

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20217925

· 综述 ·

脓毒症相关性血小板减少症的研究进展

程 莲¹, 何 鑫¹, 刘志武², 金凤玲³

(1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院检验科, 甘肃 兰州 730000; 3. 兰州大学第一医院医院感染管理科, 甘肃 兰州 730000)

[摘要] 脓毒症是一种由多种病因引起的危重病, 病死率高, 是导致重症监护病房患者病死率较高的疾病。血小板减少在脓毒症患者中很常见, 其减少幅度越大, 患者病死率越高。因此, 明确脓毒症相关性血小板减少的发病机制, 以及选择适当的方法及时纠正血小板减少, 对改善患者的预后具有非常重要的意义。本文就脓毒症相关性血小板减少的发病机制及治疗研究现状进行综述。

[关键词] 脓毒症; 血小板减少症; 发病机制; 治疗

[中图分类号] R631

Research progress of sepsis-related thrombocytopenia

CHENG Lian¹, HE Xin¹, LIU Zhi-wu², JIN Feng-ling³ (1. The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2. Department of Laboratory Medicine, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 3. Department of Health-care-associated Infection Management, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

[Abstract] Sepsis is a kind of critical disease caused by a variety of causes with high mortality, which leads to high mortality of patients in intensive care unit. Thrombocytopenia is very common in patients with sepsis, the greater the reduction, the higher the mortality of patients. Therefore, clarifying the pathogenesis of sepsis-related thrombocytopenia and selecting appropriate methods to correct thrombocytopenia in time is of great significance to improve the prognosis of patients. In this paper, research status of pathogenesis and treatment of sepsis-related thrombocytopenia is reviewed.

[Key words] sepsis; thrombocytopenia; pathogenesis; treatment

脓毒症被定义为“感染调节宿主反应引起危及生命的器官功能障碍”^[1]。脓毒症患者的死亡与多器官功能衰竭(MOF)的发生有关。MOF发生的部分原因是微血管血栓形成和内皮细胞功能障碍, 包括血小板减少。血小板减少是公认的脓毒症预后不良表现, 与病死率和重症监护病房(ICU)住院时间成正比^[2]。目前为止, 人们已经证实血小板具有多种生物学功能, 不仅在止血和血栓形成方面, 而且在宿主防御、炎症、免疫反应、组织修复和再生方面也

有重要作用^[3-4]。血小板是止血和炎症的主要效应细胞, 在脓毒症及其并发症中扮演重要角色。血小板可促进炎症、弥散性血管内凝血(DIC)和微血栓形成的发展, 进而导致 MOF。血小板的不适当聚集和活化是脓毒症相关性并发症(如急性肺损伤和急性肾损伤)发生的关键事件。临床上, 血小板减少与脓毒症导致多器官功能障碍密切相关^[3]。本文就脓毒症相关性血小板减少的机制及治疗进行综述。

[收稿日期] 2021-03-14

[基金项目] 甘肃省科技厅青年科技基金资助项目(1506RJYA261)

[作者简介] 程莲(1994-), 女(汉族), 陕西省西安市人, 硕士研究生, 主要从事临床检验诊断学研究。

[通信作者] 金凤玲 E-mail: jfjhk@163.com

1 发病机制

1.1 血小板生成减少 血小板是骨髓中成熟的巨核细胞胞浆脱落的小块胞质。当脓毒症患者发生血小板生成减少时,主要是因为骨髓中巨核细胞的生长受到抑制。脓毒症发生时,细菌、病毒及真菌等病原体及其产生的毒素均可抑制骨髓巨核细胞的成熟及分裂。感染时机体产生的炎症介质以及免疫反应失调过程中产生的一些免疫调节因子也可抑制骨髓巨核细胞的功能。机体的状态如营养不良以及治疗过程中使用的某些药物亦对骨髓巨核细胞产生抑制作用。巨核细胞的生长、增殖、分化、成熟和血小板的生成主要是靠血小板生成素调节^[5]。故当血小板生成素受到干扰而减少时,也会导致血小板生成降低,最终导致其数量减少^[6]。

