

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2307109

论著·临床研究

外周血 C3aR1 及 NETs 表达水平对 脓毒症性凝血病的预测价值

曹锐 刘开勋 胡丹 齐共健

(徐州医科大学附属徐州儿童医院重症医学科, 江苏徐州 221002)

[摘要] **目的** 研究补体 C3a 受体 1 (complement-3a receptor1, C3aR1) 及中性粒细胞胞外诱捕网 (neutrophil extracellular traps, NETs) 对脓毒症性凝血病 (sepsis-induced coagulopathy, SIC) 的临床预测价值。**方法** 前瞻性纳入 2022 年 6 月—2023 年 6 月于徐州医科大学附属徐州儿童医院就诊的脓毒症患儿 78 例为研究对象, 根据是否发生 SIC 分为 SIC 组 (36 例) 和非 SIC 组 (42 例)。比较两组临床资料、C3aR1 和 NETs 水平, 分析 SIC 发生的相关因素。应用受试者操作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC 曲线) 评估 C3aR1 及 NETs 对 SIC 的预测效能。**结果** SIC 组 C 反应蛋白、白细胞介素 (interleukin, IL) -6、IL-10、C3aR1 及 NETs 水平高于非 SIC 组 ($P<0.05$)。多因素 logistic 回归分析显示, C3aR1、NETs 及 IL-6 升高与 SIC 发生密切相关 ($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示, C3aR1 联合 NETs 预测 SIC 的曲线下面积为 0.913 ($P<0.05$), 高于 C3aR1、IL-6 的曲线下面积 ($P<0.05$), 与 NETs 的曲线下面积比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** SIC 患儿外周血中 C3aR1 及 NETs 表达水平显著升高, 二者表达水平对预测 SIC 发生具有较高的临床价值。 [中国当代儿科杂志, 2023, 25 (12): 1259-1264]

[关键词] 脓毒症; 脓毒症性凝血病; 补体 C3a 受体 1; 中性粒细胞胞外诱捕网; 儿童

Value of the expression levels of complement-3a receptor 1 and neutrophil extracellular traps in predicting sepsis-induced coagulopathy

CAO Rui, LIU Kai-Xun, HU Dan, QI Gong-Jian. Department of Critical Care Medicine, Xuzhou Children's Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221002, China (Qi G-J, Email: qw6312@163.com)

Abstract: Objective To investigate the clinical value of complement-3a receptor 1 (C3aR1) and neutrophil extracellular traps (NETs) in predicting sepsis-induced coagulopathy (SIC). **Methods** A prospective study was conducted among 78 children with sepsis who attended Xuzhou Children's Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University from June 2022 to June 2023. According to the presence or absence of SIC, they were divided into two groups: SIC ($n=36$) and non-SIC ($n=42$). The two groups were compared in terms of clinical data and the levels of C3aR1 and NETs. The factors associated with the occurrence of SIC were analyzed. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the performance of C3aR1 and NETs in predicting SIC. **Results** Compared with the non-SIC group, the SIC group had significantly higher levels of C-reactive protein, interleukin-6 (IL-6), interleukin-10, C3aR1, and NETs ($P<0.05$). The multivariate logistic regression analysis showed that the increases in C3aR1, NETs, and IL-6 were closely associated with the occurrence of SIC ($P<0.05$). The ROC curve analysis showed that C3aR1 combined with NETs had an area under the curve (AUC) of 0.913 in predicting SIC ($P<0.05$), which was significantly higher than the AUC of C3aR1 or IL-6 ($P<0.05$), while there was no significant difference in AUC between C3aR1 combined with NETs and NETs alone ($P>0.05$). **Conclusions** There are significant increases in the expression levels of C3aR1 and NETs in the peripheral blood of children with SIC, and the expression levels of C3aR1 and NETs have a high clinical value in predicting SIC. [Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(12): 1259-1264]

Key words: Sepsis; Sepsis-induced coagulopathy; Complement-3a receptor1; Neutrophil extracellular trap; Child

