

# 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者 出凝血功能障碍病因分析及诊治策略

梅恒 胡豫

华中科技大学同济医学院附属协和医院血液病研究所,湖北省血栓与止血临床医学研究中心,武汉 430022

通信作者:胡豫,Email:dr\_huyu@126.com

基金项目:国家自然科学基金(81873434、81770132);华中科技大学2020年新冠肺炎应急专项基金

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.0002

## Characteristics, causes, diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in patients with COVID-19

Mei Heng, Hu Yu

Institute of Hematology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, The Thrombosis and Hemostasis Clinical Medical Research Center of Hubei Province, Wuhan 430022, China

Corresponding author: Hu Yu, Email: dr\_huyu@126.com

新型冠状病毒肺炎(COVID-19)是由一种 $\beta$ 属RNA冠状病毒引起的急性呼吸道传染病。自2019年12月至今,疫情已蔓延至中国、韩国、日本、意大利等多个国家和地区<sup>[1]</sup>。截止到2020年2月24日,中国大陆31个省(自治区、直辖市)和新疆生产建设兵团累计报告确诊病例77 658例(湖北省64 786例),重症率19.14%(湖北20.00%),病死率为3.42%(湖北3.96%);港澳台地区累计报告确诊病例121例,病死率为2.48%<sup>[2]</sup>。

2019新型冠状病毒(2019-nCoV病毒)感染者为COVID-19主要传染源,病毒经呼吸道飞沫和密切接触传播为主,播散性强。病毒体外存活时间可长达5 d、对低温不敏感等特性均为防控工作增加难度<sup>[3]</sup>。人群普遍易感,且潜伏期和发病后均具有传染性,大多数患者潜伏期为1~14 d,个别患者可达20 d以上<sup>[4]</sup>。我国已将该疾病纳为乙类传染病,按甲类传染病管理。本病临床表现多样,多数患者预后良好,但值得注意的是,部分重症、危重症患者除发热、乏力、咳嗽、呼吸困难等症状外,还有不同程度的凝血功能障碍。本文基于笔者在武汉地区临床一线工作的实践,结合新近临床报道,就

COVID-19伴出凝血功能障碍的临床和实验室特点、病因与机制分析并探讨防治策略,以期COVID-19的临床诊治提供相关经验。

### 一、COVID-19出凝血功能障碍临床特点

1. 血栓形成倾向:目前尚未确定COVID-19患者的血栓发生率,约50%的COVID-19患者疾病进展过程中伴随D-二聚体水平升高,在死亡病例中此比例高达100%。重症患者D-二聚体水平明显高于轻症,且部分患者在治疗过程中病情突然恶化,甚至发生猝死,提示COVID-19患者尤其是偏重症患者血栓形成风险较高<sup>[4-5]</sup>。重症COVID-19患者脑梗死的发生率达4.5%,可能与重症患者基础疾病有关,但也足以引起我们的重视<sup>[6]</sup>;《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(第七版)》中指出,COVID-19病理改变主要集中在肺部,肺泡隔血管充血、水肿,可见血管内透明血栓形成;这种纤维蛋白血栓与SARS患者肺部白色血栓<sup>[8]</sup>不同,这可能是COVID-19患者血小板减少发生率低于SARS患者的一个原因。SARS患者中深静脉血栓形成的发生率为20.5%,肺栓塞的发生率为11.4%,而COVID-19患者血栓发生率尚无报道<sup>[9]</sup>。此外,研究显示4%患者出现反

应性血小板增多<sup>[10]</sup>,这与血栓风险增加是否有关还需要大样本临床试验来证实。考虑到COVID-19患者血液浓缩、血管内皮损伤和血液高凝状态,加上本身卧床、肥胖、高龄等危险因素使得血栓风险进一步增加<sup>[11]</sup>。因此,在COVID-19的防控和救治过程中静脉血栓栓塞症(VTE)不容忽视。对诊疗中出现下肢不对称疼痛、肿胀或中心静脉置管后出现置管侧肢体局部肿胀或浅表静脉充盈,需警惕VTE的发生;如出现COVID-19难以解释的胸痛、咯血、呼吸困难、低氧血症等,应该警惕肺栓塞(PTE)的发生。

