

凝血功能紊乱在脓毒症心功能损伤形成及治疗中的意义

徐霄龙^{1,2,3}, 张米锋^{1,2,3}, 李珍萱^{1,2,3}, 刘清泉^{1,2,3*}

1. 首都医科大学附属北京中医医院, 北京 100010

2. 北京市中医药研究所, 北京 100010

3. 中医感染性疾病基础研究北京市重点实验室, 北京 100010

摘要 脓毒症是急危重症领域棘手的难题, 心脏是脓毒症发病过程中最易受累的器官, 心功能损伤及凝血功能紊乱是严重脓症患者常见的并发症。新型冠状病毒肺炎可导致病毒性脓毒症, 也常伴有凝血功能紊乱及心功能损伤。介绍了脓毒症心功能损伤的中医病机认识及西医学病理生理学进程, 分析了凝血功能紊乱在脓毒症心功能损伤形成中的意义。通过对中西医治疗手段的论述, 可知中医药在感染性疾病及凝血功能障碍方面有着一定优势, 能一定程度上补充西医治疗的不足, 但仍需进一步系统研究阐明中医药治疗的有效性。

关键词 凝血功能紊乱; 脓毒症; 心功能损伤; 新型冠状病毒肺炎

脓毒症是感染引起的宿主反应失调, 进而导致循环功能障碍及器官功能损害^[1], 具有高致病率和高死亡率的特点, 尽管重症疾病的药物治疗及支持疗法已取得显著进展, 但脓毒症仍是目前全球急诊医学面临的重要难题。感染是引发脓毒症的最初源头, 而从感染发展到脓毒症是一个复杂的病理生理过程, 包括炎症、免疫和凝血功能障碍等多方面, 涉及细胞、代谢和微循环等各种改变^[2], 最终导致器官代谢紊乱和功能衰竭。

脓毒症中, 凝血系统因炎症反应被激活, 活化的凝血系统反过来可加重炎症反应, 形成一种恶性循环, 使病情不断恶化。新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎, COVID-19)可导致病毒性脓毒症^[3], 新冠肺炎患者中约有 20% 会出现凝血功能紊乱, 几乎所有重症患者均存在凝血功能障碍^[4-5], 血栓性并发症及凝血功能障碍与新冠肺炎高病死率密切相关^[6]。凝血功能紊乱贯穿于脓毒症发展的整个过程, 与多器官功能障碍的发生密切相关。心脏是脓

收稿日期: 2022-06-13; 修回日期: 2022-08-18

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81973608); 国家中医药多学科交叉创新团队项目(ZYYCXTD-D-202201)

作者简介: 徐霄龙, 副研究员, 研究方向为中西医结合防治急危重症, 电子信箱: xiaolong_xu3013@126.com; 刘清泉(通信作者), 教授, 研究方向为中西医结合防治急危重症, 电子信箱: liuqingquan_2003@126.com

引用格式: 徐霄龙, 张米锋, 李珍萱, 等. 凝血功能紊乱在脓毒症心功能损伤形成及治疗中的意义[J]. 科技导报, 2022, 40(23): 49-57; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2022.23.006

毒症进展过程中最易受累的器官,心功能损害也是严重脓毒症患者的常见并发症,脓毒症中心血管系统的损伤对患者的死亡有很大的影响^[7-8]。脓毒症患者中40%~50%可并发心功能障碍,与未合并心功能障碍的脓毒症患者相比,此类患者病死率增加约20%^[9]。在新冠肺炎患者中,合并心血管疾病或新发心肌损害者病死率超过10%^[10],严重影响了患者生存^[11]。

目前,脓毒性心功能损伤的发病机制仍未完全阐明,诊断标准尚未统一,治疗方法的研究进展缓慢,也无特效的治疗手段。中医学认为,脓毒症心功能损伤的病机以“虚、热、毒、瘀”为主。西医病理生理学认为,脓毒症时炎症、凝血反应相互影响,凝血功能障碍可加速心脏失代偿的发生,使心功能损伤。西医的药物治疗及器官支持治疗是目前治疗的重要手段,但也存在局限。中医药在感染性疾病及凝血功能障碍方面有着一定优势,当前中成药、复方及中药单体的研究颇多,治疗前景广阔,能一定程度上补充西医治疗的不足。因此,对凝血功能紊乱在脓毒症心功能损伤形成中的作用及治疗中的意义进行综述,可为脓毒症性心功能损伤的诊疗提供思路。

1 发病机制

1.1 中医学对脓毒性心功能损伤的认识

古代文献中没有脓毒性心功能损伤这一病名的记载,但中医在治疗该疾病方面有悠久的历史及丰富的经验。根据临床表现,可将其归属于中医学“心悸”“胸痹”“喘证”“水肿”等范畴。脓毒性休克和多脏器功能障碍则归属于“厥证”“脱证”。

