

- 17(8): 952-960.
- [7] Huang J, Liu G, Zhang Y M, et al. Plasma soluble rokinase receptor levels are increased but do not distinguish primary from secondary focal segmental glomerulosclerosis[J]. Kidney Int, 2013 ,84(2):366-372.
- [8] 周福德, 王海燕. 难治性肾病综合征 [J]. 继续医学教育, 2006, 20(5):16-20.
- [9] 金有豫. 药理学 [M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 402-407.
- [10] Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of antiproteinuric effect of cyclosporine A[J]. Nat Med, 2008, 14(9):931-938.
- [11] 专家协作组. 环孢素 A 治疗肾小球疾病的应用共识 [J]. 中华肾脏病杂志, 2005, 21(9):556-557.
- [12] Li J, Zhang Y M, Qu Z, et al. Low-dose cyclosporine treatment in Chinese nephrotic patients with idiopathic membranous nephropathy: An uncontrolled study with prospective follow-up[J]. Am J Med Sci, 2010, 339(6):532-536.
- [13] 吗替麦考酚酯在肾内科应用专家共识组 (赵明辉, 陆福明整理). 吗替麦考酚酯在肾内科应用专家共识 [J]. 中华内科杂志, 2006, 45(11):965-966.
- [14] Lv J, Zhang H, Cui Z, et al. Delayed severe pneumonia in mycophenolate mofetil-treated patients with IgA nephropathy[J]. Nephrol Dial Transplant, 2008, 23(9):2868-2872.
- [15] Liu W X, Li D M, Xu G S, et al. Comparison of the therapeutic effects of leflunomide and mycophenolate mofetil in the treatment of immunoglobulin A nephropathy manifesting with nephrotic syndrome[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2010, 48(8):509-513.
- [16] Zhou J, Zhang Y, Liu G, et al. Efficacy and safety of leflunomide in treatment of steroid-dependent and steroid-resistant adult onset minimal change disease[J]. Clin Nephrol, 2013, 80(2):121-129.
- [17] Zhang W X, Zhou W, Zhang Z Q, et al. Interstitial lung diseases after leflunomide use in nephropathy: an analysis of reported cases in Chinese literature[J]. Nephrol Dial Transplant, 2011, 26(4):1416-1420.
- [18] Kidney Disease: Improving global outcomes (KDIGO) glomerulonephritis work group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis[J]. Kidney Int, 2012, (Suppl 2):139-274.
- [19] Radhakrishnan J, Cattran D C. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: reading between the (guide)lines—application to the individual patient[J]. Kidney Int, 2012, 82(8):840-856.

血栓调节蛋白的功能及临床治疗研究进展

赖斌, 魏玉杰, 刘惠亮*

(武警总医院心血管内科, 北京 100039)

【摘要】目的: 综述血栓调节蛋白的功能及临床治疗的研究进展。**方法:** 收集相关最新发表的文章, 对血栓调节蛋白的功能及临床治疗进行分析总结。**结果与结论:** 血栓调节蛋白在治疗炎症及凝血等相关疾病时具有其独特效应。血栓调节蛋白是一种位于细胞膜表面的糖蛋白, 具有保持血管内稳态、保护内皮细胞等功能。血栓调节蛋白通过直接与间接的途径发挥抗炎和抗凝的双重作用, 在治疗弥散性血管内凝血、内毒素血症、脓毒症、热射病、造血干细胞移植术后并发症等疾病方面均有报道。

【关键词】 血栓调节蛋白; 弥散性血管内凝血; 抗炎; 抗凝

【中图分类号】 R972

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2015)01-0008-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.01.003

Progress in researches for the function and clinical treatment of thrombomodulin

LAI Bin, WEI Yu-jie, LIU Hui-liang*

(General Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, Beijing 100039, China)

【Abstract】 Objective: To review the recent progress in researches for the function and clinical treatment of thrombomodulin. **Methods:** We collected the latest researches related to the function and clinical treatment of thrombomodulin, and then gave the analysis and summary.