1.2 血小板消耗 脓毒症可导致机体凝血系统激活和免疫反应失调,最终发生 DIC,其特征是微血栓形成和出血。据统计,超过 1/3 的严重脓毒症与 DIC 有关^[7]。脓毒症的促炎反应可导致凝血系统激活,后者会导致凝血酶的生成和血小板活化。血小板被活化后可与内皮细胞黏附,也可黏附在循环白细胞上形成血小板-白细胞聚集(PLA),然后 PLA 通过正反馈的形式使失调的宿主反应不断放大^[8-10]。在上述过程中,血小板不断被消耗,不能回到血液循环中,最终使血小板数量下降^[11]。因此,在脓毒症合并 DIC 的病例中,发生血小板减少症的部分原因可解释为消耗性凝血病。

1.3 血小板滞留 注射脂多糖(LPS)后,大鼠脾的边缘区中有大量血小板聚集,血小板聚集在脾边缘区的位置似乎与巨噬细胞的存在有关^[12]。CD169+巨噬细胞作为脾边缘区巨噬细胞的一个子集,是宿主在循环中遇到病原体的第一道防线,并积极参与对细菌和病毒感染的防御^[13-14]。静脉注射的 LPS 主要被脾边缘区的巨噬细胞吞噬,皮下注射的 LPS 在引流淋巴结的 CD169+巨噬细胞膜内或膜上被发现^[12]。因此,可推断注射的 LPS 能被脾 CD169+巨噬细胞摄取,进而诱导其活化和释放细胞因子,从而激活血小板,形成大量血小板聚集^[12]。此外,在 LPS 诱导的炎症条件下,输注的人血小板不仅可以与大鼠体内激活的内源性血小板相互作用,也能与大鼠的其他细胞(如中性粒细胞和内皮细胞)相互作用^[12]。这些相互作用可能导致更多的血小板被滞留、消耗在脾中。

当病原体进入肝微血管时,其会激活组织内的巨噬细胞(窦状内皮细胞和库普弗细胞)。据报道,血小板与肝的库普弗细胞协同作用,可消除蜡样芽孢杆菌和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)引起的血流感染^[15]。在未感染的情况下,血小板通过 GPIb 与库普弗细胞上表达的血管性血友病因子(vWF)结合而相互作用。然而,当机体受到感染时,库普弗细胞先迅速捕获细菌,随后血小板在库普弗细胞表面聚集,再通过 GPIb 与固定在库普弗细胞表面的 vWF 结合,包裹细菌。此过程血小板和库普弗细胞需要通过 α IIB β 3 进行相互作用才能形成稳定的聚集体^[16]。因此,脓毒症期间血小板与肝中的库普弗细胞形成聚集体,滞留在肝中,也是造成外周血小板减少的原因之一。

研究^[17]表明,在 LPS 进入后,血小板通过与肺、肝中黏附的中性粒细胞结合而在肺和肝中被隔离,使外周血小板减少。在脓毒症期间,细菌中脂多糖的脱落不适当地激活中性粒细胞,并导致中性粒细胞卡在肺毛细血管和肝血窦中^[17],此也是外周血小板减少的原因之一。

1.4 血液稀释 Bedet 等^[18]研究发现脓毒症伴血小板减少组患者血浆蛋白浓度、凝血酶原比值和纤维蛋白原浓度明显低于对照组,而乳酸水平和累积体液平衡(至血小板计数最低时)相比对照组显著升高。表明血小板减少与低蛋白浓度、低凝血酶原比值和高体液平衡之间存在着某种关系,这种关系可能是血液稀释作用所引起。脓毒症初期,机体大量静脉输液,尤其是那些组织灌注不足(乳酸水平升高)的患者,大量静脉输液可导致血浆蛋白浓度降低、外周血小板计数减少。

