

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.15.009

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240507.1114.008\(2024-05-07\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240507.1114.008(2024-05-07))

## 急性呼吸窘迫综合征患者凝血指标与早期预后的关系\*

靳小二<sup>1,2</sup>, 普玉凡<sup>1,2</sup>, 王 森<sup>1,2</sup>, 薛春萌<sup>1,2</sup>, 廖清波<sup>1,2</sup>, 丁 琦<sup>1,2,Δ</sup>

(1. 南京医科大学附属苏州医院/苏州市立医院急诊科, 江苏苏州 215000;

2. 南京医科大学姑苏学院, 江苏苏州 215000)

**[摘要]** **目的** 探讨急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者凝血指标与早期预后的关系。**方法** 从麻省理工学院、贝斯以色列女执事医疗中心和飞利浦医疗联合发布的重症医学开放数据库(MIMIC-IV V2.0 版本)中选取 2008—2019 年在重症监护病房(ICU)接受治疗的 ARDS 患者,根据患者病情的严重程度和肺部受损的原因进行分类,对比不同 ARDS 患者凝血指标及 28 d 病死率(m28d)。绘制受试者工作特征(ROC)曲线,计算曲线下面积(AUC)评估相关指标的预测价值。单因素及多因素 logistic 回归分析影响 ARDS 患者 m28d 的危险因素。**结果** 肺源性 ARDS 患者的凝血酶原时间最大值( $PT_{max}$ )明显低于非肺源性患者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );不同严重程度 ARDS 患者  $PLT_{min}$ 、 $PLT_{max}$ 、序贯性器官衰竭评估(SOFA)评分比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。存活和死亡患者国际标准化比值最小值( $INR_{min}$ )、国际标准化比值最大值( $INR_{max}$ )、凝血酶原时间最小值( $PT_{min}$ )、 $PT_{max}$ 、活化部分凝血活酶时间最大值( $APTT_{max}$ )、SOFA 评分比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。 $INR_{min}$ 、 $INR_{max}$ 、 $PT_{min}$ 、 $PT_{max}$ 、 $APTT_{max}$  预测 ARDS 患者早期预后的 AUC 分别为 0.607、0.624、0.610、0.620 及 0.648 ( $P < 0.05$ )。多因素 logistic 回归分析显示,  $APTT_{max}$  ( $OR = 1.011, 95\% CI: 1.001 \sim 1.022, P = 0.029$ ) 是影响 ARDS 患者 m28d 的独立危险因素。**结论** 不同严重程度 ARDS 患者血浆 PLT 水平存在差异,入住 ICU 第 1 天  $APTT_{max}$  是影响 ARDS 患者早期预后的独立危险因素。

**[关键词]** 急性呼吸窘迫综合征;凝血参数;早期预后

**[中图分类号]** R563.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)15-2296-05

## Relationship between coagulation indicators and early stage prognosis in patients with acute respiratory distress syndrome\*

JIN Xiao'er<sup>1,2</sup>, PU Yufan<sup>1,2</sup>, WANG Miao<sup>1,2</sup>, XUE Chunmeng<sup>1,2</sup>, LIAO Qingbo<sup>1,2</sup>, DING Qi<sup>1,2,Δ</sup>

(1. Department of Emergency, Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University/

Suzhou Municipal Hospital, Suzhou, Jiangsu 215000, China; 2. Gusu School,

Nanjing Medical University, Suzhou, Jiangsu 215000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the relationship between coagulation indicators and early prognosis in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Methods** The data of ARDS patients receiving the treatment in the intensive care unit (ICU) from 2008—2019 were selected from the Critical Care Medicine Open Database (MIMIC-IV V2.0 version) jointly published by MIT, Beth Israel Deaconess Medical Center, and Philips Medical, the data were categorized according to the severity of the patients' disease and the causes of lung damage. The coagulation indexes and 28 d mortality (m28d) rates were compared among different ARDS patients. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn. The area under the curve was calculated to evaluate the predictive values of the related indicators. The univariate and multivariate logistic regression was adopted to analyze the risk factors affecting m28d in the patients with ARDS. **Results** Maximum prothrombin time ( $PT_{max}$ ) in the patients with pulmonary origin ARDS was significantly lower than that in the patients without pulmonary origin ARDS, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ).  $PLT_{min}$ ,  $PLT_{max}$  and Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score had statistical difference among different severity degrees of ARDS patients ( $P < 0.05$ ). Minimum international normalized ratio ( $INR_{min}$ ), maximum international normalized ratio ( $INR_{max}$ ), minimum prothrombin time ( $PT_{min}$ ),  $PT_{max}$ , maximum activated partial thromboplastin time ( $APTT_{max}$ ) and SOFA score had statistical differences between the survival group

