

血浆组织型激肽释放酶可评估脓毒症严重程度及预后

王玢然¹ 冉晓¹ 张琴² 李树生¹

¹华中科技大学同济医学院附属同济医院重症医学科,湖北武汉 430030;²华中科技大学同济医学院附属同济医院麻醉科,湖北武汉 430030

摘要 目的:探讨血浆组织型激肽释放酶(TK)对脓毒症诊断、病情严重程度及其预后的评估价值。方法:选取重症医学科收治的192例全身炎症反应综合征(SIRS)及脓毒症患者为研究对象,根据病情严重程度分为SIRS组(42例)、脓毒症组(62例)和脓毒性休克组(88例)。另选取非感染患者76例为对照组。检测各组血浆TK含量及活性、尿液TK活性。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估TK含量及活性对脓毒症的临床诊断价值;采用非条件Logistics回归分析评价各指标与28d生存率的相关性。结果:SIRS组及脓毒症组患者血浆TK含量及活性高于对照组,且脓毒症组高于SIRS组(P 均 <0.05),而组间尿液TK活性比较,差异无统计学意义(P 均 >0.05)。血浆TK含量诊断脓毒症的ROC曲线下面积为0.862,当血浆TK含量为0.340mg/L时,其诊断脓毒症的灵敏度为0.829,特异性为0.857;血浆TK含量与28d生存率密切相关($OR=0.63$, 95% CI 0.46~0.85, $P<0.05$)。结论:血浆TK含量可以用于诊断脓毒症,评估病情严重程度及其预后。

关键词 脓毒症;脓毒性休克;组织激肽释放酶;活性

中图分类号 R515.3 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20250211

Plasma tissue kallikrein can evaluate the severity and prognosis of sepsis WANG Bin-ran¹, RAN Xiao¹, ZHANG Qin², LI Shu-sheng¹. ¹Department of Critical Care Medicine, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Wuhan 430030, China; ²Department of Anesthesiology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Wuhan 430030, China
Corresponding author: RAN Xiao, E-mail: ranxiao1001@tjh.tjmu.edu.cn

Abstract Objective: To explore the value of tissue kallikrein (TK) in the diagnosis, severity, and prognosis of sepsis. Methods: In total, 192 patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and sepsis admitted to the intensive care unit were selected as the research subjects. According to the severity of the condition, the patients were divided into SIRS group (42 cases), sepsis group (62 cases), and septic shock group (88 cases). Another 76 non-infected patients were selected as the control group. The plasma TK content and activity, and urine TK activity in each group of patients were determined. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to evaluate the clinical diagnostic value of TK content and activity in sepsis. Non conditional logistics regression analysis was used to evaluate the correlation between various indicators and 28-day survival rate. Results: The plasma TK content and activity in the SIRS group and sepsis group were higher than the control group, and those in the sepsis group were higher than those in the SIRS group (all $P<0.05$). However, there was no significant difference in urine TK activity between the groups (all $P>0.05$). The area under the ROC curve for diagnosing sepsis with plasma TK content was 0.862 ($P<0.05$). When the plasma TK content was 0.340 mg/L, the sensitivity and specificity for distinguishing sepsis were 0.829 and 0.857, respectively. The plasma TK content was closely related to the 28-day survival rate ($OR=0.63$, 95% CI 0.46-0.85, $P<0.05$). Conclusion: Plasma TK content can be used for diagnosing sepsis, assessing the severity of the condition, and predicting its prognosis.

Key words Sepsis; Septic shock; Tissue kallikrein; Activity

脓毒症是宿主对感染反应失调引起的危及生命的器官功能障碍^[1],其病情进展急骤、病死率高^[2]。组织型激肽释放酶(tissue kallikrein, TK)是激肽释放酶-激肽系统(kallikrein-kinin system, KKS)中的

关键酶,其分解低分子量激肽原生成激肽,可以介导炎症、疼痛、内皮功能障碍^[3]、纤溶、血管扩张等生物学效应^[3~5]。本研究通过检测全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)

