

水蛭素凝胶对小鼠气管切开刮擦法致良性气道病变 气管狭窄率的影响

谈馨媛¹ 梁紫尧² 姚遥¹ 陈耀鑫³ 庞金桃³ 于旭华² 许银姬¹

¹广东省中医院呼吸与危重症医学科,广东广州 510120;²广东省中医药科学院 中医药防治慢性哮喘病研究团队,广东广州 510120;³广州中医药大学第二临床医学院 广东广州 510120

摘要 目的:初步评价水蛭素凝胶对气管切开后刮擦法致气道病变小鼠的安全性和疗效,为明确疗效机制提供基础。方法:气管切开刮擦法造模气道损伤致良性气道病变小鼠模型,随机分为空白组、空白基质凝胶涂抹组、水蛭素凝胶低剂量(1 ATU/g)涂抹组、水蛭素凝胶高剂量(2 ATU/g)涂抹组,观察各组小鼠存活率。分别于试验第 8 天、第 15 天处死小鼠取材气管组织,组织固定切片后观察病理并计算气管狭窄率。结果:4 组存活率分别为 100.00%、96.55%、93.10%、92.31%。术后第 8 天取材的水蛭素凝胶低剂量涂抹组、水蛭素凝胶高剂量涂抹组气管狭窄率分别为(38.27% ± 9.08%)、(44.26% ± 20.30%),较空白基质凝胶涂抹组的气管狭窄率(47.52% ± 15.35%)无统计学差异($F=0.97, P>0.05$);术后第 15 天取材水蛭素凝胶低剂量涂抹组、水蛭素凝胶高剂量涂抹组气管狭窄率分别为(38.27% ± 9.08%)、(37.12% ± 13.93%),较空白基质凝胶涂抹组的气管狭窄率(39.12% ± 8.97%)无统计学差异($F=0.09, P>0.05$)。结论:通过气道局部给药具有可行性,虽然水蛭素凝胶各剂量组都没有显示出明显优势,但术后第 8 天仍可以观察到水蛭素凝胶改善小鼠局部气道损伤导致肉芽肿增生的趋势。

关键词 气道狭窄;肉芽肿增生;水蛭素凝胶

中图分类号 R562 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20250511

Effect of hirudin gel on the tracheal stenosis rate in mice with post-tracheotomy scrapie-induced benign airway stenosis TAN Xin-yuan¹, LIANG Zi-yao², YAO Yao¹, CHEN Yao-xin³, PANG Jin-tao³, YU Xu-hua², XU Yin-ji¹.

¹Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, Guangdong Guangzhou 510120, China; ²Chronic Respiratory Disease and Chinese Medicine Research Team, Guangdong Provincial Academy of Chinese Medical Sciences, Guangdong Guangzhou 510120, China; ³The Second Clinical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangdong Guangzhou 510120, China

Corresponding author: XU Yin-ji, E-mail: xuyinji@gzucm.edu.cn

Abstract Objective: To preliminarily evaluate the safety and efficacy of hirudin gel in mice with airway lesions induced by tracheal scraping after tracheotomy, and to provide a foundation for clarifying the therapeutic mechanisms. Methods: A mouse model of benign airway lesions caused by tracheal injury was established using the tracheotomy and scraping method. The mice were randomly divided into four groups: control group, blank matrix gel group, low-dose hirudin gel (1 ATU/g) group, and high-dose hirudin gel (2 ATU/g) group. After observing survival rates, tracheal tissues were harvested on days 8 and 15 post-surgery. Pathological examination was performed on fixed tissue sections, and tracheal stenosis rates were calculated. Results: Survival rates for the four groups were 100.00%, 96.55%, 93.10%, and 92.31%, respectively. On day 8 post-surgery, tracheal stenosis rates in the low-dose hirudin gel group (38.27% ± 9.08%) and high-dose hirudin gel group (44.26% ± 20.30%) showed no statistically significant difference compared to the blank matrix gel group (47.52% ± 15.35%) ($F=0.97, P>0.05$). On day 15 post-surgery, tracheal stenosis rates in the low-dose (38.27% ± 9.08%) and high-dose hirudin gel groups (37.12% ± 13.93%) also showed no significant difference compared to the blank matrix gel group (39.12% ± 8.97%) ($F=0.09, P>0.05$). Conclusion: Local airway administration of hirudin gel is feasible. Although neither dose group demonstrated a significant advantage, a trend toward reduced granulomatous hyperplasia caused by localized airway injury was observed in the hirudin gel groups by day 8 post-surgery.

