

血必净注射液对脓毒症患者凝血功能影响分析

孙红双, 吕菁君*, 魏捷

(武汉大学人民医院急诊科, 武汉 430060)

【摘要】目的:评价血必净注射液对脓毒症患者血小板计数(PLT)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体水平的影响,分析血必净注射液对脓毒症患者凝血功能的临床疗效。**方法:**通过计算机检索中国知网(CNKI)、维普(VIP)、万方数据库、Cochrane图书馆、PubMed、MEDLINE、EMBASE、CBM和VIP,查找从建库至2014年1月发表的有关血必净注射液治疗脓毒症的相关研究,按照纳入与排除标准选择文献,提取资料,并采用RevMan5.2进行Meta分析。**结果:**共纳入13项随机对照临床试验,治疗组在西医治疗基础上加用血必净注射液,对照组单用西医方法常规治疗。对其中PT、APTT、TT、FIB、D-二聚体的浓度及治疗前后APACHEII评分、28d死亡率进行观察。Meta分析结果显示,与对照组相比,血必净治疗组PLT计数显著升高[MD=51.39, 95% CI(45.55, 57.24), $P < 0.000\ 01$], APTT质量浓度显著下降[MD=-3.88, 95% CI(-4.77, -2.98), $P < 0.001$], PT质量浓度显著下降[MD=-1.87, 95% CI(-2.59, -1.16), $P < 0.000\ 01$], TT质量浓度显著下降[MD=-2.16, 95% CI(-2.87, -1.45), $P < 0.1$], FIB质量浓度显著升高[MD=0.53, 95% CI(0.25, 0.82), $P < 0.0001$], D-二聚体质量浓度可能下降[MD=-0.34, 95% CI(-0.51, -0.17), $P=0.83$];急性生理学及慢性健康状况评分系统II(APACHEII)评分显著降低[MD=-3.3, 95% CI(-5.38, -1.21), $P=0.002$], 28d病死率明显降低[OR=0.74, 95% CI(0.56, 0.97), $P=0.03$], 差异均有统计学意义。**结论:**根据现有临床试验结果表明,治疗组与对照组比较,在西医治疗基础上加用血必净注射液治疗脓毒症患者,凝血功能指标APTT、PT、TT质量浓度显著下降, FIB质量浓度、PLT计数显著升高, D-二聚体质量浓度可能下降。并且治疗组APACHEII的前后评分结果显著低于对照组, 28d病死率也明显降低。说明血必净注射液能改善脓毒症患者凝血功能,提高疗效并且能够改善患者预后。

【关键词】血必净注射液;脓毒症;凝血功能;随机对照实验

【中图分类号】 R459.7

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2015)04-0041-06

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.04.010

Effect of Xuebijing Injection on coagulation function in patients with sepsis: a systematic review and Meta-analysis

SUN Hong-shuang, Lü Jing-Jun*, WEI Jie

(Department of Emergency, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

【Abstract】 Objective: To evaluate the effects of Xuebijing Injection on platelet count (PLT), Prothrombin time (PT), activated partial clotting enzyme live time (APTT), thrombin time(TT), fibrinogen (FIB), the influence of D-dimmer level in patients with sepsis. **Methods:** RCTs were identified (From inception until January 2014) by multiple data-base electronic searches (CNKI, VIP, Wan Fang, Cochrane, PubMed, MEDLINE, CBM, et al.) on the effect of Xuebijing Injection in the treatment of sepsis. The studies were screened according to the criteria of selection and extraction, and analyzed using RevMan 5.2 for Meta-analysis. **Results:** Thirteen studies were included into this meta-analysis and the results show that, compared with the control group, PLT counts with the treated group increased [MD=51.39, 95% CI(45.55, 57.24), $P < 0.000\ 01$], APTT concentration level decreased [MD=-3.88, 95% CI(-4.77, -2.98), $P < 0.001$], PT concentration level decreased [MD=-1.87, 95% CI(-2.59, -1.16), $P < 0.00001$], TT concentration level decreased [MD=-2.16, 95% CI(-2.87, -1.45), $P < 0.1$], FIB concentration increased [MD=0.53, 95% CI(0.25, 0.82), $P < 0.000\ 1$], D-dimmer level decreased [MD=-0.34, 95% CI(-0.51, -0.17), $P=0.83$]; APACHEII score results clearly decreased [MD=-3.3, 95% CI(-5.38, -1.21), $P=0.002$], 28-day case fatality rate decreased obviously [OR=0.74, 95% CI(0.56, 0.97), $P=0.03$] with statistically significant differences. **Conclusions:** According to the