and death group ( $P < 0.05$ ). AUC of  $INR_{min}$ ,  $INR_{max}$ ,  $PT_{min}$ ,  $PT_{max}$  and  $APTT_{max}$  were 0.607, 0.624, 0.610, 0.620 and 0.648 respectively. The multivariate logistic regression analysis showed that  $APTT_{max}$  ( $OR = 1.011$ ,  $95\%CI: 1.001 - 1.022$ ,  $P = 0.029$ ) was an independent risk factor for affecting m28d in the ARDS patients. **Conclusion** Plasma PLT levels in different severities of ARDS patients have the difference and  $APTT_{max}$  on the first day in ICU is an independent risk factor for affecting early prognosis in ARDS patients.

**[Key words]** acute respiratory distress syndrome; coagulation indicators; early prognosis

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是典型的 ICU 急危重症, 其特征是进行性呼吸窘迫和顽固性缺氧, 诱发因素较多, 发生率和死亡率居高不下<sup>[1]</sup>。目前, 临床指南推荐的 ARDS 治疗策略包括通过肺保护性机械通气、神经肌肉阻滞、俯卧位通气和保守液体管理预防肺损伤进展<sup>[2]</sup>, 但还没有凝血相关的治疗方案推荐。尽管有关 ARDS 凝血相关的研究已经取得了不少进展, 但是这些研究的结论尚未统一。因此, 本研究对 ARDS 患者的凝血指标进行分析, 以揭示与早期预后的关系, 期为 ARDS 凝血相关的治疗方案提供科学依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

从麻省理工学院、贝斯以色列女执事医疗中心和飞利浦医疗联合发布的重症医学开放数据库 (MIM-IC-IV V2.0 版本) 中选取 2008—2019 年在重症监护病房 (intensive care unit, ICU) 接受治疗的 ARDS 患者。在完成合作机构培训倡议课程后, 获得了数据库的访问和使用权限, 同时通过了“保护人类研究参与者”考试 (编号: 46096249)。纳入标准: (1) 年龄  $\geq 18$  岁; (2) 参照柏林诊断标准<sup>[1]</sup> 需要满足以下要求, 存在高风险因素, 并且在 1 周内呈现出新的或加重的呼吸道症状; 胸部 X 射线探查结果显示, 双肺存在模糊的渗出影像, 并且排除心力衰竭或容量负荷过重的可能性; 首次入住 ICU 时, 患者的动脉血氧分压 ( $PaO_2$ ) 与吸氧浓度 ( $FiO_2$ ) 的比值低于 300 mmHg, 且呼气末正压通气 (PEEP)  $\geq 5$  cmH<sub>2</sub>O。排除标准: (1) 年龄  $< 18$  岁; (2) 有多次 ICU 入住经历或同一次住院期间多次转入 ICU, 仅收录第 1 次入住 ICU 的信息; (3) 在 ICU 停留时间  $< 24$  h; (4) 关键数据或信息收录不全。

### 1.2 方法

本研究为回顾性观察研究, 收集患者基本资料, 包括年龄、性别、身高、体重、BMI、序贯性器官衰竭评估 (sequential organ failure assessment, SOFA) 及初步诊断信息等。提取国际标准化比值 (international normalized ratio, INR)、凝血酶原时间 (prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT)、PLT、28 d 病死率 (28 day mortality rate, m28d) 等参数。由于各医院在不同的时间和次数上执行了血液标本采集, 因此, 本研究对患者在 ICU 24 h 的所有凝血指标进行了考察, min、max 代表最小值和最大值。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS24.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用  $t$  检验, 多组间比较采用方差分析; 非正态分布、方差不齐的计量资料以  $M(Q_1, Q_3)$  表示, 组间比较采用非参数检验; 计数资料以例数或百分比表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线, 计算曲线下面积 (area under curve, AUC) 评估相关指标的预测价值。单因素及多因素 logistic 回归分析影响 ARDS 患者 m28d 的危险因素。检验水准  $\alpha = 0.05$ , 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基本特征

