

# 血必净注射液对脓毒症大鼠血凝指标变化的影响

李 静<sup>1</sup> 孙元莹<sup>2</sup> 张云燕<sup>1</sup> 王汝海<sup>3</sup> 姚国恩<sup>1</sup> 李志军<sup>2</sup>

(1 解放军总医院第一附属医院神经内科,北京市 100048, E-mail:bingyunxin@163.com;

2 天津市第一中心医院中西医结合科,天津市 300192;3 山西省临汾市人民医院病理科,临汾市 041000)

**【摘要】 目的** 探讨血必净注射液对于脓毒症大鼠血凝指标变化的影响。**方法** 将220只Wistar雄鼠采用随机数表法分为正常组(A组)、对照组(B组)、模型组(C组)、血必净干预组(D组)各55只,根据术后6h、12h、24h、48h及72h时间点将各组大鼠均分为5个亚组;在C组及D组中建立脓毒症大鼠模型,D组术后采用血必净注射液于尾静脉给药;观察各组大鼠存活情况,并于各时间点测定血清血小板 $\alpha$ 颗粒膜蛋白(GMP-140)、凝血酶-抗凝血酶原复合物(TAT)及纤溶酶- $\alpha$ 2-抗纤溶酶原复合物(PAP)水平及血小板数量。**结果** A、B组内各时间点均无自然死亡大鼠,C、D两组术后6、12、24h组均无自然死亡大鼠;术后48h及72h,C组的存活数量分别为4只、3只,D组存活数量分别为6只、4只。在各个时间点,4组的GMP-140水平、TAT浓度、PAP浓度及血小板数目比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );其中,相对于C组,D组的各个时间点的GMP-140水平较低、血小板数目较高( $P < 0.05$ ),D组术后6h、24h、48h及72h的PAP浓度较低( $P < 0.05$ ),D组术后24h、48h及72h的TAT浓度较低( $P < 0.05$ )。C组及D组的GMP-140水平、TAT浓度、PAP浓度均随观察时间延长而升高,血小板数目水平均随观察时间延长而降低( $P < 0.05$ )。**结论** 应用血必净注射液对脓毒症大鼠血凝指标有影响,可改善其凝血功能紊乱。

**【关键词】** 脓毒症;血必净注射液;血小板;凝血酶-抗凝血酶原复合物;纤溶酶- $\alpha$ 2-抗纤溶酶原复合物;血小板 $\alpha$ 颗粒膜蛋白;大鼠

**【中图分类号】** R 631 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2015)11-1536-05

**DOI:**10.11675/j.issn.0253-4304.2015.11.02

## Effect of Xuebijing injection on variation of blood coagulation index in rats with sepsis

LI Jing<sup>1</sup>, SUN Yuan-yin<sup>2</sup>, ZHANG Yun-yan<sup>1</sup>, WANG Ru-hai<sup>3</sup>, YAO Guo-en<sup>1</sup>, LI Zhi-jun<sup>2</sup>

(Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100048, China;

2 Department of Chinese traditional and Western Medicine, the First Central Hospital of Tianjin City, Tianjin 300192, China;

3 Department of Pathology, Linfen People's Hospital, Shanxi Province, Linfen 041000, China)

**【Abstract】 Objective** To explore the effect of Xuebijing injection on blood coagulation index in rats with sepsis. **Methods** A total of 220 Wistar male rats were randomly divided into normal group (Group A,  $n = 55$ ), control group (Group B,  $n = 55$ ), model group (Group C,  $n = 55$ ) and Xuebijing intervention group (Group D,  $n = 55$ ) by random number table. The rats in each group were divided into five subgroups according to five time points, 6, 12, 24, 48 and 72 hours after operation. The rat model of sepsis was established in Group C and Group D, and the rats in Group D were administrate intravenous Xuebijing injection via tail. The survival rates of rats were observed in each group, and the serum levels of platelet  $\alpha$ -granule membrane protein-140 (GMP-140), thrombin-antithrombin complex (TAT) and plasmin- $\alpha$ 2-antiplasmin complex (PAP) as well as the number of platelet were detected at all time points. **Results** There were no natural death rats in Group A or Group B at all time points, in Group C or Group D on the 6th, 12th and 24th hour after operation. On the 48th and 72nd hour after operation, the survival rats amounted to 4 and 3 in Group C respectively, 6 and 4 in Group D respectively. There were significant differences in the levels of GMP-140, TAT and PAP and the number of platelet at all time points among four groups ( $P < 0.05$ ). Group D obtained lower GMP-140 level and more platelets at all time points ( $P < 0.05$ ), lower PAP levels 6, 24, 48 and 72 hours after operation ( $P < 0.05$ ), and lower TAT levels 24, 48 and 72 hours after operation compared to Group C ( $P < 0.05$ ). In Group C and Group D, the levels of GMP-140, TAT and PAP increased but the number of platelet decreased with the increasing observation time ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Application of Xuebijing injection has effects on the blood coagulation index of rats with sepsis, and can improve blood coagulation disorders.