[收稿日期] 2015-1-16

[作者简介] 孙红双,女,硕士研究生,研究方向:心肺复苏, Tel: 18207137220, E-mail: 1013120351@qq.com

[通讯作者] *吕菁君,女,教授,硕士生导师,研究方向:心肺复苏及临床疑难杂证的治疗, Tel: 13886162487, E-mail: lvjingjun@gmail.com

results of current clinical trials, compared with the control group, in the treatment group using Xuebijing injection for the treatment of sepsis, blood coagulation indice D-dimmer level, APTT, TT and PT concentration in patients' plasma decreased obviously, FIB concentration in sepsis patients increased as well as PLT counts; APACHEII score results and 28-day case fatality rate was significantly lower than that of control group. These results demonstrated that Xuebijing Injection can improve blood coagulation in patients with sepsis and also improve the prognosis of patients.

【Keywords】 Xuebijing injection; sepsis; coagulation function; RCT

脓毒症 (sepsis) 是重度创伤、大手术后、重症胰腺炎和休克等的常见并发症, 进一步发展可导致感染性休克、急性呼吸窘迫综合征和多器官功能衰竭。它是指感染病原体与宿主免疫系统、炎症反应、凝血反应之间相互作用, 造成机体器官功能损害的复杂临床综合征, 并证实有细菌存在或高度可疑感染病灶^[1]。为探索脓毒症的发病机制, 改善其炎症反应及快速的病情变化, 人们采用了各种方法与手段^[2]。血必净注射液具有活血化瘀、疏通经络、溃散毒邪的功效, 多年的临床与基础研究证明该药与抗菌药物联合治疗脓毒症, 能明显缩短疗程, 减轻临床症状、保护脏器功能、提高脓毒症及 MODS 的治愈率。有关血必净注射液治疗、脓毒症的临床研究包括个案报道、病例报告、对照观察和随机对照试验陆续在有关期刊上发表, 但目前其保护作用尚缺乏循证医学的有利证据。因此有必要对于其进行系统评价, 笔者荟萃国内外各种文献, 严格评价和分析现有的相关指标进行 Meta 分析, 可为临床应用和进一步研究提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入和排除标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验 (RCT), 无论是否采用盲法的文献。

1.1.2 研究对象 均符合 2001 年国际会议所制定的脓毒症诊断标准或 1991 年美国胸科医师协会和危重病医学会 (ACCP/SCCM) 联席会议提出的脓毒症诊断标准^[3-4]。患者的年龄 >18 岁; 性别、种族以及疾病严重程度不限; 妊娠或哺乳期妇女。

1.1.3 干预措施 治疗组为血必净注射液 + 常规治疗, 对照组为常规治疗; 常规治疗指采用针对原发病、抗感染、对症、器官功能保护及营养支持治疗、维持电解质与酸碱平衡等方案^[5]。治疗组在常规治疗基础上, 再给予血必净注射液 (天津红日药业集团生产) 加入 0.9% 氯化钠注射液中静滴, 每日 2

次 (q12h), 连续治疗 7 d, 药剂量及给药途径无特殊限制。两组病例在性别、婚姻状况、民族、身高、体质量、体质量指数方面差异无统计学意义。

1.1.4 观察指标 血小板计数 (PLT)、凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT)、凝血酶时间 (TT)、纤维蛋白原 (FIB)、D-二聚体浓度; 治疗前后的急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHEII) 及 28 d 病死率。