[收稿日期] 2023-07-31; [接受日期] 2023-11-06

[基金项目] 徐州市科技计划项目 (KC21180)。

[作者简介] 曹锐, 女, 硕士研究生。

[通信作者] 齐共健, 男, 副主任医师。Email: qw6312@163.com

脓毒症是宿主对感染的反应失调引起的危及生命的器官功能障碍，凝血功能障碍是其常见并发症，合并凝血功能障碍的脓毒症患儿病死率明显增高^[1-2]。国际血栓和止血学会（International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH）于2017年提出了脓毒症性凝血病（sepsis-induced coagulopathy, SIC）的定义及诊断标准，为临床医师及时识别SIC提供重要依据^[3]。SIC是一种复杂性疾病，已有的预测指标普遍存在相对滞后及缺乏特异性等不足，探索能够早期预测脓毒症患儿发生SIC的生物标志物，具有十分重要的临床价值。脓症患者中凝血功能紊乱与其过激的免疫反应密切相关。研究显示，脓毒症所致弥散性血管内凝血（disseminated intravascular coagulation, DIC）患者存在可溶性C5b-C9水平增高，且补体的激活程度与DIC的预后相关^[4]。补体C3a受体1（complement-3a receptor 1, C3aR1）为导致严重脓毒症的枢纽基因，参与内皮损伤和炎症风暴发生，目前C3aR1与凝血的相关研究主要集中于冠状动脉疾病及血栓性微血管病^[5-7]。中性粒细胞胞外诱捕网（neutrophil extracellular traps, NETs）作为先天免疫应答的一部分，过度堆积可导致组织损伤及炎性血栓形成，脓症患者NETs水平对预测DIC发生具有一定价值^[8]。然而，当脓毒症相关凝血功能障碍进展为DIC后，多处于不可逆阶段，错失治疗干预的最佳时机。因此，本研究以免疫血栓形成机制为切入点，探讨患儿外周血C3aR1和NETs水平对SIC的预测价值，以便早期识别高风险患儿，采取相应的干预措施，进而改善疾病预后。

1 资料与方法

1.1 研究对象

前瞻性选取徐州医科大学附属徐州儿童医院2022年6月—2023年6月收治的78例脓毒症患儿为研究对象。纳入标准：（1）年龄6个月至14岁；（2）符合2015年中华医学会发布的《儿童脓毒性休克（感染性休克）诊治专家共识（2015版）》中儿童脓毒症的诊断标准^[9]。排除标准：（1）既往存在血液系统疾病、免疫系统疾病或恶性肿瘤病史；（2）入院前6个月内应用糖皮质激素、免疫抑制剂等；（3）合并其他引起血小板（platelet, PLT）减少的疾病，或服用导致PLT减少的药物；（4）入院后24h内死亡或住院期间放弃治疗；

（5）患儿监护人要求退出。本研究经徐州医科大学附属徐州儿童医院伦理委员会评审通过（2023-05-73-H73），经患儿监护人书面知情同意。

1.2 分组

依照2017年ISTH发布的SIC诊断标准^[3]，即（1）PLT计数为 $(100\sim 150) \times 10^9/L$ 记1分， $<100 \times 10^9/L$ 记2分；（2） $1.2 <$ 国际标准化比值（international normalized ratio, INR） ≤ 1.4 记1分， $INR > 1.4$ 记2分；（3）儿童序贯器官衰竭评分（pediatric Sequential Organ Failure Assessment, pSOFA） ≥ 2 记2分， $pSOFA = 1$ 记1分。以上3项评分累计 ≥ 4 分诊断为SIC。将78例脓毒症患儿分为SIC组（36例）与非SIC组（42例）。

1.3 资料收集

收集入组患儿年龄、性别、原发感染部位、入院时体温、入院时心率、pSOFA、PLT计数、INR、纤维蛋白原（fibrinogen, FIB）、白细胞介素（interleukin, IL）水平、C反应蛋白（C-reactive protein, CRP）等数据。

1.4 C3aR1及NETs表达水平检测

入院2h内采集外周静脉血2mL于EDTA抗凝管中，离心10min（3500r/min），提取上清液，以 $-80^\circ C$ 低温冻存。采用酶联免疫吸附法检测血浆标本中C3aR1及NETs表达水平，室温平衡20min后，向酶标板条内依次加入样本、标准品、生物素化抗体，覆膜以 $37^\circ C$ 孵育1h，移去覆膜洗板3次，加酶结合物工作液，以 $37^\circ C$ 孵育30min，洗板5次，加底物，以 $37^\circ C$ 孵育15min，取出酶标板加终止液，以酶标仪在450nm波长下测定吸光度，计算样本浓度。试剂盒由上海江莱生物科技有限公司提供，该试剂盒C3aR1测定范围为0.15~10ng/mL，NETs测定范围为0.625~40ng/mL。

1.5 统计学分析

采用SPSS 25.0统计学软件进行数据分析。计量资料以中位数（四分位数间距） $[M(Q_1, Q_3)]$ 表示，组间比较采用Mann-Whitney U检验。计数资料采用例数和百分率（%）描述，组间比较采用卡方检验。采用多因素logistic回归分析筛选与SIC发生相关的危险因素。绘制受试者操作特征曲线（receiver operating characteristic curve, ROC曲线）分析C3aR1、NETs对SIC的预测价值，采用MedCalc 20.1.0软件对各指标曲线下面积（area under the curve, AUC）进行Z检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