**【Key words】** Sepsis; Xuebijing injection; Platelet; Thrombin-antithrombin complex; Plasmin- $\alpha$ 2-antiplasmin complex; Platelet  $\alpha$ -granule membrane protein-140; Rat

作者简介:李静(1983~),女,硕士,主治医师,研究方向:危重症脓毒症,神经危重症。

通信作者:李志军(1957~),男,本科,主任医师、教授,研究方向:中西医结合诊治危重病;E-mail:doctorzhijun@yahoo.cn。

脓毒症是由感染引起的全身炎症反应综合征,是临床上多种疾病的严重并发症,进一步发展可出现脓毒症休克、多器官功能衰竭。因其发病率、病死率及治疗费用不断升高,引起高度关注。由于脓毒症病因多是微生物感染,故大多数研究主要针对炎症细胞及炎症介质,近20年的治疗重点均在炎症反应抑制方面,但临床治疗效果欠佳。而临床观察及实验室研究结果表明,凝血及抗凝功能紊乱始终贯穿脓毒症的整个发病过程。临床研究发现,近50%的脓症患者符合弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)的诊断标准<sup>[1]</sup>,脓毒症具有广泛激活凝血功能、纤维素沉积、血栓形成和(或)出血的特点<sup>[2-3]</sup>。目前,已用于临床的单纯西医治疗方案在一定程度上降低了脓毒症的死亡率,但凝血功能紊乱仍无有效解决方法<sup>[4]</sup>。随着近年来对于凝血功能紊乱的深入研究,凝血-纤溶系统逐渐成为这一领域的主要研究方向。血小板具有双相调节作用,既有很强的促凝活性,又有一定的抗凝活性<sup>[5]</sup>。血小板 $\alpha$ 颗粒膜蛋白( $\alpha$ -granule membrane protein-140, GMP-140)作为血小板活化后释放的重要标志物而引起关注。凝血酶-抗凝血酶原复合物(thrombin-antithrombin complex, TAT)是凝血酶与抗凝血酶-III(antithrombin-III, AT-III)结合的产物,在血液中存在的时间相对较长,因此,其成为了测定凝血酶早期生成的分子标志物之一<sup>[6]</sup>。纤维蛋白原被激活成为纤溶酶后与抗纤溶酶迅速结合,因而直接测定其含量较为困难,而结合后的产物纤溶酶- $\alpha$ 2-抗纤溶酶原复合物(plasmin- $\alpha$ 2-antiplasmin complex, PAP)则成为测定的突破点<sup>[7]</sup>。目前有关血必净注射液治疗脓毒症的研究已不少,但该药物的应用对于改善凝血方面的效果尚未完全明确。本研究通过观察血必净对脓毒症大鼠不同时间点血清GMP-140、TAT、PAP及血小板数量的影响,以进一步探讨血必净对脓症患者凝血功能的干预作用。

## 1 材料与方 法

1.1 实验动物及分组 清洁级Wistar雄鼠[天津中医药大学动物饲养中心提供,合格证号:SCXK(津2009-0001)]220只,体重为(250.0 $\pm$ 10.1)g,购回后自由饮水适应1周,采用随机数表法分为正常组(简称A组,  $n=55$ )、对照组(简称B组,  $n=55$ )、模型组(简称C组,  $n=55$ )、血必净干预组(简称D组,  $n=55$ ),各组按术后6 h、12 h、24 h、48 h、72 h分为5个亚组,每个时间点均为11只,各时间点均将大鼠处死并检测相关指标。