1.5 血小板破坏增多 血液中有大量的血小板及其免疫受体,全身性免疫触发剂也可在循环中(即在无内皮或组织损伤的情况下)激活血小板。当免疫宿主中的抗体识别出血液中的微生物抗原或其毒素时,在脓毒症期间也会形成免疫复合物(IC)^[19]。IC 与细胞反应之间的病理联系是由 Fc γ 受体(Fc γ R)家族成员介导的。Fc γ RIIA 是低亲和力受体,也是人类血小板中唯一表达的 Fc γ R,因此是血液中表达最丰富的受体^[20]。研究^[19-21]表明,使用内毒素、病毒或其他常用抗原感染转基因小鼠(血小板和某些白细胞上可表达 Fc γ RIIA 的小鼠)时,小鼠体内均可发生免疫反应,产生 ICs,出现典型的脓毒症或过敏性休克的症状。当对转基因小鼠注射热聚集的 IgG(作为 ICs 的替代物)时,也会出现上述症

状。研究人员评估 ICs 对几乎去除了所有血小板 (>98%) 的小鼠或缺乏 Fc γ RIIA 的野生型小鼠的影响时发现,小鼠未发生败血症休克或过敏性休克反应,表明血小板在循环 IC 诱发的休克过程中起关键作用^[21]。

唾液酸是一种广泛存在于生物体内的天然糖酸化合物。血小板膜上糖蛋白链的末端被唾液酸覆盖,以保护血小板不被破坏。唾液酸酶,也称为神经氨酸酶,是唾液酸释放的糖苷外切酶,其在自然界中可催化唾液酸和唾液酸共结合物末端唾液酸^[22]。唾液酸酶广泛存在于病毒、细菌和哺乳动物细胞中。此外,静息血小板也含有唾液酸酶的内池^[22]。无论是内源性还是外源性唾液酸酶都可以水解血小板糖蛋白末端的唾液酸部分。多项鼠模型研究^[23]表明,在感染期间释放或上调唾液酸酶会加速水解血小板糖蛋白中的唾液酸,导致血小板被破坏。去唾液酸化会导致血小板上 β -半乳糖残基暴露,肝细胞上的微粒体可识别该残基,并最终导致血小板被肝吞,说明去唾液酸化是疾病导致血小板减少及输注血小板后血小板减少的部分原因^[22]。

1.6 血小板被激活 在脓毒症中,炎症和凝血级联反应的触发,以及内皮细胞的损伤,都会导致血小板激活,再通过与病原体的直接相互作用而得到进一步激活。在完整的循环系统中,血小板以高剪切速率循环,并通过内皮细胞分泌的前列环素和一氧化氮维持在非活性状态。在脓毒症期间,炎症诱导的凝血反应会生成大量凝血酶。凝血酶在血小板激活过程中起重要作用,可激活血小板膜上的蛋白酶激活受体(PAR)1、PAR3 和 PAR4,最终使血小板活化、聚集^[24]。脓毒症的发病机制还表现为内皮细胞损伤、凋亡,内皮下胶原暴露,同时大量的 vWF 从内皮细胞中释放,分别与血小板上的 GPVI 及 GPIb α -GPIX-GPV 结合,介导血小板活化、聚集^[25]。此外,内皮细胞也可表达组织因子(TF),分别与血小板上的 GPVI 和 GPIb α -GPIX-GPV 结合,介导血小板活化、聚集^[25]。TF 可通过启动外源性凝血途径,产生大量的凝血酶,从而启动大量的血小板活化以及血小板和免疫细胞的聚集。在细菌感染所致的脓毒症中补体系统也会被激活^[24]。血小板在先天性免疫反应过程中被激活可产生几种蛋白质,这些蛋白质有助于微生物的溶解和炎症反应的调节,并将先天免疫与适应性免疫反应联系起来。补体成分 C1q 还可以通过 C1q 受体(C1qR)激活血小板。Kerrigan 等^[24]通过加热血清或用酵母多糖去除补