1.2 文献检索方法

计算机检索中国学术期刊全文数据库 (CNKI)、万方数据库、维普中文科技期刊全文数据库 (VIP)、美国国家图书馆 (PubMed)、Cochrane 临床试验数据库等从建库到 2014 年 1 月发表的有关血必净注射液治疗脓毒症的相关研究, 手动搜索灰色文献等, 文种限中、英文。中文检索词: 血必净注射液、脓毒症、凝血功能, 随机对照实验; 英文检索词: Xuebijing, sepsis, coagulation function, RCT; 查阅所有检出论文的参考文献作为补充。

1.3 资料提取

由两名评价者独立阅读文献后提取, 按系统评价要求筛选出所有符合纳入标准的病例对照研究, 整理数据, 建立数据库并相互核对数据, 若两名评价者意见不统一, 则第 3 人介入进行商讨。提取内容包括样本的入选标准和样本量, 抽样和分组的方法和过程, 研究对象的基本资料, 研究的条件, 干预的内容, 测量指标, 统计学方法。纳入的文献若出现信息缺失, 如文献报告不详或资料缺乏, 通过信函向作者索取。

1.4 统计学分析

采用 RevMan5.2 软件进行 Meta 分析。所有观察指标均为计量指标, 采用平均数 (MD) 及 95% 可信区间 (CI) 作系统评价。通过卡方检验对同类研究间的异质性分析, 若 $P \geq 0.1$, $I^2 \leq 50\%$, 说明研究间存在异质性的可能性小, 使用固定效应模型; 若 $P < 0.1$, $I^2 > 50\%$, 说明研究间具有异质性, 对其

异质性来源进行分析,根据可能出现的异质性因素进行亚组分析,必要时采用敏感性分析来分析检验结果的稳定性。

2 结果

2.1 RCT 文献纳入检索过程

共检索到血必净注射液治疗脓毒症相关文献 770 篇,另有其他搜索来源记录 53 篇,排除会议、报纸、年鉴,初选文献 568 篇。排除综述 409 篇,通过阅读标题、摘要,排除文献得 56 篇。进一步阅读全文,排除研究对象、干预措施或者研究结果不符合要求的文献 42 篇,排除 1 篇与其他文献存在重复报道病例的文献,最终有 13 篇 RCT 文献纳入本研究。将各文献中患者 PLT、PT、APTT、TT、FIB、D-二聚体浓度、APACHEII 评分结果、28 d 病死率均进行同质性检验,观察差异有无统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.2 纳入研究的质量评估

根据 Cochrane Handbook 5.1 偏倚风险评估标准,纳入的 13 个研究基线均有不同水平的偏倚。13 个研究均提及“随机”,均报告了使用了随机分配方法,其中 6 篇使用简单随机法,其他均使用随机数字法或计算机序列法;所有研究均未具体说明盲法及分配方案隐藏情况。所有研究均完整报道了研究结果,均无选择性报道结果。纳入的 13 篇文献均进行了基线分析,报告血必净组和对照组线具有可比性。就每项研究而言,2 项研究为高偏倚风险,4 项研究为中偏倚风险,7 项研究为低偏倚风险。

据 Cochrane Handbook 5.1 偏倚风险评估标准由 2 名评价员对纳入的 RCT 以下方进行评价(图 1);不一致的地方通过第 3 位评价员介入并通过讨论达成一致。



图 1 偏倚风险图:对所有纳入研究中每个作者偏倚风险项目的判断

2.3 纳入文献研究的一般情况

见表 1。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 血浆 PLT 计数 见图 2,共纳入 12 项研究^[6-17]血必净注射液影响 PLT 的研究。共有病例 737 例,其中治疗组 364 例,对照组 373 例,经异质性检验结果现实各研究间有异质性 ($P < 0.000 01$, $I^2 = 86\%$),故采用随机效应模型对数据进行 Meta 分析。结果显示两组间差异有统计学意义 [$MD = 51.39$, 95 % $CI(45.55, 57.24)$, $P < 0.000 01$],治疗组患者 PLT 明显上升。两组间差异还是具有统计学意义的。结论表明血必净组疗效优于对照组。对其异质性来源进行分析,发现来源复杂,且无法消除,不宜对来源做亚组分析。但就敏感性分析来看,其 Meta 分析结果尚稳定。