1.2 动物模型的制作及观察指标的检测 术前禁食12 h,自由饮水。采用盲肠结扎穿孔(cecal ligation puncture, CLP)术式<sup>[8]</sup>制作脓毒症大鼠模型。将C组及D组大鼠按0.5 ml/kg腹腔注射10%水合氯醛溶液麻醉后,仰卧固定,取腹正中切口,暴露盲肠,距盲肠根部约3 cm处分离肠系膜血管后,用4-0手术线结扎肠管并离断双侧网

膜;使用20 ml注射器针头于盲肠末端上1 cm处贯通穿孔1次形成肠痿,并于针孔处留置宽0.5 cm的橡皮片引流;于盲肠末端注入生理盐水1 ml以增加盲端压力,肠管还纳后腹腔冲洗,逐层缝合。术毕左下腹部皮下注射生理盐水10 ml。B组大鼠手术时仅钝性分离肠系膜血管,不做肠管结扎及引流条滞留,其余操作同模型组;A组不予手术模型处理。术后D组大鼠术后于鼠尾静脉注射血必净注射液(天津红日药业股份有限公司生产;批号:0903191;规格:10 ml/支),剂量为10 ml/(kg·次),间隔12 h注射1次,首次注射时间为术后大鼠苏醒后1 h,除自然死亡个体外均给药至术后72 h;B组、C组大鼠以相同的方法同时注射等量的生理盐水。术后均予自由饮水、进食,自然苏醒后分离观察,统计存活数量。分别于术后6 h、12 h、24 h、48 h、72 h用乙醚将大鼠麻醉后,腹主动脉连续采血,用10 ml一次性针管连续匀速采血,将3 ml血液注入无菌真空枸橼酸钠抗凝管中,室温放置15 min,离心机高速离心(3 000 r/min)20 min后,使用移液器留取血清分装入200  $\mu$ l无菌EP管中编号,标本袋分装于-80 $^{\circ}$ C分装保存。GMP-140、TAT及PAP指标采用ELISA试剂盒(由北京鼎国生物技术有限公司提供)进行检测。血小板数量由天津市第一中心医院检验科采用全自动血球分析仪(美国CELL2DUN3700)代为检测。

1.3 统计学分析 采用SPSS 17.0软件进行统计学分析。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用方差分析;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结 果

2.1 4组大鼠术后各时间点的存活情况 术后6 h、12 h及24 h,4组的存活大鼠数量均为11只;术后48 h, A组、B组、C组及D组存活大鼠例数分别为11只、11只、4只及6只;术后72 h, A组、B组、C组及D组存活大鼠例数分别为11只、11只、3只及4只。C组及D组大鼠的生存时间分别为(46.8 $\pm$ 12.9)h、(52.0 $\pm$ 13.9)h。

2.2 4组大鼠各时间点GMP-140水平的比较 在各个时间点,4组的GMP-140水平比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),其中,D组的GMP-140水平均低于C组( $P < 0.05$ )。在C组及D组中,各个时间点的GMP-140水平比较,差异均有统计学意义( $F = 106.480, P < 0.001$ ;  $F = 26.043, P < 0.001$ ),GMP-140水平均随观察时间延长而升高。见表1。

2.3 4组大鼠各时间点TAT浓度的比较 在各个时间点,4组的TAT浓度比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),其中,C组及D组均高于A组( $P < 0.05$ );术后24 h、48 h及72 h,D组的TAT浓度均低于C组( $P < 0.05$ )。在C组及D组中,各个时间点的TAT浓度水平比较,差异均有统计学意义( $F = 30.351, P < 0.001$ ;  $F = 3.054, P = 0.028$ ),TAT浓度水平均随观察时间延长而升高。见表2。

表1 4组大鼠血清各时间点 GMP-140 水平的变化 ( $\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$ )

组别	术后时间点(总存活例数)				
	6 h(n=55)	12 h(n=55)	24 h(n=55)	48 h(n=32)	72 h(n=29)
A组	8.945 ± 5.389	8.959 ± 5.923	9.362 ± 5.789	9.278 ± 5.508	9.028 ± 5.780
B组	13.041 ± 3.039	13.837 ± 2.420	14.708 ± 3.715	16.249 ± 2.659	14.946 ± 4.254
C组	34.583 ± 1.579	52.247 ± 3.493	52.737 ± 0.810	65.627 ± 7.781	68.470 ± 5.263
D组	27.900 ± 1.712*	31.869 ± 2.402*	34.259 ± 4.936*	40.178 ± 1.355*	43.008 ± 3.061*
F值	158.511	383.857	263.926	165.199	150.218
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与C组比较,\* $P < 0.05$ 。表2 4组大鼠血清各时间点 TAT 水平 ( $\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$ )