体蛋白而使补体失活可抑制金黄色葡萄球菌 ClfA 或 ClfB(Q235A)引起的血小板活化和聚集,表明补体在诱导血小板活化和聚集中意义重大。

近年来,多种细菌均被证明可通过一种在血小板上表达,并结合 IgG 的 I 型跨膜受体 Fc γ RIIa (Mr35 - 40 kda)激活血小板^[24]。抑制 Fc γ RIIa 受体可防止多种细菌感染引起的血小板聚集^[24]。事实上,Fc γ RIIa 需要 GPIIb/IIIa 或 GPIba 受体的聚集才能触发血小板活化。Boylan 等^[26]也证明 Fc γ RIIa 在 GPIIb/IIIa 介导的外向内信号放大过程有重要作用。纤维蛋白原是连接血小板的桥梁,活化的 GPIIb/IIIa 可通过与其结合,从而介导血小板活化,活化的血小板通过促进凝血级联、TXA2 和 ADP 的释放,进一步促进血小板活化。血小板活化可导致形态改变、聚集形成、颗粒物释放和血小板微粒脱落。

此外,介导血小板 - 细菌相互作用的还有其他血小板受体 GPIb α 、PAR1、补体受体 C1QR 和 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLR)。脓毒症与细胞大量死亡有关,细胞死亡后会释放出组蛋白,组蛋白通过与血小板 TLR2 和 TLR4 结合,促进凝血酶生成。Blair 等^[27]研究发现,肺炎链球菌以依赖 TLR2 的方式诱导血小板聚集和致密颗粒的分泌,用抑制性 TLR2 抗体预孵育血小板可抑制肺炎链球菌诱导的血小板聚集和致密颗粒的分泌,此外还发现,牙龈卟啉单胞菌也以依赖 TLR2 的方式诱导血小板与中性粒细胞聚集,TLR2 缺陷小鼠这种反应显著降低,显著突出了 TLR2 受体在牙龈杆菌血小板识别中的重要性。注射 LPS 可导致野生型(WT)小鼠发生血小板大量减少,但 TLR4 缺陷小鼠不会发生血小板聚集^[28]。血小板 TLR4 活化还诱导血小板与中性粒细胞黏附结合,从而导致中性粒细胞的强烈活化和中性粒细胞细胞外陷阱(NETs)的形成^[29-30]。NETs 是一种复杂的 DNA 网状结构,具有中性粒细胞蛋白水解酶活性,在感染初期可以捕获、中和并杀死细菌、真菌、病毒和寄生虫,被认为可以防止病原体传播^[17]。然而,如果调节不当,NETs 也会损伤机体自身细胞和组织。

2 关于脓毒症相关性血小板减少症的治疗

2.1 输注血小板 增加血小板减少症患者血小板最常见的临床治疗方法是血小板输注。2016 年脓毒症生存指南^[31]中指出:对于严重脓毒症患者,建议在

无明显出血的情况下,当血小板计数 $\leq 10 \times 10^9/L$ 时,应预防性输注血小板;当血小板计数 $\leq 20 \times 10^9/L$ 时,但患者有显著的出血风险,也应预防性输注血小板。对于活动性出血、手术或侵入性手术,建议增加血小板计数($\geq 50 \times 10^9/L$)。理论上,一个标准单位剂量的血小板输注可使血小板计数增加 $20 \times 10^9/L$,但实际由于资源匮乏、输血相关免疫和感染并发症、输血无效和血小板抗体产生等原因,临床上输注血小板需严格掌握其输注指征,并结合患者病情进行合理、有效地输注。

