

- Anesthesiology, 2006, 104(6): 1223-1231. DOI:10.1097/0000542-200606000-00018.
- [40] Lipowsky HH, Lescanic A. Inhibition of inflammation induced shedding of the endothelial glycocalyx with low molecular weight heparin[J]. *Microvasc Res*, 2017, 112: 72-78. DOI:10.1016/j.mvr.2017.03.007.
- [41] Yini S, Heng Z, Xin A, et al. Effect of unfractionated heparin on endothelial glycocalyx in a septic shock model[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2015,59(2):160-169. DOI:10.1111/aas.12418.
- [42] Spiess BD. Heparin: effects upon the glycocalyx and endothelial cells[J]. *J Extra Corpor Technol*, 2017,49(3):192-197.
- [43] Coldewey SM, Benetti E, Collino M, et al. Elevation of serum sphingosine-1-phosphate attenuates impaired cardiac function in experimental sepsis[J]. *Sci Rep*, 2016,6:27594. DOI:10.1038/srep27594.
- [44] Lennon FE, Singleton PA. Hyaluronan regulation of vascular integrity[J]. *Am J Cardiovasc Dis*, 2011,1(3):200-213.
- [45] van den Berg BM, Nieuwdorp M, Stroes ES, et al. Glycocalyx and endothelial (dys) function: from mice to men[J]. *Pharmacol Rep*, 2006,58(Suppl 1):75-80.
- [46] Mensah SA, Cheng MJ, Homayoni H, et al. Regeneration of glycocalyx by heparan sulfate and sphingosine 1-phosphate restores inter-endothelial communication[J]. *PLoS One*, 2017,12(10):e0186116. DOI:10.1371/journal.pone.0186116.
- [47] 阳瑶, 王爱民. 血小板: 脓毒症的重要参与者 [J]. *实用休克杂志 (中英文)*, 2020,4(6):358-362.

(收稿日期:2020-10-19)

(本文编辑:郑辛甜)

## 心脏骤停复苏后凝血 - 纤溶改变的研究进展

王娟 杨艳敏 谭慧琼

中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 心血管疾病国家重点实验室 阜外医院 急重症中心, 北京 100037

通信作者: 杨艳敏, Email: yymfuwai@163.com; 谭慧琼, Email: tanhq163@163.com

基金项目: 国家科技基础资源调查专项 (2018FY100606)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2021.11.026

心脏骤停 (CA) 为世界突出的公共卫生问题, 我国由心脏骤停导致的猝死人数高居世界之首。2021 中国心血管健康与疾病报告显示, 我国心脏性猝死年发生率为 41.8/10 万, 估算每年发生心脏性猝死的总人数为 54.4 万人, 相当于每天约有 1500 人因心脏性猝死离世<sup>[1]</sup>。我国 CA 生存率远低于发达国家水平, 美国每年有 40 多万例 CA 患者, 生存率约为 12%~15%<sup>[2]</sup>, 而我国院前 CA 的生存率不到 1%<sup>[3]</sup>。

CA 所致全身缺血 - 再灌注损伤及随后的自主循环恢复构成心脏骤停后综合征 (PCAS), 又称复苏后综合征 (PRS), 最早于 2008 年国际复苏联络委员会正式提出<sup>[4]</sup>, 指 CA 后全身缺血、心肺复苏期间再灌注反应, 是成功复苏后发生的复杂病理生理过程, 包括伴随循环休克的心肌功能障碍, 伴随凝血系统激活的系统性炎症, 不断进展的脑损伤及持续存在的病理生理改变。其中凝血纤溶改变被称为“凝血激活”, Adrie 等<sup>[5]</sup>首次报道了心脏骤停后弥散性血管内凝血 (DIC) 的研究。全身缺血 - 再灌注反应的病理生理基础是全身炎症反应综合征和凝血激活, 导致 DIC, 临床表现

为微循环障碍和多器官功能障碍 (MODS)。PCAS 患者凝血因子的变化以组织因子依赖性凝血为特征, 抗凝机制受损 (包括抗凝血酶、蛋白 C、血栓调节蛋白和组织因子途径抑制物) 加速凝血。目前许多研究已探索这种独特的病理生理机制及其治疗, 然而, 针对 CA 或 PCAS 患者的凝血纤溶改变的最佳治疗策略尚未确定。阐明 PCAS 凝血 - 纤溶改变的病理机制有助于开发新的治疗靶点, 从而改善 PCAS 患者的预后。本文对 PCAS 患者凝血 - 纤溶的病理生理改变、预测指标和防治策略进行综述。

