

脓毒症患者单核细胞百分比水平与脓毒症性凝血病的相关性

张健明 朱晓光 封启明

摘要 **目的** 探讨脓毒症患者单核细胞百分比水平与脓毒症性凝血病 (sepsis - induced coagulopathy, SIC) 发生的关系。**方法** 回顾性收集 2017 年 1 月 ~ 2022 年 7 月于上海交通大学医学院附属第六人民医院住院的脓毒症患者的临床信息, 主要包括住院后 24h 的血常规、血液生化、凝血指标、序贯器官衰竭评分、急性生理和慢性健康状况评分 II 及临床转归等信息。根据入院第 1 天是否发生 SIC 将患者分为 SIC 组和非 SIC 组, 比较两组患者的人口学特征、临床检验指标、病死率的差异。采用 Spearman 相关性分析评价单核细胞百分比与脓毒症患者凝血功能的关系。采用多因素 Logistic 回归分析评价单核细胞百分比与 SIC 发生之间的关系。采用受试者工作特性 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线和曲线下面积 (area under the curve, AUC) 评估单核细胞百分比对 SIC 发生的预测价值。**结果** 本研究共纳入 125 例患者, 中位年龄 68 (49, 81) 岁, 男性占 59.2% (74/125), 病死率为 29.6% (37/125), SIC 发生率为 78.4% (98/125)。SIC 组的单核细胞百分比显著低于非 SIC 组 [3.5 (2.3, 5.5) vs 5.5 (4.2, 7.8), $P < 0.05$]。单核细胞百分比与凝血酶原时间、国际标准化比值、活化部分凝血活酶时间及 D - 二聚体均呈负相关 ($P < 0.001$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 单核细胞百分比是 SIC 发生的独立危险因素 (OR = 0.729, 95% CI: 0.548 - 0.958, $P = 0.024$)。单核细胞百分比预测 SIC 发生的 AUC 为 0.723 ($P < 0.001$), 敏感度为 59.18%, 特异性为 77.78%。**结论** 脓毒症患者单核细胞百分比与凝血功能存在相关性; 单核细胞百分比降低是脓毒症患者发生 SIC 的独立危险因素, 对预测 SIC 有较高的特异性。

关键词 单核细胞百分比 脓毒症 凝血病

中图分类号 R459.7

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2024.04.028

Correlation between the Percentage of Monocytes and Sepsis - induced Coagulopathy in Patients with Sepsis. ZHANG Jianming, ZHU Xiaoguang, FENG Qiming. Department of Emergency Medicine, Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200233, China

Abstract Objective To explore the relationship between the percentage of monocytes and the occurrence of sepsis - induced coagulopathy (SIC) in patients with sepsis. **Methods** The clinical information of sepsis patients hospitalized in the Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine from January 2017 to July 2022 were collected retrospectively, mainly including blood routine, blood biochemistry, coagulation indicators, sequential organ failure assessment score, acute physiology and chronic health evaluation - II score and the clinical outcome of disease within 24h after admission. The patients were divided into SIC group and non - SIC group according to whether developed SIC on the 1st day after admission. The differences of demographic characteristics, clinical laboratory parameters and mortality were compared between these two groups. Spearman correlation analysis was used to explore the relationship between the percentage of monocytes and coagulation function in patients with sepsis. Multivariate Logistic regression analysis was used to explore the relationship between the percentage of monocytes and SIC. Receiver operating characteristic (ROC) curve and area under the curve (AUC) were used to evaluate the predictive value of the percentage of monocytes for SIC. **Results** A total of 125 patients were enrolled in this study, the median age was 68 (49, 81) years, 59.2% (74/125) were males, the mortality rate was 29.6% (37/125), and the incidence of SIC was 78.4% (98/125). The percentage of monocytes in SIC group was significantly lower than that in non - SIC group ($P < 0.05$). The percentage of monocytes was negatively correlated with prothrombin time, international normalized ratio, activated partial thromboplastin time and D - dimer ($P < 0.001$). Multivariate Logistic regression analysis showed that the percentage of monocytes was an independent risk factor for SIC (OR = 0.729, 95% CI: 0.548 - 0.958, $P = 0.024$). The percentage of

基金项目: 上海申康三年行动计划重大临床研究项目 (SHDC2020CR6030)

作者单位: 200233 上海交通大学医学院附属第六人民医院急诊医学科

通信作者: 封启明, 电子邮箱: fengqiming04@126.com

monocytes predicted the AUC of SIC was 0.723 ($P < 0.001$), the sensitivity was 59.18%, and the specificity was 77.78%. **Conclusion** There was a correlation between the percentage of monocytes and coagulation function in patients with sepsis. The decrease in the percentage of monocytes is an independent risk factor for SIC in patients with sepsis and has high specificity in predicting SIC.

