

## 急性创伤性凝血病发病机制的研究进展

黄剑吟, 封启明

(上海交通大学附属第六人民医院急诊医学科, 上海 200233)

**【摘要】** 急性创伤性凝血病是严重创伤患者常见的合并症, 是一个多因素共同作用的结果, 预后较差, 其主要发病机制尚未完全明确。既往对于其发病机制的认识主要是凝血因子的消耗或稀释、低体温或酸中毒, 虽然至今这种“致命三联症”仍是急性创伤性凝血病病理生理的重要因素, 但是更深入地研究发现了更为复杂和多元化的机制。目前发现的机制主要有内皮功能障碍、活化蛋白 C、纤溶亢进、血小板功能障碍、氧化修饰作用等。我们仍需更深入地研究急性创伤性凝血病发病机制, 以进一步地改进复苏策略、提高创伤患者的生存率及改善创伤患者预后。

**【关键词】** 创伤; 凝血病; 发病机制; 活化蛋白 C; 活性氧

**【中图分类号】** R554 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2015)21-3190-05

**Research progress on the pathogenesis of acute traumatic coagulopathy.** HUANG Jian-yin, FENG Qi-ming. Department of Emergency, the Sixth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, CHINA

**【Abstract】** Acute traumatic coagulopathy is a common complication in patients with severe trauma. It is the result of an interaction of multiple factors, with poor prognosis. The main pathogenesis is not yet fully clear. Previous understanding of its pathogenesis is mainly focus on the consumption or dilution of coagulation factors, hypothermia or metabolic acidosis. Although so far this "deadly triad" is still the important factor of the pathophysiology of acute traumatic coagulopathy, recent studies revealed more complex and diverse mechanisms, including endothelial dysfunction, activated protein C, fibrinolysis, platelet dysfunction, and oxidative modification. More in-depth studies focusing on the pathogenesis of acute traumatic coagulopathy are still needed in order to further improve the recovery strategies, the survival rate of patients with trauma, and the prognosis.

**【Key words】** Trauma; Coagulopathy; Pathogenesis; Activated protein C; Reactive oxygen

急性创伤性凝血病(Acute traumatic coagulopathy, ATC)是指在创伤后由于组织损伤和低灌注导致凝血途径调节异常, 在早期出现的急性凝血功能紊乱。ATC是严重创伤患者常见的合并症, 发生率为10%~25%<sup>[1]</sup>。与非ATC患者相比, ATC患者在创伤后24 h内的死亡风险高达5倍, 器官衰竭发生率更高, 输血需求更高, 入住重症监护室(Intensive care unit,

ICU)时间和总住院时间更长, 死亡率更高<sup>[2-4]</sup>。早期诊断和治疗ATC, 可以纠正凝血功能障碍, 控制出血, 减少血液制品使用, 改善预后<sup>[4]</sup>。与ATC相对的还有一种医源性凝血病(Iatrogenic coagulopathy, IC)是使用抗凝剂或输入大量非血性复苏液体所致, 可导致低体温、酸中毒和血液稀释。这种凝血功能紊乱与低体温、酸中毒可形成致命“三联症”, 致使创伤患者预后

通讯作者: 封启明。E-mail: fengqiming04@126.com

\*\*\*\*\*

[33] Yu X, Vazquez A, Levine AJ, et al. Allele-specific p53 mutant reactivation [J]. *Cancer Cell*, 2012, 21(5): 614-625.

[34] Patil VW, Tayade MB, Pingale SA, et al. The p53 breast cancer tissue biomarker in Indian women [J]. *Breast Cancer (Dove Med Press)*, 2011, 11(3): 71-78.

[35] González-Sistal A, Sánchez AB, Del Rio MC, et al. Association between tumor size and immunohistochemical expression of Ki-67, p53 and BCL2 in a node-negative breast cancer population selected from a breast cancer screening program [J]. *Anticancer Res*, 2014,

34(1): 269-273.