### 1 病理生理改变

#### 1.1 凝血系统

##### 1.1.1 循环中促凝成分

###### (1) 组织因子

PCAS 患者处于高凝状态, 既往研究已证实可溶性纤维蛋白<sup>[6]</sup>、纤维蛋白肽 A<sup>[7]</sup>、组织因子抗原<sup>[8]</sup>和凝血酶 - 抗凝血酶复合物<sup>[9]</sup>水平升高。CA 引起的缺血 (缺氧) - 再灌

注及休克引起的交感神经肾上腺激活引起的儿茶酚胺过度释放导致内皮细胞激活和损伤, 这些变化诱导内皮细胞表达组织因子<sup>[10]</sup>。暴露在循环血液中的组织因子与活化Ⅶ因子(FⅦa)结合(即外源性凝血途径)。由于缺血-再灌注后血管通透性增加, 血管周围组织因子暴露于血浆中, 亦促进了这一途径的形成<sup>[11]</sup>。组织因子/FⅦa复合物和缺血本身激活因子X(FX), 活化因子V(FVa)/活化因子X(FXa)复合物(FVa/FXa: 凝血酶原酶复合物)将凝血酶原转化为凝血酶, 凝血酶聚集并激活血小板<sup>[12]</sup>。循环中的因子V、Ⅷ和Ⅸ与活化血小板结合, 通过凝血酶原酶和活化因子Ⅷ(FⅧa)/活化因子Ⅸ(FⅨa)复合物(FⅧa/FⅨa复合物)<sup>[12]</sup>导致大量凝血酶生成(凝血酶爆发)。

### (2) 损伤相关分子模式(DAMPs)

近来的研究证实了DAMPs的重要作用, 其可由缺血或受损的细胞主动释放, 并参与DIC的发生<sup>[13]</sup>。PCAS患者存在高水平的DAMPs, 包括无细胞DNA(cfDNA)<sup>[14]</sup>、DNA结合蛋白如组蛋白(DNA-组蛋白复合物)<sup>[15]</sup>和高迁移率族box 1蛋白(HMGB1)<sup>[16]</sup>。cfDNA结合因子Ⅻ(FⅫ)和高分子量激肽原, 触发FⅫ和FⅪ依赖的凝血<sup>[17]</sup>。研究发现脓毒症患者凝血酶的产生与内源性cfDNA存在正相关, 且组蛋白和DNA-组蛋白复合物亦可促进凝血酶的生成<sup>[17]</sup>。组蛋白是中性粒细胞胞外杀菌网络的关键组成部分, 其有助于血栓形成和炎症反应<sup>[17]</sup>。DNA-组蛋白复合物是DIC患者多器官衰竭和死亡的重要临床预后标志物<sup>[18]</sup>。HMGB1通常被称为脓毒症患者致死性全身炎症的介质, 释放到细胞外环境中时促进炎症和组织修复<sup>[19]</sup>, 且可激活单核细胞表达组织因子<sup>[20]</sup>。

### (3) 炎症因子

炎症因子诱导内皮细胞和单核细胞表达组织因子<sup>[21]</sup>。目前发现肿瘤坏死因子- $\alpha$ <sup>[22]</sup>、白细胞介素-6<sup>[23]</sup>和白细胞介素-8<sup>[24]</sup>在PCAS患者中均呈高水平。研究表明心脏骤停、复苏过程中产生的凝血酶不仅将纤维蛋白原转化为纤维蛋白, 且通过与蛋白酶激活受体结合而起到强促炎因子的作用, 表明全身炎症和凝血激活相互影响<sup>[25]</sup>。

#### 1.1.2 凝血和抗凝途径受损

##### (1) 血管内皮激活和损伤

内皮细胞的激活可通过可溶性细胞粘附分子水平的增加来测量。PCAS患者体内可溶性细胞间粘附分子-1、可溶性血管细胞粘附分子-1水平较高, E-选择素是中性粒细胞粘附内皮细胞的主要粘附分子<sup>[26]</sup>。PCAS患者由于血小板、内皮细胞和白细胞的激活而具有高水平的可溶性P-选择素<sup>[27]</sup>。可溶性血栓调节蛋白是中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)降解内皮血栓调节蛋白而产生, 是内皮损伤的标志。