2. 弥漫性微血管损害:弥漫性微血管损害导致的多器官功能衰竭是导致COVID-19危重症患者死亡的重要原因<sup>[4-5, 10, 12]</sup>,可能与免疫失衡所导致的细胞因子释放综合征(CRS)有关<sup>[13]</sup>。钟南山院士团队涉及1 099例COVID-19患者的多中心回顾性研究结果显示,重症患者脓毒症休克(6.4%对0)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)(15.6%对1.1%)和弥散性血管内凝血(DIC)(2.9%对0.1%)的发生率显著高于非重症患者,死亡率也显著高于非重症患者(8.1%对0.1%)<sup>[4]</sup>。首批确诊的99例COVID-19患者中ARDS、急性肾功能损伤、脓毒症休克的发生率分别为17%、3%、4%,其中11%的患者在短时间内病情恶化并死于多器官功能障碍(MODF)<sup>[12]</sup>。从我院管理的气管插管危重症患者来看,无一例外都合并凝血功能紊乱,约80%的患者达到DIC诊断标准,且多处于DIC高凝期,部分甚至伴有坏疽,给予抗凝治疗有效。COVID-19合并的DIC属于脓毒症DIC,又称高凝型DIC,因微血管内广泛微血栓形成而导致微血管栓塞、休克、器官功能衰竭等,临床表现多样,容易被误诊、漏诊。目前有关COVID-19的文献中,休克、器官损伤或衰竭的发生率统计较多,但DIC提及较少。近期针对21例COVID-19死亡患者的回顾性分析中,71.4%的死亡患者合并有显性DIC,从入院到诊断DIC的中位时间是4 d,而非死亡患者中DIC的发生率仅为0.6%<sup>[5]</sup>。可见,COVID-19重症患者凝血紊乱甚至DIC的问题非常突出,是重症患者死亡的重要原因,因此临床亟需重视,做到早防早治。

3. 出血风险评估:COVID-19患者因血小板生成及破坏失衡以及凝血系统紊乱也可导致出血风险增加。在COVID-19诊疗过程中发现几乎所有的重症和危重症患者都存在凝血功能障碍<sup>[5]</sup>。从目前临

床数据来看,绝大多数COVID-19患者血小板水平处于正常范围,血小板减少发生率不一,血小板计数 $<100 \times 10^9/L$ 患者占5%, $<125 \times 10^9/L$ 患者占12%, $<150 \times 10^9/L$ 患者占36.2%,这可能与病例数量以及轻、重症患者构成比有关<sup>[4, 10, 12]</sup>,在死亡患者中血小板减少的发生率高达57.1%<sup>[5]</sup>,与文献<sup>[14]</sup>中SARS患者血小板减少发生率相仿。此外,最近的尸检结果显示COVID-19患者肺部血栓与出血病灶夹杂,但未发现脑出血<sup>[7]</sup>;而另一项中枢神经系统病变的研究结果显示,1.1%的重症患者发生脑出血,轻症患者未出现<sup>[6]</sup>。血小板及凝血因子的消耗可引发出血风险增加,不利于原发病的控制和抗凝、插管等治疗,会使COVID-19患者死亡风险增加,在临床上仍需引起重视。

## 二、COVID-19患者出凝血功能障碍的实验室检查

尽管临床上已意识到COVID-19患者容易并发出凝血功能障碍,但有关出血、血栓事件的相关数据尚缺乏,仅部分文献描述了异常出凝血指标。COVID-19患者中50%可出现D-二聚体升高,重症及死亡患者纤维蛋白原降解产物(FDP)及D-二聚体升高的程度显著高于轻症及幸存者<sup>[4, 12, 15-16]</sup>。纤维蛋白原作为急性反应蛋白,在轻症COVID-19患者病程中和重症患者发病早期可显著升高,而在重症患者的晚期可显著降低<sup>[5]</sup>。COVID-19患者中30%有凝血酶原时间(PT)缩短,16%有活化部分凝血活酶时间(APTT)缩短,而PT和APTT延长的患者比例仅为5%、6%<sup>[10]</sup>,可能与多数COVID-19患者属于高凝型凝血障碍有关,少数患者可进展为消耗性低凝型,故应动态监测其变化,警惕高凝期并及时给予抗凝干预。大多数COVID-19患者的血小板计数处于正常范围或轻度升高,在重症和非重症患者中其均值水平尚存争议<sup>[12, 15-16]</sup>,部分患者尤其重症及死亡患者血小板水平可降低<sup>[4-5, 15-16]</sup>,故血小板计数绝对值对凝血障碍的评估价值有限,血小板计数动态下降可更好地反映凝血障碍严重程度。COVID-19合并的出凝血功能障碍乃至DIC是一个动态变化的过程,上述常规筛查实验在高凝期可能未出现异常或者容易被忽视。单个指标对DIC诊断的敏感性和特异性均欠佳,合理利用DIC积分系统,有利于疾病的早期诊断、指导防治和判断转归。国际上常用的国际血栓与止血协会标准(ISTH)、日本卫生福利部标准(JMHW)、日本急诊