[36] 马丽, 张雅峥, 卢奎, 等. BRC 肽结构及与生物大分子的相互作用研究方法[J]. *河南工程学院学报(自然科学版)*, 2013, 25(1): 47-51.

[37] Thacker J. The RAD51 gene family. genetic instability and cancer [J]. *Cancer Letters*, 2005, 219: 125-135.

[38] Lazaro-Trueba I, Arias C, Silva A. Double bolt regulation of Rad51 by p53: a role for transcriptional repression [J]. *Cell Cycle*, 2006, 5(10): 1062-1065.

(收稿日期: 2014-12-19)

极差。近年来,对老年人进行日益流行的抗血小板和抗凝治疗也会造成IC,这使得ATC的诊治更加复杂化。然而,目前ATC发病机制尚未完全明确,这将限制临床对ATC的诊治,无法进一步改善ATC患者预后。既往对于ATC的发病机制的认识主要是凝血因子的消耗或稀释、低体温或酸中毒<sup>[5]</sup>,虽然至今这种“致命三联症”仍是ATC病理生理的重要因素,但是更深入地研究ATC,发现了比之前更为复杂和多元化的发病机制。下面对ATC最新的发病机制进行综述,希望为临床工作提供参考。

### 1 内皮功能障碍

血管内皮细胞通过合成与释放多种血管活性因子参与调节机体的凝血功能。抗凝本质上是使内皮细胞分泌多种生物活性因子(包括血栓调节蛋白、内皮细胞蛋白C受体、糖萼、软骨素和肝素)来抑制凝血酶生成,从而达到抗凝的目的。这其中糖萼起到的作用最突出。内皮功能障碍(Endothelial dysfunction, ED)是以血管舒张功能降低,促炎症和促血栓形成为特征的内皮异常表现。ED是由内皮收缩因子与舒张因子之间、抗凝血与促凝血因子之间和炎症相关因子之间的平衡失调所致。最新研究发现,内皮功能障碍在ATC的发生、发展中起重要作用。

Sillesen等<sup>[6]</sup>近期研究表明创伤后蛋白多糖-1、糖萼蛋白多糖成分是明显增加的。进入血液循环的脱落的糖萼可能具有抗凝作用,比如诱导血栓调节蛋白中的硫酸软骨素糖胺聚糖切割凝血因子Va和凝血因子VⅢa的不同连接位点,导致凝血因子失活,或肝素增强抗凝血酶Ⅲ的作用来抑制凝血酶活性<sup>[7-8]</sup>。Ostrowski等<sup>[9]</sup>研究发现5%创伤患者会发生内源性肝素化,这些患者的特点为严重创伤、内皮损伤、凝血时间延长并有更大的输血需求。内源性肝素化的程度与血浆粘结合蛋白多糖-1水平有关,这表明内皮糖萼的降解可导致全身肝素化。糖萼屏障的缺失也会增加血管通透性,导致炎症和水肿的发生。Torres等<sup>[10]</sup>建立失血性休克大鼠模型,研究表明通过输注新鲜冰冻血浆(Fresh frozen plasma, FFP)的方式可以弥补损失的糖萼。Pati等<sup>[11]</sup>也同意此观点,并指出输注FFP对血管内皮细胞有益,可以封堵内皮损伤。此外,Sillesen等<sup>[6]</sup>研究发现输注FFP可以改善血小板功能、纤维蛋白原水平和内皮细胞活性。在多发伤和失血性休克的猪模型中,对损失40%总血量的猪模型输注FFP或生理盐水。与盐水组相比,FFP组血小板聚集功能更强,血浆纤维蛋白原也会增加,有趣的是,内皮细胞活化标志物和血管细胞粘附分子的表达却减

少了。FFP组除了可导致血液稀释和纤维蛋白原的消耗,还能减少内皮细胞活性,减弱创伤性血小板功能障碍的不利作用。这可能与系统活性降低并且粘附的血小板破坏了内皮,导致更多的血小板参与循环止血有关。这更进一步支持FFP是创伤后控制出血和恢复凝血系统平衡的最佳复苏液体。