2.4.2 凝血功能指标 见图 3,图 4。共 12 篇文献^[6-17]报告了血必净注射液对凝血功能 PT、APTT 浓度的影响,共纳入 737 例患者。这些研究均统计治疗前两组患者凝血功能无显著差异。经过 Meta 分析显示,PT 的结果有异质性 ($I^2 = 75\%$),合并效应值 [$MD = -1.87$, 95 % $CI(-2.59, -1.16)$, $P < 0.000 01$],两组间比较差异有统计学意义。数据显示治疗组 PT 的浓度是下降的,表明血必净组疗效优于对照组;APTT 的结果也存在异质性 ($I^2 = 65\%$),合并效应值 [$MD = -3.88$, 95 % $CI(-4.77, -2.98)$, $P < 0.001$],两组间比较差异有统计学意义。数据显示治疗组 APTT 的浓度水平是下降的,表明血必净组疗效优于对照组;共 9 篇文献报告了血必净注射液对凝血功能 TT 浓度的影响,共纳入 548 例患者。TT 的结果也存在异质性 ($I^2 = 57\%$),合并效应值 [$MD = -2.16$, 95 % $CI(-2.87, -1.45)$, $P < 0.1$],两组间比较差异有统计学意义。数据显示治疗组 TT 的浓度水平也是下降的,表明血必净组疗效优于对照组;共 10 篇文献报告了血必净注射液对凝血功能 FIB 浓度的影响,共纳入 551 例患者。FIB 的结果有异质性 ($I^2 = 74\%$),合并效应值 [$MD = 0.53$, 95 % $CI(0.25, 0.82)$, $P < 0.000 1$],表明血必净组疗效优于对照组,两组间比较差异有统计学意义。共 4 篇文献^[16]报告了血必净注射液对 D-二聚体的浓度的影响,共纳入 168 例患者。D-二聚体的结果 $I^2 = 0\%$,合并效应值 [$MD = -0.34$, 95 % $CI(-0.51, -0.17)$, $P = 0.83$],表明血必净组疗效优于对照组,但纳入文献有限,故只能得出血必净注射液可能增加疗效的

表 1 纳入文献研究的一般情况

研究	研究设计	年份	样本数 (治疗 / 对照)	用法 / 用量	治疗时 (d)	所选指标
刘雪峰 ^[6]	随机对照	2010	142 (72/70)	50 mL q12 h	7	PT、PLT、APTT、TT
周荣斌 ^[7]	随机对照	2008	55 (26/25)	100 mL q12 h	7	PT、APTT、PLT、FIB
唐立群 ^[8]	随机对照	2012	46(26/20)	100 mL q12 h	7	PT、PLT、APTT、TT、FIB、D-D
姚莉 ^[9]	随机对照	2011	78(40/38)	50 mL q12 h	7	PT、PLT、APTT、PT、FIB
杨超 ^[10]	随机对照	2011	51(26/25)	50 mL q12 h	7	PT、PLT、APTT、TT、FIB
王亮 ^[11]	随机对照	2009	23(12/11)	100 mL q12 h	7	PT、PLT、APTT、TT、FIB
陈森 ^[12]	随机对照	2012	44 (11/33)	100 mL q12 h	7	PLT、PT、APTT、D-D
明自强 ^[13]	随机对照	2007	60 (30/30)	100 mL q12 h	7	PLT、PT、APTT、TT、FIB
陈华君 ^[14]	随机对照	2012	26 (13/13)	100 mL q12 h	7	PLT、PT、APTT、TT、FIB、D-D
张连东 ^[15]	随机对照	2012	120 (60/60)	100 mL q12 h	7	PLT、PT、APTT、TT、FIB
金铭 ^[16]	随机对照	2009	52 (28/24)	100 mL q12 h	7	PLT、PT、APTT、TT、FIB、D-D
苏媛 ^[17]	随机对照	2011	40 (20/20)	100 mL q12 h	7	PLT、PT、APTT、TT、FIB
陈云霞 ^[18]	随机对照	2013	731(392/339)	100 mL q12 h	7	PLT、PT、FIB、D-D