对于脓毒症的病因病机,王今达提出了“三证三法”,将严重感染辨证为毒热证,凝血功能障碍辨证为瘀血证,急性营养衰竭和急性免疫功能低下等辨证为急性虚证(包括气虚、血虚、阳虚、阴虚)^[12]。曹书华在“三证三法”基础上,提出了“四证四法”,认为腑气不通也可致脓毒症^[13]。刘清泉认为,脓毒症发生的关键有3点:一是正气不足;二是毒邪内蕴;三是脉络瘀滞,气血运化失调^[14]。归纳而言,中

医认为脓毒症的病因病机与虚、热、毒、瘀密切相关,4者多并行存在,因脓毒症的阶段不同,其病机的侧重点有所差异^[15]。若脓毒症患者早期未能祛邪外出,则毒热入络,炼液化痰,阻塞脉络,加重炎症介质的释放,抑制心肌功能,最终则进展为脓毒性心功能损伤^[16]。脓毒症慢性心功能不全全是以心气(阳)虚为本,水饮及血瘀为标的本虚标实证^[17]。但论其病机,仍不外乎虚、热、毒、瘀四端。

清代名医叶天士在《温热论》中提出“温邪上受,首先犯肺,逆传心包”。心与肺同居上焦,肺卫邪热未顺传至中焦,反而横逆内陷心包,这与新冠肺炎患者重症及危重症患者迅速出现心肺功能衰竭的现象吻合。王清任在《医林改错·瘟毒吐泻转筋说》提出:“瘟毒自口鼻入气管,由气管达于血管,将气血凝结”,这即说明辨证瘟疫必须重视疫毒和瘀血。瘀血阻滞,气血运行不畅,痹阻心脉,心气不舒,胸阳不展,便会产生一系列心系疾病。

刘清泉认为,在脓毒症中,凝血功能障碍的发展进程符合“壮火食气”理论,是导致患者后期出现气虚气脱的重要诱因^[18-19]。“壮火食气”出自《素问·阴阳应象大论》,认为“壮火”为病理之火。过亢的火会耗损元气,导致气虚,即壮火之气衰,壮火食气。具体言之,壮火泛指病态的火热,易耗气伤气。结合脓毒症而言,内热之邪导致发热,此为“壮火”,造成乏力、气短、气促等症,乃心肺气虚之象,此为“壮火食气”的结果,这也进一步解释了脓毒症患者出现心功能损伤的机制。从病理生理学角度讲,早期感染导致脓毒症患者产生过度炎症反应,大量的炎性介质和细胞因子生成,同时凝血系统过度激活。凝血系统和炎症系统异常的激活会造成机体过度的能量损耗,是脓毒症后期免疫功能麻痹和抗凝系统抑制的关键病理因素^[20]。有研究表明,三磷酸腺苷代谢正常的脓毒症患者生存率更高,而能量缺乏和线粒体代谢异常的患者更容易发展为多器官衰竭^[21]。

1.2 脓毒症导致心功能损伤的发病机制

脓毒症心功能损伤发病机制复杂,目前关于脓毒性心功能损伤的病理生理学机制尚不明确,主要可能与分子、代谢、遗传和血流动力学等方面有关,

可能涉及冠脉微血管血流改变、心肌细胞凋亡、内皮功能障碍、线粒体损伤、细胞因子失衡等^[22]。此外,血管紧张素转换酶2(ACE2)在包括肺和心肌在内的许多组织和器官的细胞表面高度表达^[23],新冠病毒是否能够直接攻击高表达ACE2的血管内皮细胞^[24],进而导致凝血功能异常和脓毒症,影响患者心功能,也需进一步探讨。而凝血功能障碍的出现及其是否能纠正被认为是影响重症感染或脓毒症患者转归的独立危险因素^[25]。

1.2.1 脓毒症凝血功能障碍的发生机制

在脓毒症状态下,病原微生物及其毒素入侵机体后,大量炎性因子释放,体内免疫细胞表面的模式识别受体通过病原相关分子模式和损伤相关分子模式激活免疫炎症反应。此时,在内毒素或炎性因子的诱导下,血管内皮细胞和单核细胞在脓毒症早期即可表达组织因子,组织因子启动外源性凝血途径,为局部控制感染提供了第一道防线^[26]。研究表明,新冠肺炎患者疾病早期即可出现细胞因子风暴^[4],炎性细胞因子表达水平显著升高的同时,也会伴有血栓形成标志物的增高,提示在新冠肺炎相关凝血功能障碍中炎性细胞因子与凝血系统相互作用,可引起高凝状态并促进血栓形成^[27-28]。