组别	术后时间点(总存活例数)				
	6 h(n=55)	12 h(n=55)	24 h(n=55)	48 h(n=32)	72 h(n=29)
A组	3.013 ± 1.725	2.935 ± 1.870	2.981 ± 1.412	2.857 ± 1.378	2.904 ± 1.597
B组	3.601 ± 0.941	3.808 ± 0.772	3.876 ± 0.309	3.858 ± 1.039	3.969 ± 1.409
C组	6.268 ± 0.896	7.001 ± 0.096	7.944 ± 0.550	9.309 ± 0.654	9.634 ± 0.869
D组	5.089 ± 0.758	5.502 ± 1.287	6.147 ± 1.295*	6.464 ± 0.795*	6.766 ± 0.822*
F值	25.430	40.747	68.251	41.147	20.199
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与C组比较,\* $P < 0.05$ 。

2.3 4组大鼠各时间点 PAP 浓度的比较 在各个时间点,4组的 PAP 浓度比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),其中,C组及D组均高于A组( $P < 0.05$ );术后6 h,24 h,48 h及72 h,D组的 PAP 浓度均低于C组( $P < 0.05$ )。在C组及D

组中,各个时间点的 PAP 浓度水平比较,差异均有统计学意义( $F = 59.681, P < 0.001; F = 141.594, P < 0.001$ ),PAP 浓度水平均随观察时间延长而升高。见表3。

表3 4组大鼠血清各时间点 PAP 水平的比较 ( $\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$ )

组别	术后时间点(总存活例数)				
	6 h(n=55)	12 h(n=55)	24 h(n=55)	48 h(n=32)	72 h(n=29)
A组	92.651 ± 21.547	92.369 ± 22.892	91.792 ± 21.868	92.878 ± 23.090	91.629 ± 20.544
B组	110.093 ± 10.817	115.333 ± 21.828	121.717 ± 17.549	115.177 ± 17.080	115.967 ± 15.007
C组	322.468 ± 10.109	351.336 ± 44.289	427.325 ± 17.662	515.625 ± 35.164	561.898 ± 57.225
D组	204.027 ± 2.941*	223.449 ± 3.349	240.299 ± 1.793*	261.419 ± 15.041*	300.863 ± 17.418*
F值	717.716	375.462	709.083	505.584	374.833
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与C组比较,\* $P < 0.05$ 。

2.4 4组大鼠各时间点血小板数目的比较 在各个时间点,4组的血小板数目比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),其中,C组及D组均低于A组、B组( $P < 0.05$ ),且D组血小板数目高于C组( $P < 0.05$ )。在C组及D

组中,各个时间点的血小板数目水平比较,差异均有统计学意义( $F = 59.937, P < 0.001; F = 106.242, P < 0.001$ ),血小板数目水平均随观察时间延长而降低。见表4。

表4 4组大鼠血清各时间点血小板数量的变化 ( $\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$ )

组别	术后时间点(总存活例数)				
	6 h(n=55)	12 h(n=55)	24 h(n=55)	48 h(n=32)	72 h(n=29)
A组	1 008.830 ± 8.953	1 008.580 ± 19.793	1 008.920 ± 11.843	1 009.000 ± 10.971	1 008.830 ± 17.975
B组	1 007.600 ± 6.804	1 003.000 ± 12.247	981.600 ± 51.796	970.800 ± 45.169	978.600 ± 45.949
C组	875.000 ± 40.706	857.330 ± 14.309	713.000 ± 11.000	565.670 ± 9.866	181.670 ± 41.235
D组	963.250 ± 57.151*	926.000 ± 25.888*	860.500 ± 54.970*	783.000 ± 23.651*	466.250 ± 17.951*
F值	59.553	302.787	79.049	378.947	1 121.730
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与C组比较,\* $P < 0.05$ 。