本研究共收集了 157 例患者, 男 78 例, 女 79 例; 肺源性 108 例, 非肺源性 42 例, 不明确病因的脓毒症或休克 7 例; 轻型 10 例, 中型 43 例, 重型 72 例, 32 例数据丢失无法分级。年龄为 56.66 (44.48, 67.76) 岁, BMI 为 30.08 (24.34, 35.25) kg/m<sup>2</sup>, SOFA 评分为 10.91 (8.00, 14.00) 分, m28d 为 31.85% (50/157),  $PLT_{min}$  为 172.54 (84.00, 225.00)  $\times 10^9/L$ ,  $PLT_{max}$  为 227.45 (132.00, 287.00)  $\times 10^9/L$ ,  $Ca_{min}^{2+}$  为 7.64 (7.10, 8.30) mg/dL,  $Ca_{max}^{2+}$  为 8.53 (7.90, 9.00) mg/dL,  $INR_{min}$  为 1.47 (1.20, 1.60),  $INR_{max}$  为 1.79 (1.20, 2.00),  $PT_{min}$  为 16.08 (12.65, 17.45) s,  $PT_{max}$  为 19.65 (13.50, 21.70) s,  $APTT_{min}$  为 33.88 (27.00, 36.85) s,  $APTT_{max}$  为 51.71 (30.60, 57.45) s。

### 2.2 肺源性及非肺源性 ARDS 患者凝血指标、SOFA 评分 m28d 比较

肺源性 ARDS 患者  $PT_{max}$  明显短于非肺源性 ( $P < 0.05$ ), 其余指标比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 1。

### 2.3 不同严重程度 ARDS 患者凝血指标、SOFA 评分 m28d 比较

不同严重程度 ARDS 患者  $PLT_{min}$ 、 $PLT_{max}$ 、SOFA 评分比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 其余指标比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 2。

### 2.4 存活与死亡 ARDS 患者凝血指标、SOFA 评分及 ROC 曲线分析

在 157 例 ARDS 患者中死亡 50 例, 存活 107 例, 死亡率为 31.85%。两组  $PLT_{min}$ 、 $PLT_{max}$ 、 $Ca_{min}^{2+}$ 、 $Ca_{max}^{2+}$ 、 $APTT_{min}$  比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 而  $INR_{min}$ 、 $INR_{max}$ 、 $PT_{min}$ 、 $PT_{max}$ 、 $APTT_{max}$ 、SOFA 评分比较

差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 3。INR<sub>min</sub>、INR<sub>max</sub>、PT<sub>min</sub>、PT<sub>max</sub>、APTT<sub>max</sub> 预测 ARDS 患者早期预后的 AUC 分别为 0.607、0.624、0.610、0.620 及 0.648( $P < 0.05$ ),见图 1。

表 1 肺源性及非肺源性 ARDS 患者凝血指标、SOFA 评分、m28d 比较[M(Q<sub>1</sub>,Q<sub>3</sub>)或%]

项目	肺源性 ARDS 组(n=108)	非肺源性 ARDS 组(n=42)	U/χ <sup>2</sup>	P
PLT <sub>min</sub> (×10 <sup>9</sup> /L)	168.54(85.25,224.75)	173.57(81.75,225.25)	2 254.000	0.953
PLT <sub>max</sub> (×10 <sup>9</sup> /L)	217.58(122.75,292.75)	244.81(160.75,278.25)	2 068.000	0.403
Ca <sub>min</sub> <sup>2+</sup> (mg/dL)	7.60(7.10,8.20)	7.69(7.00,8.30)	2 114.000	0.519
Ca <sub>max</sub> <sup>2+</sup> (mg/dL)	8.48(7.80,8.98)	8.64(8.10,9.00)	2 086.500	0.447
INR <sub>min</sub>	1.46(1.10,1.60)	1.54(1.20,1.83)	2 089.500	0.452
INR <sub>max</sub>	1.78(1.20,1.98)	1.89(1.30,2.20)	1 842.500	0.074
PT <sub>min</sub> (s)	15.94(12.50,17.63)	16.78(12.70,19.88)	2 115.500	0.523
PT <sub>max</sub> (s)	19.55(13.30,21.38)	20.79(14.60,24.10)	1 793.500	0.047
APTT <sub>min</sub> (s)	33.28(27.00,35.98)	35.70(26.28,41.65)	2 115.000	0.522
APTT <sub>max</sub> (s)	50.98(30.45,54.15)	56.66(32.20,68.28)	1 839.500	0.066
SOFA 评分	10.69(8.00,13.75)	11.76(9.00,14.25)	1 846.500	0.077
m28d	30.56	38.10	0.595	0.440