Key words Airway stenosis; Granulomatosis hyperplasia; Hirudin hydrogel

基金项目:“双一流”与高水平大学学科协同创新团队重点项目(No.2021xk27)

通信作者:许银姬,E-mail:xuyinji@gzucm.edu.cn,广州市越秀区大德路 111 号

良性中心气道狭窄最常见于气管插管、气管切开术、肺移植后,以及气管支气管结核后^[1-6]。国内报道中,有高达 35.6%~61.4% 的良性中心气道狭窄的病因为气管插管或气管切开后^[7,8]。虽然低压高容性带套囊导管已得到广泛使用,但仍有约 1%~4% 的患者会发生气管狭窄^[9,10],瘢痕体质患者的发生率更是高达 19.2%^[11]。该病不仅早期发现困难,严重影响患者通气功能,且治疗的再狭窄发生率高^[12]。水蛭素是中药提取物,有良好的破血逐瘀消癥功效,在皮肤瘢痕疙瘩治疗中得到运用。气道瘢痕狭窄形成的病理学特点和形成机制与皮肤增生性瘢痕极其相似^[13]。本实验通过病灶局部涂覆给药,初步了解水蛭素在气道损伤发生时用药的安全性及其对气管狭窄的疗效,为疾病治疗提供一种新思路。

材料与方法

1. 实验动物:SPF 级 C57BL/7 雄性小鼠,体重 20~35 g。由广东药康生物科技有限公司提供[动物许可证号为 SCXK(粤)2020-0054]。本实验得到广东省中医院实验动物伦理委员会批准,所有的动物实验操作均依照广东省中医院实验动物委员会规定的协议及相关推荐进行(广东省中医院动物伦理审字第 2018011 号)。

2. 主要试剂及仪器:羧甲基纤维素钠(carboxymethyl cellulose,CMC)购自 Sigma 公司;凝胶溶胀基质 carbopol 934 购自广州博远生物科技有限公司;医用氮酮购自陕西西安全奥生物科技有限责任公司;水蛭素冻干粉购自陕西西安全奥生物科技有限责任公司;三乙酰胺购自天津市津东天正精细化学试剂厂。光学显微镜购自日本 Olympus 公司。

3. 空白凝胶制备:将 1g carbopol 934 溶于适量无菌蒸馏水中,静置溶胀后,carbopol 934 水凝胶用 25% 三乙醇胺水溶液调节 pH 值至 6~7,加入 0.1 g 氮酮、3.6 g 乙醇、5 g 丙二醇混合液,加入蒸馏水至 100 g。

4. 水蛭素凝胶制备:参照文献^[14]以及课题组反复对比制备。先将 1 g carbopol 934 溶于适量无菌蒸馏水中,充分静置溶胀后,用 25% 三乙醇胺水溶液将 carbopol 934 调节 pH 值至 6~7,加入 0.1 g 氮酮、3.6 g 乙醇、5 g 丙二醇混合液,加入 100 ATU 或 200 ATU 天然水蛭素冻干粉,最后将剩余水分补足至 100 g,均匀搅拌即得 1 ATU/g、2 ATU/g 浓度天然水蛭素水凝胶。