在微生物感染期间,凝血功能的激活发挥了关键的保护功能,特别是免疫性血栓的形成,纤维蛋白凝块截留微生物,促进吞噬细胞清除微生物,并刺激炎症导致白细胞募集^[29],而且由于免疫血栓仅涉及有限数量的微血管,通常不会导致完全的血管闭塞,也不会明显干扰器官灌注^[30]。但值得注意的是,机体具备负向调节凝血系统的机制,是抑制过度凝血和血栓形成的关键。然而有报道证实脓毒症发生弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)时,机体3种主要生理抗凝机制均会削弱,包括抗凝血酶系统、蛋白C系统和组织因子途径抑制物^[31]。因此,当凝血-抗凝系统的稳态失衡,局限、有益的免疫血栓转化为失控的、广泛的微血管血栓形成,广泛的血栓形成将导致毛细血管阻塞、微循环灌注异常、组织损伤并进一步造成多脏器功能衰竭甚至死亡。

1.2.2 凝血功能紊乱导致心功能失代偿发生

在脓毒症发病过程中,由病原微生物感染激发的炎症分子级联反应导致微血管内皮损伤和功能障碍是脓毒性多器官功能衰竭机体的共同特征^[32]。微血栓的形成虽有助于免疫细胞在微血管内被截留和趋化,但同样会加重肺、心脏、胃肠道等组织器官的缺血缺氧和损伤,损伤不断累积达到一定阈值后,患者可能出现1个或多个器官功能失代偿,进展为危重症甚至死亡^[33-34]。而脓毒性休克时的心血管功能失调则主要表现为脓毒性心功能不全^[35]。

心脏和血管系统交织在一起,心脏作为供血主要器官发挥作用正是依赖于微循环功能的正常。炎性介质通过破坏冠状动脉微循环并导致心肌水肿和心肌细胞损害而导致心肌功能障碍^[36]。并且凝血功能紊乱贯穿脓毒症病程全过程,凝血功能障碍导致大量微血栓形成,使得心功能受损,进一步发展可导致心肺的代偿不断加重,回心血量不足,心脏负荷加重,心肌出现代偿性增厚或者肥大,发展为心肌病,若未及时治疗或控制则可能进展为心功能不全,使脓毒症的死亡率升高,增加了治疗难度。在COVID-19重症患者治疗过程中发现DIC的出现会导致外周血液运转不畅,回心血量不足,胁迫心脏代偿性增强心输出功能用于维持机体能量代谢,造成心肌肥大和心功能障碍,严重影响患者预后。

2 治疗现状

2.1 西医药治疗手段及局限

脓毒症引起的心功能损伤在脓毒症发病过程中十分常见,但发病机制复杂,病情进展迅速,病死率较高。针对脓毒性心功能损伤的治疗,目前西医也无特效的药物及方法,治疗手段虽然很多,但各有弊端。现阶段对于脓毒症的治疗主要以病因治疗及全身的支持治疗为主,包括初始液体复苏、合理运用抗菌药物控制感染、血管活性药物的合理使用、合理使用激素、抗凝治疗、器官支持(肾脏替代治疗及机械通气)、镇静镇痛、血糖管理等^[37]。而对

于心功能损伤这一并发症的治疗,是在上述脓毒症治疗的基础上,重点管理全身的容量,合理应用心肌保护和营养心肌的药物。若合并心律失常,应针对心律失常类型并结合患者血流动力学状况进行相应处理。一旦出现心衰的迹象,应尽早给予体外膜肺氧合等生命支持治疗。

2.1.1 药物治疗

“拯救脓毒症运动”推荐多巴酚丁胺作为改善心功能的首选药物^[38],该药在增加心肌收缩力的同时,能改善心脏后负荷和毛细血管楔压。但是多巴酚丁胺作为正性肌力药,在增强心肌收缩力时,也增加了心脏的氧耗,可能会增加恶性心血管事件的发生风险^[39]。目前研究发现早期应用钙增敏剂左西孟旦可以显著改善脓毒症心肌抑制状态,减轻心肌损伤,有效改善心脏功能,优化血流动力学及改善组织灌注,却不增加心肌细胞内钙浓度和细胞耗氧^[40]。动物实验也验证了左西孟旦可以改善脓毒性休克导致的心肌抑制^[41],但其药物循证研究目前仍相对缺乏。也有研究将美托洛尔与瑞舒伐他汀联合应用于脓毒性心肌损伤患者的治疗中,有效降低炎症介质水平,且利于改善心肌损伤程度^[42]。美托洛尔为选择性 β 受体阻滞剂,能有效抑制肾上腺素受体,减慢心率,改善心肌收缩。研究发现他汀类药物除调脂作用外,尚具减少血管炎症的氧化应激反应、改善内皮细胞功能、调节细胞免疫等功能^[43],但仍需进一步研究证实两药在脓毒性心肌损伤中的作用。