及脓毒症患者的血浆 TK 含量及活性、尿液 TK 活性,分析其对脓毒症诊断、病情严重程度及其预后评估的临床价值。

资料与方法

1. 研究对象:选取 2014 年 10 月至 2015 年 10 月华中科技大学同济医学院附属同济医院重症医学科收治的 SIRS 及脓毒症患者为研究对象。另选取同期入院无明确感染及全身炎症反应、病情较轻的普通病房患者或健康志愿者作为对照组。纳入标准:年龄 > 18 岁;SIRS 组诊断符合《第三国际脓毒症共识定义(Sepsis-3)》^[1] 中 SIRS 的标准,且不足脓毒症标准;脓毒症组诊断符合《第三国际脓毒症共识定义(Sepsis-3)》^[1],其中脓毒症患者出现休克,经充分补液后仍需要使用血管活性药物的患者归为脓毒性休克组。排除标准:单纯的外伤或手术造成的全身应激状态和 SIRS 状态患者;急性期冠心病、脑卒中等心脑血管急性事件患者;完全无尿无法进行尿液 TK 活性检测患者。本研究经医院伦理委员会批准(TJ-IRB20150318),患者家属及对照组均签署知情同意书。

2. 方法:第 1 天收集相关临床及实验室指标,记录患者一般资料,如性别、年龄,心脑血管疾病既往史、感染部位、入 ICU 时平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、血白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、氧合指数、血乳酸(Lac)、血肌酐(SCr)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(PCT)、白介素(interleukin, IL)-6 等指标,临床实验室检验均为同济医院检验科同一质控标准检测结果。同期采集用于测定 TK 含量及活性的血液标本和尿液标本;肝素抗凝试管采集外周静脉血,3 000 转/min 离心 5 ~ 10 min,分离血浆,取上清液 -80℃ 保存待测,尿液标本同法离心保存。采用本课题组开发的酶联免疫吸附试验试剂盒检测血浆 TK 含量及 TK 活性^[6],所有操作均按照标准步骤进行。随访所有受试者至发病后 28 d(对照组只记录第 1 天数据),记录 ICU 住院时间、使用升压药物时间、连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)时间、机械通气时间、微生物学培养结果、住院及 28 d 死亡率。采用序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)、急性生理学及慢性健康状况评估(acute physiological and chronic health evaluation, APACHE II)评分评估入院患者病

情。

3. 统计学分析:采用 SPSS 18.0 统计学软件进行分析。计数资料以构成比或率(%)表示,采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验或单向方差分析。不符合正态分布的数据,采用非参数统计方法。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估 TK 含量及活性和其他传统临床指标如 CRP、PCT、IL-6 等对脓毒症的临床诊断价值。组间统计学差异用单向方差分析进行检验。采用非条件 Logistics 回归分析评价各临床指标与 28 d 生存率的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 一般资料:共纳入 SIRS 及脓毒症患者 192 例,根据是否存在明确感染证据及病情严重程度分为 SIRS 组(42 例)、脓毒症组(62 例)和脓毒性休克组(88 例),另取对照组(76 例)。各组性别、年龄、心脑血管疾病史、感染病灶来源,见表 1。

2. 临床指标比较:4 组间患者血 PCT、IL-6、CRP、Lac、WBC、PLT、SCr、MAP 比较,差异有统计学意义(P 均 < 0.05),见表 2。与 SIRS 组相比,脓毒症组及脓毒性休克组患者氧合指数较低,血 WBC、CRP、PCT、IL-6、Lac、APACHEII 和 SOFA 评分、28 d 全因死亡率较高。

3. TK 含量及活性比较:SIRS 组及脓毒症组患者的血浆 TK 含量和活性高于对照组(P 均 < 0.001),见表 3、图 1A,且脓毒症组高于 SIRS 组。而组间尿液 TK 活性比较,差异无统计学意义($P = 0.172$),见图 1B。

4. TK 含量及活性和其他常用临床指标对脓毒症的诊断价值:ROC 曲线显示,血浆 TK 含量、WBC、CRP、PCT、IL-6 均对脓毒症的诊断有意义(P 均 < 0.05)。血浆 TK 含量诊断脓毒症的曲线下面积为 0.862($P < 0.001$)。当血浆 TK 含量为 0.340 mg/L 时,其诊断脓毒症的灵敏度为 0.829,特异性为 0.857,见表 4。

