆散疏肝理气，加桔梗引药上行达于血府，牛膝引瘀血下行而通利血脉，诸药相合构成理气活血之剂。现代药理研究发现血府逐瘀汤具有改善血液流变性、改善微循环、增强机体免疫及双向调节血管等多种药理作用，对于血瘀证有良好疗效。多项研究[73-74]均发现血府逐瘀汤在癌症相关血瘀证中发挥了较好的抗炎抗凝及抑制肿瘤生长转移等作用，提高了患者的生活质量。此外，血府逐瘀汤与血必净注射液联用可明显提高 DIC 患者的总治愈率，疗效优于单用血必净注射液。以上研究均证明了血府逐瘀汤的抗凝抗血瘀功效，具有应用于 DIC 治疗的潜力，值得进一步深入研究[75]。

4.3.4 其他中药　除上述常用的复方中药外，还有多种中药可应用于 DIC 相关的预防及治疗中。感染性疾病发展到重症往往出现血瘀证，以血瘀为基本病

机，兼夹毒、燥、湿、寒、虚。现有研究报道显示，参附注射液、益母草注射液、紫珠草注射液、参麦注射液、当归注射液对于感染所致 DIC 均有一定的活血化瘀药效作用，并在动物和临床试验中得到验证，是中药治疗感染性 DIC 的潜在药物。同时，血瘀证也是 COVID-19 重症期重要的病机之一，治法上除使用参附注射液、生脉注射液或参麦注射液以扶正固脱之外，还应使用活血化瘀类中药注射剂血必净注射液、苦碟子注射液或盐酸山莨菪碱注射液以改善微循环，保证各组织器官充分灌流，为截断扭转病势奠定基础 [8]。此外，桃红四物汤对于恶性肿瘤并发 DIC 患者的血小板计数（platelet count，PLT）、活化部分凝血活酶时间（activated partial thromboplastin time，APTT）、血浆凝血酶原时间（prothrombin time，PT）、D-二聚体均有良好的改善效果，且治疗效果显著，较单纯西医治疗能够明显提高恶性肿瘤相关 DIC 的临床疗效 [76]。

5 结语与展望

近年来随着研究的不断深入，对于 DIC 的发病机制和理解均有了巨大的进展，同时多种治疗药物也在不断地开发。DIC 病因及表现多样，很难制定统一的治疗方案，现在临床治疗仍以肝素及低分子肝素为主要治疗手段，但肝素类药物出血的严重不良反应风险仍较高，不利于患者的治疗及预后。而 ISTH 推荐的其他类药物目前针对 DIC 适应证的上市药品寥寥无几，多数仍处在研发阶段中，且部分药物因未能充分证明其对 DIC 的有效性及安全性而中断研究。目前临床上 DIC 仍存在较大的未被满足的临床需求，有待进一步研究。

近年来，中医药在治疗 DIC 中也发挥了重要作用。中医药可从表型及内在同时改善疾病相关 DIC，具有改善凝血和炎症反应、保护器官功能等作用，以其独特的优势成为未来 DIC 治疗的新选择。随着现代转录组学、蛋白组学及代谢组学技术的不断成熟和应用 [77-78]，血瘀证证型的客观化研究进一步深入，更好地反应了血瘀证发生的物质基础，使中医证候研究更加合理化并推动从微观水平上认识中医血瘀证与 DIC 的根源关联性，为中医药现代化及 DIC 的中西医融合疗法的未来发展奠定夯实的基础。

[参考文献]

[1] Wada H, Thachil J, Di Nisio M, *et al*. Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines[J/OL]. *J Thromb Haemost*, 2013[2022-11-02]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23379279/. DOI: 10.1111/jth.12155.

[2] Levi M, Toh C H, Thachil J, *et al*. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology[J]. *Br J Haematol*, 2009, 145(1): 24–33.

[3] Adelborg K, Larsen J B, Hvas A M. Disseminated intravascular coagulation: epidemiology, biomarkers, and management[J]. *Br J Haematol*, 2021, 192(5): 803–818.

[4] Gando S, Levi M, Toh C H. Disseminated intravascular coagulation[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016[2022-11-02]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27250996/. DOI: 10.1038/nrdp.2016.37.