[收稿日期] 2014-07-19

[作者简介] 赖斌, 男, 硕士研究生, 研究方向: 心血管内科, Tel: (010)57976419, E-mail: laibintiantian@163.com

[通讯作者] * 刘惠亮, 男, 教授, 博士生导师, 研究方向: 心血管介入研究, Tel: (010)57976707, E-mail: huiliang1531@163.com

Results and conclusion: There is a unique effect of thrombomodulin on the treatment of diseases about inflammation and thrombosis. Thrombomodulin is a transmembrane glycoprotein expressed on the endothelial cell surface that is tightly regulated to maintain vascular homeostasis and to protect endothelial cells. Thrombomodulin possesses both anti-inflammatory and anticoagulant properties by direct and indirect ways, which was reported to be used for the treatment of disseminated intravascular coagulation, endotoxemia, sepsis, heat stroke, hematopoietic stem cell transplantation postoperative complications.

【Keywords】 thrombomodulin; disseminated intravascular coagulation; anti-inflammation; anticoagulation

血栓调节蛋白 (thrombomodulin, TM) 是 1981 年首次由 Esmon 等从兔肺中分离提取的一种促进凝血酶活化蛋白 C 的辅助因子。人们发现 TM 主要分布于内皮细胞, 但在平滑肌细胞、血小板、单核细胞、白细胞、角蛋白细胞、星形细胞及一些肿瘤细胞^[1] 均有表达。近年来, TM 因其独特的抗炎、抗凝双重作用机制, 日益受到国内外研究人员的广泛关注。根据其研制的重组人可溶性血栓调节蛋白 (recombinant human soluble thrombomodulin, rhsTM), 因其在治疗弥散性血管内凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC) 及败血症患者方面取得的良好效果, 于 2008 年被日本药品与医疗器械管理局批准上市, 用于治疗 DIC 患者。其后关于 rhsTM 在临床治疗中的研究也越来越多, 然而系统的总结其临床治疗的综述较少。鉴于此, 笔者对 TM 的功能及临床治疗进展进行了综述。

1 血栓调节蛋白 (TM) 的结构

TM 是由 575 个氨基酸残基构成, 包括一个疏水的信号肽序列, 5 个结构区 (图 1): 从细胞外到细胞内, 分别是 N 末端凝血素样结构区 (TM-D1)、内皮生长因子 (EGF) 样结构区 (TM-D2)、富含丝氨酸/苏氨酸结构区 (TM-D3)、跨膜结构区 (TM-D4) 及胞内结构区 (TM-D5), 其中前 3 个结构区组成 TM 的胞外部分。

TM-D1 占据半个胞外部分, 其结构类似凝血素。它有 2 个 N-糖基的潜在位点, 空间结构包括 2 个 α 螺旋、2 个 β 板层、1 个致密的疏水的芳香核心及 4 个硫化键, 但缺少 Ca^{2+} 结合位点及糖基识别域, 此部分在 TM 的抗炎中发挥重要作用。

TM-D2 长约 40 个氨基酸残基, 包含 6 个重复 EGF 样序列, 构成 TM 细胞外部分的茎, 可以通过蛋白 C 及促分裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 调节纤维细胞及血管平滑肌的有丝分裂。它的前 2 个位点作用不明, 但其他部分对蛋白 C 及纤溶抑制因子 (thrombin-

activated fibrinolysis inhibitor, TAFI) 的活化及凝血酶调节的 Su-PA 失活有重要作用^[2]。第 5 个位点是与凝血酶结合的大部分位点, 它与第 4 个位点协同作用, 协调凝血酶抗凝作用^[3]。

TM-D3 有 4 个 O-联糖基结合位点, 对黏多糖、硫酸软骨素的结合有重要作用, 其后是 TM-D4, 最后为 TM-D5。TM 通过胞质内一小的调节分子多聚化的尾巴与膜锚定, 它有几个磷酸化的潜在位点, 它的缺失对动物胎儿生长、存活、血凝无明显影响。