5. TK 含量及活性与患者 28 d 生存率:Logistics 回归分析显示,血浆 TK 含量与 28 d 生存率密切相关,较高的血浆 TK 含量可能预示较低的 28 d 生存率($OR = 0.63, 95\% CI 0.46 \sim 0.85, P = 0.002$)。而血浆和尿 TK 活性与患者 28 d 生存率无关(P 均 > 0.05),见表 5。

表 1 SIRS 组、脓毒症组 and 对照组的一般资料比较

项目	对照组(<i>n</i> = 76)	SIRS 组(<i>n</i> = 42)	脓毒症组(<i>n</i> = 62)	脓毒性休克组(<i>n</i> = 88)	<i>P</i> 值
男性[例(%)]	27(35.5)	26(61.9)	36(58.1)	44(50.0)	0.030
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	38.0 $\pm$ 13.8	52.0 $\pm$ 14.4	55.0 $\pm$ 18.3	57.0 $\pm$ 15.4	<0.001
心脑血管病史[例(%)]	10(13.2)	11(26.2)	15(24.2)	17(19.3)	<0.001
感染部位[例(%)]					
肺部	—	24(57.1)	33(53.2)	36(40.9)	—
腹部	—	8(19.0)	16(25.8)	29(33.0)	—
泌尿系	—	3(7.1)	6(9.7)	13(14.8)	—
皮肤软组织	—	3(7.1)	2(3.2)	2(2.3)	—
血液	—	3(7.1)	4(6.5)	2(2.3)	—
其他	—	1(2.4)	1(1.6)	6(6.8)	—

表 2 SIRS 组、脓毒症组 and 对照组基本临床指标比较

项目	对照组(<i>n</i> = 76)	SIRS 组(<i>n</i> = 42)	脓毒症组(<i>n</i> = 62)	脓毒性休克组(<i>n</i> = 88)	<i>P</i> 值
实验室指标($\bar{x} \pm s$)					
WBC($\times 10^9$ /L)	9.7 $\pm$ 3.5	13.8 $\pm$ 7.1	16.2 $\pm$ 8.1	15.3 $\pm$ 8.6	0.001
PLT($\times 10^9$ /L)	252 $\pm$ 127	208 $\pm$ 73	117 $\pm$ 73	113 $\pm$ 91	<0.001
SCr(μ mol/L)	75 $\pm$ 50	250 $\pm$ 377	225 $\pm$ 247	214 $\pm$ 140	0.002
CRP(mg/L)	8.9 $\pm$ 20.9	122 $\pm$ 77	160 $\pm$ 104	191 $\pm$ 259	<0.001
PCT(ng/mL)	1.6 $\pm$ 0.3	13.2 $\pm$ 19.2	32.4 $\pm$ 36.9	47.5 $\pm$ 38.7	<0.001
IL-6(pg/mL)	78 $\pm$ 299	278 $\pm$ 451	1247 $\pm$ 1759	2111 $\pm$ 1962	<0.001
Lac(mmol/L)	1.909 $\pm$ 0.757	2.118 $\pm$ 0.824	4.119 $\pm$ 2.492	6.522 $\pm$ 4.778	<0.001
PO ₂ /FiO ₂ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	—	336 $\pm$ 68	224 $\pm$ 56	198 $\pm$ 48	—
MAP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	89 $\pm$ 16	96 $\pm$ 17	97 $\pm$ 17	61 $\pm$ 8	<0.001
住 ICU 时间(d, $\bar{x} \pm s$)	—	8 $\pm$ 3	7 $\pm$ 5	12 $\pm$ 6	—
升压药物时间(d, $\bar{x} \pm s$)	—	0 $\pm$ 0	2 $\pm$ 1	5 $\pm$ 3	—
机械通气时间(d, $\bar{x} \pm s$)	—	2 $\pm$ 1	5 $\pm$ 2	7 $\pm$ 5	—
CRRT 时间(d, $\bar{x} \pm s$)	—	0 $\pm$ 0	1 $\pm$ 0.8	2 $\pm$ 1	—
APACHEII 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	—	7 $\pm$ 4	18 $\pm$ 6	26 $\pm$ 7	—
SOFA 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	—	1 $\pm$ 1	8 $\pm$ 3	13 $\pm$ 6	—
28d 死亡[例(%)]	0	8(19.0)	30(48.4)	61(69.3)	<0.001