可溶性血栓调节蛋白的增加进一步证实了中性粒细胞激活后导致内皮损伤<sup>[28]</sup>, 表明中性粒细胞与内皮细胞的相互作用参与了PCAS的病理生理机制。中性粒细胞活化诱导的NE释放被认为是心脏骤停和复苏时内皮损伤的原因之一, 这些变化有助于内皮细胞脱落、降解和/或释放抗凝血剂, 包括血栓调节蛋白、内皮蛋白C受体、抗凝血酶和组织因子途径抑制物<sup>[10]</sup>。

##### (2) 抗凝途径受损

###### ①蛋白C和血栓调节蛋白

蛋白C及其辅因子蛋白S为预防凝血过度激活的防线。蛋白C通过内皮细胞表面的凝血酶-血栓调节蛋白复合物转化为活化的蛋白C(APC)。APC降解FⅦa和FVa, 减少凝血酶的产生和纤维蛋白的形成。在成功复苏的患者中证实了蛋白C抗原、蛋白C活性和蛋白S活性均降低<sup>[29]</sup>。蛋白C的减少的原因因为ROSC后大量凝血酶的形成以及随后在循环中迅速消耗蛋白C<sup>[30]</sup>。此外, DAMPs, 如组蛋白和HMGB1, 抑制凝血酶-血栓调节蛋白复合物介导的抗凝血蛋白C途径<sup>[31]</sup>。

###### ②抗凝血酶(AT)

AT与凝血酶形成复合物, 抑制凝血酶和FXa, 是重要的抗凝因子之一。既往研究已证实PCAS患者、难治性休克及DIC患者, AT水平降低, 提示预后不良<sup>[32]</sup>; AT的降低不仅由于凝血酶和蛋白酶形成复合物的消耗, 还由于血管通透性增加而导致血管外损失<sup>[33]</sup>。

###### ③组织因子途径抑制物(TFPI)

TFPI是组织因子启动凝血的主要抑制物, 其与循环中的内皮表面和脂蛋白结合。PCAS患者TFPI水平较低<sup>[8]</sup>。既往研究显示PCA患者中证实了高水平的NE能降解TFPI<sup>[34]</sup>。故NE可能是PCAS患者TFPI水平降低的原因之一, 其损害了TFPI抵抗组织因子活性的能力。由于这些变化, 抗凝系统受损, 导致凝血酶生成加速。

## 1.2 纤溶系统

### 1.2.1 组织型纤溶酶原激活剂(t-PA)的急性释放

在PCAS早期, t-PA抗原和活性、血浆 $\alpha$ 2纤溶酶抑制剂复合物(纤溶酶形成的标志物)、D-二聚体、和纤维蛋白/纤维蛋白原降解产物(FDP)均显著升高, 证实纤溶亢进状态<sup>[32]</sup>。心脏骤停后ROSC引起全身缺血-再灌注和组织缺氧导致内皮细胞Weibel-Palade体释放t-PA, 导致全身纤溶亢进<sup>[35]</sup>。而PCAS晚期未检测到t-PA释放, 提示凝血激活与内源性纤溶激活失衡而引起MODS<sup>[9]</sup>。

### 1.2.2 纤溶停止

纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)是t-PA的主要抑制物。由于PAI-1增加而导致纤溶停止是导致“无复流现象”

的原因之一<sup>[9]</sup>。与 t-PA 相反, PAI-1 不存在于内皮细胞内, 而存在于血浆、血小板和细胞外基质中, PAI-1 mRNA 在缺氧条件下表达, PAI-1 抗原在缺氧后 6 h 内出现、在缺氧后 20~24 h 达峰<sup>[36]</sup>。PCAS 发病后 24 h (PCAS 晚期, 而不是早期), PAI-1 的增加, 引发纤溶停止, 使得生成的血栓溶解障碍, 导致 MODS 和预后不良<sup>[36]</sup>。