2 TM 的功能

2.1 TM 的抗凝功能

TM 是凝血酶在细胞膜表面的受体, 通过 TM-D2 与凝血酶结合, 因此 TM-D2 是 TM 发挥抗凝作用的关键区域。

凝血酶是主要的促凝因子, 在 TM 缺乏的情况下, 凝血酶促进纤维蛋白原转化成纤维蛋白, 并且激活其他的凝血因子, 比如因子 V, VIII, XI, 同时还激活血小板。TM 使凝血酶发生特异性的构象改变, 使两者以高亲和力结合, 形成的复合物不仅使凝血酶丧失了促凝功能, 还促使蛋白 C 活化效率增加了 1 000 倍。活化的蛋白 C (activated protein c, APC) 是一种重要的抗凝物质, 具有以下抗凝功

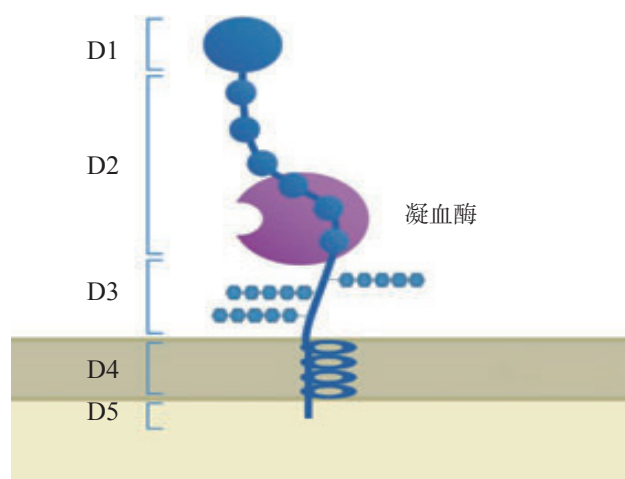


图 1 血栓调节蛋白 (TM) 结构

能: ①可使凝血因子 Va 和 VIIIa 失活发挥抗凝作用; ②可与 Xa 因子结合从而抑制内外源性凝血反应; ③可使催化凝血反应及凝血酶原的能力减弱, 抑制纤溶酶原活化素抑制物作用。形成 TM - 凝血酶 - 蛋白 C 复合物后, 内皮细胞会以内吞形式将此复合物吞噬入细胞内, 溶酶体可以降解被吞噬的凝血酶进而促进抗凝血酶 III 灭活凝血酶。

考虑 TM 主要表达于内皮细胞表面, 从而推测 TM 在保护血管内稳态, 防止血管内血栓形成方面发挥重要作用。这一观点在内皮细胞特异性缺乏 TM 的突变鼠实验中得到证实^[4]。可以观察到内皮细胞特异性缺乏 TM 的突变鼠动脉和静脉系统中自发的形成致死性血栓。40% 的突变鼠在出生后即死亡, 剩余的 60% 突变鼠也均在出生后 1 个月内死亡, 均死于血管内血栓形成。在某些病理情况下, 比如脑膜炎球菌败血症、移植排斥反应病人, 其 TM 的表达下降, 从而可能导致其血栓并发症发生^[5]。

2.2 TM 的抗炎功能

许多研究^[6-7]证实, TM 通过依赖 APC 途径和非依赖 APC 途径来发挥其抗炎作用。

2.2.1 依赖 APC 途径 APC 是一个重要的抗炎分子^[8], 其直接的抗炎功能表现在: 抑制与炎症因子转录表达密切有关的核因子— κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B) 的活性; 抑制脓毒症时细胞因子的加工; 减缓血管内皮细胞凋亡和维持血管内皮细胞的屏障作用; 下调组织因子在白细胞系的表达; 阻止中性粒细胞对血管内皮细胞的黏附以及降低白细胞的趋化性等。此外, APC 还可以通过其强大的抗凝作用, 辅助产生抗炎效应。有研究^[9-10]表明, 在小鼠中, 阻止蛋白 C 系统表达, 会增加死亡率及心衰、脉管系统衰竭, 增高炎症因子释放。在家兔的血管再狭窄模型中, 腺病毒转染 TM 可防护血管的再狭窄和缓解再狭窄时的炎症反应。反之, 降低体内的 TM 会导致低水平的 APC, 产生促炎症和促凝血的状态。Weiler 等^[11]发现 TM 基因突变型小鼠低水平表达 APC, 使小鼠表现出对全身性的内毒素血症的高炎症反应性。