[5] Al-Samkari H, Karp Leaf R S, Dzik W H, *et al*. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection[J]. *Blood*, 2020, 136(4): 489–500.

[6] 冯靖涵，李沐涵. 中医药治疗弥漫性血管内凝血研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报，2011, 13(5): 266–268.

[7] 杨洪涌. 中医药防治播散性血管内凝血 [J]. 湖北中医杂志，2002(11): 21–22.

[8] 王志飞，王燕平，张华敏，等. 中药注射剂在新型冠状病毒肺炎治疗中合理使用的思考 [J]. 中华医学杂志，2020(14): 1044–1047.

[9] 周澧，秦川. 2019 新型冠状病毒肺炎凝血异常机制与中医血瘀证候 [J]. 中国比较医学杂志，2022, 32(1): 89–96.

[10] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染诊疗方案（试行第十版）[J]. 中国医药，2021, 18(2): 6.

[11] Popescu N I, Lupu C, Lupu F. Disseminated intravascular coagulation and its immune mechanisms[J]. *Blood*, 2022, 139(13): 1973–1986.

[12] Abrams S T, Su D, Sahraoui Y, *et al*. Assembly of alternative prothrombinase by extracellular histones initiates and disseminates intravascular coagulation[J]. *Blood*, 2021, 137(1): 103–114.

[13] Okajima K. Regulation of inflammatory responses by natural

anticoagulants[J/OL]. *Immunol Rev*, 2001[2022-11-02]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11918684/. DOI: 10.1034/j.1600-065x.2001.1840123.x.

[14] Fajgenbaum D C, June C H. Cytokine storm[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(23): 2255–2273.

[15] Laursen M A, Larsen J B, Hvas A M. Platelet function in disseminated intravascular coagulation: a systematic review[J]. *Platelets*, 2018, 29(3): 238–248.

[16] Shebuski R J, Kilgore K S. Role of inflammatory mediators in thrombogenesis[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, 300(3): 729–735.

[17] Watanabe-Kusunoki K, Nakazawa D, Ishizu A, *et al*. Thrombomodulin as a physiological modulator of intravascular injury[J]. *Front Immunol*, 2020[2022-11-02]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33042158/. DOI:10.3389/fimmu.2020.575890.

[18] Ulevitch R J, Cochrane C G, Henson P M, *et al*. Mediation systems in bacterial lipopolysaccharide-induced hypotension and disseminated intravascular coagulation. I. The role of complement[J]. *J Exp Med*, 1975, 142(6): 1570–1590.

[19] Iba T, Thachil J. Clinical significance of measuring plasminogen activator inhibitor-1 in sepsis[J]. *J Intensive Care*, 2017[2022-11-02]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28904799/. DOI: 10.1186/s40560-017-0250-z.

[20] Zhang X, Guo X. Risk factors of thrombosis in Chinese subjects with acute promyelocytic leukemia[J]. *Thromb J*, 2021, 19(1): 42. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8207825/. DOI: 10.1186/s12959-021-00294-7.

[21] WHO Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)[EB/OL]. (2023-04-18)[2023-04-28].https://covid19.who.int/.

[22] Tang N, Li D, Wang X, *et al*. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia[J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18(4): 844–847.

[23] Guan W J, Ni Z Y, Hu Y, *et al*. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(19): 1708–1720.

[24] Vincent J L, Levi M, Hunt B J. Prevention and management of thrombosis in hospitalised patients with COVID-19 pneumonia[J]. *Lancet Respir Med*, 2022, 10(2): 214–220.

[25] Qin Z, Liu F, Blair R, *et al*. Endothelial cell infection and dysfunction, immune activation in severe COVID-19[J]. *Theranostics*, 2021, 11(16): 8076–8091.

[26] Goshua G, Pine A B, Meizlish M L, *et al*. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy:evidence from a single-centre, cross-sectional study[J]. *Lancet Haematol*, 2020, 7(8): e575–e582.

[27] Zuo Y, Warnock M, Harbaugh A, *et al*. Plasma tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in hospitalized COVID-19 patients[J/OL]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 1580[2022-11-02]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7480057/. DOI: 10.1101/2020.08.29.20184358.