### 3 讨论

血必净注射液的主要成分为赤芍、川芎、丹参、红花和当归等药,有活血化淤、清热、凉血养血、补血活血、疏通络脉、溃散毒邪的功能<sup>[9]</sup>。此外,血必净的有效成分中,红花黄色素 A 具有抗凝血、抑制血栓形成、扩张血管、改善器官供血的作用;阿魏酸可抑制血小板聚集及抗血栓;川芎嗪可抑制血小板激活,清除氧自由基,防止再灌注损伤,降低血黏度,改善血液流变性;而丹参素可改善缺血/再灌注损伤,芍药苷具有抑制血小板聚集、明显延长血栓形成时间的作用<sup>[10]</sup>。

**3.1 血必净注射液对脓毒症者血小板数量的影响** 随着对脓毒症的深入研究,血小板减少逐渐引起重视。血小板参与脓毒症的炎症反应、血管痉挛、血栓形成和缺血后组织的迟发性损害等各个环节,是联系内源性和获得性免疫应答的桥梁。血小板计数在早期病情变化时即出现变化。一项对 257 例住院 > 2 周的脓毒症患者的观察研究显示,无论是存活者还是死亡者,在最初 4 d 内均出现明显的血小板计数下降,但生存者在第 1 周末血小板计数可恢复至生理范围,且有明显持续增长的趋势,而死亡者在病情变化 1 周后血小板有所回升,但并未有持续增长。此外,有研究表明脓毒症存活组及死亡组的急性生理和慢性健康评分越高,两组血小板水平均越低,死亡率越高<sup>[11]</sup>。由此可见,脓毒症患者的血小板计数进行性下降预示着病情严重,预后差。而在本实验中大鼠均为时间段处死,该差别未能观察。在本实验中,C 组及 D 组大鼠均低于其他两组,且随着时间的延长而明显降低( $P < 0.05$ ),而在术后 6 h 两组均已出现血小板数量降低,但 D 组血小板水平高于 C 组。这提示血必净注射液对脓毒症引起的血小板减少有一定缓解的作用。

**3.2 血必净注射液对脓毒症 GMP-140 水平的影响** GMP-140 亦称 CD62p 或 Ps 蛋白,是位于静止血小板  $\alpha$  颗粒和活化血小板质膜上的膜糖蛋白,是目前最能反映血小板活化的特异性标志物。当血小板活化时,GMP-140 可迅速大量地表达于血小板膜表面,并部分释放入血液,介导血小板在内皮细胞上的滚动、黏附以及血小板与单核细胞间的作用;同时参与炎症反应和血栓形成过程。Russwurm 等<sup>[12]</sup>发现,脓症患者外周血中血小板 GMP-140 表达增加,而且脓毒症的严重程度与 GMP-140 表达呈正相关,与血小板-中性粒细胞间的黏附能力呈负相关。有研究表明,脓毒症组患者第 1、3、5、7 天 GMP-140 表达水平较正常组均显著增高,提示在脓症患者中血小板早期即处于高激活状态,也间接表明在脓毒症早期凝血功能紊乱已经存在<sup>[13]</sup>。这说明

GMP-140 可特异性地反映严重脓毒症患者的早期高凝状态。本研究中 C 组及 D 组在术后 6 h 即出现 GMP-140 水平升高,且有随着时间延长而升高的趋势,但 D 组术后的 GMP-140 水平均低于 C 组( $P < 0.05$ )。这提示血必净注射液对脓毒症的 GMP-140 高表达有一定的抑制作用,从而减轻血小板数量减少及血小板大量活化的现象。