5. 动物分组与处理:根据随机数字表法将 89 只

健康小鼠分为 4 组。即空白对照组(A 组)5 只、气管切开创空白基质凝胶涂抹组(B 组)29 只、气管切开水蛭素凝胶低剂量涂抹组(C 组)29 只、气管切开水蛭素凝胶高剂量涂抹组(D 组)26 只。除 A 组外,其余组术前 30 min 予 4.0% 戊巴比妥钠水剂腹腔注射麻醉。于距离小鼠下齿根缘 1.6 cm 处,剪开皮毛,暴露主气管,横向切开约 1 mm 气管切口,自制塑胶刷轻柔刮擦气管壁,伸入长度约 0.5~0.8 cm,上下刮擦次数各 3~5 次。随后抽吸干净血液及血凝块,眼科棉签头端均匀涂布凝胶至切口 1.0 cm 范围内。随后逐层缝合。所有操作由同一实验人员操作完成。分别于术后第 8 天处死实验小鼠 A 组 2 只, B 组 14 只, C 组 13 只, D 组 12 只,迅速离断切口段气管,剪取长度约为 0.2~0.3 mm。第 15 天处死 A 组 3 只, B 组 14 只, C 组 14 只, D 组 12 只,相同方法留取气管段。

6. 病理制片及苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色法染色:所取气管置入 4% 多聚甲醛溶液浸泡固定,脱水后石蜡包埋、切片,常规脱蜡后行 HE 染色,光学显微镜下观察。

7. 气管狭窄率测量:取出气管组织,测量狭窄段气管,计算气管狭窄率(S), $S = (1 - (r_1 + r_2)2 / (R_1 + R_2)2) \times 100\%$,其中 r_1 和 r_2 为气管内通气腔的长径和短径, R_1 和 R_2 气管软骨围成的环长径和短径。

8. 统计学分析:采用 SPSS 23.0 统计学软件进行分析,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 水蛭素凝胶粘稠度、涂展性、局部刺激性:首先评价羧甲基纤维素钠(carboxymethyl cellulose, CMC)是否添加。对比添加 1% 浓度的 CMC 和未添加 CMC 的凝胶基质,发现以 carbopol 934 为凝胶溶胀基质基础上,添加 CMC 后粘稠度相似,但在导管表面的延展度下降,涂布性能下降,难以厚薄均匀的覆盖导管表面。其次评价氮酮的浓度。按照文献^[14],氮酮的配制浓度为 2% 时可以改善皮肤角质层的渗透以促进药物的透皮吸收。本实验中,对比 1% 和 2% 浓度的氮酮凝胶,在粘稠度及延展性方面,两者没有区别,但 2% 浓度样品凝胶油度增加,有轻微刺激性气味。因气道黏膜表面无角质层,对药物的渗透性能需求下降,不适宜气道用药,选定

1% 浓度比例。最后,按照上述比例制作的 1 ATU/g 及 2 ATU/g 浓度的水蛭素凝胶,在凝胶的均匀性,粘稠度及涂展性上没有差异。仅在外观上 2 ATU/g 浓度色泽略深。

2. 造模后小鼠存活情况:术后复苏过程中,B 组、C 组、D 组各有 1 只小鼠死亡。术后第 2 天,B 组、C 组、D 组小鼠均精神状态萎靡,但饮水、饮食正常,其中 C 组死亡 1 只,D 组 2 只小鼠呼吸频率增快,可闻及哮鸣音,但呼吸节律正常。术后第 3 天,B 组、C 组、D 组小鼠精神状态正常、活动度可,饮水、饮食正常,呼吸频率偏快,但呼吸节律正常。术后第 4 天,D 组死亡 1 只。此后至术后第 8 天、第 15 天处死前时间点,小鼠精神良好,活动度和饮食正常,呼吸频率趋于正常。至处死前,A 组存活率为 100%,B 组存活率为 96.55%,C 组存活率 93.10%,D 组存活率为 92.31%。复苏过程 3 只死亡小鼠获取气管组织,可见气管软骨断裂后管腔塌陷,管腔内充满血液,猜测窒息致死。

3. 小鼠气管截面组织病理情况:术后第 8 天,A 组小鼠气管截面 HE 染色可见气道通畅,管腔内上皮组织/黏膜完整而形态规整,纤毛结构清晰可见,未发现有肉芽组织增生或狭窄;B 组气管切开并刮擦后引起机械损伤的区域出现不同程度上皮结构异常增殖、排列紊乱,并粒细胞浸润和肉芽组织增生和软骨断裂损伤,部分区域还出现软骨错位、塌陷,以及肉芽组织、毛细血管显著增生现象;C 组气管切开并刮擦后引起机械损伤的区域出现上皮结构增