对新冠患者而言,减轻炎症反应的早期干预可能有助于预防血栓形成;此外,由于病毒直接或间接干扰凝血途径,也能影响心脏功能。在这种情况下,早期预防血栓可能是控制病情恶化的一个重要环节。目前研究表明,兼具抗凝和抗炎作用的低分子肝素可以改善符合脓毒症凝血功能障碍诊断标准的严重新冠肺炎患者或D-二聚体升高的患者的预后^[44]。但是抗凝剂对重症新冠肺炎的疗效仍然存在许多问题:干预的时机,首选的治疗药物、剂量和持续时间,获益与损伤的权衡等,都需要在前瞻性研究中确定。

2.1.2 器官功能支持

连续性肾脏替代治疗由于具有清除炎症介质,减少心脏细胞的炎症损伤,改善脓毒性心肌病患者的功能,还可稳定血流动力学、调节代谢,为脓毒性心肌损伤患者病情的恢复提供有利条件^[45]。动静脉体外膜氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)是一种肺循环的并联回路,不仅可以推动血流循环,还能维持机体的氧合。ECMO虽然增加了后负荷,减少了每搏输出量,但可在心肌抑制恢复前为机体提供足够的灌注,现已用于临床并获得了良好的治疗效果^[46]。主动脉球囊反搏术(intra-aortic balloon pumping, IABP)能增加冠脉舒张期的血液灌注、改善心肌氧供,减轻心脏后负荷、增加每搏输出量,维持脓毒性心肌抑制的血流动力学稳定,适用于心功能极差且外周血管阻力降低不明显者^[47]。然而,器官功能支持可在一定程度上改善受损心功能,但是并不能从根本上解决临床问题。因此,在支持治疗“保命”的基础上,应深入研究治疗的有效方法。

2.2 中医药治疗在“炎症-凝血”中的优势与不足

脓毒症时炎症、凝血反应相互促进,影响着脓毒症的发展、转归,与其相对应的中医理论为“热毒”与“瘀血”的关系。疾病治疗的难点,在于病机的复杂性,西医治疗的“精准性”,恰也成为治疗的局限。而中医药治疗的多途径、多靶点、多层次的特点,也显示出中医药在感染性疾病及凝血功能障碍方面有着一定优势,可以补充西医治疗的不足。

2.2.1 中成药制剂的应用

在国家新冠肺炎诊疗方案中被推荐应用的血必净注射液,具有活血化瘀、舒通络脉、溃散毒邪的功效,并于2004年批准为国家二类新药,是中国唯一被批准治疗脓毒症、全身炎症反应综合征和多脏器功能衰竭等的中成药,治疗重症疾病有夯实的证据基础^[48]。研究表明,血必净能通过抑制炎症反应、改善微循环、调节免疫功能多方面多途径发挥心肌细胞保护作用^[49],改善心功能指标及左室射血分数,减少血管活性药物使用天数及ICU住院天数^[50]。参麦注射液益气固脱,养阴生津,可治疗休

克、病毒性心肌炎、冠心病、肺心病、慢性阻塞性肺疾病等疾病,从而改善心、肾、肝、脑等重要脏器的血液供应,并改善微循环^[51]。心脉隆注射液能够改善脓毒症患者心功能,降低脑钠肽水平,减少ICU住院时间,降低不良反应发生率及死亡率,提高患者的生存质量^[52]。

2.2.2 自拟方及经典复方的应用

芪参活血颗粒在辅助治疗脓毒症合并心肌损伤患者时,能够明显降低血管紧张素II及内皮素-1水平,但仍需进一步研究^[53]。强心一号复方益气温阳、活血利水,对脓毒症患者的心功能具有一定改善作用,动物实验验证发现强心一号复方还能够改善脓毒症小鼠的7 d生存率,可能通过减轻炎症反应,对脓毒症小鼠心功能和心肌重构具有保护作用,减轻心脏功能障碍及心肌的结构破坏^[17,54]。此外,系统药理学证明了强心一号复方的多组分、多靶点和多途径特性,并为强心一号复方在心脏功能障碍相关疾病的临床应用中提供了新的认识^[54]。补阳还五汤能改善脓毒症患者免疫抑制状态,减轻心肌损伤^[55]。黄连解毒汤联合西药治疗脓毒症心肌损伤可提高临床疗效,减轻心肌损伤,保护心肌组织,改善预后^[56]。黄连解毒汤被证实可调节血管内皮收缩因子、调节血管收缩,改善脓毒症血管灌注,保护心肌血管内皮,从而达到保护心功能的作用^[57]。