#### 3.3 血必净注射液对脓毒症凝血酶-纤溶系统的影响

凝血及纤溶系统的功能紊乱贯穿于脓毒症发生发展的全过程,而凝血、抗凝及纤溶系统的功能紊乱是脓毒症发生、发展及预后的决定因素之一<sup>[14]</sup>。生理情况下,机体内存在极少量凝血酶,很快又被抗凝血酶-III 共价结合生成 TAT 而灭活,以维持内环境稳定。在生理或病理状态下,纤溶酶原被其激活物激活为纤溶酶,而后迅速与纤维蛋白结合,游离的纤溶酶则与  $\alpha_2$  抗纤溶酶形成 PAP 而被灭活,生成模式类同 TAT。机体内环境的稳定性会影响 TAT 形成,故 TAT 是凝血酶早期形成的敏感指标,体内 TAT 含量升高,表明机体的凝血系统被激活,反映了凝血酶的生成量和活性。目前,针对 TAT 及 PAP 的研究主要在 DIC 方面,而脓毒症、败血症是 DIC 的主要病因<sup>[15]</sup>。Asakura 等<sup>[16]</sup>研究发现 DIC 患者凝血酶原片段 1+2、PAP、纤维蛋白单体、TAT、血栓调节蛋白等都高于非 DIC 患者,且 TAT 和 PAP 对预测 DIC 不仅有高敏感性,并且有较高的特异性。研究表明 TAT 对于脓毒症引起的 DIC 诊断阳性率可达到 79%,诊断敏感率达到 88%<sup>[17]</sup>。国内有学者报告,脓毒症模型组大鼠术后早期血浆组织型纤溶酶原激活剂、纤溶酶原激活抑制物-1 含量在短期内明显升高,之后逐渐下降并接近于对照组水平,甚至更低,完全符合脓毒症发生早期的病理生理过程<sup>[18]</sup>。本研究中 4 组 TAT 及 PAP 水平比较差异有统计学意义,其中血必净干预组及模型组均高于正常组,且随着时间延长而升高,提示脓毒症大鼠存在凝血及纤溶系统的功能紊乱;同时,术后 24 h 及 48 h,血必净干预组术后的 TAT 及 PAP 水平均低于模型组( $P < 0.05$ ),提示血必净注射液在脓毒症个体的血凝及纤溶机制中均有一定作用,考虑血必净注射液含有较多活血化瘀的中药活性成分,而该作用可能对血凝及纤溶系统有一定的调节作用。

综上所述,血必净注射液的应用对脓毒症大鼠的血凝指标有一定影响。而临床实践中,血必净注射液对凝血功能紊乱的治疗效果较好,据此推测,从凝血机制方面进行脓毒症的特异性治疗可能会获得更好的临床效果。本研究未能对大鼠行内毒素浓度检测,仍需进行多角度深入研究以进一步探讨血必净注射液在脓毒症中的作用机制。

(下转第 1552 页)

效果更佳<sup>[12]</sup>, TPF 诱导化疗方案治疗局部晚期鼻咽癌 1、2 年总体生存率分别为 91.30%、84.78%<sup>[13]</sup>。这提示 TPF 方案对口腔鳞癌可能具有一定的远期治疗效果。

本研究结果显示,术前 TPF 诱导化疗的毒副作用主要表现为消化道反应和骨髓抑制,并且以 I、II 度表现为主,经对症、支持治疗后患者可恢复正常。本研究结果还显示两组术后并发症发生率无差异( $P > 0.05$ ),提示诱导化疗具有一定的安全性。但本研究存在一定局限性,入选样本量较少,可能存在偏移,需增大观察本来验证相关结果。

## 参 考 文 献

- [1] 郑家伟, 李金忠, 钟来平, 等. 口腔鳞状细胞癌临床流行病学研究现状[J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2007, 5(2): 83-90.
- [2] 郑家伟, 李金忠, 涂文勇, 等. 口腔颌面部恶性肿瘤治疗指南[J]. 中国实用口腔杂志, 2010, 8(7): 395-403.
- [3] 黄旋平, 巫家晓, 周 诺, 等. 43 例前臂游离皮瓣在颌面软组织缺损 I 期修复中的应用[J]. 口腔医学, 2007, 27(4): 220-221.
- [4] Cavalletti G, Frigeni B, Lanzani F, et al. Chemotherapy-Induced Peripheral Neurotoxicity assessment; a critical revision of the currently available tools[J]. Eur J Cancer, 2010, 46(3): 479-494.
- [5] 陈晓钟. NCCN 2010 版头颈部肿瘤临床实践指南解读[J]. 肿瘤学杂志, 2010, 16(7): 511-515.
- [6] 彭剑波, 周 诺, 蒙 宁, 等. TPF 术前诱导化疗对口腔鳞癌患者术中出血及术后伤口渗出的影响[J]. 广西医科

大学学报, 2014, 31(4): 571-573.