[28] Zhang Y, Zeng X, Jiao Y, *et al*. Mechanisms involved in the development of thrombocytopenia in patients with COVID-19[J/OL]. *Thromb Res*, 2020[2022-11-02]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32535232/. DOI:10.1016/j.thromres.2020.06.008.

[29] Ahmed M Z, Khakwani M, Venkatadasari I, *et al*. Thrombocytopenia as an initial manifestation of COVID-19 case series and literature review[J]. *Br J Haematol*, 2020, 189(6): 1057–1058.

[30] Guo L, Jin Z, Gan T J, *et al*. Silent hypoxemia in patients with COVID-19 pneumonia: a review[J/OL]. *Med Sci Monit*, 2021[2022-11-02]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34635632/. DOI: 10.12659/MSM.930776.

[31] Shang C, Wuren T, Ga Q, *et al*. The human platelet transcriptome and proteome is altered and pro-thrombotic functional responses are increased during prolonged hypoxia exposure at high altitude[J]. *Platelets*, 2020, 31(1): 33–42.

[32] Shaw R J, Bradbury C, Abrams S T, *et al*. COVID-19 and immunothrombosis: emerging understanding and clinical management[J]. *Br J Haematol*, 2021, 194(3): 518–529.

[33] Azkur A K, Akdis M, Azkur D, *et al*. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19[J]. *Allergy*, 2020, 75(7): 1564–1581.

[34] Perico L, Morigi M, Galbusera M, *et al*. SARS-CoV-2 spike protein 1 activates microvascular endothelial cells and complement system leading to platelet aggregation[J]. *Front Immunol*, 2022[2022-11-02]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35320941/. DOI: 10.3389/fimmu.2022.827146.

[35] Ramlall V, Thangaraj P M, Meydan C, *et al*. Immune complement and coagulation dysfunction in adverse outcomes of SARS-CoV-2 infection[J]. *Nat Med*, 2020, 26(10): 1609–1615.

[36] Deravi N, Ahsan E, Fathi M, *et al*. Complement inhibition: a possible therapeutic approach in the fight against Covid-19[J/OL]. *Rev Med*

Virol, 2022, 32(4): e2316[2022-11-02]. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rmv.2316.

[37] Bachler M, Bösch J, Stürzel D P, *et al*. Impaired fibrinolysis in critically ill COVID-19 patients[J]. *Br J Anaesth*, 2021, 126(3): 590–598.

[38] Qiu M, Huang S, Luo C, *et al*. Pharmacological and clinical application of heparin progress: an essential drug for modern medicine[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021[2022-11-02]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33848775/. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111561.

[39] Fan Y, Jiang M, Gong D, *et al*. Efficacy and safety of low-molecular-weight heparin in patients with sepsis: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Sci Rep*, 2016[2022-11-02]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27181297/. DOI: 10.1038/srep25984.

[40] 王仲，魏捷，朱华栋，等 . 中国脓毒症早期预防与阻断急诊专家共识 [J]. *临床急诊杂志* , 2020(7), 517–529.

[41] Spyropoulos A C, Goldin M, Giannis D, *et al*. Efficacy and safety of therapeutic-dose heparin *vs* standard prophylactic or intermediate-dose heparins for thromboprophylaxis in high-risk hospitalized patients With COVID-19: the HEP-COVID randomized clinical trial[J]. *JAMA Intern Med*, 2021,181(12): 1612–1620.

[42] Chabata C V, Frederiksen J W, Olson L B, *et al*. Combining heparin and a FX/Xa aptamer to reduce thrombin generation in cardiopulmonary bypass and COVID-19[J]. *Nucleic Acid Ther*, 2022,32(3):139–150.

[43] Sholzberg M, da Costa B R, Tang G H, *et al*. Randomized trials of therapeutic heparin for COVID-19: a meta-analysis[J/OL]. *Res Pract Thromb Haemost*, 2021, 5(8): e12638[2022-11-02]. https://doi.org/10.1002/rth2.12638.