2.2.3 中药单体的作用

黄连素可通过抑制TLR4/NF- κ B信号通路激活,降低炎症因子表达,进而改善脓毒症大鼠心肌损伤和心功能^[58];同时黄连素可以剂量依赖性抑制脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)刺激下大鼠AECII细胞促凝因子及纤溶抑制相关因子的表达和分泌,促进抗凝因子表达和分泌,影响凝血功能^[59]。大黄具有攻积滞、清湿热、泻火、凉血、祛瘀、解毒等功效,其主要活性成分大黄素对于脓毒症凝血功能紊乱的治疗有极大的优势^[60],并且大黄素通过减少心肌氧化应激、细胞凋亡和炎症因子水平可对脓毒症大鼠心肌损伤起到保护作用^[61]。芍药苷通过抑制Src/血管内皮钙黏蛋白通路,改善脓毒症大鼠心脏微血管内皮通透性,抑制炎症相关蛋白及基因的分

泌和表达^[62]。姜黄具有破血行气、通经止痛的功効,现代药理研究表明姜黄素类化合物具有抗凝作用^[63],姜黄素可抑制细胞焦亡,在抑制脓毒症大鼠NLRP3介导的急性心肌损伤具有作用^[64]。槲皮素除具有显著的溶血栓和体外抗凝血作用外^[63],还能通过上调PI3K/AKT/mTOR通路降低脓毒症小鼠心肌组织炎症和氧化应激反应,从而减轻心肌损伤^[65]。人参皂苷Rg2对内毒素性DIC引起的心肌损伤具有保护作用和改善血液流变学变化^[66];人参皂苷Rg3可能通过调节心肌自噬、抑制NLRP3炎性小体的激活进而减轻脓毒症时心脏的损伤^[67];人参总皂苷可激活HIF-1 α 、HO-1基因及蛋白表达,抑制炎症反应,改善脓毒症大鼠心肌损伤^[68]。山药多糖通过抑制JAK2/STAT3信号通路减轻炎症反应,从而改善脓毒症大鼠心肌损伤和功能障碍^[69]。

以上论述了中医药对脓毒症心功能损伤有一定的治疗意义,且具有“炎症-凝血”双向调节作用,极大地补充了西医抗凝治疗的不足。虽然,目前研究显示出中医药从中成药、复方及单体等不同层面对脓毒症心功能损伤的治疗有确切疗效,在临床上有广阔的运用前景,但仍处于“点”的研究阶段。中医药成分的多样性及作用机制的复杂性决定了研究人员需要系统深入挖掘其中的内在原理;同时中医药资源丰富,如何筛选出有确切疗效的复方及显著疗效的活性成分是一项庞大的任务,需要借助多学科、多方法、多平台、多团队的力量。

3 讨论

脓毒症时体内多种平衡系统被打破,如促炎与抗炎反应、促凝与抗凝反应,从而导致多器官损伤。脓毒症最突出的特点中,主要是凝血系统的激活和并发的抗凝血系统与纤溶系统的下调促进了症状的加剧^[70];多种炎症介质参与凝血的启动,凝血激活反过来又促进了炎症反应^[71]。二者相互影响,形成网络,共同促进了脓毒症的恶化。显然,炎症-凝血系统在脓毒症发生过程中扮演着重要角色,对脓毒症的最终转归至关重要。而脓毒症心肌损伤的发生发展也正是与炎症和凝血密切相关。

虽然目前器官支持治疗的发展迅速,但是脓毒症仍然是重症监护室住院患者最常见的死亡原因。脓毒症进展至脓毒性休克时,患者会出现心肌抑制及心肌损伤,导致左心室射血分数、右心室射血分数及舒张功能下降,而脓毒性休克后若合并心脏功能损伤会严重威胁患者生命健康及生活质量。因此,在治疗上,早期抑制炎症风暴、改善机体凝血功能,可能是临床上预防多器官功能障碍综合征的发生以及提高脓毒症患者生存率的关键。

脓毒症的发生发展有3个重要环节,即免疫失衡、脏器损伤和凝血紊乱。针对前2个环节,西方医学已有靶向药物(HMGB1抗体等)和体外支持(ECMO、CART)等技术,有效降低了脓毒症患者的死亡率。然而对于凝血功能紊乱,特别是发展为DIC的患者并无特效药物或技术。中医药在对于凝血功能障碍,即中医所言“血瘀证”的治疗有丰富的理论基础和临床经验,也是与西方医学相比最能突出优势的领域方向。当代医学家在古人论述的基础上,更加丰富了对脓毒症心肌损伤的病因病机的认识,中医药就突显出防治脓毒症及其并发症的优势。但是,中医中药虽然有一定的治疗效果,其药理作用仍需进一步科学的阐明。

参考文献(References)