### 2 活化蛋白C

蛋白C途径是机体抗凝系统的重要组成部分。活化蛋白C (APC)既能抑制凝血酶的产生及其他凝血因子的活性,又能促进纤溶酶的形成,这种双重作用在ATC发病机制中有着重大意义。APC通过活化蛋白酶受体来刺激抗炎和抗细胞凋亡途径,同时降低内皮细胞的通透性。APC也通过灭活FVa和FVⅢa有效地抑制凝血酶的产生,可消耗纤溶酶原激活剂抑制物1 (Plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1),抑制组织型纤维蛋白溶酶原(Tissue plasminogen activator, tPA)途径和尿激酶型纤维蛋白酶原激活物(Urokinase-type plasminogen activator, uPA)途径,从而促进纤维蛋白酶的生成。

Cohen等<sup>[12]</sup>设置了创伤和失血性休克的小鼠模型,研究发现抑制APC的抗凝功能可预防ATC,并发现创伤患者APC水平和ATC的发生率、输血需求及死亡率呈正相关。Chesebro等<sup>[13]</sup>设置了创伤出血的小鼠模型,用单克隆抗体阻断APC的抗凝功能或从基因水平抑制蛋白C途径,结果发现ATC发生率明显减少,这也侧面验证了APC的重要性。然而,研究发现创伤休克后再抑制APC的抗凝和细胞保护信号功能可能是致命的。Ishikura等<sup>[14]</sup>研究发现创伤早期休克所致的低灌注能上调内皮细胞内血栓调节蛋白(Thrombomodulin, TM)的表达量,接着TM与凝血酶结合成TM-凝血酶复合物,其在缺乏钙离子的情况下可放大蛋白C的激活效应,而APC又抑制PAI-1的活性,导致纤溶亢进,从而进一步形成凝血障碍。但创伤患者晚期炎症反应会消耗蛋白C,机体反而达到高凝状态,使组织遭受二次缺血性损害。这些研究都证明了APC在调节ATC方面起着至关重要的作用,以及它在调节低灌注和休克后细胞毒性作用的重要性。

Jansen等<sup>[15]</sup>研究表明,ATC的发生与凝血因子FⅡ、FⅦ、FⅨ、FⅩ活性整体降低有关,活性降低的程度取决于休克的严重程度。虽然FV活性明显降低,但其与低灌注的程度关系不大,而FⅧ活性的差异无统计学意义。休克所致凝血酶失活没受到APC灭活影响,而APC相关的两种凝血酶(FV和FⅧ)也没

受到休克的影响,这表明虽然 APC 的抗凝作用在 ATC 发病过程中是极其重要的,但它并不是抗凝的唯一途径。

### 3 纤溶亢进

大多数创伤患者都有纤溶蛋白溶解现象,少数创伤患者还会发生严重纤溶亢进,这与严重创伤、休克和高死亡率有关<sup>[16]</sup>。Cotton 等<sup>[17]</sup>研究发现,由血栓弹力图诊断的纤溶亢进患者的死亡率为 76%,应该给予药物干预来改善预后;相比之下,没有发生纤溶亢进患者的死亡率仅为 9%。Davenport 等<sup>[18]</sup>通过血栓弹力图证明补充纤维蛋白原能够纠正凝血功能障碍。Ives 等<sup>[19]</sup>研究结果显示,纤溶亢进是影响创伤患者预后的独立影响因素( $P=0.004$ ),且纤溶亢进组的输血率和死亡率均显著高于未发生纤溶亢进组。Shakur 等<sup>[20]</sup>研究表明氨甲环酸(TXA)具有抗纤溶作用,使用 TXA 的创伤性凝血病患者的术中出血量和死亡率都能明显减少,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。Kutcher 等<sup>[21]</sup>研究表明创伤性凝血病患者早期应用 TXA 可以抑制纤维蛋白溶解,有利于血凝块形成,减少输血需求。其中创伤休克组患者使用 TXA 后治疗效果最好,可能是创伤休克能明显增加纤溶活性所致。