表 3 SIRS 组、脓毒症组 and 对照组 TK 含量及活性比较($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组(<i>n</i> = 76)	SIRS 组(<i>n</i> = 42)	脓毒症组(<i>n</i> = 62)	脓毒性休克组(<i>n</i> = 88)	<i>P</i> 值
血浆 TK 含量(mg/L)	0.288 $\pm$ 0.097	0.334 $\pm$ 0.148	0.495 $\pm$ 0.170	0.531 $\pm$ 0.188	<0.001
血浆 TK 活性(Eu/mL)	1.570 $\pm$ 0.141	2.118 $\pm$ 0.199	2.461 $\pm$ 0.168	2.410 $\pm$ 0.1375	<0.001
尿 TK 活性(Eu/mL)	2.055 $\pm$ 0.103	1.990 $\pm$ 0.177	2.383 $\pm$ 0.129	2.160 $\pm$ 0.110	0.172

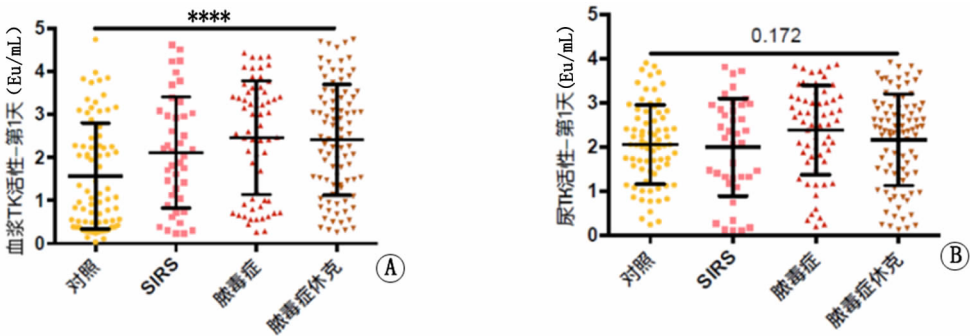


图 1 SIRS 组、脓毒症组 and 对照组血浆 TK 活性及尿液 TK 活比较(与对照组比较, *****P* < 0.001)

表 4 血浆 TK 含量与活性、尿 TK 活性、CRP、PCT、IL-6、WBC 对脓毒症的诊断价值

项目	曲线下面积	标准差	95% 可信区间	P 值
TK 含量	0.862	0.039	0.786 ~ 0.939	<0.001
血 TK 活性	0.571	0.076	0.422 ~ 0.719	0.385
尿 TK 活性	0.422	0.076	0.272 ~ 0.571	0.336
WBC	0.727	0.048	0.634 ~ 0.821	0.005
CRP	0.946	0.035	0.876 ~ 1.015	<0.001
PCT	0.989	0.008	0.974 ~ 1.004	<0.001
IL-6	0.945	0.024	0.898 ~ 0.991	<0.001

表 5 患者各指标与 28 d 生存率关系

项目	OR(95% CI) 值	P 值
血浆 TK 含量	0.63(0.46 ~ 0.85)	0.002
血浆 TK 活性	1.03(0.79 ~ 1.35)	0.809
尿 TK 活性	0.87(0.66 ~ 1.16)	0.353
WBC	0.78(0.59 ~ 1.04)	0.093
CRP	1.22(0.90 ~ 1.65)	0.196
PCT	1.06(0.80 ~ 1.41)	0.672
IL-6	0.77(0.57 ~ 1.05)	0.097

讨 论

脓毒症是机体对重症感染反应失调而引起的器官功能障碍综合征^[1]。近年来,针对于脓毒症的早期诊断和治疗已经取得了一些成果,但是脓毒症患者的病死率仍然较高^[7~9]。因此,早期诊断脓毒症并评估其严重程度对患者的临床治疗及预后有重要意义。

在脓毒症发生过程中,内皮功能障碍是导致器官功能衰竭的关键因素^[10]。TK 作为 KKS 的关键酶,通过水解低分子量激肽原释放缓激肽及激肽样物质,与血管内皮上不同的缓激肽受体结合产生各种生物学作用^[11]。当存在炎症及损伤刺激时,主要由缓激肽受体 1 介导,产生持续的炎症反应及内皮功能障碍^[12]。早期的临床观察研究提示,急性胰腺炎过程中有 TK 和血浆激肽释放酶的激活^[13],而在急性胰腺炎大鼠模型中抑制 TK 可以几乎完全抑制炎性水肿形成,提示 TK 在抑制炎症的发展中起着关键作用^[14]。此外,有研究表明,在脓毒症患者血浆中一种内源性 TK 抑制剂(组织激肽释放酶结合蛋白)明显降低^[15]。这说明 TK 可能参与脓毒症炎症反应的发生。