- [1] Shankar-Hari M, Phillips G S, Levy M L, et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: For the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. The Journal of the American Medical Association, 2016, 315(8): 775-787.
- [2] Rizzo A N, Dudek S M. Endothelial glycocalyx repair: Building a wall to protect the lung during sepsis[J]. American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, 2017, 56(6): 687-688.
- [3] Li H, Liu L, Zhang D, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: Observations and hypotheses[J]. Lancet, 2020, 395(10235): 1517-1520.
- [4] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. Lancet, 2020, 395(10223): 497-506.
- [5] Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study[J]. Lancet, 2020, 395(10223): 507-513.
- [6] Iba T, Levy J H, Connors J M, et al. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy[J]. Critical Care, 2020, 24(1): 360.
- [7] 张二飞, 赵晓英, 张莉, 等. 脓毒症引起心肌病的研究进展[J]. 中国心血管杂志, 2018, 23(5): 433-436.
- [8] Barnaby D P, Fernando S M, Ferrick K J, et al. Use of the low-frequency/high-frequency ratio of heart rate variability to predict short-term deterioration in emergency department patients with sepsis[J]. Emergency Medicine Journal, 2018, 35(2): 96-102.
- [9] Vallabhajosyula S, Jentzer J C, Geske J B, et al. New-onset heart failure and mortality in hospital survivors of sepsis-related left ventricular dysfunction[J]. Shock, 2018, 49(2): 144-149.
- [10] Liu P P, Blet A, Smyth D, et al. The science underlying COVID-19: Implications for the cardiovascular system [J]. Circulation, 2020, 142(1): 68-78.
- [11] Xu S C, Wu W, Zhang S Y. Manifestations and mechanism of SARS-CoV2 mediated cardiac injury[J]. International Journal of Biological Sciences, 2022, 18(7): 2703-2713.
- [12] 王今达, 李志军, 李银平. 从“三证三法”辨证论治脓毒症[J]. 中国危重病急救医学, 2006(11): 643-644.
- [13] 曹书华, 王今达, 李银平. 从“菌毒并治”到“四证四法”——关于中西医结合治疗多器官功能障碍综合征辨证思路的深入与完善[J]. 中国危重病急救医学, 2005(11): 7-9.
- [14] 刘清泉. 对脓毒症中医病机特点及治法的认识[J]. 北京中医, 2007(4): 198-200.
- [15] 黎辉, 武紫晖, 张晓云. 脓毒症的中医研究进展[J]. 中国中医急症, 2018, 27(9): 1681-1683.
- [16] 王东东, 吴彦青, 王晓鹏, 等. 脓毒症心肌损伤机制及中医药诊疗现状[J]. 北京中医药, 2018, 37(2): 186-191.
- [17] 王雪蕊, 徐霄龙, 白云静, 等. 强心一号复方对脓毒症小鼠心脏的保护作用及机制[J]. 中医杂志, 2019, 60(24): 2133-2137.
- [18] 夏文广, 安长青, 郑婵娟, 等. 中西医结合治疗新型冠状病毒肺炎34例临床研究[J]. 中医杂志, 2020, 61(5): 375-382.
- [19] 陈剑明, 陈腾飞, 连博, 等. 新型冠状病毒肺炎中医证