Raza 等<sup>[22]</sup>描述了纤溶亢进的流行病学特点和作用,他表示绝大多数患者表现出某种程度的纤维蛋白溶解,其中 5% 的患者出现严重纤溶亢进,这与发生 ATC 有关,而与低体温或医源性并发症关系不大。纤维蛋白溶解的本质是纤溶酶原被激活为纤溶酶,这一过程由 tPA 途径和 uPA 途径来调控。纤溶酶对纤维蛋白实施降解,破坏其交联,而 PAI-1 可导致 tPA 和 uPA 的失活从而抑制这一途径<sup>[23-25]</sup>。Cardenas 等<sup>[26]</sup>研究证明了 tPA 的重要性,研究结果显示纤溶酶诱发严重纤维蛋白溶解,tPA 过度增加,并且不伴 PAI-1 增加。这也与之前文献的观点一致,Brohi 等<sup>[2]</sup>研究发现在创伤休克患者中,组织纤维蛋白溶酶原激活物抑制剂(PAI-1)会减少,而纤溶酶原活性却增加了,活化蛋白 C 系统中 APC 具有抑制创伤性纤溶亢进相关 PAI-1 的作用。近期 Dirkmann 等<sup>[27]</sup>发现酸中毒和低体温对纤溶亢进的影响,在发生创伤、休克、低灌注后纤维蛋白溶解呈现两种生理状态。他们发现,发生酸中毒时体外 tPA 诱导纤维蛋白溶解的作用增强,但发生低体温时该作用会减弱。研究表明酸中毒可通过充足复苏得到迅速逆转。它还表明治疗低体温具有重要临床意义,但使患者体温迅速恢复正常可能会加剧纤维蛋白溶解。

近期还有研究凝血酶激活纤溶抑制物(TAFI)对

纤溶亢进的作用。凝血酶可激活 TAFI,并通过除去纤维蛋白上羧基末端的赖氨酸残基(纤溶酶原和 tPA 的基本结合位点)来抑制纤维蛋白溶解。Lustenberger 等<sup>[28]</sup>研究发现,与非创伤性凝血病患者相比,ATC 患者的 TAFI 活性在入院时和入院 8 d 后显著降低,然而在 TAFI 抗原水平方面没有明显差异。TAFI 活性与 24 h 内输注红细胞和血浆呈负相关。鉴于纤溶亢进的致命性及其在 ATC 中的作用,我们还应该更深入地研究其机制,这样才能提高 ATC 诊断的敏感性并进行药物干预。

### 4 血小板功能障碍

既往观点认为创伤后血小板计数减少和血小板功能障碍都与创伤性凝血病的发生及预后有关。血小板计数是创伤患者输血需求及预后的关键决定因素,而大量输注悬浮红细胞、新鲜冰冻血浆及晶体胶体液都可能导致稀释性血小板减少症。有研究发现创伤患者血小板计数减少者比血小板计数正常者更容易发生颅内出血,死亡风险也显著升高。但是 Brown 等<sup>[29]</sup>发现大多数出血时间延长的创伤大出血患者的血小板计数是正常的,血小板功能却出现异常。这也得到了其他研究者的证实,Kutcher 等<sup>[21]</sup>通过研究证明创伤患者出现了严重且持久的血小板功能障碍,并与死亡率相关,而其血小板计数正常。此外,这些研究结果显示血小板功能障碍与二磷酸腺苷(ADP)、花生四烯酸、胶原蛋白和凝血酶受体激活肽有关,这表明血小板功能障碍与创伤相关,而不是由院前使用抗血小板药物所致。Sillesen 等<sup>[6]</sup>发现出血后 ADP 刺激导致血小板选择性功能减退,这可能使红细胞大量丢失。还有研究表明,红细胞可通过释放 ADP 和血栓素 B2 促进血小板聚集。创伤早期血小板激活后会释放大量具有生物活性的循环微粒体(Circulating microparticles, MPs),而 MPs 含有促凝因子的受体并表达具有促凝介质,所以血小板功能障碍会使得促凝反应减弱,导致凝血障碍。此外,Wolberg 等<sup>[30]</sup>发现低体温及出血性休克可减弱血小板功能。他认为低体温性血小板功能障碍是由血小板粘附所致,而不是止血不足所致。此外,输库存血后体内血小板的止血活性会降低,据估计 30%~60% 的血小板功能可能会丢失。目前有许多研究者正在探索冷藏条件或补充存储介质,来增加捐献的血小板对治疗大出血的有效性<sup>[31]</sup>。