- [7] 周 诺, 谢庆条, 黄旋平, 等. 术前 TPF 诱导化疗在中晚期口腔鳞癌治疗中的初步评估[J]. 口腔医学, 2014, 34(10): 734-736.
- [8] 黄海燕, 杨 蕾, 李秋梨, 等. 诱导化疗在局部中晚期口腔鳞癌序贯治疗中功能保留作用的研究[J]. 中华临床床医师杂志: 电子版, 2012, 6(15): 4 305-4 309.
- [9] 金 晶, 叶茂昌, 王来平, 等. TPF 方案诱导化疗口腔癌后 IV 度骨髓抑制的临床分析[J]. 上海口腔医学, 2014, 23(2): 219-223.
- [10] 姜 昱, 李怀奇. 口腔鳞癌多西他赛、顺铂和氟尿嘧啶联合用药方案诱导化疗的护理[J]. 口腔医学, 2011, 31(10): 609-611.
- [11] 张冬辉, 张 斌, 董肖婷. 多西他赛联合奥沙利铂和 5-氟尿嘧啶诱导化疗对口腔鳞癌的疗效观察[J]. 中国医学工程, 2012, 20(12): 25-26.
- [12] 张 健, 张 平, 严国鑫. 紫杉类联合顺铂 + 氟尿嘧啶治疗局部晚期头颈部鳞癌效果的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2014, 14(3): 327-334.
- [13] 杨成梁, 邱荣良, 吴 慧, 等. TPF 方案诱导化疗加同期调强放疗治疗局部晚期鼻咽癌近期疗效观察[J]. 实用临床医药杂志, 2011, 15(23): 43-45.

(收稿日期: 2015-08-02 修回日期: 2015-10-29)

(上接第 1539 页)

## 参 考 文 献

- [1] 董月青, 姚咏明. 脓毒症中细胞免疫紊乱的机制[J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16(10): 636-638.
- [2] 张 赤, 罗 华, 张 声, 等. 血必净、乌司他丁联合治疗脓毒症时对凝血机制的影响[J]. 内科急危重症杂志, 2010, 16(3): 145-147.
- [3] Opal SM, Fisher CJ Jr, Dhainaut JF, et al. Confirmatory interleukin-1 receptor antagonist trial in severe sepsis; a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. The interleukin-1 receptor antagonist sepsis investigator group[J]. Crit Care Med, 1997, 25(7): 1 115-1 124.
- [4] Schouten M, Wiersinga WJ, Levi M, et al. Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis[J]. J Leukoc Biol, 2008, 83(3): 536-545.
- [5] Levi M. Pathogenesis and treatment of disseminated intravascular coagulation in the septic patient[J]. J Crit Care, 2001, 16(4): 167-177.
- [6] Levi M, Van der Poll T. Inflammation and coagulation[J]. Crit Care Med, 2010, 38(2 Suppl): S26-S34.
- [7] Esmon CT. The interactions between inflammation and coagulation[J]. Br J Haematol, 2005, 131(4): 417-430.
- [8] 姚咏明. 脓毒症动物模型的选择与评价[J]. 继续医学教育, 2008, 2(1): 28-31.
- [9] 张 雷. 血必净注射液不良反应 4 例[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(5): 471-472.

- [10] 李志军, 李银平, 盖慧荣, 等. 血必净注射液对脓毒症大鼠基因调控的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2007, 14(4): 233-236, 封 2.
- [11] 林幼萍. 脓症患者血小板参数检测的临床意义[D]. 广州: 南方医科大学, 2013.
- [12] Russwurm S, Vikers J, Meier-Hellmann A, et al. Platelet and leukocyte activation correlate with the severity of septic organ dysfunction[J]. Shock, 2002, 17(4): 263-268.
- [13] 韩 宇. 低分子肝素治疗脓毒症过程中 CD62p 动态变化及临床意义研究[D]. 石河子: 石河子大学, 2011.
- [14] 姚咏明, 盛志勇. 脓毒症防治学[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2008: 468-470.
- [15] 王鸿利, 李建新, 陈红兵. 凝血酶-抗凝血酶和纤溶酶-抗纤溶酶复合物的检测及临床应用[J]. 中国实验诊断学, 2001, 5(5): 211-213.
- [16] Asakura H, Wada H, Okamoto K, et al. Evaluation of haemostatic molecular markers for diagnosis of disseminated intravascular coagulation in patients with infections[J]. Thromb Haemost, 2006, 95(2): 282-287.
- [17] Reikeras O, Clementsen T. Thrombosis markers in hip versus knee arthroplasty; a pilot study[J]. J Orthop Surg (Hong Kong), 2009, 17(3): 291-295.
- [18] 吕 杰, 杨劲松, 安友仲. 血必净注射液对脓毒症大鼠纤溶系统功能的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2010, 17(2): 93-95.

(收稿日期: 2015-09-06 修回日期: 2015-11-09)