表 2 不同严重程度 ARDS 患者凝血指标、SOFA 评分、m28d 比较[M(Q<sub>1</sub>,Q<sub>3</sub>)或%]

项目	轻型组(n=10)	中型组(n=43)	重型组(n=72)	H/χ <sup>2</sup>	P
PLT <sub>min</sub> (×10 <sup>9</sup> /L)	84.70(67.50,104.25)	183.23(109.00,240.00)	171.18(83.25,225.00)	9.512	0.009
PLT <sub>max</sub> (×10 <sup>9</sup> /L)	116.20(82.50,158.00)	230.63(147.00,332.00)	242.50(135.50,305.00)	9.948	0.007
Ca <sub>min</sub> <sup>2+</sup> (mg/dL)	7.58(6.88,8.23)	7.61(7.10,8.20)	7.59(7.00,8.28)	0.037	0.982
Ca <sub>max</sub> <sup>2+</sup> (mg/dL)	8.97(8.63,9.80)	8.31(7.60,8.90)	8.59(7.90,9.00)	5.583	0.061
INR <sub>min</sub>	1.61(1.28,1.98)	1.38(1.10,1.50)	1.48(1.20,1.60)	3.220	0.200
INR <sub>max</sub>	1.84(1.45,2.35)	1.61(1.20,1.80)	1.89(1.20,2.08)	2.551	0.279
PT <sub>min</sub> (s)	17.61(13.65,21.70)	15.03(12.10,16.10)	16.12(12.60,17.75)	3.715	0.156
PT <sub>max</sub> (s)	20.17(15.73,25.50)	17.58(13.00,20.00)	20.69(13.53,22.55)	2.564	0.277
APTT <sub>min</sub> (s)	36.98(27.23,40.35)	31.24(25.70,34.00)	33.39(27.38,34.93)	3.233	0.199
APTT <sub>max</sub> (s)	52.27(32.05,56.40)	42.22(28.90,48.40)	53.62(30.78,57.60)	1.382	0.501
SOFA 评分(分)	11.00(9.50,13.20)	10.51(8.00,12.00)	13.11(10.00,15.00)	13.969	0.001
m28d	50.00	27.91	36.11	4.693	0.096

表 3 存活及死亡 ARDS 患者凝血指标和 SOFA 评分比较[M(Q<sub>1</sub>,Q<sub>3</sub>)]

项目	存活组(n=107)	死亡组(n=50)	U	P
PLT <sub>min</sub> (×10 <sup>9</sup> /L)	181.41(102.00,233.00)	153.56(76.75,213.75)	2 218.500	0.085
PLT <sub>max</sub> (×10 <sup>9</sup> /L)	232.82(143.00,297.00)	215.94(120.25,274.50)	2 371.500	0.253
Ca <sub>min</sub> <sup>2+</sup> (mg/dL)	7.61(7.10,8.30)	7.71(7.10,8.23)	2 606.500	0.796
Ca <sub>max</sub> <sup>2+</sup> (mg/dL)	8.44(7.80,9.00)	8.73(7.98,9.00)	2 522.500	0.565
INR <sub>min</sub>	1.42(1.20,1.50)	1.59(1.20,1.75)	2 104.000	0.030
INR <sub>max</sub>	1.72(1.20,1.90)	1.94(1.30,2.23)	2 011.000	0.012
PT <sub>min</sub> (s)	15.45(12.60,16.60)	17.43(13.05,19.10)	2 084.500	0.026
PT <sub>max</sub> (s)	18.88(13.30,20.70)	21.31(14.38,24.83)	2 031.000	0.015
APTT <sub>min</sub> (s)	32.76(27.10,33.70)	36.26(26.93,43.90)	2 431.500	0.359
APTT <sub>max</sub> (s)	46.27(30.40,48.10)	63.36(32.55,75.50)	1 883.500	0.003
SOFA 评分(分)	10.33(8.00,13.00)	12.16(9.00,15.00)	1 991.500	0.010