## 2 预测指标

PCAS 患者死亡风险与 D-二聚体关系研究显示, 入院时 D-二聚体水平是院外 CA 患者 30 d 病死率的独立预测因子, CA 前的 D-二聚体水平是院内 CA 患者 ROSC 后即刻死亡的预测指标<sup>[37]</sup>。另一项研究显示入院时 FDP 水平与从呼叫急救医疗系统到 ROSC 的时间呈正相关, 且 FDP 临界值能较精确预测患者神经系统结局<sup>[32]</sup>。最新研究显示 AT 最大值与接受体外膜肺氧合 (ECMO) 的 CA 患者的不良预后显著相关<sup>[38]</sup>。DIC 评分亦被证明是 PCAS 患者预后有价值的预测因子, 高初始 DIC 评分是住院死亡率和不良结局的独立危险因素<sup>[39]</sup>。Zhai 等<sup>[40]</sup> 研究提出连续 DIC 评分和神经元特异性烯醇化酶水平相结合, 对 CA 患者预后评估更具价值。此外, 除 DIC 评分, 纤溶亢进 (定义为纤维蛋白/纤维蛋白原降解产物水平 >100  $\mu\text{g/mL}$ ) 和纤溶停止 (通过测量 t-PA-PAI-1 复合物水平进行评估) 均与院内死亡或序贯器官衰竭评估 (SOFA) 评分增加有关<sup>[41]</sup>。

## 3 防治

### 3.1 目标温度管理 (TTM)

TTM 可通过减轻缺氧和再灌注损伤, 是目前唯一被临床证实能提高 PCAS 患者的生存率、改善神经功能预后的措施<sup>[42]</sup>。Nielsen 等<sup>[43]</sup> 应用血栓弹力图和标准凝血试验研究 TTM 期间 PCAS 患者的凝血变化, 发现凝血指标在低温 (33 $^{\circ}\text{C}$ ) 与常温 (37 $^{\circ}\text{C}$ ) 下无本质差异。Jacob 等<sup>[44]</sup> 研究选取因心肌梗死发生 PCAS 的患者, 采用同样方法测定不同水平的 TTM (33 $^{\circ}\text{C}$  和 36 $^{\circ}\text{C}$ ) 对凝血的影响, 结果表明 33 $^{\circ}\text{C}$  的温度管理对凝血或出血无不利影响。上述研究证实 TTM 不损害凝血, TTM 可安全应用于 PCAS 患者, 包括那些需抗栓治疗的患者。

### 3.2 抗凝治疗

大量的实验研究表明抗凝剂对缺血-再灌注损伤的关键器官有明显的治疗作用。研究表明 AT 和 APC 对心肌缺血和再灌注损伤都有保护作用<sup>[45]</sup>。此外, 另有研究显示抗凝剂不仅具有抗血栓作用, 而且还具有抗炎作用, 已有临床研究显示抗凝血酶治疗 DIC 合并败血症的疗效<sup>[46]</sup>。最新一项临床研究提出接受 ECMO 的 CA 患者应给予 AT, 维

持目标 AT 活性在 70%<sup>[38]</sup>。缺血性损伤以及随后的炎症和凝血反应可能不足以使抗凝剂显示出有益的作用, 尚需更多临床研究来进一步明确抗凝剂对 PCAS 患者的效果。

### 3.3 中药

动物实验研究显示参附注射液可减少 PCAS 相关的脑水肿、心肌损伤、肾功能障碍和肺损伤<sup>[47]</sup>, 抑制炎症反应<sup>[48]</sup>; 参附注射液还可抑制 PCAS 引起的凝血-纤溶改变, 这可能与减轻内皮功能障碍和改善全身代谢有关<sup>[49]</sup>。参附注射液的主要有效成分为人参皂苷和乌头碱等<sup>[3]</sup>。最新一项随机对照研究证实参附注射液可显著改善 PCAS 患者的神经功能<sup>[50]</sup>。尚需更多的临床研究来明确参附注射液对 PCAS 患者凝血-纤溶改变的疗效。