医学学会标准(JAAM)积分系统,以及中国弥散性血管内凝血诊断积分系统(CDSS)均可利用常规出凝血指标及临床表现来判断DIC<sup>[17-19]</sup>。对COVID-19合并的脓毒症型DIC,上述四个积分系统中JAAM具有最佳的死亡敏感性,CDSS的死亡敏感性稍低于JAAM,但是CDSS的死亡特异性是JAAM的2倍,综合诊断效能高于JAAM<sup>[20]</sup>。美国制定的脓毒症相关凝血障碍(SAC)标准仅利用国际标准化比值(INR)和血小板计数两个指标,因此,在紧急情况下或基层医院,SAC标准是一个可选择的便捷工具<sup>[21]</sup>。最近,ISTH推荐“两步法”来诊断脓毒症相关凝血紊乱或DIC,第一步利用SIC(Sepsis-induced coagulopathy)积分系统来尽早识别高凝期指导抗凝治疗,随后利用ISTH显性DIC积分系统进行下一步判断,合理指导治疗<sup>[22]</sup>。

上述DIC积分系统对DIC前期或高凝期的诊断效果仍有待提高,凝血纤溶特殊分子标志物更能早期反映DIC的病理过程,比如可溶性血栓调节蛋白(sTM)能反映内皮损伤情况、凝血酶-抗凝血酶复合物(TAT)能反映凝血激活的程度、纤溶酶原激活物抑制物1(PAI-1)能反映凝血抑制的情况,在凝血紊乱未达DIC的阶段即可异常升高,有利于早期诊断和及时干预<sup>[23]</sup>。另外,血栓弹力图(TEG)和旋转式血栓弹力测定仪(ROTEM)能提供由凝血启动到纤维蛋白形成、血小板聚集、纤维蛋白联结、血块形成至溶解的连续、实时信息,且该方法采血少、步骤简单、一定程度可以减少职业暴露。另外,D-二聚体异常升高且有深静脉血栓形成的高危患者应及时行血管超声、血管造影等检查,辅助诊疗。

### 三、COVID-19出凝血功能障碍的原因及机制

1. 病毒感染:2019-nCoV是第7种可感染人类的冠状病毒,不同于仅引起普通感冒的229E、NL63、OC43和HKU1,其与SARS-CoV和中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)均可引起非典型肺炎<sup>[24]</sup>。2019-nCoV和SARS-CoV均通过与血管紧张素转换酶2(ACE2)感染人体,但2019-nCoV与ACE2结合的能力是SARS-CoV的10~20倍,这可能是2019-nCoV传染性更强的原因<sup>[25]</sup>。ACE2在肺泡上皮细胞、动脉内皮细胞、小肠上皮细胞、免疫组织等均有不同程度表达<sup>[26-27]</sup>。2019-nCoV进入机体后,可迅速被体内的病原相关分子模式(PAMP)识别,激活免疫系统清除病毒,但过度激活可以引起细胞因子风暴,造成微血管体系损伤,激活凝血系

统的同时抑制纤溶及抗凝系统等,微血管内广泛血栓形成DIC,导致微循环障碍甚至MODF<sup>[28]</sup>。具体机制包括:①病毒使免疫系统过度激活,炎症组织中大量白细胞浸润,系统性炎症因子显著升高,造成失控性炎症损伤<sup>[28]</sup>。②病毒诱发免疫系统过度活化导致CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T等免疫细胞耗竭,淋巴细胞计数减少<sup>[29]</sup>;还有报道SARS-CoV和MERS-CoV均可诱导T细胞凋亡<sup>[30]</sup>,由此引起的免疫抑制可导致细菌或机会性感染。在最初的41例COVID-19患者中,继发感染的发生率为10%<sup>[12]</sup>。③病毒或继发感染引起非特异性组织损伤后可释放大量危险相关分子模式(DAMP),比如高迁移率族蛋白B1(HMGB-1)、组蛋白等也可激活免疫系统,造成恶性循环<sup>[29]</sup>。