Sillesen 等<sup>[6]</sup>通过研究脑外伤出血的猪模型,显示创伤后 15 min 即出现明显的血小板功能障碍,并持续 2 h。但研究者们发现血小板聚集减少仅与 ADP

有关,而与胶原蛋白或花生四烯酸关系不大,这与 Kutcher 等<sup>[21]</sup>的研究结果有差别。而 Mohr 等<sup>[32]</sup>有关创伤猪模型的研究表明低体温对血小板功能没影响,这也与 Wolberg 等的研究结果相悖。尽管猪模型提供了一个与人类结构上类似的模型,对我们理解创伤出血性休克很重要,但毕竟人和猪的血小板活化功能有差异,猪模型可能不是创伤后血小板功能研究最具代表的模型。但是 Schochl 等<sup>[33]</sup>研究发现 ATC 患者通过 ROTEM 来指导输注纤维蛋白原等就有明显疗效,可能并不需要输注血小板。而 Windelov 等<sup>[34]</sup>研究表明血小板聚集和创伤的严重程度之间没有明显关系,创伤大出血患者血小板聚集减少很可能是由于血小板计数降低,而不是血小板功能障碍所致。

因此,血小板对控制出血的重要性、创伤后血小板功能障碍及其机制仍存在争议,有待进一步研究。

### 5 氧化修饰作用

Burney 等<sup>[35]</sup>提出了一个 ATC 的新机制:氧化修饰作用。研究表明,纤维蛋白原 $\alpha$ C 区在纤维蛋白的横向聚合中至关重要,该结构域的改变可导致纤维蛋白网的破坏和凝血块强度改变。这种改变是由于蛋氨酸残留在该区域的氧化修饰作用。这种氧化损伤可能发生在氧化应激普遍存在的疾病中,如创伤性失血性休克。而凝血因子的失活与内源性抗凝剂的抑制作用是独立相关的。炎症反应、创伤和组织低灌注后都可导致白细胞,血小板和内皮细胞释放活性氧<sup>[36-37]</sup>。循环内活性氧突然大幅增加可能对止血有重要影响。重要的是,据报道其他凝血蛋白如 PAI-1、蛋白 C、血栓调节蛋白易受氧化调控<sup>[38-41]</sup>。休克后,活性氧引发纤维蛋白某结构域改变,破坏纤维蛋白网,降低凝血块的牢固性,从而导致 ATC 的发生。虽然这种相互作用的结果目前还处于假设阶段,但是这些研究表明休克后凝血酶的氧化修饰可能会导致 ATC 的发生。

### 6 结语

急性创伤性凝血病在严重创伤患者中发病率较高,与多发伤患者的死亡率增加和不良预后相关。近年来,随着对 ATC 的研究不断深入,对于其发病机制也有了更充分的认识,创伤患者的内皮功能障碍、纤维蛋白原代谢、血小板功能障碍以及氧化修饰的作用机理仍需要进一步研究,但新机制的出现为 ATC 的治疗提供了一个新的视角。ATC 诊治的关键是找准早期凝血功能紊乱的时点,以防止 ATC 进一步恶化,缩短 ATC 的持续时间以及减少随后出现的过度出血。目前我们仍需更深入地研究 ATC 发病机制,以进一步地改进复苏策略、提高创伤患者的生存率及改善创伤患者的预后。