## 4 结语

PCAS 患者由于抗凝活性受损加速高凝, PCAS 超早期纤溶亢进、内源性纤溶不足, PAI-1 增加导致纤溶停止, 中性粒细胞释放的炎症因子和受损细胞释放的 DAMPs 使上述过程恶化, 故 PCAS 患者的凝血-纤溶改变以高凝状态为特征, 但现有实验和临床研究未能证实抗凝血剂对 CA 患者的益处。TTM 并不影响 PCAS 患者的凝血功能, 不增加出血风险; 参附注射液在动物实验中证实可减轻内皮功能障碍, 抑制凝血-纤溶改变, 已有临床研究证实其可改善 PCAS 患者的神经功能, 需更多研究来明确对凝血-纤溶改变的疗效。目前针对 PCAS 患者的凝血-纤溶改变的治疗仍有限, 仍需更多的临床研究进一步探索此类患者的治疗策略, 以期改善预后。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2020 概要 [J]. 中国循环杂志, 2021,36(6):521-545. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2021.06.001.
- [2] Sawyer K N, Camp-Rogers T R, Kotini-Shah P, et al. Sudden Cardiac Arrest Survivorship: A Scientific Statement From the American Heart Association[J]. Circulation, 2020,141(12):e654-e685. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000747.
- [3] 中华医学会急诊医学分会复苏学组中国医药教育协会急诊专业委员会成人心脏骤停后综合征诊断和治疗中国急诊专家共识组. 成人心脏骤停后综合征诊断和治疗中国急诊专家共识 [J]. 中华急诊医学杂志, 2021,30(7):799-808. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2021.07.002.
- [4] Neumar RW, Nolan JP, Adrie C, et al. Post-Cardiac Arrest