2. CRS:既往对SARS、MERS和埃博拉病毒感染等病毒性感染疾病分析发现,CRS是引起ARDS和MODF的重要原因<sup>[31-32]</sup>。SARS患者血清中IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-12、IFN- $\gamma$ 、IL-10和单核细胞趋化因子1(MCP1)等与肺部炎症及严重肺损伤相关<sup>[33]</sup>。MERS感染患者IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-15和IL-17等升高<sup>[33]</sup>。2019-nCoV感染患者血浆中多种细胞因子(IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-2、IL-2R、IL-7、IL-10、GSCF、IP-10、MCP1、MIP1A、TNF- $\alpha$ 等)浓度明显升高,且危重症患者升高的程度显著高于普通患者,表明细胞因子风暴可能是导致病情加重的重要原因<sup>[12, 16, 34]</sup>。尽管细胞因子风暴可能是上述病毒传染性疾病的共同致病机制,但是不同的病毒感染其细胞因子的变化不同<sup>[12, 16, 31-34]</sup>,表明引起CRS的具体机制存在差异,需要进一步探索。中国科技大学附属第一医院研究团队通过对33例COVID-19患者血液30项免疫学指标的全面分析后推测IL-6是诱发CRS的重要通路,其机制可能为:2019-nCoV感染后,T细胞被激活后产生大量产生粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子和IL-6,从而诱发细胞因子瀑布<sup>[35]</sup>。IL-6在炎症介质网络中处于重要地位,其可通过多种途径引起出凝血的障碍,例如刺激肝脏合成更多的血小板生成素、纤维蛋白原等,通过上调血管内皮生长因子表达来破坏血管屏障的稳定性,刺激单核细胞表达更多的组织因子加剧外源性凝血系统活化,生成的凝血酶反过来又可以诱导血管内皮产生更多的IL-6及其他细胞因子,这样细胞因子风暴与凝血紊乱形成了恶性循环<sup>[36]</sup>。类似于细胞免疫治疗过程中以IL-6为核心的CRS是出凝血紊乱的关键机制,针对

IL-6升高患者,适时给予IL-6抑制剂托珠单抗可能改善CRS并降低DIC风险<sup>[13]</sup>。

3. 免疫损伤造血系统:既往研究报道,冠状病毒受体包括CD13,而人体的造血干细胞、巨核细胞和血小板通常高表达CD13<sup>[37]</sup>。病毒可通过与CD13结合,直接损伤巨核细胞和血小板,入侵造血干细胞或感染骨髓基质细胞引起造血抑制,导致血小板生成减少,或免疫途径激活补体导致血小板破坏增多<sup>[37]</sup>。肺是成熟巨核细胞释出血小板的器官之一<sup>[38]</sup>,COVID-19患者肺损害使肺部巨核细胞分裂减少,导致血小板生成减少,其引起的炎症损伤使肺部血小板聚集、血栓形成,导致血小板消耗及破坏增加<sup>[37]</sup>。COVID-19患者免疫系统被过度激活,释放大量炎症因子<sup>[12]</sup>,可引发免疫反应介导造血系统损伤,或造成周围自身细胞的免疫炎症损伤、微血管体系损伤、凝血系统异常激活、纤溶及抗凝系统抑制等。

4. 缺血缺氧再灌注损伤:正常内皮细胞具有抗凝特性,缺氧可使内皮细胞抗凝特性减弱、通透性和白细胞黏附性增加<sup>[39]</sup>。缺血再灌注损伤常继发于内皮细胞的缺氧和再氧化,可触发氧化应激,促进超氧化物生成而抑制一氧化氮产生,从而导致内皮细胞受损<sup>[40]</sup>。内皮细胞表达ACE2<sup>[41-42]</sup>,2019-nCoV或可加重内皮细胞受损,细胞表面的组织因子表达上调,抗凝血酶Ⅲ、组织因子(TF)途径抑制剂和蛋白C系统损伤而丧失抗凝血特性<sup>[43-45]</sup>,内皮来源的纤溶酶原激活物抑制剂对于纤维蛋白溶解的调节至关重要,内皮受损也会导致纤维蛋白溶解失衡引起促凝状态,最终导致凝血功能障碍<sup>[43-45]</sup>。

5. 药物及操作因素:既往报道发现,某些抗病毒药物( $\alpha$ -干扰素、利巴韦林、阿比多尔、奥司他韦等)、某些抗菌药物(莫西沙星等)以及某些中药等可通过直接抑制造血系统或诱导肝损伤使凝血因子合成减少<sup>[46-51]</sup>,最终引起凝血功能紊乱。患者可能本身由于基础疾病服用某些能引起凝血功能改变的药物(阿司匹林、华法林等)<sup>[52]</sup>。体外膜肺氧合(ECMO)治疗时,体外循环管路表面的人工生物材料会引发凝血系统异常激活<sup>[53]</sup>。有创操作时肝素等抗凝剂的使用不当也可导致凝血异常。

6. 血液制品使用不当:COVID-19患者需注意输血安全,合并外伤、血液系统疾病以及妊娠等情况下短时间输注大量库存血会使血液成分稀释,造成机体低体温等影响凝血功能,对生命造成严重威