2.2 白细胞介素(IL)11 IL-11 是一种血小板生长因子,重组人白介素-11(rhIL-11)可诱导巨核细胞成熟、脱落产生血小板。此外 rhIL-11 还参与调节其他非造血细胞的活性,包括调控肠上皮细胞生长、破骨细胞增殖、宿主反应和释放炎症因子^[32]。Schwertz 等^[33]报道 rhIL-11 可促进血小板数量增加,降低 TNF- α 和 IL-6 的表达,减轻机体炎症反应,最终降低血小板减少症患者病死率。然而, rhIL-11 不能增加巨核细胞数量,且其临床疗效相对较慢。此外, rhIL-11 本身是一种炎症因子,有许多不良反应(包括水钠潴留、组织水肿、胸腔积液、急性肺水肿、心律失常),限制了 rhIL-11 在脓毒症中的临床应用^[3]。

2.3 唾液酸酶抑制剂 奥司他韦(oseltamivir) 是一种临床上使用广泛且效果明显的抗流感药物。其是一种病毒唾液酸酶抑制剂,可通过阻止子代病毒粒子的释放,从而达到限制感染扩散的效果。多项研究^[34]表明,奥司他韦可用于治疗感染相关性血小板减少症,可提高血小板减少症患者和成人流感患者的血小板计数。Grewal 等^[35]研究发现,将血小板计数 $< 50 \times 10^9/L$ 的严重脓症患者随机分为单独使用抗菌药物或联合使用奥司他韦组,结果表明,在抗菌药物治疗中加用奥司他韦可显著提高血小板应答率,缩短血小板恢复时间,减少血小板输注。表明血小板去唾液酸化是败血症期间血小板减少症的一种新机制,为化脓性血小板减少症的临床治疗提供有价值的理论基础和治疗靶点。

2.4 促血小板生成素(TPO) TPO 可刺激巨核细胞形成的各个阶段,尤其增加血小板数量。此外, TPO 也可通过改善 T 淋巴细胞功能,调节炎症介质释放,减轻内皮细胞损伤,最终减少血小板聚集和消耗^[36]。Wu 等^[37]研究发现,与对照组相比,重组人血小板生成素(rhTPO)组血小板明显更快地恢复至正常水平,并在研究结束时显著升高。此外该研

究还发现,接受 rhTPO 治疗(ITPO)组接受血小板输注的可能性显著降低,显示 rhTPO 在减少血小板或输血方面的潜在作用。组间病死率比较,差异有统计学意义,显示 rhTPO 治疗的潜在作用^[37]。Kong 等^[38]也报道 rhTPO 能有效增加妊娠期免疫性血小板减少症患者的血小板数量,且无不良反应,说明 rhTPO 是一种安全的药物。

3 展望

血小板在机体止血过程中起至关重要的作用,可在内皮细胞水平上稳定血栓。在炎症状态下,血小板具有促进凝血因子激活和细胞聚集的作用,可导致机体反应失调。脓毒症时细菌与血小板的相互作用、内毒素介导的血小板活化及循环免疫复合物的影响等都会导致血小板减少。血小板减少是脓症患者最常见的并发症之一,与脓毒症的严重程度呈正相关,与病死率成正相关。因此,明确脓毒症相关性血小板减少症的发病机制,针对该机制进行合理、有效地治疗,对改善脓症患者预后至关重要。但目前国内外对脓毒症发生时血小板减少的动态变化研究较少,若能明确其变化规律,尽早采取相应措施,对改善患者的预后具有积极作用。此外,若能将血小板与其他实验室指标联合分析,尽早诊断脓毒症相关性血小板减少,从而采取有效地治疗,也是未来的一个研究方向。

[参考文献]

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.
- [2] Vardon-Boune F, Gratacap MP, Groyer S, et al. Kinetics of mean platelet volume predicts mortality in patients with septic shock[J]. PLoS One, 2019, 14(10): e0223553.
- [3] Zhou ZG, Feng TN, Xie Y, et al. The effect of recombinant human thrombopoietin (rhTPO) on sepsis patients with acute severe thrombocytopenia: a study protocol for a multicentre randomised controlled trial (RESCUE trial)[J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1): 780.
- [4] Cedervall J, Hamidi A, Olsson AK. Platelets, NETs and cancer[J]. Thromb Res, 2018, 164(Suppl 1): S148-S152.
- [5] Wang H, Huang M, Zhao Y, et al. Recombinant human thrombopoietin promotes platelet engraftment and improves prognosis of patients with myelodysplastic syndromes and aplastic

- anemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017, 23(10): 1678 – 1684.
- [6] Dewitte A, Lepreux S, Villeneuve J, et al. Correction to: blood platelets and sepsis pathophysiology: a new therapeutic prospect in critically ill patients? [J]. *Ann Intensive Care*, 2018, 8(1): 32.
- [7] Scully M, Levi M. How we manage haemostasis during sepsis [J]. *Br J Haematol*, 2019, 185(2): 209 – 218.
- [8] Larkin CM, Hante NK, Breen EP, et al. Role of matrix metalloproteinases 2 and 9, toll-like receptor 4 and platelet-leukocyte aggregate formation in sepsis-associated thrombocytopenia [J]. *PLoS One*, 2018, 13(5): e0196478.
- [9] Pieterse E, Rother N, Yanginlar C, et al. Neutrophils discriminate between lipopolysaccharides of different bacterial sources and selectively release neutrophil extracellular traps [J]. *Front Immunol*, 2016, 7: 484.
- [10] 江贵军, 吕菁君. 血小板活化及其相关免疫反应在脓毒症中的作用[J]. *中国感染控制杂志*, 2019, 18(3): 271 – 276.
- [11] 李婉丽, 李建国. 脓毒症相关性血小板减少症的研究及治疗进展[J]. *大连医科大学学报*, 2018, 40(6): 549 – 552.
- [12] Li Y, Ryan J, Xu F, et al. Macrophage depletion mitigates platelet aggregate formation in splenic marginal zone and alleviates LPS-associated thrombocytopenia in rats[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2019, 6: 300.
- [13] Perez OA, Yeung ST, Vera-Licona P, et al. CD169⁺ macrophages orchestrate innate immune responses by regulating bacterial localization in the spleen [J]. *Sci Immunol*, 2017, 2(16): eaah5520.
- [14] Oh DS, Oh JE, Jung HE, et al. Transient depletion of CD169⁺ cells contributes to impaired early protection and effector CD8⁺ T cell recruitment against mucosal respiratory syncytial virus infection [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 819.
- [15] Wong CH, Jenne CN, Petri B, et al. Nucleation of platelets with blood-borne pathogens on Kupffer cells precedes other innate immunity and contributes to bacterial clearance [J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(8): 785 – 792.
- [16] Deppermann C, Kubes P. Platelets and infection [J]. *Semin Immunol*, 2016, 28(6): 536 – 545.
- [17] Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(2): 134 – 147.
- [18] Bedet A, Razazi K, Boissier F, et al. Mechanisms of thrombocytopenia during septic shock: a multiplex cluster analysis of endogenous sepsis mediators [J]. *Shock*, 2018, 49(6): 641 – 648.
- [19] Cloutier N, Allaëys I, Marcoux G, et al. Platelets release pathogenic serotonin and return to circulation after immune complex-mediated sequestration [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(7): E1550 – E1559.
- [20] Bruhns P, Jönsson F. Mouse and human FcR effector functions [J]. *Immunol Rev*, 2015, 268(1): 25 – 51.
- [21] Hampton T. Platelets' role in adaptive immunity may contribute to sepsis and shock [J]. *JAMA*, 2018, 319(13): 1311 – 1312.
- [22] Li MF, Li XL, Fan KL, et al. Platelet desialylation is a novel mechanism and a therapeutic target in thrombocytopenia during sepsis: an open-label, multicenter, randomized controlled trial [J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1): 104.
- [23] King SJ, Hippe KR, Weiser JN. Deglycosylation of human glycoconjugates by the sequential activities of exoglycosidases expressed by *Streptococcus pneumoniae* [J]. *Mol Microbiol*, 2006, 59(3): 961 – 974.
- [24] Kerrigan SW. The expanding field of platelet-bacterial interconnections [J]. *Platelets*, 2015, 26(4): 293 – 301.
- [25] Trikha M, Timar J, Lundy SK, et al. Human prostate carcinoma cells express functional alphaIIb (beta)3 integrin [J]. *Cancer Res*, 1996, 56(21): 5071 – 5078.
- [26] Boylan B, Gao CJ, Rathore V, et al. Identification of Fc gamma RIIa as the ITAM-bearing receptor mediating alphaIIb beta3 outside-in integrin signaling in human platelets [J]. *Blood*, 2008, 112(7): 2780 – 2786.
- [27] Blair P, Rex S, Vitseva O, et al. Stimulation of toll-like receptor 2 in human platelets induces a thromboinflammatory response through activation of phosphoinositide 3-Kinase [J]. *Circ Res*, 2009, 104(3): 346 – 354.
- [28] Neeli I, Radic M. Opposition between PKC isoforms regulates histone deimination and neutrophil extracellular chromatin release [J]. *Front Immunol*, 2013, 4: 38.
- [29] Bawadekar M, Shim D, Johnson CJ, et al. Peptidylarginine deiminase 2 is required for tumor necrosis factor alpha-induced citrullination and arthritis, but not neutrophil extracellular trap formation [J]. *J Autoimmun*, 2017, 80: 39 – 47.
- [30] Lewis HD, Liddle J, Coote JE, et al. Inhibition of PAD4 activity is sufficient to disrupt mouse and human NET formation [J]. *Nat Chem Biol*, 2015, 11(3): 189 – 191.
- [31] Barrier KM. Summary of the 2016 international surviving sepsis campaign: a clinician's guide [J]. *Crit Care Nurs Clin North Am*, 2018, 30(3): 311 – 321.
- [32] Larkin CM, Santos-Martinez MJ, Ryan T, et al. Sepsis-associated thrombocytopenia [J]. *Thromb Res*, 2016, 141: 11 – 16.
- [33] Schwertz H, Köster S, Kahr WH, et al. Anucleate platelets generate progeny [J]. *Blood*, 2010, 115(18): 3801 – 3809.
- [34] Jansen AJ, Peng J, Zhao HG, et al. Sialidase inhibition to increase platelet counts: a new treatment option for thrombocytopenia [J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(5): E94 – E95.
- [35] Grewal PK, Aziz PV, Uchiyama S, et al. Inducing host pro-