- Syndrome[J]. *Circulation*, 2008,118(23):2452-2483. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.190652.
- [5] Adrie C, Adib-Conquy M, Laurent I, et al. Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a “sepsis-like” syndrome[J]. *Circulation*, 2002,106(5):562-568. DOI: 10.1161/01.cir.0000023891.80661.ad.
- [6] Chalkias A, Xanthos T. Pathophysiology and pathogenesis of post-resuscitation myocardial stunning[J]. *Heart Fail Rev*, 2012,17(1):117-128. DOI: 10.1007/s10741-011-9255-1.
- [7] Gando S, Kameue T, Nanzaki S, et al. Massive fibrin formation with consecutive impairment of fibrinolysis in patients with out-of-hospital cardiac arrest[J]. *Thromb Haemost*, 1997,77(2):278-282.
- [8] Gando S, Nanzaki S, Morimoto Y, et al. Tissue factor and tissue factor pathway inhibitor levels during and after cardiopulmonary resuscitation[J]. *Thromb Res*, 1999,96(2):107-113. DOI: 10.1016/s0049-3848(99)00073-0.
- [9] Böttiger BW, Motsch J, Böhrer H, et al. Activation of blood coagulation after cardiac arrest is not balanced adequately by activation of endogenous fibrinolysis[J]. *Circulation*, 1995,92(9):2572-2578. DOI: 10.1161/01.cir.92.9.2572.
- [10] Wada T. Coagulofibrinolytic changes in patients with post-cardiac arrest syndrome[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2017,4:156. DOI: 10.3389/fmed.2017.00156.
- [11] Gando S, Wada T. Disseminated intravascular coagulation in cardiac arrest and resuscitation[J]. *J Thromb Haemost*, 2019,17(8):1205-1216. DOI: 10.1111/jth.14480.
- [12] Gando S, Levi M, Toh CH. Disseminated intravascular coagulation[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016,2:16037. DOI: 10.1038/nrdp.2016.37.
- [13] Liaw P C, Ito T, Iba T, et al. DAMP and DIC: The role of extracellular DNA and DNA-binding proteins in the pathogenesis of DIC[J]. *Blood Rev*, 2016,30(4):257-261. DOI: 10.1016/j.blre.2015.12.004.
- [14] Gornik I, Wagner J, Gašparović V, et al. Prognostic value of cell-free DNA in plasma of out-of-hospital cardiac arrest survivors at ICU admission and 24 h post-admission[J]. *Resuscitation*, 2014,85:233-237. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2013.10.008.
- [15] Jeppesen AN, Hvas AM, Grejs AM, et al. Post-cardiac arrest level of free-plasma DNA and DNA-histone complexes[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2017,61(5):523-531. DOI: 10.1111/aas.12882.
- [16] Sugita A, Kinoshita K, Sakurai A, et al. Systemic impact on secondary brain aggravation due to ischemia/reperfusion injury in post-cardiac arrest syndrome: a prospective observational study using high-mobility group box 1 protein[J]. *Crit Care*, 2017,21(1):247. DOI: 10.1186/s13054-017-1828-5.
- [17] Gould TJ, Vu TT, Swystun LL, et al. Neutrophil extracellular traps promote thrombin generation through platelet-dependent and platelet-independent mechanisms[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014,34(9):1977-1984. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.304114.
- [18] Kim JE, Lee N, Gu JY, et al. Circulating levels of DNA-histone complex and dsDNA are independent prognostic factors of disseminated intravascular coagulation[J]. *Thromb Res*, 2015,135(6):1064-1069. DOI: 10.1016/j.thromres.2015.03.014.
- [19] Scaffidi P, Misteli T, Bianchi ME. Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation[J]. *Nature*, 2002,418(6894):191-195. DOI: 10.1038/nature00858.
- [20] Ito T, Kawahara K, Nakamura T, et al. High-mobility group box 1 protein promotes development of microvascular thrombosis in rats[J]. *J Thromb Haemost*, 2007,5(1):109-116. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.02255.x.
- [21] 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.
- [22] Hayakawa M, Sawamura A, Yanagida Y, et al. Insufficient production of urinary trypsin inhibitor for neutrophil elastase release after cardiac arrest[J]. *Shock*, 2008,29(5):549-552. DOI: 10.1097/shk.0b013e31815cfd6.
- [23] Bro-Jeppesen J, Kjaergaard J, Stammet P, et al. Predictive value of interleukin-6 in post-cardiac arrest patients treated with targeted temperature management at 33 °C or 36 °C [J]. *Resuscitation*, 2016,98:1-8. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2015.10.009.
- [24] Shyu KG, Chang H, Lin CC, et al. Concentrations of serum interleukin-8 after successful cardiopulmonary resuscitation in patients with cardiopulmonary arrest[J]. *Am Heart J*, 1997,134(3):551-556. DOI: 10.1016/s0002-8703(97)70094-2.
- [25] Coughlin SR. Thrombin signalling and protease-activated receptors[J]. *Nature*, 2000,407(6801):258-264. DOI: 10.1038/35025229.
- [26] Geppert A, Zorn G, Karth GD, et al. Soluble selectins and the systemic inflammatory response syndrome after successful cardiopulmonary resuscitation[J]. *Crit Care Med*, 2000,28(7):2360-2365. DOI: 10.1097/00003246-200007000-00030.
- [27] Gando S, Nanzaki S, Morimoto Y, et al. Alterations of soluble L- and P-selectins during cardiac arrest and CPR[J]. *Intensive Care Med*, 1999,25(6):588-593. DOI: 10.1007/s001340050907.
- [28] Bro-Jeppesen J, Johansson PI, Hassager C, et al. Endothelial activation/injury and associations with severity of post-cardiac arrest syndrome and mortality after out-of-hospital cardiac arrest[J]. *Resuscitation*, 2016,107:71-79. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2016.08.006.
- [29] Adrie C, Monchi M, Laurent I, et al. Coagulopathy after successful cardiopulmonary resuscitation following cardiac arrest: implication of the protein C anticoagulant pathway[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005,46(1):21-28. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.03.046.
- [30] Gando S, Kameue T, Nanzaki S, et al. Protein C activation during