Key words Percentage of monocytes; Sepsis; Coagulopathy

脓毒症性凝血病(sepsis-induced coagulopathy, SIC)是指由于宿主对感染的反应失调而引起危及生命的器官功能障碍和凝血功能紊乱的临床综合征^[1]。如果不及时干预,部分患者可迅速出现弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)。因此,早期识别SIC对于脓毒症患者的管理至关重要。

SIC的病理生理机制十分复杂,目前尚无统一的诊断标准。现有研究的主要重点是寻找更高敏感度和特异性的生物学标志物,以提高诊断效率。然而,目前罕有能够成为诊断SIC“金标准”的生物学标志物。已知的大部分生物学标志物的检测存在敏感度低、检验成本高、检验周转时间长等缺点,难以在临床实践中推广^[2-4]。近年来,有研究显示单核细胞计数不仅是临床上常见的、容易获取的反映炎症的指标,还可能在炎症-凝血反应中发挥重要作用^[5-8]。本研究拟探讨单核细胞百分比的变化与脓毒症性凝血病发生的关系,为临床医生早期识别和治疗高危患者提供决策依据。

对象与方法

1. 研究方法:回顾性收集2017年1月~2022年7月于上海交通大学医学院附属第六人民医院急诊重症监护病房(emergency intensive care unit, EICU)住院治疗的脓症患者。本研究已通过笔者医院医学伦理学委员会审批[伦理学审批号:2021-KY-012(K)]。

2. 研究对象:纳入标准:①入院24h内符合国际脓毒症3.0诊断标准^[9];②年龄 ≥ 18 岁。排除标准:①妊娠或哺乳期女性;②存在原发性自身免疫疾病或血液系统疾病的患者;③艾滋病病毒阳性患者;④恶性肿瘤患者及近期接受放、化疗治疗、免疫抑制剂治疗的患者;⑤严重多发伤患者(损伤严重程度评分 ≥ 16 分);⑥伴有严重肝肾疾病[肝硬化晚期、尿毒症、血液和(或)腹膜透析];⑦入院前2周内抗凝药物或抗血小板聚集药物服用史。

3. 数据收集:由同一组研究者收集患者的以下数据:①人口学特征信息:年龄、性别、慢性基础疾病(高血压、糖尿病、慢性阻塞性肺疾病和冠状动脉粥样硬化性心脏病)和感染部位;②实验室指标:入院第1天的

单核细胞百分比(the percentage of monocytes, MO%)、中性粒细胞百分比(the percentage of neutrophils, NE%)、单核细胞绝对值(monocyte count, MO)、中性粒细胞绝对值(neutrophil count, NE)、白细胞计数(white blood cell, WBC)、血小板计数(platelet, PLT)、C-反应蛋白、血乳酸和凝血指标数据,包括纤维蛋白原(fibrinogen, Fg)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、国际标准化比值(international normalization ratio, INR)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶时间(thrombin time, TT)和D-二聚体(D-dimer, DD);③入院第1天的序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)和急性生理和慢性健康状况评分II(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II);④病情转归和ICU住院天数。

4. 研究分组:脓毒症性凝血病诊断标准依据2019年国际血栓和止血协会公布的《脓毒症性凝血病和弥散性血管内凝血的诊断和管理》指南的诊断标准,即患者的SOFA评分、INR与PLT的评分之和 ≥ 4 分^[1]。根据入院第1天是否发生SIC将患者分为脓毒症性凝血病组(SIC组)和脓毒症非凝血病组(非SIC组)。