殖、排列紊乱,并一定程度的粒细胞浸润和肉芽组织增生、毛细血管增生;D 组损伤的区域上皮结构增殖、排列紊乱,粒细胞浸润,亦见肉芽肿增生和毛细血管增生。见图 1。

术后第 15 天,A 组气管截面 HE 染色可见气道通畅,管腔内上皮组织/黏膜完整而形态规整,纤毛结构清晰可见,未发现有肉芽组织增生或狭窄;B 组机械损伤区域的上皮结构增生修复,伴黏膜下粒细胞浸润并软骨断裂损伤;C 组机械损伤区域的上皮层见粒细胞浸润并一定程度黏膜增生、纤毛结构排列紊乱,轻度肉芽肿增生,轻度气管狭窄;D 组机械损伤区域的黏膜层、黏膜下层中性粒细胞轻度浸润,少许毛细血管增生,轻度肉芽肿增生,轻度气管狭窄。见图 2。

4. 小鼠气管直径及气管狭窄率: 89 只小鼠,最后共获取 83 份小鼠气管病理标本,其中可测量环径气管环标本 60 例。分别为 A 组 5 例,B 组 21 例,C 组 19 例,D 组 15 例。各组小鼠气管内通气腔的长径和短径之和,以及气管软骨围成的环长径和短径之和见表 1。

气管狭窄率情况:术后第 8 天与空白基质凝胶涂抹组比较,水蛭素凝胶低、高剂量组未显示出改善气管狭窄率的显著作用($P=0.395$),但水蛭素凝胶低剂量涂抹组呈现出一定的改善趋势。术后第 15 天与空白基质凝胶涂抹组比较,水蛭素凝胶低、高剂量组未显示出改善气管狭窄率的显著作用($P=0.918$),见表 2。

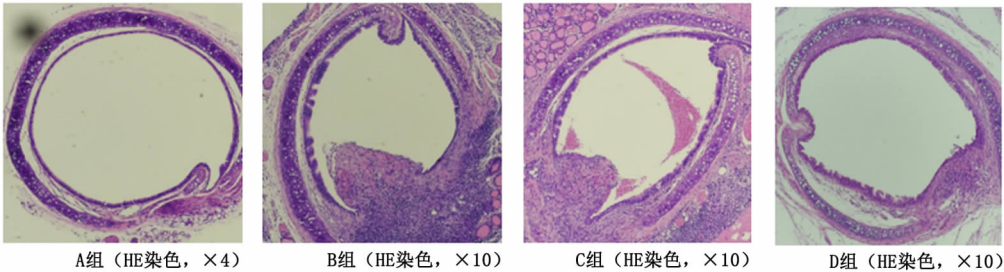


图 1 术后第 8 天各组小鼠气管截面组织病理图

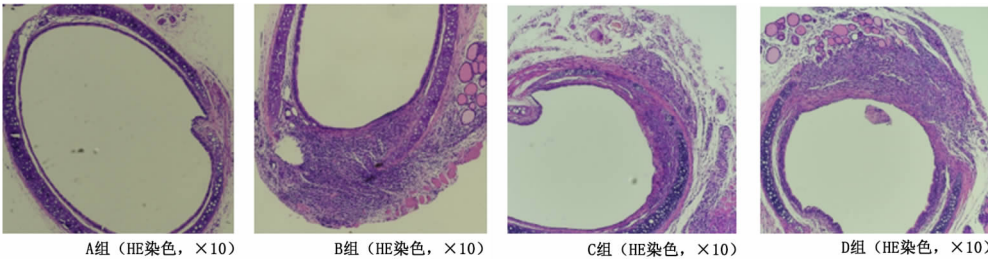


图 2 术后第 15 天各组小鼠气管截面组织病理图

表 1 各组小鼠气管管长短径之和(mm, $\bar{x} \pm s$)