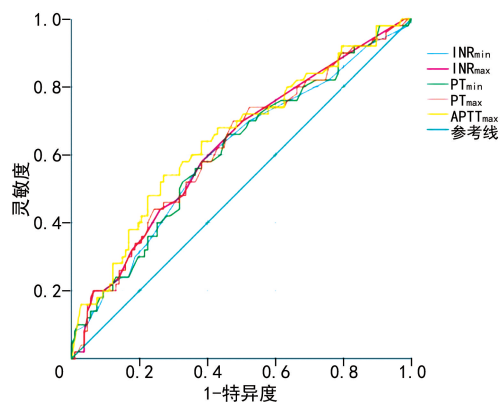


图1 ROC 曲线分析

## 2.5 影响 ARDS 患者 m28d 的危险因素分析

单因素 logistic 回归分析显示,  $INR_{min}$  ( $OR = 2.116, 95\% CI: 1.066 \sim 4.200, P = 0.032$ ),  $PT_{min}$  ( $OR = 1.070, 95\% CI: 1.005 \sim 1.138, P = 0.033$ ),  $APTT_{max}$  ( $OR = 1.014, 95\% CI: 1.004 \sim 1.024, P = 0.006$ ), SOFA 评分 ( $OR = 1.113, 95\% CI: 1.022 \sim 1.211, P = 0.013$ ) 是影响 ARDS 患者 m28d 的危险因素。多因素 logistic 回归分析显示,  $APTT_{max}$  ( $OR = 1.011, 95\% CI: 1.001 \sim 1.022, P = 0.029$ ) 是影响 ARDS 患者 m28d 的独立危险因素, 见图 2。

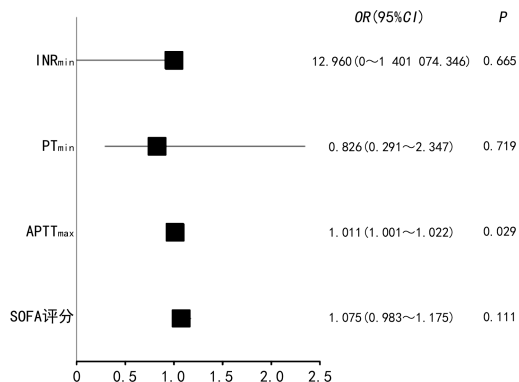


图2 相关指标与 ARDS 患者 m28d 关系森林图

## 3 讨论

ARDS 是一种严重的呼吸道疾病, 其主要特征是呼吸窘迫同时伴有顽固性低氧血症, 主要伴随着肺微血管内皮及肺泡上皮的受损、肺血管内皮通透性的提升、肺含气组织减少, 这一系列反应导致了严重的通气血流比例失衡<sup>[1]</sup>。研究表明, 肺凝血病在 ARDS 早期就开始了<sup>[3]</sup>, 并且炎症、凝血、纤溶间的相互作用在 ARDS 进展中至关重要<sup>[4]</sup>。

炎症通过激活 C 反应蛋白 (C reactive protein, CRP) 调节凝血功能, 加强了在单核细胞、巨噬细胞及血管壁外膜细胞上组织因子的显现, 进一步催化了凝血酶的形成并引发了纤维蛋白的沉积<sup>[5-6]</sup>。感染期间肝脏合成纤维蛋白原增加 2~10 倍<sup>[7]</sup>, 肺上皮局部合成纤维蛋白原增多<sup>[8]</sup>, 这些机制共同加剧了纤维蛋白沉积。纤维蛋白沉积进一步加剧炎症、肺纤维化及损害肺表面活性物质<sup>[9-11]</sup>。如此循环往复, 最终会导致