- 候和证候要素分布特点文献分析[J]. 首都医科大学学报, 2020, 41(6): 901-907.
- [20] Burzynski L C, Humphry M, Pyrilou K, et al. The coagulation and immune systems are directly linked through the activation of Interleukin-1 α by thrombin[J]. *Immunity*, 2019, 50(4): 1033-1042.
- [21] Carré J E, Orban J C, Re L, et al. Survival in critical illness is associated with early activation of mitochondrial biogenesis[J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2010, 182(6): 745-751.
- [22] 甄军海, 李莉, 严静. 脓毒症心肌损伤生物标志物的研究进展[J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30(7): 699-702.
- [23] Zheng Y Y, Ma Y T, Zhang J Y, et al. COVID-19 and the cardiovascular system[J]. *Nature Reviews Cardiology*, 2020, 17(5): 259-260.
- [24] Hamming I, Timens W, Bulthuis M L, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis[J]. *Journal of Pathology*, 2004, 203(2): 631-637.
- [25] 曾文美, 毛璞, 黄勇波, 等. 脓毒症预后影响因素分析及预后价值评估[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22(2): 118-123.
- [26] Gaertner F, Massberg S. Blood coagulation in immunothrombosis—At the frontline of intravascular immunity[J]. *Seminars in Immunology*, 2016, 28(6): 561-569.
- [27] Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection[J]. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2020, 58(7): 1116-1120.
- [28] Arachchilage D, Laffan M. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia[J]. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2020, 18(5): 1233-1234.
- [29] Luo D, Szaba F M, Kummer L W, et al. Protective roles for fibrin, tissue factor, plasminogen activator inhibitor-1, and thrombin activatable fibrinolysis inhibitor, but not factor XI, during defense against the gram-negative bacterium *Yersinia enterocolitica*[J]. *The Journal of Immunology*, 2011, 187(4): 1866-1876.
- [30] Massberg S, Grahl L, von Bruehl M L, et al. Reciprocal coupling of coagulation and innate immunity via neutrophil serine proteases[J]. *Nature Medicine*, 2010, 16(8): 887-896.
- [31] 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]. *Critical Care*, 2019, 23(1): 280.
- [32] Veatch R A, Liu Y, Zienkiewicz J, et al. Survival, bacterial clearance and thrombocytopenia are improved in polymicrobial sepsis by targeting nuclear transport shuttles[J]. *PLoS One*, 2017, 12(6): e0179468.
- [33] Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study[J]. *Lancet Respiratory Medicine*, 2020, 8(5): 475-481.
- [34] Wan S, Yi Q, Fan S, et al. Relationships among lymphocyte subsets, cytokines, and the pulmonary inflammation index in coronavirus (COVID-19) infected patients[J]. *British Journal of Haematology*, 2020, 189(3): 428-437.
- [35] 姚咏明, 柴家科, 林洪远. 现代脓毒症理论与实践[M]. 北京: 科学出版社, 2005.
- [36] Suffredini A F. Myocardial dysfunction in sepsis: Clinical and experimental investigations[J]. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 1998, 128(39): 1444-1452.
- [37] 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(9): 567-588.
- [38] Rhodes A, Evans L E, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016[J]. *Critical Care Medicine*, 2017, 45(3): 486-552.
- [39] Stratton L, Berlin D A, Arbo J E. Vasopressors and inotropes in sepsis[J]. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 2017, 35(1): 75-91.
- [40] 陆智炜, 何群, 蔡继明. 左西孟旦早期应用对脓毒性休克患者的心肌抑制和血流动力学影响[J]. 海峡药学, 2020, 32(12): 135-137.
- [41] Meng J B, Hu M H, Lai Z Z, et al. Levosimendan versus dobutamine in myocardial injury patients with septic shock: A randomized controlled trial[J]. *Medical Science Monitor*, 2016(22): 1486-1496.
- [42] 何保杰, 李保林, 孙玉青. 美托洛尔联合瑞舒伐他汀对脓毒症相关性心肌损伤的影响[J]. 实用中西医结合临床, 2020, 20(11): 65-67.
- [43] 王昆仑, 莫为春, 高明强, 等. 瑞舒伐他汀钙对老年脓