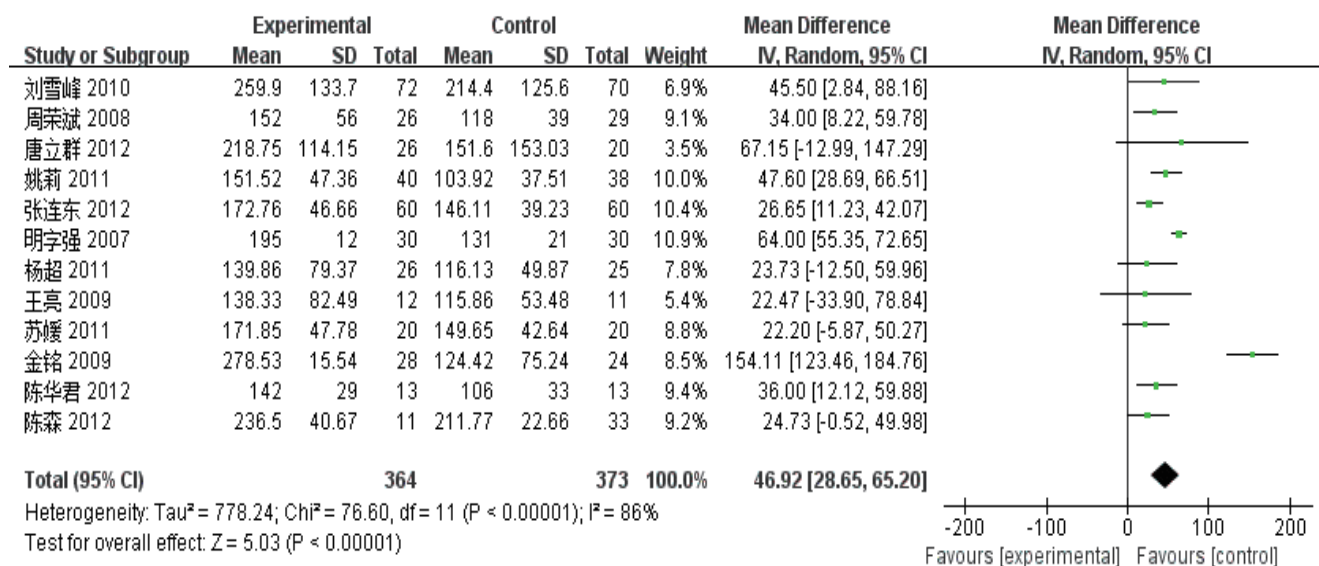


图 2 血必净注射液治疗脓毒症对 PLT 计数的影响

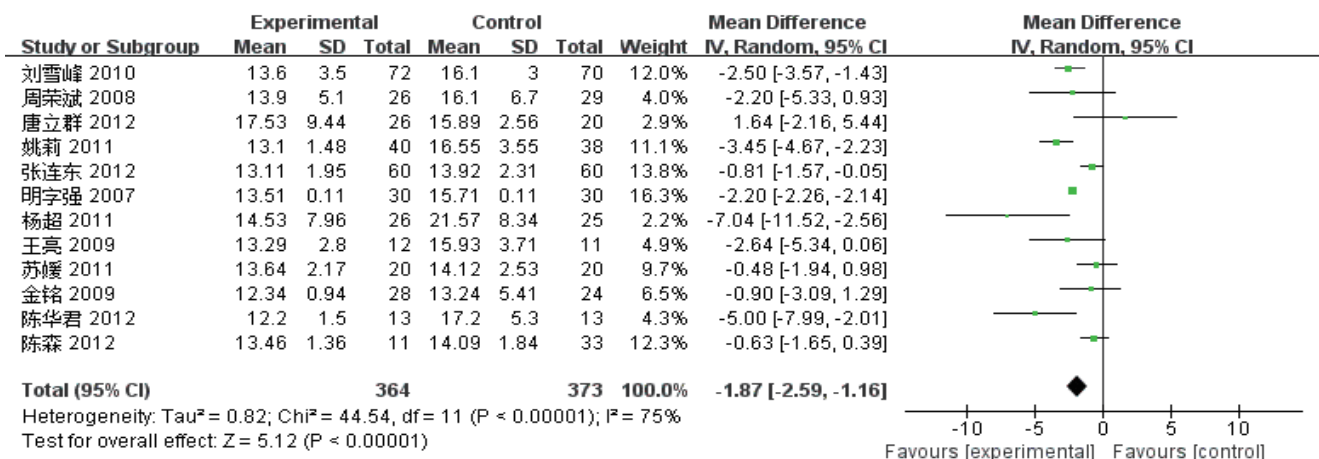


图 3 血必净注射液治疗脓毒症对 PT 的影响

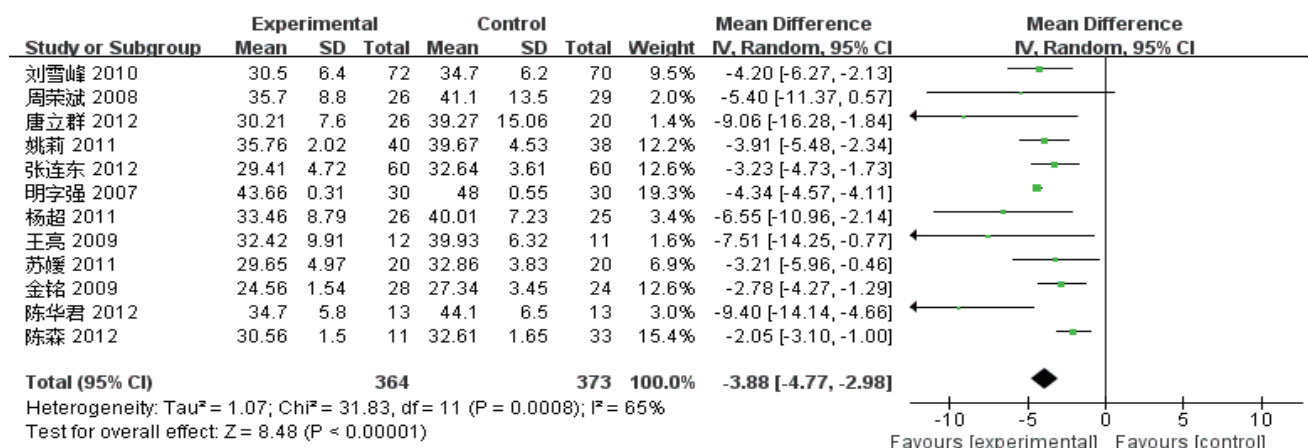


图4 血必净注射液治疗脓毒症对 APTT 的影响

结论, 则 D-二聚体统计学差异仍需要进一步的循证依据。从分析出数据可以看出, 结局指标 PT、APTT、FIB 均具有异质性, 且无法消除, 但敏感性分析其 Meta 分析结果稳定。

2.4.3 预后评价 血必净注射液治疗后对 APACHEII 的研究, 共纳入 5 项研究^[6,8,9,16-17], 共有病例 358 例, 其中治疗组 184 例, 对照组 174 例, 经异质性检验结果显示各研究间有异质性 ($P < 0.000\ 01$, $I^2 = 90\%$), 故采用随机效应模型对数据进行 Meta 分析。结果显示两组间差异有统计学意义 [$MD = -3.30$, $95\% CI(-5.38, -1.21)$, $P = 0.002$], 治疗组患者评分结果显著下降。两组间差异具有显著统计学意义。统计分析 28 d 病死率, 其中治疗组 558 例, 对照组 491 例, 28 d 后治疗组死亡 146 例, 对照组死亡 157 例, 经异质性检验结果现实各研究间无异质性 ($P = 0.21$, $I^2 = 31\%$), 结果显示两组间差异有统计学意义 [$OR = 0.63$, $95\% CI(0.40, 0.98)$, $P = 0.03$] 结论表明血必净组疗效优于对照组。同时, 有一项研究^[7]统计了两组治疗后生命体征 WBC、体温、RR、HR, 均较治疗前明显下降; 且治疗组治疗后 WBC、体温明显低于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。有两项研究^[8-9]统计了两组 ICU 住院时间, 但均表示差异无统计学意义。说明治疗组可以有效改善病情, 降低患者病死率。