凝血级联反应的肺内激活<sup>[12]</sup>。

ARDS 具有多种成因, 其病理生理特征、临床表现、治疗手段和预后状况之间存在差异。有研究发现, 肺部感染和非肺部的败血症是导致 ARDS 的两大常见因素<sup>[13]</sup>, 同时也有研究指出, 由这两种因素引起的 ARDS 患者在凝血功能方面存在明显差异<sup>[14-15]</sup>。与非源性 ARDS 相比, 肺部感染时凝血激活主要在肺局部, 导致肺纤维蛋白堆积多, 表现出高凝状态, 但对全身的影响有限<sup>[16-17]</sup>。本研究比较了肺源性及非肺源性 ARDS 患者凝血指标, 仅发现入住 ICU 第 1 天  $PT_{max}$  差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 与以往研究<sup>[16-17]</sup> 不符。这可能与本研究纳入患者较少、部分肺炎所致 ARDS 患者同时存在脓毒症有关。

循环中 PLT 处于静止状态, ARDS 患者由于肺微血管内皮受损, 暴露出下面的细胞外基质, 触发 PLT 活化, 导致一系列促凝血事件发生<sup>[18]</sup>。尽管 PLT 被看作是止血和凝血的重要介质, 但也有研究表明, PLT 在免疫调控中起着不可替代的重要作用, 包括诱导炎症和抗炎反应, 以及抗微生物宿主防御<sup>[19-21]</sup>。同时, 许多证据都指出 PLT 和肺损伤的关联性<sup>[22-23]</sup>。研究发现, 相较于健康对照组, ARDS 患者的肺泡灌洗液中 PLT 来源的颗粒和蛋白质水平偏高; 且 ARDS 患者在初期, 会表现出 PLT 的补偿性增生及活化, 而这与 ARDS 的病情严重程度呈正相关<sup>[24]</sup>, 与本研究结果一致。本研究轻症患者 m28d 高于中重症患者, 可能与轻症患者 SOFA 评分偏高 (本研究纳入的轻症患者合并脏器功能损害较严重)、轻症患者纳入例数较少有关。

本研究发现, 存活与死亡 ARDS 患者  $INR_{min}$ 、 $INR_{max}$ 、 $PT_{min}$ 、 $PT_{max}$ 、 $APTT_{max}$ 、SOFA 评分比较差异有统计学意义, 提示两组患者器官功能损伤程度存在差异<sup>[25]</sup>。多因素 logistic 回归分析显示,  $APTT_{max}$  是影响 ARDS 患者 m28d 的独立危险因素。INR 能够用来校准凝血活酶样品的变化, 从而使得 PT 的测试结果更加精准可靠<sup>[26]</sup>。PT 是外源性凝血途径常用的检验指标, 在 ARDS 患者中通常会出现升高。虽然已有研究显示, PT 在重度 ARDS 患者体内明显延长<sup>[27]</sup>, 但尚无研究能证实其为预测 ARDS 患者 m28d 的独立危险因素, 与本研究结果一致。可能的原因是, PT 反映了血浆中凝血因子 I、II、V、VII、X 的活性, 包括内源性凝血途径、外源性凝血途径和纤溶系统的联合路径, 影响因素更多。与此对比, APTT 只反映了内源性凝血因子 VIII、IX、XI 的活性。

本研究存在一些不足, 由于不同医院采血时间及次数不同, 本研究采用入 ICU 后 24 h 内记录的所有凝血指标, 分析可能存在一定误差; 本研究纳入病例偏少, 可能会存在一定偏倚, 还需更大规模的临床研究。