组别	只	术后第 8 天 (r1 + r2)	术后第 8 天 (R1 + R2)	只	术后第 15 天 (r1 + r2)	术后第 15 天 (R1 + R2)
A 组	2	3.54 ± 0.03	4.29 ± 0.11	3	3.88 ± 0.11	4.29 ± 0.10
B 组	10	10.38 ± 5.30	14.45 ± 7.24	11	11.01 ± 6.36	14.06 ± 7.93
C 组	9	10.69 ± 5.78	13.61 ± 7.24	10	11.85 ± 5.61	15.35 ± 7.23
D 组	5	9.56 ± 6.40	12.52 ± 7.87	10	11.43 ± 5.36	15.06 ± 7.45

表 2 各组小鼠气管狭窄率比较(% , $\bar{x} \pm s$)

组别	只	术后第 8 天	只	术后第 15 天
A 组	2	31.80 ± 4.61	3	17.98 ± 8.13
B 组	10	47.52 ± 15.35	11	39.12 ± 8.97
C 组	9	38.27 ± 9.08	10	38.75 ± 11.67
D 组	5	44.26 ± 20.30	10	37.12 ± 13.93
F 值		0.97		0.09
P 值		0.395		0.918

讨 论

气管插管或气管切开术后气管狭窄主要与气管插管套囊或气管切开管套囊压力过高、受压时间过长、未能定时套囊放气有关,当气囊和气管壁之间的压力超过气管黏膜毛细血管的灌注压(20 ~ 30 mmHg)时,气管黏膜即发生缺血性损伤,继而出现炎症刺激后黏膜溃疡,如气管壁压力持续升高,进一步导致软骨膜血流中断,出现肉芽组织增生修复和/或软骨支架结构破坏,最终导致气管狭窄^[15,16]。

中医治疗瘢痕多从活血化瘀、通络止痛、化痰散结等治则入手。中药提取物因细胞毒性小、具有潜在抑制增生作用。其中水蛭素因有良好的破血逐瘀消癥功效,在皮肤瘢痕疙瘩治疗中得到运用。现代医学也证实水蛭素属于天然凝血酶抑制素剂,其制剂的凝胶剂在减少成纤维细胞增生,抑制瘢痕血管生成等皮肤瘢痕增生方面有良好效果。

由于气道瘢痕狭窄形成的病理学特点和形成机制与皮肤增生性瘢痕极其相似,因此,病灶局部在创伤发生时即经皮给药或是改变目前疾病治疗困境的一种新思路。

本实验中,气管切开刮擦后药物涂抹小鼠的存活率均超过 90%,证实通过气道损伤局部直接给药具有可行性,其次从病理表现看,安全性良好,气管切开刮擦法水蛭素凝胶无论是低剂量组还是高剂量组均未见到明显的气管腔内弥漫出血,提示水蛭素凝胶的浓度配置无论是低剂量还是高剂量组均不会造成损伤部位的凝血障碍而出现气管内持续出血。

另外,从造模结果看,气管切开刮擦法可以成功造模肉芽肿增生导致气道狭窄的小鼠模型。但随着

病程推移,局部的机械损伤、上皮结构异常增殖、粒细胞浸润和肉芽组织增生情况均有一定程度的改善,尤其是在术后第 15 天,空白基质凝胶涂抹组粒细胞浸润、肉芽肿增生现象得到改善。因此,单次机械损伤能否造成气道反复的肉芽增生甚至启动瘢痕形成过程仍然存疑,需要后续更多的实验以及更合适的实验动物来验证。

从有效性方面看,无论是低剂量还是高剂量水蛭素凝胶涂抹组,在术后第 8 天,虽然未能明显改善损伤小鼠的气管狭窄率,但观察到气管狭窄率随着药物使用而改善的趋势。而在术后 15 天,气管狭窄率在术后第 8 天基础上各组均得到改善,但组间优势不明显,未来可通过扩大样本量、改变用药方式(如缓释剂型)、探索不同浓度水蛭素凝胶的量效关系,以进一步明确水蛭素凝胶对气管狭窄的作用效果和安全浓度。