2.5 纳入研究偏倚

潜在的发表性偏移通常采用“倒漏斗图”分析 (图 5), 即试验样本大小与效应的回归图示分析, 若漏斗图显示对称, 提示发表偏倚小, 试验方法学质量高。反之则提示可能存在发表偏倚及试验方法学质量低下。

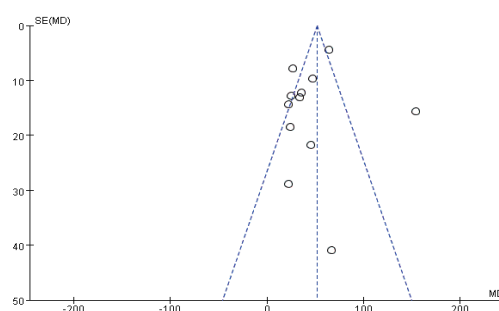


图5 血必净注射液治疗脓毒症对 PLT 浓度水平影响的文献转移漏斗图

漏斗图分析: “倒漏斗”图不对称, 提示存在潜在的发表性偏倚。

3 讨论

3.1 临床指导意义

通过本系统评价提示, 血必净对脓毒症的治疗具有一定的疗效。但样本量较少, 尚需要更多、更大范围的临床试验来证实血必净对患者短期疗效有无影响。血必净注射液为静脉注射液, 是由我国王今达教授以血府逐瘀汤为基础, 并在“菌毒炎并治”的理论指导下研制而出的, 主要由红花、丹参、芍药 (赤芍)、川芎、当归等活血化瘀药组成, 主要有效成份包括阿魏酸、红花黄色素 A、川芎嗪、丹参素、原儿茶醛、芍药苷等。危重患者 PLT 进行性下降往往提示患者存在严重的脓毒症且预后较差^[19]。血必净注射液中赤芍、川芎、丹参、红花、当归等药物具有活血化瘀作用, 据报道^[20], 血必净注射液能改善微循环, 减少血小板黏附和聚集, 可明显改善伴有凝血功能障碍脓毒症患者的 PLT、PT、APTT、TT、FIB 等凝血指标, 与对照组比较差异有统计学

意义($P < 0.05$)。并且通过治疗, APACHEII 评分结果明显降低, 可知药物可以改善病情, 而且很有可能降低患者的病死率。

3.2 结论

现有临床试验结果表明, 治疗组与对照组比较, 在西医治疗基础上加用血必净注射液治疗脓毒症患者, 凝血功能得到很大改善, 也提高了疗效, 改善了病情, 降低了死亡率。血必净注射液能抑制脓毒症患者体内过度的炎症反应, 改善患者凝血功能。而对照组常规治疗, 只是采用液体复苏、抗感染、营养支持、根据病情采用机械通气等常规治疗方案, 通常能延缓病情, 无法改善预后。相对比之下, 治疗组采用血必净注射液后凝血功能得到改善, 死亡率降低, 预后相对较好。临床上多运用的血管活性药物如去甲肾上腺素等, 虽然也能改善血管活性, 但往往伴随着心律失常、过量休克等风险。据报道^[21], 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。总之, 血必净注射液的应用给脓毒症及疾病严重感染的治疗开辟了一条新的路径。

3.3 研究设计的局限性

本系统纳入 13 项研究, 无一篇报告适当的分配方案隐藏方案。倒漏斗图提示本研究存在潜在的发表偏倚。Meta 分析虽有科学和合理的一面, 但毕竟是一个利用现有资料的回顾性研究, 存在着混杂偏倚、文献报道偏倚以及分析方法本身的一些局限。在本研究中, 因异质性较大, 大部分指标采用随机效应模型, 因为随机效应模型计算所得可信区间较固定效应模型为大, 结果更为保守。