### 参考文献

- [1] Brohi K, Singh J, Heron M, et al. Acute traumatic coagulopathy [J]. *J Trauma*, 2003, 54(6): 1127-1130.
- [2] McLeod JB, Lynn M, McKenney MG, et al. Early coagulopathy predicts mortality in trauma [J]. *J Trauma*, 2003, 55(1): 39-44.
- [3] Maegele M, Lefering R, Yucel N, et al. Early coagulopathy in multiple injury: an analysis from the German Trauma Registry on 8 724 patients [J]. *Injury*, 2007, 38(3): 298-304.
- [4] Gonzalez E, Perkins J, McKinley B, et al. Early coagulopathy and massive transfusion (MT) in civilian trauma and combat casualties [J]. *Shock*, 2006, 25(6): 88.
- [5] Hess JR, Brohi K, Dutton RP, et al. The coagulopathy of trauma: a review of mechanisms [J]. *J Trauma*, 2008, 65(4): 748-754.
- [6] Sillesen M, Rasmussen LS, Jin G, et al. Assessment of coagulopathy, endothelial injury, and inflammation after traumatic brain injury and hemorrhage in a porcine model [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2014, 76(1): 12-19.
- [7] Sadler JE, Lentz SR, Sheehan JP, et al. Structure-function relationships of the thrombin-thrombomodulin interaction [J]. *Haemostasis*, 1993, 23 (Suppl 1): 183-193.
- [8] Shworak NW, Kobayashi T, de Agostini A, et al. Anticoagulant heparan sulfate to not clot--or not? [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2010, 93: 153-178.
- [9] Ostrowski SR, Johansson PI. Endothelial glycocalyx degradation induces endogenous heparinization in patients with severe injury and early traumatic coagulopathy [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, 73(1): 60-66.
- [10] Torres LN, Sondeen JL, Ji L, et al. Evaluation of resuscitation fluids on endothelial glycocalyx, venular blood flow, and coagulation function after hemorrhagic shock in rats [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2013, 75(5): 759-766.
- [11] Pati S, Matijevic N, Doursout MF, et al. Protective effects of fresh frozen plasma on vascular endothelial permeability, coagulation, and resuscitation after hemorrhagic shock are time dependent and diminish between days 0 and 5 after thaw [J]. *J Trauma*, 2010, 69 (Suppl 1): S55-S63.
- [12] Cohen MJ, Call M, Nelson M, et al. Critical role of activated protein C in early coagulopathy and later organ failure, infection and death in trauma patients [J]. *Ann Surg*, 2012, 255(2): 379-385.
- [13] Chesebro BB, Rahn P, Carles M, et al. Increase in activated protein C mediates acute traumatic coagulopathy in mice [J]. *Shock*, 2009, 32(6): 659-665.
- [14] Ishikura H, Nishida T, Murai A, et al. New diagnostic strategy for sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a prospective single-center observational study [J]. *Crit Care*, 2014, 18(1): R19.
- [15] Jansen JO, Scarpelini S, Pinto R, et al. Hypoperfusion in severely injured trauma patients is associated with reduced coagulation factor activity [J]. *J Trauma*, 2011, 71(5 Suppl 1): S435-S440.
- [16] Chapman MP, Moore EE, Ramos CR, et al. Fibrinolysis greater than 3% is the critical value for initiation of antifibrinolytic therapy [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2013, 75(6): 961-967.
- [17] Cotton BA, Harvin JA, Kostousou V, et al. Hyperfibrinolysis at ad-