[44] Wan J, Vadaq N, Konings J, *et al*. Kallikrein augments the anticoagulant function of the protein C system in thrombin generation[J]. *J Thromb Haemost*, 2022, 20(1): 48–57.

[45] De Ceunynck K, Peters C G, Jain A, *et al*. PAR1 agonists stimulate APC-like endothelial cytoprotection and confer resistance to thromboinflammatory injury[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(5): E982–E991.

[46] Rezaie A R, Giri H. Anticoagulant and signaling functions of antithrombin[J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18(12): 3142–3153.

[47] Ito T, Kakuuchi M, Maruyama I. Endotheliopathy in septic conditions: mechanistic insight into intravascular coagulation[J/OL]. *Crit Care*, 2021, 25(1): 95[2022-11-02]. https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-021-03524-6. DOI: 10.1186/s13054-021-03524-6.

[48] Kienast J, Juers M, Wiedermann C J, *et al*. Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation[J]. *J Thromb Haemost*, 2006, 4(1): 90–97.

[49] Umemura Y, Yamakawa K, Ogura H, *et al*. Efficacy and safety of anticoagulant therapy in three specific populations with sepsis: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Thromb Haemost*, 2016, 14(3): 518–530.

[50] Tanaka K, Takeba J, Matsumoto H, *et al*. Anticoagulation therapy using rh-thrombomodulin and/or antithrombin Ⅲ agent is associated with reduction in in-hospital mortality in septic disseminated intravascular coagulation: a nationwide registry study[J]. *Shock*, 2019, 51(6): 713–717.

[51] Egi M, Ogura H, Yatabe T, *et al*. The Japanese clinical practice guidelines for management of sepsis and septic shock 2020 (J-SSCG 2020)[J/OL]. *J Intensive Care*, 2021, 9(1): 53[2022-11-02]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8390911/. DOI: 10.1002/ams2.659.eCollection 2021 Jan-Dec.

[52] Giri H, Panicker S R, Cai X, *et al*. Thrombomodulin is essential for maintaining quiescence in vascular endothelial cells[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021[2022-11-02]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33836597/. DOI: 10.1073/pnas.2022248118.

[53] Ito T, Thachil J, Asakura H, *et al*. Thrombomodulin in disseminated intravascular coagulation and other critical conditions-a multi-faceted anticoagulant protein with therapeutic potential[J/OL]. *Crit Care*, 2019, 23(1): 280[2022-11-02]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6694689/. DOI: 10.1186/s13054-019-2552-0.

[54] Vincent J L, Ramesh M K, Ernest D, *et al*. A randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 2b study to evaluate the safety and efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin, ART-123, in patients with sepsis and suspected disseminated intravascular coagulation[J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(9): 2069–2079.

[55] Vincent J L, Francois B, Zabolotskikh I, *et al*. Effect of a recombinant human soluble thrombomodulin on mortality in patients with sepsis-associated coagulopathy: the scarlet randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2019, 321(20): 1993–2002.

[56] Mast A E, Ruf W. Regulation of coagulation by tissue factor pathway inhibitor: implications for hemophilia therapy[J]. *J Thromb Haemost*, 2022, 20(6): 1290–1300.

[57] Abraham E, Reinhart K, Opal S, *et al*. Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2003, 290(2): 238–247.

[58] Minakata D, Fujiwara S I, Hayakawa J, *et al*. Comparison of danaparoid sodium and synthetic protease inhibitors for the treatment of disseminated intravascular coagulation associated with hematological malignancies: a retrospective analysis[J]. *Acta Haematol*, 2020, 143(3): 250–259.

[59] 冯靖涵，李沐涵 . 中医药治疗弥漫性血管内凝血研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报 , 2011, 13(5): 266–268.

[60] 文柯力，陈雪梅 . 脓毒症合并弥散性血管内凝血的机制及抗凝治疗研究进展 [J]. 现代医药卫生 , 2019, 35(9): 1370–1374.

[61] 刘静婷，曹学东，李会芳 . 血必净注射液治疗脓毒症有效性的 Meta 分析 [J]. 山西中医药大学学报 , 2021, 22(1): 12–18.