- 毒症模型大鼠急性肺损伤的干预作用[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(11): 2632-2633.
- [44] The Lancet Haematology. COVID-19 coagulopathy: An evolving story[J]. Lancet Haematology, 2020, 7(6): e425.
- [45] 彭锦, 杨光虎, 王亨, 等. 早期连续性肾脏替代治疗严重脓毒症合并急性左心衰患者的疗效[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(7): 1007-1011.
- [46] Wada K, Bunya N, Kakizaki R, et al. Successful use of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation for septic cardiomyopathy in a patient with pre-existing chronic heart failure[J]. Acute Medicine & Surgery, 2019, 6(3): 301-304.
- [47] 李元塔, 周广裕, 莫俊德. 主动脉内球囊反搏术在脓毒性休克中的临床应用[J]. 沈阳医学院学报, 2016, 18(4): 265-266.
- [48] 李承羽, 张晓雨, 刘斯, 等. 血必净注射液治疗新型冠状病毒感染的肺炎(COVID-19)证据基础及研究前瞻[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22(2): 242-247.
- [49] 李旭, 陈岩. 血必净注射液治疗脓毒症心肌损伤临床观察[J]. 中国中医急症, 2016, 25(8): 1582-1584.
- [50] 陈德珠, 钟建, 冯艳, 等. 血必净注射液对脓毒症性心肌功能障碍的临床干预研究[J]. 哈尔滨医药, 2019, 39(6): 549-550.
- [51] 黄泽清, 胡铁宏. 参麦注射液的药理和临床研究进展[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(14): 2762-2763.
- [52] 李兴华, 程连房, 李桂仙, 等. 心脉隆注射液治疗脓毒症性心肌功能障碍的疗效观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2019, 14(12): 1716-1719.
- [53] 韩桢, 王国兴. 芪参活血颗粒在治疗脓毒症合并心肌损伤中的作用[J]. 中国医师杂志, 2020, 22(1): 26-28.
- [54] He S, Zhao J, Xu X, et al. Uncovering the molecular mechanism of the Qiang-Xin 1 Formula on sepsis-induced cardiac dysfunction based on systems pharmacology[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2020, 2020: 3815185.
- [55] 邵丹, 吴晖, 郑剑珍, 等. 补阳还五汤对脓毒症心肌损伤患者T淋巴细胞亚群的影响[J]. 心血管病防治知识(学术版), 2019, 9(17): 49-51.
- [56] 龙敏, 张玉琴, 岳煜, 等. 黄连解毒汤联合西药治疗脓毒症心肌损伤疗效研究[J]. 陕西中医, 2022, 43(3): 329-333.
- [57] 周凤华, 程赛博, 张宇, 等. 黄连解毒汤通过调节性T细胞产生抗动脉粥样硬化作用[J]. 中国实验动物学报, 2016, 24(3): 233-238.
- [58] 晋金兰, 张洪, 刘倩, 等. 黄连素对脓毒症大鼠心肌损伤和心功能的保护作用及机制[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(35): 2779-2784.
- [59] 李想, 杨贵霞, 沈锋, 等. 黄连素剂量依赖性抑制脂多糖刺激下大鼠Ⅱ型肺泡上皮细胞促凝和纤溶抑制因子的表达[J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33(1): 53-58.
- [60] 林青伟, 宋景春, 曾庆波, 等. 大黄素对脓毒症大鼠凝血紊乱治疗的作用[J]. 东南国防医药, 2018, 20(5): 464-470.
- [61] 徐瑞明, 邵峥谊, 王大为. 大黄素对脓毒症大鼠心肌损伤的保护作用[J]. 西部医学, 2020, 32(10): 1443-1446.
- [62] 洪秀芳, 李莉, 杨舟鑫, 等. 芍药苷干预对脓毒症大鼠心肌损伤的影响[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(6): 652-658.
- [63] 杨澍, 史海雯, 高秀清, 等. 天然产物抗凝血作用研究进展[J]. 天津中医药, 2014, 31(5): 318-320.
- [64] 李青松, 陈俊杰, 李永宁, 等. 姜黄素抑制NLRP3炎症小体减轻早期脓毒症大鼠心肌细胞损伤的机制研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2022, 31(2): 173-178.
- [65] 吴柳, 蒋永艳, 刘微, 等. 槲皮素通过PI3K/AKT/mTOR通路减轻脓毒症小鼠心肌损伤[J]. 中国急救医学, 2021, 41(3): 238-243.
- [66] 张志伟, 赵永娟, 叶金梅, 等. 人参皂苷Rg₂对内毒素性血管内凝血致心肌损伤及血液流变学的影响[J]. 中草药, 2002(9): 49-51.
- [67] 袁瑶薇, 王文宇, 白秀萍, 等. 人参皂苷Rg₃通过调节自噬减轻脓毒症心肌损伤[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(8): 1419-1423.
- [68] 吴梅秋, 邱名耀, 林先萍, 等. 人参总皂苷经HIF-1 α /HO-1信号通路减轻脓毒症大鼠心肌损伤的机制研究[J]. 中国急救医学, 2021, 41(3): 244-249.
- [69] 孙永, 史兆博, 刘美香, 等. 山药多糖对脓毒症大鼠心肌损伤及JAK2/STAT3信号通路的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(8): 669-675.
- [70] 高原, 吕长俊. 脓毒症与凝血-炎症网络研究进展[J]. 滨州医学院学报, 2010, 33(1): 60-62.
- [71] 戴林峰, 王醒. 脓毒症与凝血功能异常[J]. 东南大学学报(医学版), 2012, 31(3): 359-362.

The significance of coagulation dysfunction in the formation and treatment of cardiac function injury in sepsis

XU Xiaolong^{1,2,3}, ZHANG Mina^{1,2,3}, LI Zhenxuan^{1,2,3}, LIU Qingquan^{1,2,3*}

1. Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100010, China

2. Beijing Institute of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100010, China

3. Beijing Key Laboratory of Basic Research with Traditional Chinese Medicine on Infectious Diseases, Beijing 100010, China

Abstract Sepsis is a difficult problem in the field of acute and critical illness. The heart is the most susceptible organ in the pathogenesis of sepsis. Cardiac function injury and coagulation disorder are common complication in patients with severe sepsis. COVID-19 can cause viral sepsis, often accompanied by coagulation disorders and myocardial damage. This paper introduces the pathogenesis of traditional Chinese medicine (TCM) of sepsis and the pathophysiology of western medicine, and the significance of coagulation disorder in the formation of sepsis is analyzed. Through discussing the treatment means of traditional Chinese and western medicines it can be seen that TCM has certain advantages in infectious diseases and coagulation dysfunction, and can supplement the deficiency of western medicine treatment to a certain extent. However, further systematic studies are still needed to clarify the effectiveness of TCM treatment.

Keywords coagulopathy; sepsis; cardiac function injury; COVID-19 ●



(责任编辑 傅雪)