2.2.2 非依赖 APC 途径 TM-D1 被认为是发挥非依赖 APC 途径抗炎功能的区域。缺乏 TM-D1 的实验鼠在使用脂多糖干预诱发炎症反应后死亡, 并且可以在实验鼠的肺脏发现集聚的中性粒细胞, 然而 APC 却是正常的。TM-D1 通过多种机制发挥抗炎作用: ① TM-D1 干扰补体系统的激活。在缺乏

TM-D1 区域的实验鼠发现其关节沉积补体 C3 因子, 相比于对照鼠导致更多的关节炎^[7]。TM 还可以加强补体因子 I 介导的 C3b 的灭活; ②通过结合脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)的 Lewis Y 抗原而抑制 LPS 诱导的炎症反应。Shi 等^[12]发现, 重组的 TM 凝集素样结构域在革兰氏阴性菌所引起的脓毒血症中具有明显保护作用。究其原因, TM 凝集素样结构域可以结合革兰阴性菌外膜上主要起致炎功能的 LPS 中的 Lewis Y 抗原, 从而抑制 LPS 的致炎作用。重组的 TM 凝集素样结构域能阻断 LPS 诱导活化的 MAPK 及 NF- κ B 炎症通路; ③通过抑制促炎因子高迁移率族蛋白 B1(high mobility group protein B1, HMGB1)的作用而发挥抗炎功能。HMGB1 具有很强的致炎作用, 有“致炎核武器”之称。TM 可通过 3 种不同的机制抑制 HMGB1 的致炎作用: 直接通过 TM-D1 结合并中和 HMGB1 的致炎作用; 参与凝血酶对 HMGB1 的降解; 减少炎症时 HMGB1 的释放, 进而阻断 HMGB1 放大炎症反应的效能。已有动物实验证明, 应用 TM 可抑制动物炎症细胞因子的产生, 降低血浆 HMGB1 水平, 并降低内毒素小鼠病死率^[13]。

此外, TM-凝血酶复合物可活化凝血酶激活的纤溶抑制物(TAFI), 活化的 TAFI 可抑制过敏毒素 C3a 和 C5a 以及炎症介质缓激肽等的致炎活性而发挥抗炎功能。

炎症和凝血是机体的自我保护机制, 他们有利于组织损伤的修复。TM 通过与凝血酶、补体因子、脂多糖、HMGB1 等分子相互作用, 防止促凝、促炎分子的扩散, 使他们作用于损伤的局部。然而, 在 DIC 及败血症等病人中, TM 的表达下降, 导致促凝、促炎分子的扩散至全身。在这种情况下, TM 体现其医疗价值。

3 TM 的临床治疗

凝血系统与炎症反应之间的紧密联系已经引起人们的极大关注, 作为具有抗凝及抗炎双重功能的 TM 已开始被纳入研究。rhsTM 由血栓调节蛋白的胞外部分组成, 与完整的 TM 相比具有相同的抗凝、抗炎的作用, 目前 rhsTM 在临床上主要应用于 DIC 及败血症等病人。由于 rhsTM 的抗凝作用依赖于凝血酶, 在凝血酶存在的条件下才发挥抗凝作用, 对凝血酶生成途径没有影响, 因此相对其他抗凝剂, rhsTM 造成出血并发症的概率明显降低^[14]。