- cardiopulmonary resuscitation following out-of-hospital cardiac arrest[J]. *J Anesth*, 1997,11(3):239-241. DOI: 10.1007/BF02480047.
- [31] Ammollo CT, Semeraro F, Xu J, et al. Extracellular histones increase plasma thrombin generation by impairing thrombomodulin-dependent protein C activation[J]. *J Thromb Haemost*, 2011,9(9):1795-1803. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04422.x.
- [32] Ono Y, Hayakawa M, Maekawa K, et al. Fibrin/fibrinogen degradation products (FDP) at hospital admission predict neurological outcomes in out-of-hospital cardiac arrest patients[J]. *Resuscitation*, 2017,111:62-67. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2016.11.017.
- [33] Wada T, Jesmin S, Gando S, et al. Angiogenic factors and their soluble receptors predict organ dysfunction and mortality in post-cardiac arrest syndrome[J]. *Crit Care*, 2012,16(5):R171. DOI: 10.1186/cc11648.
- [34] Wada T, Gando S, Mizugaki A, et al. Coagulofibrinolytic changes in patients with disseminated intravascular coagulation associated with post-cardiac arrest syndrome--fibrinolytic shutdown and insufficient activation of fibrinolysis lead to organ dysfunction[J]. *Thromb Res*, 2013,132(1):e64-e69. DOI: 10.1016/j.thromres.2013.05.010.
- [35] Lowenstein CJ, Morrell CN, Yamakuchi M. Regulation of Weibel-Palade body exocytosis[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2005,15(8):302-308. DOI: 10.1016/j.tcm.2005.09.005.
- [36] Pinsky DJ, Liao H, Lawson CA, et al. Coordinated induction of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) and inhibition of plasminogen activator gene expression by hypoxia promotes pulmonary vascular fibrin deposition[J]. *J Clin Invest*, 1998,102(5):919-928. DOI: 10.1172/JCI307.
- [37] Deng Y, He L, Yang J, et al. Serum D-dimer as an indicator of immediate mortality in patients with in-hospital cardiac arrest[J]. *Thromb Res*, 2016,143:161-165. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.03.001.
- [38] Tsuchida T, Wada T, Gando S. Coagulopathy induced by veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation is associated with a poor outcome in patients with out-of-hospital cardiac arrest[J]. *Frontiers in Medicine*, 2021,8. DOI: 10.3389/fmed.2021.651832.
- [39] Buchtele N, Schober A, Schoergenhofer C, et al. Added value of the DIC score and of D-dimer to predict outcome after successfully resuscitated out-of-hospital cardiac arrest[J]. *Eur J Intern Med*, 2018,57:44-48. DOI: 10.1016/j.ejim.2018.06.016.
- [40] Zhai Q, Feng L, Zhang H, et al. Serial disseminated intravascular coagulation score with neuron specific enolase predicts the mortality of cardiac arrest—a pilot study[J]. *Journal of Thoracic Disease*, 2020,12(7):3573-3581. DOI: 10.21037/jtd-20-580.
- [41] Ferreira F L, Bota D P, Bross A, et al. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients[J]. *JAMA*, 2001,286(14):1754-1758. DOI: 10.1001/jama.286.14.1754.
- [42] 心脏骤停后目标温度管理共识专家组. 心脏骤停后目标温度管理专家共识 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2016,25(8):1000-1006. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.08.006.
- [43] Nielsen A K, Jeppesen A N, Kirkegaard H, et al. Changes in coagulation during therapeutic hypothermia in cardiac arrest patients[J]. *Resuscitation*, 2016,98:85-90. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2015.11.007.
- [44] Jacob M, Hassager C, Bro-Jeppesen J, et al. The effect of targeted temperature management on coagulation parameters and bleeding events after out-of-hospital cardiac arrest of presumed cardiac cause[J]. *Resuscitation*, 2015,96:260-267. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2015.08.018.
- [45] Wang J, Wang Y, Wang J, et al. Antithrombin is protective against myocardial ischemia and reperfusion injury[J]. *J Thromb Haemost*, 2013,11(6):1020-1028. DOI: 10.1111/jth.12243.
- [46] Gando S, Saitoh D, Ishikura H, et al. A randomized, controlled, multicenter trial of the effects of antithrombin on disseminated intravascular coagulation in patients with sepsis[J]. *Crit Care*, 2013,17(6):R297. DOI: 10.1186/cc13163.
- [47] Zhao S, Tang Z, Cui H, et al. Effect of Shenfu Injection on Porcine Renal Function after Cardiopulmonary Resuscitation[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020,2020:3789268. DOI: 10.1155/2020/3789268.
- [48] Gu W, Hou XM, Li CS. Effects of shenfu injection (参附注射液) on inflammatory response during post-resuscitation myocardial dysfunction after cardiac arrest in swine[J]. *Chin J Integr Med*, 2021,27(6):417-423. DOI: 10.1007/s11655-021-2855-2.
- [49] Yin Q, Liu B, Wu C, et al. Effects of Shen-Fu injection on coagulation-fibrinolysis disorders in a porcine model of cardiac arrest[J]. *Am J Emerg Med*, 2016,34(3):469-476. DOI: 10.1016/j.ajem.2015.12.010.
- [50] Shao F, Li H, Li D, et al. Effects of Shenfu injection on survival and neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest: A randomised controlled trial[J]. *Resuscitation*, 2020,150:139-144. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2019.11.010.

(收稿日期:2020-11-16)

(本文编辑:张斯龙)