病理改变上,可以看到术后第 8 天的水蛭素凝胶涂抹组的气道损伤部位有减轻粒细胞浸润趋势,而在术后第 15 天,可见到改善毛细血管增生的趋势,推测水蛭素凝胶经病灶局部给药可以通过改善局部炎症,减少血管生成,最终可能达到减少成纤维细胞活化和肌成纤维细胞的堆积,有预防瘢痕形成的可能性。

综上所述,本实验初步探索了水蛭素凝胶制作方法,局部涂抹法在气管损伤致良性气管狭窄治疗中的安全性和疗效,初步了解了在损伤后小鼠的局部气道反应和水蛭素凝胶的治疗反应。虽然在气道损伤造模术后未能见到明显的疗效差异,但考虑与实验动物样本量偏小,小鼠模型气道直径细小,造模局部创伤不宜过大有一定的关系。后续将进一步扩大样本量,改用家兔、犬等大气管直径动物,采用气管切开气管插管球囊压迫方式,更长时间的观察期以进一步了解良性气道狭窄的病理改变以及水蛭素凝胶涂覆对局部病灶的微环境影响,了解作用途径,为后续覆膜导管制备领域的用药选择提供研究基础。

参 考 文 献

1 Rahman NA,Fruchter O,Shitrit D,et al. Flexible bronchoscopic man-

agement of benign tracheal stenosis; long term follow-up of 115 patients[J]. J Cardiothorac Surg,2010,5:1186.

2 Plojoux J, Laroumagne S, Vandemoortele T, et al. Management of benign dynamic “A-shape” tracheal stenosis: a retrospective study of 60 patients[J]. Ann Thorac Surg,2015,99(2):447-453.

3 徐明鹏,李莉华,甘罗曼,等.红霉素预防免气管损伤后气管狭窄研究[J].国际呼吸杂志,2018,37(11):835-841.

4 陈延伟,金发光,李王平,等.我国近五年成人良性中心气管狭窄的病因及类型现状[J].中华结核和呼吸杂志,2013,36(3):221-223.

5 Oberg CL, Holden VK, Channick CL. Benign central airway obstruction[J]. Semin Respir Crit Care Med,2018,39(6):731-746.

6 黄秀芳,黎晓强,彭燕,等.血清 EGFR、Lrg1 水平是肺结核患者发生支气管狭窄的独立危险因素[J].内科急危重症杂志,2022,28(5):383-386.

7 Fang XY, Zhang J, Wang T, et al. Relationship between etiology and morphological classification of benign central airway stenosis and its prognosis[J]. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi,2022,45(8):768-774.

8 苏柱泉,魏晓群,钟长镐,等.良性气管狭窄 158 例病因及介入治疗疗效分析[J].中华结核和呼吸杂志,2013,36(9):651-654.

9 Wang T, Zhang J, Qiu XJ, et al. Scarring Airway Stenosis in Chinese Adults: Characteristics and Interventional Bronchoscopy Treatment

[J]. Chin Med J (Engl),2018,131(3):276-281

10 Kettunen WW, Helmer SD, Haan JM. Incidence of overall complications and symptomatic tracheal stenosis is equivalent following open and percutaneous tracheostomy in the trauma patient[J]. Am J Surg,2014,208(5):770-774.

11 苒恩强,阮孝国,李宁涛,等.瘢痕体质患者在气管切开后声门下气管狭窄的发生情况[J].中华麻醉学杂志,2019,39(11):1311-1314.

12 Tsukioka T, Takahama M, Nakajima R, et al. Surgical reconstruction for tuberculous airway stenosis: management for patients with concomitant tracheal malacia[J]. Gen Thorac Cardiovasc Surg,2015,63(7):379-385.

13 王洪武,金发光,柯明耀,主编.支气管镜介入治疗[M].第2版.北京:人民卫生出版社,2017:189.

14 韦淑怡,殷国前,韩志强,等.天然水蛭素水凝胶可改善随意皮瓣的存活[J].中国组织工程研究,2013,17(53):9107-9112.

15 李时悦,苏柱泉.插管后气管狭窄的危险因素及其处理[J].中华结核和呼吸杂志,2014,37(8):561-564.