5. 统计学方法:应用SPSS 25.0统计学软件及Medcalc软件对数据进行统计分析,符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间差异性采用独立 t 检验。非正态计量资料以中位数(四分位数间距)[$M(Q1, Q3)$]表示,组间比较采用非参数Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数(百分比)[$n(\%)$]表示,组间差异性采用 χ^2 检验。相关性分析采用Spearman相关系数。将MO%转为四分类变量:组1(MO% $< 2.6\%$)、组2($2.6\% \leq MO\% < 3.8\%$)、组3($3.8\% \leq MO\% < 5.7\%$)及组4(MO% $\geq 5.7\%$)。采用多元Logistic回归模型分析MO%与脓毒症性凝血病发生的关系,将MO%分别作为连续性变量(模型1,每升高1%)和四分类变量(模型2,四分位组)纳入Logistic回归分析。绘制受试者工作特性曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)及计算ROC曲线下面积(area under the curve, AUC),以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者临床特点:本研究共纳入 125 例患者,中位年龄 68(49,81)岁,男性占 59.2% ($n = 74$),病死率为 29.6% ($n = 37$),SIC 发生率为 78.4% ($n = 98$)。SIC

组患者 MO%、PLT 及 Fg 均显著低于非 SIC 组 ($P < 0.05$),TT、PT、APTT、INR 及 DD 均显著高于非 SIC 组患者 ($P < 0.05$);SOFA、APACHE II 及病死率均显著高于非 SIC 组患者 ($P < 0.05$),详见表 1。

表 1 SIC 组与非 SIC 组患者的临床特点 [$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$, M(Q1, Q3)]

项目	总体 ($n = 125$)	非 SIC 组 ($n = 27$)	SIC 组 ($n = 98$)	$t/z/\chi^2$	P
男性	74(59.2)	16(59.3)	58(59.2)	0.036	0.994
年龄(岁)	68(49,81)	64(41,85)	69(50,81)	0.030	0.976
基础疾病					
糖尿病	38(30.4)	8(29.6)	30(30.6)	0.010	0.922
高血压	49(39.2)	10(37.0)	39(39.8)	0.068	0.795
冠心病	11(8.8)	3(11.1)	8(8.2)	0.009	0.924
慢性阻塞性肺疾病	3(2.4)	0(0)	3(3.1)	0.044	0.834
感染部位					
肺部感染	36(28.8)	6(22.2)	30(30.6)	0.727	0.394
腹腔感染	54(43.2)	17(63.0)	37(37.8)	5.482	0.019
泌尿道感染	21(16.8)	3(11.1)	18(18.4)	0.363	0.372
皮肤软组织	14(11.2)	1(3.7)	13(13.3)	1.103	0.294
其他	2(1.6)	0(0)	2(2.0)	0.560	0.454
检验数据					
WBC($\times 10^9/L$)	15.10 \pm 7.93	14.17 \pm 6.32	15.36 \pm 8.33	-0.686	0.494
NE($\times 10^9/L$)	13.27 \pm 7.24	12.11 \pm 5.72	13.58 \pm 7.60	-0.931	0.354
NE% (%)	88.0(83.2,92.3)	85.4(80.3,89.3)	89.4(84.1,92.9)	2.130	0.033
MO($\times 10^9/L$)	0.6(0.3,0.9)	0.7(0.4,1.2)	0.6(0.3,0.9)	-1.853	0.064
MO% (%)	3.8(2.6,5.7)	5.5(4.2,7.8)	3.5(2.3,5.5)	-3.540	<0.001
PLT($\times 10^9/L$)	112(70,188)	211(144,272)	91(65,152)	-5.811	<0.001
C 反应蛋白(mg/L)	150.8(80.5,200.0)	130.4(57.2,172.1)	159.2(83.1,200.0)	1.486	0.137
血乳酸(mmol/L)	2.30(1.40,3.25)	1.40(1.00,2.80)	2.42(1.60,3.34)	2.599	0.009
凝血指标					
Fg(g/L)	3.73(3.04,5.18)	4.51(3.50,6.16)	3.64(2.94,4.95)	-2.115	0.034
PT(s)	14.8(13.1,17.6)	12.8(12.4,13.7)	15.7(14.0,18.2)	5.457	<0.001
INR	1.30(1.14,1.55)	1.12(1.08,1.20)	1.38(1.22,1.62)	5.680	<0.001
APTT(s)	38.6(31.5,47.2)	31.8(27.2,35.2)	42.8(34.1,50.9)	4.875	<0.001
TT(s)	16.7(15.4,18.6)	15.7(15.1,16.9)	16.9(15.4,19.0)	1.983	0.047
DD(mg/L)	4.62(2.26,14.92)	2.93(1.71,4.81)	5.30(2.76,9.64)	3.008	0.003
疾病严重程度					
SOFA(分)	6(4,11)	3(2,4)	8(5,11)	6.408	<0.001
APACHE II(分)	18(14,23)	15(10,17)	19(16,24)	3.992	<0.001
死亡	37(29.6)	3(11.1)	34(34.7)	5.649	0.017
ICU 住院天数(天)	12(9,19)	12(9,16)	13(9,20)	0.556	0.578