[62] 张嘉雯，贺园莉，史阳，等 . 血必净注射液治疗脓毒症血管内皮损伤有效性及安全性的 Meta 分析 [J]. 海南医学院学报 , 2021, 27(12): 910–917.

[63] 钟斐，万健，杨瑞霞，等 . 血必净注射液联合低分子肝素对创伤性弥散性血管内凝血的临床疗效与安全性研究 [J]. 临床和实验医学杂志 , 2019, 18(17): 1858–1861.

[64] 段茹，孙达，贺晴，等 . 探索血必净注射液调节细胞因子在治疗新冠肺炎中的作用 [J]. 中国处方药 , 2021, 19(1): 9–13.

[65] 何黎黎，龚普阳，封玥，等 . 中药在抗新型冠状病毒肺炎（COVID-19）引起的细胞因子风暴中的应用分析 [J]. 中草药 , 2020, 51(6): 1375–1385.

[66] 刘学松，宋元林，钟南山，等 . “新型冠状病毒感染的肺炎疫情应急项目”研究协作组 . 血必净注射液治疗重症新型冠状病毒肺炎的多中心前瞻性队列研究 [J]. 中华危重病急救医学 , 2021, 33(7): 774–778.

[67] 中华危重病急救医学杂志编辑委员会 . 血必净注射液与安慰剂治疗重症社区获得性肺炎疗效的随机对照试验 : 研究结果与临床价值 [J]. 中华危重病急救医学 , 2019, 31(10): 1199–1203.

[68] 陈波 . 复方丹参注射液预防急性早幼粒细胞白血病合并弥散性血管内凝血 25 例 [J]. 时珍国医国药 , 2002(7): 393.

[69] 舒九伟，李艳 . 丹参注射液对冠心病患者血小板活化、凝血功能的影响 [J]. 血栓与止血学 , 2020, 26(5): 782–783.

[70] 张淑霞 . 复方丹参注射液治疗重症肺炎患儿的效果以及其对凝血指标的影响 [J]. 血栓与止血学 , 2019, 25(6): 929–930.

[71] 张明晶 . 复方丹参注射液联合低分子肝素对子痫前期患者凝血功能及母婴结局的影响 [J]. 当代医学 , 2021, 27(17): 178–179.

[72] 陈士奎 . 充分发挥中西医结合维护和促进人民健康的作用 [J]. 中华危重病急救医学 , 2020, 32(8): 900–904.

[73] 贺忠宁，陈鸿，杜霞，等 . 基于中医药整合药理学研究平台分析血府逐瘀汤治疗胰腺癌血瘀证的潜在活性成分及其作用机制 [J]. 上海中医药杂志 , 2021, 55(6): 5–14.

[74] 宋晓溪 . 血府逐瘀汤加味改善非小细胞肺癌血瘀证患者高凝状态的临床观察 [D]. 成都：成都中医药大学 , 2020.

[75] 苗木，刘迪 . 血府逐瘀汤加减佐治弥散性血管内凝血的疗效观察 [J]. 临床合理用药杂志 , 2013, (28): 56-57

[76] 向生霞，谢刚 . 桃红四物汤化裁对恶性肿瘤并发弥散性血管内凝血疗效观察 [J]. 辽宁中医杂志 , 2013, 40(1): 89–91.

[77] 谢雅革，沈克平，卢艳琳，等 . 基于代谢组学的中医血瘀证研究概述 [J]. 中华中医药杂志 , 2019, 34(6): 2598–2601.

[78] 赵梦竹，吕双宏，王恒和 . 基于组学技术的冠心病血瘀证候研究进展 [J]. 中医药学报 , 2021, 49(9): 105–110.

[专家介绍] 胡庆华：中国药科大学药理系教授，博士生导师，江苏省“青蓝工程”中青年学术带头人，第十三届全国大学生创新创业年会优秀指导教师，江苏省“青蓝工程”优秀青年骨干教师，中国药理学会心血管药理青委会副主任委员。研究方向为炎症免疫相关疾病靶标发现及基于原创靶标的新药研发与临床前评价，先后主持国家自然科学基金 3 项和企事业横向合作课题多项。已发表中、英文学术论文 40 余篇。