胁<sup>[54]</sup>。因此输血前准确评估患者失血状况及凝血功能,严格把握大量成分输血时各血液制品比例,依据凝血功能等相关指标来补充血小板、血浆、冷沉淀等,有利于纠正患者凝血功能紊乱。

#### 四、COVID-19出凝血功能障碍诊治策略

1. 动态监测、早发现、早预防:COVID-19合并的出凝血功能障碍是一个动态过程,动态监测出凝血指标,合理运用TEG、ROTEM等技术,积极使用CDSS、SAC、SIC-ISTH积分系统有助于早发现、早诊断、早预防。COVID-19合并血栓可为DIC高凝期的临床表现,也可为长期卧床患者下肢深静脉血栓(DVT)突然脱落所致。临床上被广泛应用于评估DVT风险的工具具有Autar DVT风险评估表和Caprini风险评估表。Autar量表利用年龄、BMI、高危疾病、活动情况、外伤、手术等特殊危险因素等7个维度评估VTE风险,更加便捷有效<sup>[55]</sup>。Caprini量表涵盖了一般情况、BMI、VET病史等40个危险因素,能有效鉴别VTE高危患者<sup>[56]</sup>。临床实践中,可合理选用不同量表,根据评分不同给予相应的防治措施。

2. 静脉血栓防治:COVID-19患者大部分存在高凝状态,应动态监测患者病情变化,监测凝血指标,尽早进行VTE风险评估,必要时进行易栓症相关的检查。建议常规对患者进行VTE预防性健康教育,嘱多饮水,条件允许时应定时在床旁活动,重症患者及时补液。对于所有的重型、危重型COVID-19患者以及血栓评估风险较高的轻型、普通型患者,如果没有禁忌证,应考虑VTE预防治疗,首选低分子量肝素(3 000 U或4 000 U,每日1次),肾功能不全者可使用普通肝素5 000 U皮下注射,每日2次<sup>[57-58]</sup>。对于应用ECMO支持患者,如果已经肝素化,则不必应用额外的药物预防,以免增加出血风险<sup>[59]</sup>。有VTE风险的妊娠女性,如果存在药物预防禁忌,建议使用机械预防,如间歇充气加压泵、分级加压弹力袜等。此外,临床高度怀疑DVT或PTE的患者,如果没有抗凝治疗禁忌证,建议立即启动抗凝药物治疗;急性高危PTE患者,推荐溶栓治疗<sup>[60]</sup>。在VTE预防过程中注意观察抗凝药物使用后是否有出血或凝血功能异常,一旦出现可先停药并做相应处理,在抗凝时必须权衡减少血栓栓塞与出血风险增加的利弊。

3. 及时纠正DIC:早期识别DIC分型或分期,根据DIC临床分期进行分层治疗。DIC高凝期以抗凝

为主,不宜单纯补充血小板和凝血因子,不使用抗纤溶药物,小剂量肝素足以发挥抗凝效果且有一定抗炎作用,建议采用低分子量肝素3 000~5 000 U/d皮下注射,一般连用3~5 d;DIC消耗性低凝期,抗凝治疗仍然必不可少,但因凝血因子进行性消耗,故在充分抗凝基础上,应补充血小板和凝血因子;DIC继发性纤溶亢进期,微血栓形成已基本停止,继发纤溶亢进为主要矛盾,替代治疗为主,可适量应用抗纤溶药物<sup>[61]</sup>。

4. 防治出血:首先要积极使用抗病毒、抗菌药物治疗原发病,减轻感染对血小板和凝血因子的损耗。其次,血小板输注能够快速、有效地提升血小板计数,降低大出血的发病率和病死率。当血小板计数 $\leq 20 \times 10^9/L$ 时,预防性输注血小板;对活动性出血、外科手术或介入性操作时,血小板计数需 $\geq 50 \times 10^9/L$ ;当血小板计数 $< 50 \times 10^9/L$ ,可考虑注射重组人血小板生成素<sup>[62]</sup>。此外,对于活动性出血患者可以使用止血药物如氨甲苯酸、酚磺乙胺等,还可补充新鲜冰冻血浆、冷沉淀、纤维蛋白原浓缩物等血制品,但需要注意大量血浆补充引起的循环超负荷以及纤维蛋白原补充剂量问题<sup>[63]</sup>。

5. 注意药物禁忌:患者使用抗病毒、抗生素、中药或其他可引起凝血异常的药物治疗的同时,必须密切监测患者的血象和凝血功能指标,如出现不良反应需酌情调整剂量,若出现严重的凝血异常则应停药,待指标恢复后再考虑使用。