2. SIC 与脓毒症患者预后的相关性:两组患者 ICU 病死率比较,差异有统计学意义(34.7% vs 11.1%, $P = 0.017$)。多因素 Logistic 回归分析中,根据性别、年龄、SOFA 及 APACHE II 校正后,入院第 1 天发生 SIC 与脓毒症患者的预后相关(OR = 4.514, 95% CI:1.010 ~ 20.163, $P = 0.048$),是影响脓毒症患者预后的独立危险因素。

3. MO% 与凝血功能变化的相关性分析: Spearman 相关性分析发现,MO% 与凝血功能改变相

关:与 PT($r = -0.347, P < 0.001$)、INR($r = -0.355, P < 0.001$)、APTT($r = -0.368, P < 0.001$)、DD($r = -0.407, P < 0.001$)均呈负相关,与血 PLT($r = 0.202, P = 0.024$)呈正相关,差异有统计学意义。

4. Logistic 回归分析 MO% 与 SIC 的相关性:将 MO% 分别作为连续性变量(模型 1)和四分类变量(模型 2)纳入 Logistic 回归分析。单因素 Logistic 回归分析发现,MO% 作为连续变量,与 SIC 的发生呈负相关;MO% 作为四分类变量,组 3 与组 4 组间差异无

统计学意义。与组 4 比较,组 2 和组 1 者发生 SIC 的风险增加。多因素 Logistic 回归分析中,根据年龄、性别、基础疾病、感染部位、SOFA 及 APACHE II 校正

后,MO% 仍与 SIC 的发生相关,为 SIC 发生的独立预测因素,详见表 2。

表 2 Logistic 回归分析单核细胞百分比与 SIC 的相关性

变量			单变量		多变量	
			OR(95% CI)	P	校正 OR(95% CI)	P
MO%	模型 1	每升高 1%	0.691(0.564~0.846)	<0.001	0.725(0.548~0.958)	0.024
	模型 2	组 4	1	-	1	-
		组 3	1.704(0.589~4.926)	0.325	5.193(1.002~26.909)	0.050
		组 2	4.333(1.203~15.605)	0.025	6.436(1.210~34.243)	0.029
		组 1	10.333(2.074~51.472)	0.004	8.032(1.157~55.767)	0.035

5. MO% 对 SIC 发生的预测价值:采用 ROC 曲线评估 MO%、Fg、PT、APTT、TT、DD 对 SIC 发生的预测价值,详见图 1。MO% 的 AUC 为 0.723(95% CI: 0.636~0.799, $P < 0.001$), 敏感度为 59.18%, 特异性为 77.78%, 详见表 3。AUC 的比较采用 DeLong 法进行分析,结果显示,MO% 的区分能力低于 PT($P = 0.043$), 而 MO% 分别与 Fg、APTT、TT 和 DD 预测价值间差异均无统计学意义, 区分能力相仿($P > 0.05$)。

显著高于非 SIC 患者,与前期研究结论一致,提示 SIC 是脓毒症患者不良预后的危险因素^[10,11]。凝血和炎症的激活是脓毒症中宿主防御的必要反应。脓毒症诱发的全身性炎症反应激活凝血系统,血管内促凝血剂表型发生变化,形成具有免疫作用的微血管血栓,导致 SIC。随着炎症反应和凝血激活的相互作用,未得到控制的免疫血栓形成可导致过度凝血激活最终导致 DIC 并导致主要脏器功能的损伤^[12]。因此,早期识别 SIC 对于脓毒症患者的管理至关重要。