本研究发现,SIRS 组及脓毒症组血浆 TK 含量及活性均高于对照组,且脓毒症组高于 SIRS 组,说明脓毒症发生过程中存在血浆 TK 的激活和释放。脓毒性休克组血浆 TK 含量最高,说明血浆 TK 的含量与脓毒症的严重程度密切相关。ROC 曲线示,血

浆 TK 与其他常规临床感染指标(WBC、CRP、PCT、IL-6)一样,对脓毒症具有诊断意义($P < 0.05$);logistics 回归分析显示血浆 TK 含量可预测脓毒症患者 28 d 生存率。血浆和尿液 TK 活性对脓毒症则无诊断和预后评估价值。这可能与脓症患者血浆中可能含有的较多杂质会对血浆 TK 活性的检测带来很多困难。而尿 TK 活性均与患者当时的尿量及肾功能密切相关,而脓症患者中多存在急性肾损伤,尿 TK 活性的准确性可能较差。

本研究是一项临床观察性的队列研究,并非严格控制混杂因素的随机对照研究,具有一定的局限性,需要未来更大规模、严格控制各种影响因素的多中心病例对照研究来进一步证实。

参 考 文 献

1 Singer M,Deuschman 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 Angus DC,van der Poll T. Severe sepsis and septic shock [J]. N Engl J Med,2013,369(9):840-851.

3 Barratt-Due A,Johansen HT,Sokolov A,et al. The role of bradykinin and the effect of the bradykinin receptor antagonist icatibant in porcine sepsis [J]. Shock,2011,36(5):517-523.

4 Witherow FN,Helmy A,Webb DJ,et al. Bradykinin contributes to the vasodilator effects of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with heart failure [J]. Circulation,2001,104(18):2177-2181.

5 Maurer M,Bader M,Bas M,et al. New topics in bradykinin research [J]. Allergy,2011,66(11):1397-1406.

6 Ran X,Zhang Q,Wang DW. Tissue kallikrein activity detected by a novel method may be a predictor of recurrent stroke: a case-control study [J]. Dis Markers,2015,2015:159750.

7 Rudd KE,Johnson SC,Agesa KM,et al. Global regional and national sepsis incidence and mortality 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study [J]. Lancet,2020,395(10219):200-211.

8 Weng L,Xu Y,Yin P,et al. National incidence and mortality of hospitalized sepsis in China [J]. Crit Care,2023,27(1):84.

9 Weng L,Zeng XY,Yin P,et al. Sepsis-related mortality in China: a descriptive analysis [J]. Intensive Care Med,2018,44(7):1071-

1080.

10 Ince C,Mayeux PR,Nguyen T,et al. The endothelium in sepsis[J]. Shock,2016,45(3):259-270.

11 Ruiz S,Vardon-Bouines F,Bul  on M,et al. Kinin B1 receptor: a potential therapeutic target in sepsis-induced vascular hyperpermeability[J]. J Transl Med,2020,18(1):174.

12 Leeb-Lundberg LM,Marceau F,M  ller-Esterl W,et al. Classification of the kinin receptor family: from molecular mechanisms to pathophysiological consequences[J]. Pharmacol Rev,2005,57(1):27-77.

13 Uehara S,Honjiyo K,Furukawa S,et al. Role of the kallikrein-kinin

system in human pancreatitis[J]. Adv Exp Med Biol,1989,247B: 643-648.

14 Griesbacher T,Rainer I,Tiran B,et al. Involvement of tissue kallikrein but not plasma kallikrein in the development of symptoms mediated by endogenous kinins in acute pancreatitis in rats[J]. Br J Pharmacol,2002,137(5):692-700.

15 Lin WC,Chen CW,Chao L,et al. Plasma kallistatin in critically ill patients with severe sepsis and septic shock[J]. PLoS One,2017,12(5):e0178387.