3.1 rhsTM 上市临床研究

为了观察 rhsTM 的安全性, Moll 等^[15] 证实 I 期试验中, rhsTM 在 55 名健康志愿者使用是耐受与安全的。日本 Satio 等^[16] 于 2007 年将 rhsTM 与肝素(临床广泛用于治疗 DIC 的方法)进行对比研究, 为一多中心、随机双盲、对照 III 期临床试验。该试验选取 234 例患有恶性血液病或重度感染引起的 DIC 患者, 结果证明: DIC 患者在采用 rhsTM 后治愈率明显高于肝素组(恶性血液病引起的 DIC 患者治愈率 65.6% vs 45.9%; 重度感染引起的 DIC 患者治愈率 66.7% vs 54.9%), 28d 患者病死率低于肝素组(恶性血液病引起的 DIC 患者病死率 17.2% vs 18.0%; 重度感染引起的 DIC 患者病死率 28.0% vs 34.6%), 另外, 接受 rhsTM 治疗的患者较肝素组出血风险更低, 更为安全。故 2008 年 rhsTM 被日本药品与医疗器械管理局批准上市, 用于治疗 DIC 患者。

3.2 rhsTM 对 DIC 患者的治疗

Kato 等^[17] 对 rhsTM 临床应用的回顾性研究发现, 应用 rhsTM 后, DIC 患者病情改善、病死率降低, 但出血概率没有增加。Aikawa 等^[18] 的回顾性研究结果显示, 与肝素治疗组相比, rhsTM 治疗组 DIC 患者的病死率明显下降。Ikezoe 等^[19] 选取了 71 例患有恶性血液病并进行了造血干细胞移植的患者, 其中 41 例出现 DIC 并发症, 23 例采用了 rhsTM 治疗, 11 例采用了肝素或抗凝血酶 III 治疗, 7 例未使用抗凝药物治疗。结果证明: 采用了 rhsTM 的患者比未采用 rhsTM 的患者生存率明显提高, 并且成功治愈了造血干细胞移植术后引起的肝窦梗阻综合征, 移植相关血栓性微血管病、移植综合征等并发症, 提示 rhsTM 不仅具有抗凝、抗炎作用, 也具有保护内皮细胞、防止毛细血管渗漏的作用。1 例病例报道^[20] 称 70 岁失代偿期肝硬化合并慢性 DIC 男性患者在使用 rhsTM 治疗后, 其病情良好控制已达 2 年, 期间未出现任何副反应, 包括出血。Kawano 等^[21] 回顾了过去 4 年间 92 名 DIC 患者应用 rhsTM 治疗的情况, 发现应用 rhsTM 治疗后 28d 获得了较高的存活率。Shirahata 等^[22] 发现 rhsTM 不仅对成人 DIC 患者效果良好, 对儿童 DIC 患者同样效果良好。Ogawa 等^[23] 发现 rhsTM 可以减缓患有 DIC 的脓毒症患者 20, 60, 90 d 的病死率, 总的序贯器官衰竭评估(sequential organ

failure assessment, SOFA) 评分在前 2 天即有降低, 同时肺、心血管、肝等脏器的评分也明显改善。研究结果预示, 早期应用 rhsTM 减轻器官功能障碍或许会改善患者预后。目前 rhsTM 用于 DIC 患者的临床研究尚少, 研究样本较小, 病死率无法确切估计, 但已有的研究结果显示 rhsTM 可以降低 DIC 患者的病死率, 而且可以降低出血风险。

3.3 rhsTM 用于其他炎症、凝血相关疾病

研究^[24] 显示与肝素组对比, 采用 rhsTM 的造血干细胞移植患者血清中的炎症因子比如 IL-6, TNF- α , HMGB1 等都明显降低。Kearon 等^[25] 报道 312 例行全髋关节置换术的患者使用 rhsTM 预防静脉血栓形成的试验证实: 与其他文献报道相比, 采用 rhsTM 预防术后患者静脉血栓形成的疗效及安全性要优于低分子量肝素、华法林、磺达肝癸钠、希美加群等药物, 且未发现肝肾、血液等毒性作用。另外, 在血小板减少性紫癜患者、艾滋病伴有淋巴细胞增生患者、溶血性尿毒症综合征患者、严重产后出血患者、慢性夹层主动脉瘤患者、狼疮肾炎、急性呼吸窘迫综合征、急性白血病患者中合并炎症、凝血相关问题, 均有使用 rhsTM 后取得良好疗效的报道^[26-30]。