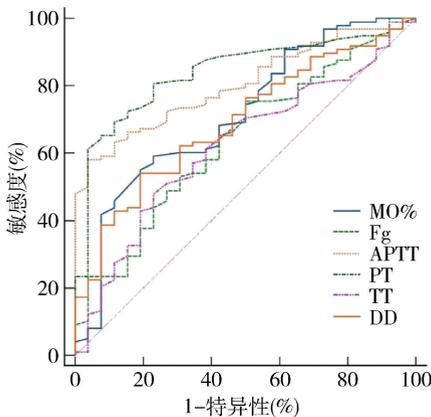


图 1 MO%、Fg、PT、APTT、TT 和 DD 预测 SIC 发生的 ROC 曲线

表 3 独立预测 SIC 发生的受试者工作特征分析

项目	AUC(95% CI)	P	敏感度(%)	特异性(%)
MO%	0.723(0.636~0.799)	<0.001	59.18	77.78
Fg	0.633(0.542~0.718)	0.023	75.51	48.15
PT	0.844(0.768~0.902)	<0.001	80.61	77.78
APTT	0.807(0.727~0.872)	<0.001	58.16	96.30
TT	0.625(0.534~0.710)	0.0326	47.96	77.78
DD	0.692(0.603~0.772)	<0.001	54.08	80.77

讨 论

本研究结果显示,出现 SIC 的脓毒症患者病死率

本研究发现,脓毒症患者单核细胞百分比水平与凝血功能存在相关性,这与前期研究结论一致,提示单核细胞可以调节凝血功能^[8,13]。在脓毒症中,单核细胞的减少降低了凝血酶的峰值形成时间,增加了凝血酶的峰值和总生成,并使血浆凝血酶原、因子 V、因子 X、蛋白 C 水平升高^[13]。单核细胞百分比降低是脓毒症患者发生 SIC 的独立危险因素。有趣的是,将 MO% 转为四分类变量纳入模型分析发现,当 MO% 在正常值范围内时,MO% 的降低并没有增加脓毒症患者发生 SIC 的风险。而当 MO% 低于正常值范围时,患者发生 SIC 的风险较 MO% 位于正常值范围内的脓毒症患者明显增加,且 MO% 越低,风险越大。这提示伴随炎症反应的免疫功能紊乱可能促进了 SIC 的发展。另一种可能的解释是 SIC 患者存在更明显的免疫功能紊乱和过度激活的炎症反应^[14]。此外,本研究发现,即使单核细胞百分比在独立诊断 SIC 上具有较高的特异性,AUC 显示出良好的区分能力,但区分能力仍低于 PT。组织因子途径是脓毒症中凝血激活的主要触发因素。单核细胞是表达组织因子的主要细胞,而 PT 是反映外源性凝血因子的常用指标,这提示血浆凝血因子成分的变化可能比细胞

成分的变化能更好地反映脓毒症患者的血栓前状态,但需要进行更多的研究予以证实^[15]。

单核细胞在炎症-凝血反应中的作用机制可能包括:(1)单核细胞调节凝血因子:炎症状态可激活具有 CRP 受体 Fc γ R II a 并表达 CD40 的单核细胞,CRP 和 CD40 配体诱导单核细胞表达和释放促凝血组织因子,激活凝血级联反应,诱导凝血酶的产生^[5]。活化的单核细胞还能够直接结合并激活凝血因子 X 和 V,促进凝血。此外,活化的单核细胞还能表达血栓调节蛋白,活化蛋白 C,灭活因子 Va 和 VIIa,发挥抗凝作用^[5]。有研究表明,单核细胞产生的活性氧可氧化纤维蛋白原,参与纤维蛋白原的蛋白降解,并可引起凝血功能障碍^[16]。(2)单核细胞对血小板和内皮细胞的作用:单核细胞通过其表面 P 选择素糖蛋白配体-1 与血小板及内皮细胞的 P 选择素结合,形成单核细胞-血小板聚合物,促进局部 TF 浓度增高^[5,10]。此外,单核细胞亦可通过 PI₃K 通路激活内皮细胞,促进单核细胞-血小板聚合物形成,进而调节凝血^[17]。这提示单核细胞可能是联系炎症与凝血的重要桥梁,提高了笔者对脓毒症性凝血病病理生理学的理解,并鼓励进一步尝试靶向脓毒症的固有免疫细胞功能。而且在实际应用中,单核细胞百分比具有简便易得、价格便宜的优点,有利于早期提供脓毒症患者凝血功能变化的信息,具有较高的临床应用价值。