6. 支持及其他治疗:重症患者需积极氧疗,鼻导管或者面罩吸氧并及时评估疗效,若缺氧持续无改善则考虑高流量鼻导管氧疗或机械通气;若行ECMO治疗,需密切监测出凝血指标,给予外源性抗凝治疗预防<sup>[53]</sup>;保护重要脏器,及时进行器官功能支持;给予改善微循环及血管通透性的药物(如大剂量维生素C),增强免疫力发挥抗病毒作用,抗氧化防治肺损害和改善微循环<sup>[64]</sup>。抑制炎症因子风暴的IL-6单抗、间充质干细胞输注、JAK2抑制剂等也有可能改善出凝血功能障碍,相关临床试验正在进行中(ChiCTR2000030073、ChiCTR2000030224 2020)。

综上所述,COVID-19作为一种新型冠状病毒引起的呼吸系统传染病,出凝血功能障碍可见于四种临床分型之中,但特点不一;其主要致病机制与人体感染2019-nCoV后免疫失衡所导致的CRS相关,如何平衡生理与病理性免疫反应是COVID-19

治疗中亟待解决的问题;在临床诊治中需要密切监测患者出凝血指标,合理运用TEG、ROTEM等技术,积极推广出凝血诊断相关的积分系统对于COVID-19诊断尤为重要;此外,危重症患者并发出凝血功能障碍后死亡率高,防治难度大,因此亟需重视,做到早防早治,避免由轻转重。

## 参考文献

- [1] Seven days in medicine: 8-14 Jan 2020 [EB/OL]. BMJ, 2020: 368. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m132>.
- [2] 卫生应急办公室. 截至2月24日24时新型冠状病毒肺炎疫情最新情况[EB/OL]. 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 2020.
- [3] Casanova LM, Jeon S, Rutala WA, et al. Effects of air temperature and relative humidity on coronavirus survival on surfaces [J]. Appl Environ Microbiol, 2010, 76 (9): 2712-2717. DOI: 10.1128/AEM.02291-09.
- [4] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China [J]. N Engl J Med, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
- [5] Tang N, Li D, Wang X, et al. Abnormal Coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia [J]. J Thromb Haemost, 2020. DOI: 10.1111/jth.14768.
- [6] Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China [J]. JAMA Neurol, 2020. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
- [7] 刘茜,王荣帅,屈国强,等. 新型冠状病毒肺炎死亡尸体系统解剖大体观察报告[J]. 法医学杂志, 2020, 36 (1): 19-21.
- [8] Lang Z, Zhang L, Zhang S, et al. Pathological study on severe acute respiratory syndrome [J]. Chin Med J, 2003, 116(7): 976-980. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2003.07.105.
- [9] Chong PY, Chui P, Ling AE, et al. Analysis of deaths during the severe acute respiratory syndrome (SARS) epidemic in Singapore: challenges in determining a SARS diagnosis [J]. Arch Pathol Lab Med, 2004, 128(2): 195-204.
- [10] Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study [J]. Lancet, 2020, 395 (10223): 507-513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- [11] 史振宇,符伟国. 新型冠状病毒肺炎相关孤立性远端深静脉血栓的诊疗方案[J]. 上海医学, 2020: 1-7.
- [12] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. Lancet, 2020, 395 (10223): 497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20) 30183-5.
- [13] Jiang H, Liu L, Guo T, et al. Improving the safety of CAR-T cell therapy by controlling CRS-related coagulopathy [J]. Ann Hematol, 2019, 98 (7): 1721-1732. DOI: 10.1007/s00277-019-03685-z.