16 Marchioni A, Casalini E, Andreani A, et al. Incidence, etiology, and clinicopathologic features of endobronchial benign lesions: a 10-year consecutive retrospective study[J]. J Bronchology Interv Pulmonol,2018,25(2):118-124.

(2023-10-26 收稿 2025-04-18 修回)

(上接第 448 页)

K 值异常升高,Angle、MA 值降低代表患者仍存在显著凝血功能障碍,发生出血事件的风险较高,进而导致预后不良。

综上所述,血清 Hcy、血小板参数、TEG 在不同危重程度和不同预后急性创伤伴凝血功能障碍患者中存在显著差异。在临床治疗中可根据患者的血清 Hcy 水平、血小板参数、TEG 变化及时评估患者的出血风险,制定个体化治疗方案。同时,血清 Hcy、血小板参数、TEG 对患者预后具有预测价值,且联合检测的预测价值更高。但受纳入样本量的影响,本研究结果存在一定的局限性,今后将扩大样本量,开展多中心研究。

参考文献

1 梁娜娜,赵秦,张清,等.基于创伤评估的分级护理在急诊创伤患者中的应用[J].海南医学,2022,33(19):2554-2556.

2 杨延红,乐欢,秦勇.肿瘤坏死因子-α、高速泳动族蛋白 B1 及超敏 C 反应蛋白与急性创伤患者发生创伤性凝血病的关系[J].中国医药导报,2023,20(10):88-91.

3 王莉,李波,王泉,等.分析急性重症创伤患者凝血功能障碍与病情严重程度及预后的关系[J].中华急诊医学杂志,2020,29(6):826-828.

4 杨婉君,耿智隆,吴俊东.创伤性凝血功能障碍相关机制研究进展[J].中国急救医学,2020,40(3):263-267.

5 曹文,任翠龙,孙艳霞.常规超声、超声造影及超声弹性成像联合诊断高血压伴高同型半胱氨酸血症患者颈动脉粥样硬化斑块的价值[J].临床超声医学杂志,2022,24(8):598-602.

6 许琳蔚,陶红芳,苏永忠.血栓性血小板减少性紫癜患者的临床特

征及预后评价[J].内科急危重症杂志,2022,28(4):285-288.

7 刘帅,任洁,郭晓燕,等.TEG 检测对颅脑损伤患者凝血功能及短期预后的应用价值探讨[J].检验医学与临床,2022,19(1):102-104.

8 Grandić L, Olić I, Pogorelec Z, et al. The value of injury severity score and abbreviated injury scale in the management of traumatic injuries of parenchymal abdominal organs[J]. Acta Clin Croat,2017,56(3):453-459.

9 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.

10 姚超峰,李会广.大量输血方案对急性创伤患者凝血功能纤溶功能及血栓弹力图监测结果的影响[J].中国药物与临床,2021,21(6):992-994.

11 王军琴,靳文.儿童急性创伤性脑损伤后凝血功能变化与病情进展及短期预后的关系探讨[J].临床小儿外科杂志,2023,22(2):149-153.

12 刘思懿,张晨,张云.血清同型半胱氨酸、降钙素原及脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平可评估非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合症的病情和预后[J].内科急危重症杂志,2023,29(6):484-486.

13 庄一飞,王继芹,刘梅,等.血清同型半胱氨酸联合血栓弹力图评估急性创伤患者凝血功能障碍的研究[J].中国医师杂志,2020,22(6):903-906.

14 张昕,彭小玲,李兆芳.创伤性凝血病血小板功能障碍早期分子标志物的临床研究[J].临床和实验医学杂志,2022,21(5):471-475.

15 张昊,谭赞,万里.急诊重症创伤患者凝血功能与疾病程度及预后的相关性分析[J].创伤外科杂志,2021,23(7):489-493.

16 代国洋,郭凤宝,杨鹏,等.创伤患者继发急性创伤性凝血功能障碍的相关危险因素分析[J].中国临床研究,2023,36(4):586-590.

17 Fan G, Yuan M, Niu H, et al. The significance of thromboelastogram in predicting postpartum hemorrhage and guiding blood transfusion[J]. Clin Lab,2022,68(2):24-26.

(2024-04-22 收稿 2025-04-16 修回)