4 结语

综上所述, 自从 Esmon 发现 TM 以来, 人们对其结构及功能的认识也越来越深入。近几年, TM 作为新的抗炎、抗凝药物, 以其良好的临床疗效逐渐得到越来越多的关注, TM 的抗炎、抗凝优势将有广泛的应用前景。

【参考文献】

- [1] Liu P L, Tsai J R, Chiu C C, et al. Decreased expression of thrombomodulin is correlated with tumor cell invasiveness and poor prognosis in nonsmall cell lung cancer[J]. *Mol Carcinog*, 2010, 49(10):874-881.
- [2] Conway E M. Thrombomodulin and its role in inflammation[J]. *Semin Immunopathol*, 2012, 34(1):107-125.
- [3] Wood M J, Helena Prieto J, Komives E A. Structural and functional consequences of methionine oxidation in thrombomodulin[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1703(2):141-147.
- [4] Isermann B, Hendrickson S B, Zogg M, et al. Endothelium-specific loss of murine thrombomodulin disrupts the protein C anticoagulant pathway and causes juvenile-onset thrombosis [J]. *J Clin Invest*, 2001, 108(4):537-546.
- [5] Iino S, Abeyama K, Kawahara K I, et al. Thrombomodulin expression

- on Langerhans' islet: can endogenous' anticoagulant on demand' overcome detrimental thrombotic complications in clinical islet transplantation?[J]. *J Thromb Haemost*, 2004, 2(5):833-834.
- [6] Rijneveld A W, Weijer S, Florquin S, et al. Thrombomodulin mutant mice with a strongly reduced capacity to generate activated protein C have an unaltered pulmonary immune response to respiratory pathogens and lipopolysaccharide[J]. *Blood*, 2004, 103(5):1702-1709.
- [7] Van de Wouwer M, Plaisance S, De Vriese A, et al. The lectin-like domain of thrombomodulin interferes with complement activation and protects against arthritis[J]. *J Thromb Haemost*, 2006, 4(8): 1813-1824.
- [8] Li Y H, Shi G Y, Wu H L. Thrombomodulin in the treatment of atherothrombotic diseases[J]. *Front Biosci (Schol Ed)*, 2009, 1: 33-38.
- [9] Jackson M T, Smith M M, Smith S M, et al. Activation of cartilage matrix metalloproteinases by activated protein C[J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(3):780-791.
- [10] Song D, Ye X, Xu H, et al. Activation of endothelial intrinsic NF- κ B pathway impairs protein C anticoagulation mechanism and promotes coagulation in endotoxemic mice[J]. *Blood*, 2009, 114(12):2521-2529.
- [11] Weiler H. Regulation of inflammation by the protein C system[J]. *Crit Care Med*, 2010, 38(Suppl 2):S18-25.
- [12] Shi C S, Shi G Y, Hsiao H M, et al. Lectin-like domain of thrombomodulin binds to its specific ligand Lewis Y antigen and neutralizes lipopolysaccharide-induced inflammatory response[J]. *Blood*, 2008, 112(9):3661-3670.
- [13] Nagato M, Okamoto K, Abe Y, et al. Recombinant human soluble thrombomodulin decreases the plasma high-mobility group box-1 protein levels, whereas improving the acute liver injury and survival rates in experimental endotoxemia[J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(7):2181-2186.
- [14] Ito T, Maruyama I. Thrombomodulin: protectorate God of the vasculature in thrombosis and inflammation[J]. *J Thromb Haemost*, 2011, 9 (Suppl 1):168-173.
- [15] Moll S, Lindley C, Pescatore S, et al. Phase I study of a novel recombinant human soluble thrombomodulin, ART-123[J]. *J Thromb Haemost*, 2004, 2(10): 1745-1751.
- [16] Saito H, Maruyama I, Shimazaki S, et al. Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombomodulin (ART-123) in disseminated intravascular coagulation: results of a phase III, randomized, double-blind clinical trial[J]. *J Thromb Haemost*, 2007, 5(1):31-41.