- [14] Wong RS, Wu A, To KF, et al. Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: retrospective analysis[J]. *BMJ*, 2003, 326(7403):1358-1362. DOI: 10.1136/bmj.326.7403.1358.
- [15] Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus- infected pneumonia in Wuhan, China[J]. *JAMA*, 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
- [16] Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate forms of Coronavirus Disease 2019[J]. *medRxiv*, 2020. DOI: <https://DOI.org/10.1101/2020.02.16.20023903>.
- [17] Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation [J]. *Thromb Haemost*, 2001, 86 (5): 1327-1330.
- [18] Gando S, Iba T, Eguchi Y, et al. A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria [J]. *Crit Care Med*, 2006, 34 (3): 625- 631. DOI: 10.1097/01.ccm.0000202209.42491.38.
- [19] Luo L, Wu Y, Niu T, et al. A multicenter, prospective evaluation of the Chinese Society of Thrombosis and Hemostasis Scoring System for disseminated intravascular coagulation [J]. *Thromb Res*, 2019, 173: 131-140. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.11.022.
- [20] Wu Y, Luo L, Niu T, et al. Evaluation of the new Chinese Disseminated Intravascular Coagulation Scoring System in critically ill patients: A multicenter prospective study [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 9057. DOI: 10.1038/s41598-017-09190-5.
- [21] Yamakawa K, Yoshimura J, Ito T, et al. External Validation of the Two Newly Proposed Criteria for Assessing Coagulopathy in Sepsis [J]. *Thromb Haemost*, 2019, 119 (2): 203-212. DOI: 10.1055/s-0038-1676610.
- [22] 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. DOI: 10.1111/jth.14578.
- [23] Mei H, Jiang Y, Luo L, et al. Evaluation the combined diagnostic value of TAT, PIC, tPAIC, and sTM in disseminated intravascular coagulation: A multi-center prospective observational study [J]. *Thromb Res*, 2019, 173: 20-26. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.11.010.
- [24] Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019 [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(8): 727-733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
- [25] Wan Y, Shang J, Graham R, et al. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade- long structural studies of SARS [J]. *J Virol*, 2020, pii: JVI.00127-00120. DOI: 10.1128/JVI.00127-20.
- [26] Silver MA, Bohnert M, Beck AT, et al. Relation of depression of attempted suicide and seriousness of intent [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1971, 25 (6): 573- 576. DOI: 10.1001/archpsyc.1971.01750180093015.
- [27] Kowalczyk S, Bröer A, Tietze N, et al. A protein complex in the brush-border membrane explains a Hartnup disorder allele [J]. *FASEB J*, 2008, 22(8): 2880-2887. DOI: 10.1096/fj.08-107300.
- [28] Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis [J]. *Nature*, 2002, 420(6917): 885-891. DOI: 10.1038/nature01326.
- [29] van der Poll T, van de Veerdonk FL, Scicluna BP, et al. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets [J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17 (7): 407- 420. DOI: 10.1038/nri.2017.36.
- [30] Chu H, Zhou J, Wong BH, et al. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Efficiently Infects Human Primary T Lymphocytes and Activates the Extrinsic and Intrinsic Apoptosis Pathways [J]. *J Infect Dis*, 2016, 213 (6): 904-914. DOI: 10.1093/infdis/jiv380.
- [31] Mahallawi WH, Khabour OF, Zhang Q, et al. MERS-CoV infection in humans is associated with a pro-inflammatory Th1 and Th17 cytokine profile [J]. *Cytokine*, 2018, 104: 8- 13. DOI: 10.1016/j.cyto.2018.01.025.
- [32] Beijing Group of National Research Project for SARS. Dynamic changes in blood cytokine levels as clinical indicators in severe acute respiratory syndrome [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2003, 116 (9): 1283-1287.
- [33] Wong CK, Lam CW, Wu AK, et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome [J]. *Clin Exp Immunol*, 2004, 136(1): 95-103. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2004.02415.x.
- [34] 陈蕾, 刘辉国, 刘威, 等. 2019新型冠状病毒肺炎29例临床特征分析[J/OL]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43 (2020-02-06). <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1180104.htm>. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0005.
- [35] Zhou YG, Fu BQ, Zheng XH, et al. Aberrant pathogenic GM-CSF+ T cells and inflammatory CD14+CD16+ monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus [J]. *bioRxiv*, 2020. DOI: <https://DOI.org/10.1101/2020.02.12.945576>.
- [36] Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm [J]. *Immunotherapy*, 2016, 8(8): 959-970. DOI: 10.2217/imt-2016-0020.
- [37] 杨默, 韩锦伦, 李桂霞, 等. SARS冠状病毒对血液系统的影响及可能的机制 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2003, 11 (3): 217-221. DOI: 10.3969/j.issn.1009-2137.2003.03.001.
- [38] Lefrançois E, Ortiz-Muñoz G, Caudrillier A, et al. The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors [J]. *Nature*, 2017, 544 (7648): 105- 109. DOI: 10.1038/nature21706.
- [39] Ten VS, Pinsky DJ. Endothelial response to hypoxia: physiologic adaptation and pathologic dysfunction [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2002, 8 (3): 242- 250. DOI: 10.1097/00075198-200206000-00008.