(2024-05-20 收稿 2024-08-15 修回)

(上接第 148 页)

参 考 文 献

1 Ho VK,Wong J,Martinez A,et al. Trauma-induced coagulopathy: Mechanisms and clinical management[J]. Ann Acad Med Singap, 2022,51(1):40-48.

2 曾良. 严重创伤合并创伤性凝血病的临床治疗观察[J]. 中国社区医师,2019,35(14):17.

3 文志学,盘车莲,王东旺,等. 氨甲环酸治疗创伤性凝血病患者的疗效[J]. 深圳中西医结合杂志,2021,31(9):170-171.

4 周黎琴,马欢杰,周敏锋,等. 早期人纤维蛋白原治疗创伤性凝血病的临床研究[J]. 中国现代医生,2022,60(3):24-27.

5 张更伟,周振裕,杨柏松,等. 人纤维蛋白原联合氨甲环酸治疗创伤性凝血病的疗效分析[J]. 医学理论与实践,2022,35(7): 1140-1142.

6 王蔚,周愚,童珊珊,等. 创伤性凝血病:低纤维蛋白原血症[J]. 中国呼吸与危重监护杂志,2019,18(1):103-107.

7 江利冰,蒋守银,张茂. 严重创伤出血和凝血病处理欧洲指南(第 4 版)[J]. 中华急诊医学杂志,2016,25(5):577-579.

8 毛永强,蒋谋坤,倪志荣,等. 氨甲环酸联合纤维蛋白原在创伤性凝血病疗效分析[J]. 智慧健康,2019,5(31):35-37.

9 Duque P,Calvo A,Lockie C,et al. Pathophysiology of trauma-induced coagulopathy[J]. Transfus Med Rev,2021,35(4):80-86.

10 Savioli G,Ceresa IF,Caneva L,et al. Trauma-induced coagulopathy: overview of an emerging medical problem from pathophysiology to outcomes[J]. Medicines (Basel),2021,8(4):16-37.

11 陈汀芳,骆慧莎,徐美玲,等. 氨甲环酸对创伤性凝血病患者的疗效及机制[J]. 海峡药学,2019,31(6):74-76.

12 吕伟琦,虞璩,张善弛. 纤维蛋白原联合输血治疗在急性创伤性

凝血病的应用价值[J]. 中国医院药学杂志,2021,41(2):224-225.

13 朱家双,杨玉升,黄建华,等. 自发性脑出血评分联合凝血参数对自发性脑出血患者预后有评估价值[J]. 内科急危重症杂志, 2023,29(1):46-48.

14 万珍,徐俊,方强. 纤维蛋白原水平对创伤性凝血病预后影响的前瞻性观察研究[J]. 中国急救医学,2020,40(9):829-834.

15 陈炳宁. 急诊重症创伤患者发生创伤性凝血病的危险因素及预后影响因素分析[J]. 中外医学研究,2022,20(19):79-82.

16 朱惊之. 人纤维蛋白原对急诊外伤致创伤性凝血病疗效及相关因素分析[J]. 中国临床药理学与治疗学,2019,24(6):693-698.

17 徐陶鸣,吴兴,张玲,等. 氨甲环酸对创伤性凝血病患者凝血功能指标与炎症因子水平的影响[J]. 当代医学,2018,24(17):36-38.

18 Li Z,Xiao J,Xu X,et al. M-CSF,IL-6, and TGF-   promote generation of a new subset of tissue repair macrophage for traumatic brain injury recovery[J]. Sci Adv,2021,7(11):eabb6260-eabb6278.

19 王桂杰,杜传冲,耿佳财,等. 多发伤合并急性创伤性凝血病患者炎症指标动态变化及对预后的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2022,43(4):485-490.

20 Han CY,Wang X,Ringgold KM,et al. A novel melanocortin fusion protein inhibits fibrinogen oxidation and degradation during trauma-induced coagulopathy[J]. Blood,2023,142(8):724-741.

21 周君,钱何布,刘云,等. 探讨急诊多发伤患者发生创伤性凝血病的危险因素及预后的影响因素[J]. 心血管外科杂志(电子版), 2018,7(3):423-424.

22 李红月,斯小水,何建新,等. 氨甲环酸联合纤维蛋白原治疗创伤性凝血病对凝血功能、炎症因子及生存率的影响[J]. 实用药物与临床,2022,25(3):205-209.

(2023-07-04 收稿 2023-07-25 修回)