综上所述, ARDS 患者血浆中 PLT 水平与疾病



的严重程度有关,患者入住 ICU 第 1 天的 APTT<sub>max</sub> 是影响 ARDS 患者早期预后的独立危险因素。

## 参考文献

- [1] ARDS Definition Task Force, RANIERI V M, RUBENFELD G D, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition[J]. *JAMA*, 2012, 307(23): 2526-2533.
- [2] 李泽蒙, 蒙延海, 李露露, 等. 《ESICM 急性呼吸窘迫综合征指南: 定义、分型和呼吸支持策略》解读[J]. *中华危重病急救医学*, 2023, 35(9): 919-926.
- [3] SEHGAL T, GUPTA N, KOHLI S, et al. A prospective study of specialized coagulation parameters in admitted COVID-19 patients and their correlation with acute respiratory distress syndrome and outcome[J]. *Cureus*, 2021, 13(8): e17463.
- [4] WHYTE C S, MORROW G B, MITCHELL J L, et al. Fibrinolytic abnormalities in acute respiratory distress syndrome (ARDS) and versatility of thrombolytic drugs to treat COVID-19[J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18(7): 1548-1555.
- [5] XUE M, SUN Z, SHAO M, et al. Diagnostic and prognostic utility of tissue factor for severe sepsis and sepsis-induced acute lung injury[J]. *J Transl Med*, 2015, 13: 172.
- [6] JUSCHTEN J, TUINMAN P R, JUFFERMANS N P, et al. Nebulized anticoagulants in lung injury in critically ill patients-an updated systematic review of preclinical and clinical studies[J]. *Ann Transl Med*, 2017, 5(22): 444.
- [7] DOWTON S B, COLTEN H R. Acute phase reactants in inflammation and infection[J]. *Semin Hematol*, 1988, 25(2): 84-90.
- [8] THACHIL J. Lessons learnt from COVID-19 coagulopathy[J]. *EJHaem*, 2021, 2(3): 577-584.
- [9] GÜNTHER A, RUPPERT C, SCHMIDT R, et al. Surfactant alteration and replacement in acute respiratory distress syndrome[J]. *Respir Res*, 2001, 2(6): 353-364.
- [10] DVORAK H F. Tumors: wounds that do not heal-a historical perspective with a focus on the fundamental roles of increased vascular permeability and clotting[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2019, 45(6): 576-592.
- [11] MOSESSON M W. Fibrinogen and fibrin structure and functions[J]. *J Thromb Haemost*, 2005, 3(8): 1894-1904.
- [12] MCGONAGLE D, SHARIF K, O'REGAN A, et al. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease[J]. *Autoimmun Rev*, 2020, 19(6): 102537.
- [13] FERGUSON N D, FRUTOS-VIVAR F, ESTEBAN A, et al. Clinical risk conditions for acute lung injury in the intensive care unit and hospital ward: a prospective observational study[J]. *Crit Care*, 2007, 11(5): R96.
- [14] 喻思涵, 马宇腾, 李旭. 非肺源性脓毒症和肺部感染致急性呼吸窘迫综合征患者凝血指标差异及与预后的相关性[J]. *中华内科杂志*, 2021, 60(7): 650-655.
- [15] ANAN K, KAWAMURA K, SUGA M, et al. Clinical differences between pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: a retrospective cohort study of prospectively collected data in Japan[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(10): 5796-5803.
- [16] GJ G, KF V D S, MJ S, et al. Bronchoalveolar hemostasis in lung injury and acute respiratory distress syndrome[J]. *J Thromb Haemost*, 2013, 11(1): 17-25.
- [17] LI L, YU S, FU S, et al. Unfractionated heparin inhibits histone-mediated coagulation activation and thrombosis in mice[J]. *Thromb Res*, 2020, 193: 122-129.
- [18] JACKSON S P. The growing complexity of platelet aggregation[J]. *Blood*, 2007, 109(12): 5087-5095.
- [19] HEROLD S, GABRIELLI N M, VADÁSZ I. Novel concepts of acute lung injury and alveolar-capillary barrier dysfunction[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2013, 305(10): L665-681.
- [20] KATZ J N, KOLAPPA K P, BECKER R C. Beyond thrombosis: the versatile platelet in critical illness[J]. *Chest*, 2011, 139(3): 658-668.
- [21] YEAMAN M R. Platelets: at the nexus of antimicrobial defence[J]. *Nature Rev Microbiol*, 2014, 12(6): 426-437.
- [22] GROMMES J, ALARD J E, DRECHSLER M, et al. Disruption of platelet-derived chemokine heteromers prevents neutrophil extravasation in acute lung injury[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185(6): 628-636. (下转第 2307 页)