尽管如此,本研究仍存在一定的局限性,在解读本研究结果时应考虑到以下这些局限性。首先本研究是一项单中心回顾性、观察性的临床研究,需要前瞻性多中心的临床研究进一步验证结果。从这项研究中不能得出真实结论。其次,单核细胞具有异质性,每个亚群具有特定的功能特征,并在免疫反应中发挥各自的作用。本研究并没有针对不同亚群的单核细胞进行研究。此外,本研究也不能阐明脓毒症性凝血病患者单核细胞百分比降低的确切机制,这些将是未来研究的主要课题。再者,本研究队列的样本量相对较小。最后,一些患者存在一天接受多次血常规检查的情况,研究中只使用第 1 次检查来确保数据的一致性,不可避免地会遗漏有关细胞计数变化的重要信息。

综上所述,本研究的结果表明,脓症患者单核细胞百分比水平与凝血功能存在相关性。单核细胞百分比降低是脓症患者发生 SIC 的独立危险因素,对预测 SIC 有较高的特异性。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- Iba T, Levy JH, Warkentin TE, *et al.* Diagnosis and management of sepsis - induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation [J]. *J Thromb Haemost*, 2019, 17(11): 1989 - 1994
- Mao JY, Zhang JH, Cheng W, *et al.* Effects of neutrophil extracellular traps in patients with septic coagulopathy and their interaction with autophagy [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 757041
- Huang X, Hu H, Sun T, *et al.* Plasma endothelial glycocalyx components as a potential biomarker for predicting the development of disseminated intravascular coagulation in patients with sepsis [J]. *J Intensive Care Med*, 2021, 36(11): 1286 - 1295
- Tang X, Shao L, Dou J, *et al.* Fibrinogen as a prognostic predictor in pediatric patients with sepsis: a database study [J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020: 9153620
- Shantsila E, Lip GY. The role of monocytes in thrombotic disorders. Insights from tissue factor, monocyte - platelet aggregates and novel mechanisms [J]. *Thromb Haemost*, 2009, 102(5): 916 - 924
- Iba T, Levi M, Levy JH. Sepsis - induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2020, 46(1): 89 - 95
- Levi M, Van der poll T, Schultz M. Infection and inflammation as risk factors for thrombosis and atherosclerosis [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2012, 38(5): 506 - 514
- 何婧瑜, 王晶. 成人支原体肺炎患者凝血功能变化及其与外周血单核细胞百分比的相关性[J]. *中国急救医学*, 2021, 41(3): 191 - 195
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, *et al.* The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis - 3) [J]. *Jama*, 2016, 315(8): 801 - 810
- Lyons PG, Micek ST, Hampton N, *et al.* Sepsis - associated coagulopathy severity predicts hospital mortality [J]. *Crit Care Med*, 2018, 46(5): 736 - 742
- Tanaka C, Tagami T, Kudo S, *et al.* Validation of sepsis - induced coagulopathy score in critically ill patients with septic shock: post hoc analysis of a nationwide multicenter observational study in Japan [J]. *Int J Hematol*, 2021, 114(2): 164 - 171
- Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(1): 34 - 45
- Wang Y, Braun O, Zhang S, *et al.* Monocytes regulate systemic coagulation and inflammation in abdominal sepsis [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 308(5): H540 - 547
- Sun Y, Sun H, Feng J, *et al.* Immunosuppression correlates with the deterioration of sepsis - induced disseminated intravascular coagulation [J]. *Shock*, 2023, doi: 10197/SHK. 0000000000002069
- Tsantes AG, Parastatidou S, Tsantes EA, *et al.* Sepsis - induced coagulopathy: an update on pathophysiology, biomarkers, and current guidelines [J]. *Life (Basel)*, 2023, 13(2): 350
- Han CY, Pichon TJ, Wang X, *et al.* Leukocyte activation primes fibrinogen for proteolysis by mitochondrial oxidative stress [J]. *Redox Biol*, 2022, 51: 102263
- Wongtong N, Jones S, Deng Y, *et al.* Monocytosis is associated with hemolysis in sickle cell disease [J]. *Hematology*, 2015, 20(10): 593 - 597

(收稿日期: 2023 - 04 - 11)

(修回日期: 2023 - 05 - 06)