- [17] Kato T, Sakai T, Kato M, et al. Recombinant human soluble thrombomodulin administration improves sepsis-induced disseminated intravascular coagulation and mortality: a retrospective cohort study[J]. *Thromb J*, 2013, 11(1):3.
- [18] Aikawa N, Shimazaki S, Yamamoto Y, et al. Thrombomodulin alfa in the treatment of infectious patients complicated by disseminated intravascular coagulation: Subanalysis from the phase 3 trial[J]. *Shock*, 2011, 35(4):349-354.
- [19] Ikezoe T, Takeuchi A, Chi S, et al. Effect of recombinant human soluble thrombomodulin on clinical outcomes of patients with coagulopathy after hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Eur J Haematol*, 2013, 91(5):442-447.
- [20] Hasebe T, Sawada K, Nakajima S, et al. Effective control of relapsing disseminated intravascular coagulation in a patient with decompensated liver cirrhosis by recombinant soluble thrombomodulin[J]. *Intern Med*, 2014, 53(1):29-33.
- [21] Kawano N, Tasaki A, Kuriyama T, et al. Effects of recombinant human soluble thrombomodulin treatment for disseminated intravascular coagulation at a single institution—an analysis of 62 cases caused by infectious diseases and 30 cases caused by hematological diseases[J]. *Intern Med*, 2014, 53(3):205-213.
- [22] Shirahata A, Mimuro J, Takahashi H, et al. Postmarketing surveillance of recombinant human soluble thrombomodulin(thrombomodulin a) in pediatric patients with disseminated intravascular coagulation[J]. *Clin Appl Throm Hemost*, 2014, 20(5):465-472.
- [23] Ogawa Y, Yamakawa K, Ogura H, et al. Recombinant human soluble thrombomodulin improves mortality and respiratory dysfunction in patients with severe sepsis[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, 72(5):1150-1157.
- [24] Abeyama K, Stern D M, Ito Y, et al. The N-terminal domain of thrombomodulin sequesters high-mobility group-B1 protein, a novel antiinflammatory mechanism[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(5):1267-1274.
- [25] Kearon C, Comp P, Douketis J, et al. Dose-response study of recombinant human soluble thrombomodulin (ART-123) in the prevention of venous thromboembolism after total hip replacement. [J]. *J Thromb Haemost*, 2005, 3(5):962-968.
- [26] Chi S, Ikezoe T, Takeuchi A, et al. Recombinant human soluble thrombomodulin is active against hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with acquired immunodeficiency syndrome[J]. *Int J Hematol*, 2013, 98(5):615-619.
- [27] Koga T, Inoue D, Okada A, et al. Successful treatment of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura using recombinant human soluble thrombomodulin[J]. *Rheumatol Int*, 2011, 31(12):1657-1659.
- [28] Tonooka K, Ito H, Shibata T, et al. Recombinant human soluble thrombomodulin for treatment of thrombotic microangiopathy associated with lupus nephritis[J]. *J Rheumatol*, 2012, 39(8): 1766-1767.
- [29] Miyoshi S, Ito R, Katayama H, et al. Combination therapy with sivelestat and recombinant human soluble thrombomodulin for ARDS and DIC patients[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2014, 8: 1211-1219.
- [30] Ikezoe T. Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in patients with acute promyelocytic leukemia, and its treatment using recombinant human soluble thrombomodulin[J]. *Int J Hematol*, 2014, 100(1):27-37.