总之, Meta 分析结果提示血必净注射液能改善脓毒症患者凝血功能, 但是仍需更多设计严谨、方法可靠的多中心随机对照研究, 更好、更全面的评价其疗效和安全性。

【参考文献】

- [1] 王月华, 李妍. 脓毒血症发病机制研究进展 [J]. 中国病原生物学杂志, 2010, 5(4): 299-300.
- [2] Shapiro N I, Howell M, Talmor D. A blueprint for a sepsis protocol [J]. Acad Emerg Med, 2005, 12(4): 352-359.
- [3] Levy M M, Fink M P, Marshall J C, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference [J]. Crit Care Med, 2003, 31(4): 1250-1256.
- [4] Bone R C, Balk R A, Cerra F B, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine [J]. Chest, 1992, 101(6): 1644-1655.
- [5] Hicks P, Cooper D J, Webb S. The Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. An assessment by the Australian and New Zealand intensive care society [J]. Anaesth Intensive Care, 2008, 36(2): 149-151.
- [6] 刘雪峰, 李文放, 赵良, 等. 血必净注射液对重症监护病房严重脓毒症患者器官功能保护作用的临床研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2010, 17(1): 20-23.
- [7] 周荣斌, 刘宇, 朱继红, 等. 血必净注射液通过改善严重脓毒症患者凝血功能保护肾功能的多中心随机对照临床研究 [J]. 中国急救医学, 2008, 28(11): 961-964.
- [8] 唐丽群, 彭娜, 潘志国, 等. 血必净注射液对严重脓毒症患者凝血指标及预后的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2012, 19(3): 132-136.
- [9] 姚莉, 周小妹, 王汉明, 等. 血必净注射液对凝血功能障碍脓毒症患者的临床研究 [J]. 中华全科医学, 2011, 09(7): 1032-1034.
- [10] 杨超, 金晓桦, 贺丽, 等. 血必净注射液对脓毒症患者凝血功能的影响 [J]. 中国误诊学杂志, 2010, 10(28): 6818-6819.
- [11] 王亮. 血必净注射液治疗脓毒症凝血功能障碍疗效观察 [J]. 实用中医内科杂志, 2009, 23(5): 86-87.
- [12] 陈森. 血必净治疗脓毒症的疗效及对血小板内皮细胞黏附分子-1 和凝血功能影响的研究 [J]. 现代化中西医结合杂志, 2012, 21(11): 1156-1158.
- [13] 明自强. 血必净治疗脓毒症的疗效及对血小板内皮细胞黏附分子-1 和凝血功能影响的研究 [J]. 中国中医急症, 2007, 16(1): 40-41.
- [14] 陈华君, 徐娜. 血必净注射液对脓毒症患者凝血功能的影响 [J]. 现代医药卫生, 2012, 28(15): 2293-2294.
- [15] 张连东, 裴新军. 血必净注射液对严重脓毒症患者凝血功能及血气分析的影响 [J]. 中国急救医学, 2012, 32(12): 1088-1091.
- [16] 金铭, 李春盛. 血必净注射液对重症脓毒症凝血功能及预后影响的研究 [J]. 中华内科杂志, 2009, 48(3): 235-236.
- [17] 苏媛, 董泽华, 付培荣, 等. 血必净注射液对严重脓毒症患者血小板参数及凝血功能的影响 [J]. 中国急救医学, 2011, 31(7): 599-601.
- [18] 陈云霞, 李春盛. 血必净治疗脓毒症的随机对照多中心临床研究 [J]. 中华急诊医学杂志, 2013, 22(2): 130-135.
- [19] 党晓燕, 秦勇, 丁新爱, 等. NT-proBNP、血小板及胆固醇水平与脓毒症预后的相关性 [J]. 临床误诊误治, 2013, 26(7): 80-83.
- [20] 赵森伟, 柴艳芬. 血必净与低分子肝素对严重脓毒症患者凝血功能及预后的影响 [J]. 中华急诊医学杂志, 2011, 20(4): 405-408.
- [21] 赖斌, 魏玉杰, 刘惠亮, 等. 血栓调节蛋白的功能及临床研究进展 [J]. 临床药物治疗杂志, 2015, (1): 8-12.