- [40] De Pascali F, Hemann C, Samons K, et al. Hypoxia and reoxygenation induce endothelial nitric oxide synthase uncoupling in endothelial cells through tetrahydrobiopterin depletion and S-glutathionylation [J]. *Biochemistry*, 2014, 53 (22): 3679-3688. DOI: 10.1021/bi500076r.
- [41] Zhao Y, Zhao ZX, Wang YJ, et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV [J]. *bioRxiv*, 2020. DOI: 10.1101/2020.01.26.919985.
- [42] Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis [J]. *J Pathol*, 2004, 203(2): 631-637 DOI: 10.1002/path.1570.
- [43] Vallet B, Wiel E. Endothelial cell dysfunction and coagulation [J]. *Crit Care Med*, 2001, 29(7 Suppl): S36-41. DOI: 10.1097/00003246-200107001-00015.
- [44] Witkowski M, Landmesser U, Rauch U. Tissue factor as a link between inflammation and coagulation [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2016, 26(4): 297-303. DOI: 10.1016/j.tcm.2015.12.001.
- [45] Keller TT, Mairuhu AT, de Kruif MD, et al. Infections and endothelial cells [J]. *Cardiovasc Res*, 2003, 60 (1):40- 48. DOI: 10.1016/s0008-6363(03)00354-7.
- [46] 张瑞祺.  $\alpha$ 干扰素的血液学不良反应及处理[J]. *肝脏*, 2004, 9 (9): 36-39.
- [47] 彭碧苗, 王启跃, 徐秀余. 利巴韦林注射液不良反应分析[J]. *临床合理用药*, 2010, 3(15): 103-104.
- [48] Lee DU, Je SH, Yoo SJ, et al. Hematological adverse effects and pharmacokinetics of ribavirin in pigs following intramuscular administration [J]. *J Vet Pharmacol Ther*, 2017, 40(5): 561-568. DOI: 10.1111/jvp.12394.
- [49] Mailman JF, Stigant C, Martinusen D. Moxifloxacin- Induced Immune- Mediated Thrombocytopenia in a Chronic Kidney Disease Patient Receiving Hemodialysis [J]. *Ann Pharmacother*, 2014, 48(7): 919-922. DOI: 10.1177/1060028014529929.
- [50] 孙闻续, 吴逢波, 吴斌, 等. 9例莫西沙星致血小板减少症的文献分析[J]. *药物流行病学杂志*, 2019, 28(7): 464-467.
- [51] Chen G, Fei X, Ling J. The effects of aminoglycoside antibiotics on platelet aggregation and blood coagulation [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2012, 18 (5): 538- 541. DOI: 10.1177/1076029611430955.
- [52] 宋祖益. 近年来阿司匹林被发现的新作用及副作用[J]. *中国实用医药*, 2013, 8(30): 161-162.
- [53] Oliver WC. Anticoagulation and coagulation management for ECMO [J]. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 2009, 13(3): 154-175. DOI: 10.1177/1089253209347384.
- [54] 张瑚敏. 输注不同比例血浆和红细胞对凝血功能障碍及的影响 [J]. *血栓与止血学*, 2017, 23(5): 783-785. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6213.2017.05.020.
- [55] Autar R. Nursing assessment of clients at risk of deep vein thrombosis (DVT): the Autar DVT scale [J]. *J Adv Nurs*, 1996, 23(4): 763-770. DOI: 10.1111/j.1365-2648.1996.tb00049.x.
- [56] Golemi I, Salazar Adum JP, Tafur A, et al. Venous thromboembolism prophylaxis using the Caprini score [J]. *Dis Mon*, 2019, 65(8): 249-298. DOI: 10.1016/j.disamonth.2018.12.005.
- [57] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012 [J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39 (2): 165-228. DOI: 10.1007/s00134-012-2769-8.
- [58] Duranteau J, Taccone FS, Verhamme P, et al. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Intensive care [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2018, 35 (2): 142- 146. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000707.
- [59] 中国医师协会呼吸医师分会危重症医学专业委员会, 中华医学会呼吸病学分会危重症医学学组. 体外膜式氧合治疗成人重症呼吸衰竭推荐意见 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2019, 42 (9): 660-684. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001?0939.2019.09.006.
- [60] 《中国血栓性疾病防治指南》专家委员会. 中国血栓性疾病防治指南 [J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(36): 2861-2888. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.36.002.
- [61] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 弥散性血管内凝血诊断中国专家共识(2017年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38 (5): 361-363. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.05.001.
- [62] 中国老年医学学会, 国家老年疾病临床医学研究中心(解放军总医院), 解放军老年医学专业委员会. 感染诱发的老年多器官功能障碍综合征诊断与治疗中国指南2019 [J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2019, 18 (11): 801- 838. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.11.174.
- [63] 梅恒, 胡豫. 我如何用纤维蛋白原替代疗法治疗获得性出血 [J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(10): 803-806. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.10.003.
- [64] 陆世珉, 田山, 董卫国. 维生素C在脓毒症治疗中的应用研究进展 [J]. *中华全科医师杂志*, 2018, 17(10): 827-829. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2018.10.021.

(收稿日期:2020-03-01)

(本文编辑:徐茂强)