- mission is an uncommon but highly lethal event associated with shock and prehospital fluid administration [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, 73(2): 365-370.
- [18] Davenport R, Davenport R, Khan S. Management of major trauma haemorrhage: treatment priorities and controversies [J]. *Br J Haematol*, 2011, 155(5): 537-548.
- [19] Ives C, Inaba K, Branco BC, et al. Hyperfibrinolysis elicited via thromboelastography predicts mortality in trauma [J]. *J Am Coll Surg*, 2012, 215(4): 496-502.
- [20] Shakur H, Roberts I, Bautista R, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2010, 59(6): 612-624.
- [21] Kutcher ME, Redick BJ, McCreery RC, et al. Characterization of platelet dysfunction after trauma [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, 73(1): 13-19.
- [22] Raza I, Davenport R, Rourke C, et al. The incidence and magnitude of fibrinolytic activation in trauma patients [J]. *J Thromb Haemost*, 2013, 11(2): 307-314.
- [23] Cesarman-Maus G, Hajjar KA. Molecular mechanisms of fibrinolysis [J]. *Br J Haematol*, 2005, 129(3): 307-321.
- [24] Irigoyen JP, Munoz-Canoves P, Montero L, et al. The plasminogen activator system: biology and regulation [J]. *Cell Mol Life Sci*, 1999, 56(1-2): 104-132.
- [25] Rijken DC, Lijnen HR. New insights into the molecular mechanisms of the fibrinolytic system [J]. *J Thromb Haemost*, 2009, 7(1): 4-13.
- [26] Cardenas JC, Matijevic N, Baer LA, et al. Elevated tissue plasminogen activator and reduced plasminogen activator inhibitor promote hyperfibrinolysis in trauma patients [J]. *Shock*, 2014, 41(6): 514-521.
- [27] Dirkmann D, Radu-Berlemann J, Goring K, et al. Recombinant tissue type plasminogen activator-evoked hyperfibrinolysis is enhanced by acidosis and inhibited by hypothermia but still can be blocked by tranexamic acid [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2013, 74(2): 482-488.
- [28] Lustenberger T, Relja B, Puttkammer B, et al. Activated thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFIa) levels are decreased in patients with trauma-induced coagulopathy [J]. *Thromb Res*, 2013, 131(1): e26-e30.
- [29] Brown LM, Call MS, Margaret Knudson M, et al. A normal platelet count may not be enough: the impact of admission platelet count on mortality and transfusion in severely injured trauma patients [J]. *J Trauma*, 2011, 71(2 Suppl 3): S337-S342.
- [30] Wolberg AS, Meng ZH, Monroe DM 3rd, et al. A systematic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function [J]. *J Trauma*, 2004, 56(6): 1221-1228.
- [31] Ohto H, Nollet KE. Overview on platelet preservation: better controls over storage lesion [J]. *Transfus Apher Sci*, 2011, 44(3): 321-325.
- [32] Mohr J, Ruchholtz S, Hildebrand F, et al. Induced hypothermia does not impair coagulation system in a swine multiple trauma model [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2013, 74(4): 1014-1020.
- [33] Schochl H, Nienaber U, Hofer G, et al. Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate [J]. *Crit Care*, 2010, 14(2): R55.
- [34] Windelov NA, Sorensen AM, Perner A, et al. Platelet aggregation following trauma: a prospective study [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2014, 25(1): 67-73.
- [35] Burney PR, White N, Pfaendtner J. Structural effects of methionine oxidation on isolated subdomains of human fibrin D and alphaC regions [J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e86981.
- [36] Krotz F, Sohn HY, Pohl U. Reactive oxygen species: players in the platelet game [J]. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2004, 24(11): 1988-1996.
- [37] Closa D, Folch-Puy E. Oxygen free radicals and the systemic inflammatory response [J]. *IUBMB Life*, 2004, 56(4): 185-191.
- [38] Askari AT, Brennan ML, Zhou X, et al. Myeloperoxidase and plasminogen activator inhibitor 1 play a central role in ventricular remodeling after myocardial infarction [J]. *J Exp Med*, 2003, 197(5): 615-624.
- [39] Strandberg L, Lawrence DA, Johansson LB, et al. The oxidative inactivation of plasminogen activator inhibitor type 1 results from a conformational change in the molecule and does not require the involvement of the P1'methionine [J]. *J Biol Chem*, 1991, 266(21): 13852-13858.
- [40] Wood MJ, Helena Prieto J, Komives EA. Structural and functional consequences of methionine oxidation in thrombomodulin [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1703(2): 141-147.
- [41] Nalian A, Iakhiaev AV. Possible mechanisms contributing to oxidative inactivation of activated protein C: molecular dynamics study [J]. *Thromb Haemost*, 2008, 100(1): 18-25.

(收稿日期: 2015-04-01)