tection in pneumococcal sepsis by preactivation of the ashwellmorell receptor[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(50): 20218 - 20223.

- [36] Bao WL, Bussel JB, Heck S, et al. Improved regulatory T-cell activity in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with thrombopoietic agents [J]. Blood, 2010, 116(22): 4639 - 4645.
- [37] Wu Q, Ren JA, Wu XW, et al. Recombinant human thrombopoietin improves platelet counts and reduces platelet transfusion possibility among patients with severe sepsis and thrombocytopenia; a prospective study[J]. J Crit Care, 2014, 29(3): 362 - 366.
- [38] Kong ZY, Qin P, Xiao S, et al. A novel recombinant human thrombopoietin therapy for the management of immune throm-

bocytopenia in pregnancy[J]. Blood, 2017, 130(9): 1097 - 1103.

(本文编辑:陈玉华)

本文引用格式:程莲,何鑫,刘志武,等. 脓毒症相关性血小板减少症的研究进展[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(10): 955 - 960. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20217925.

Cite this article as: CHENG Lian, HE Xin, LIU Zhi-wu, et al. Research progress of sepsis-related thrombocytopenia[J]. Chin J Infect Control, 2021, 20(10): 955 - 960. DOI: 10.12138/j.issn.1671 - 9638.20217925.