时体温、入院时心率、pSOFA 评分比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 1。

2.1 两组基线资料比较

两组患儿年龄、性别、原发感染部位、入院

表 1 两组基线资料比较

项目	非 SIC 组 (n=42)	SIC 组 (n=36)	Z/ χ^2 值	P 值
年龄 [M(Q ₁ , Q ₃), 岁]	4.42(2.98, 6.92)	5.63(3.08, 10.09)	-1.088	0.277
性别 (男/女, 例)	24/18	17/19	0.765	0.382
原发感染部位 [例(%)]				
呼吸道感染	24(57)	18(50)	0.398	0.528
中枢神经系统感染	5(12)	7(19)	0.847	0.358
腹部感染	2(5)	5(14)	1.977	0.160
皮肤软组织感染	4(10)	1(3)	1.470	0.225
其他	7(17)	5(14)	0.115	0.735
入院时体温 [M(Q ₁ , Q ₃), °C]	39.5(39.0, 39.7)	39.3(38.8, 39.5)	-1.759	0.079
入院时心率 [M(Q ₁ , Q ₃), 次/min]	160.5(150.0, 181.0)	161.5(153.5, 171.0)	-0.060	0.925
pSOFA [M(Q ₁ , Q ₃), 分]	6(3, 8)	6(4, 9)	-0.636	0.525

注: [SIC] 脓毒症性凝血病; [pSOFA] 儿童序贯器官衰竭评估。

2.2 两组实验室数据比较

SIC 组患儿 INR、CRP、IL-6、IL-10、C3aR1 及 NETs 水平高于非 SIC 组, PLT 计数低于非 SIC 组

($P<0.05$)。两组患儿 FIB、IL-2 及 IL-4 水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 2。

表 2 两组实验室数据比较 [M(Q₁, Q₃)]

项目	非 SIC 组 (n=42)	SIC 组 (n=36)	Z 值	P 值
INR	1.08(1.01, 1.16)	1.45(1.26, 1.73)	-5.900	<0.001
PLT 计数 ($\times 10^9/L$)	246.50(189.50, 337.25)	96.00(63.13, 174.00)	-5.057	<0.001
FIB (g/L)	3.34(2.51, 4.53)	2.64(1.69, 3.54)	-1.869	0.062
CRP (mg/L)	20.86(8.69, 44.43)	60.15(20.72, 145.89)	-2.897	0.004
IL-2 (pg/mL)	2.60(1.68, 4.68)	3.75(2.33, 6.15)	-1.599	0.110
IL-4 (pg/mL)	3.90(2.23, 5.73)	4.8(3.25, 6.93)	-1.895	0.058
IL-6 (pg/mL)	21.00(9.58, 58.80)	315.90(21.78, 2 847.35)	-3.939	<0.001
IL-10 (pg/mL)	10.90(6.15, 24.03)	28.10(9.73, 133.15)	-2.922	0.003
C3aR1 (ng/mL)	2.67(1.44, 3.99)	6.99(3.97, 8.11)	-4.235	<0.001
NETs (ng/mL)	5.73(4.15, 7.96)	18.03(10.11, 31.13)	-5.603	<0.001

注: [SIC] 脓毒症性凝血病; [INR] 国际标准化比值; [PLT] 血小板; [FIB] 纤维蛋白原; [CRP] C 反应蛋白; [IL] 白细胞介素; [C3aR1] 补体 C3a 受体 1; [NETs] 中性粒细胞胞外诱捕网。

2.3 影响 SIC 发生的多因素 logistic 回归分析

纳入 CRP、IL-6、IL-10、C3aR1 及 NETs 进行多因素 logistic 回归分析, 结果显示 C3aR1、NETs

及 IL-6 升高与 SIC 发生密切相关 ($P<0.05$), 见表 3。

表 3 影响 SIC 发生的多因素 logistic 分析

变量	赋值	B	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
CRP	连续型变量	0.012	0.007	3.325	0.068	1.012	0.999~1.025
IL-6	连续型变量	0.001	0.001	4.204	0.040	1.001	1.000~1.002
IL-10	连续型变量	0.008	0.010	0.658	0.417	1.008	0.988~1.029
C3aR1	连续型变量	0.554	0.181	9.429	0.002	1.741	1.222~2.480
NETs	连续型变量	0.201	0.054	13.626	<0.001	1.222	1.099~1.360

注：[SIC] 脓毒症性凝血病；[CRP] C反应蛋白；[IL] 白细胞介素；[C3aR1] 补体 C3a 受体 1；[NETs] 中性粒细胞胞外诱捕网。

2.4 ROC 曲线分析

C3aR1、NETs 及 IL-6 预测 SIC 发生的 AUC 值分别为 0.779、0.870 和 0.760 ($P<0.05$)。当 C3aR1 取最佳截断值 4.866 ng/mL 时，灵敏度和特异度分别为 72.2% 和 81.0%；当 NETs 取最佳截断值 8.650 ng/mL 时，灵敏度和特异度均为 83.3%；当 IL-6 取最佳截断值 57.800 pg/mL 时，灵敏度和特异度分别为

72.2% 和 76.2%。C3aR1 联合 NETs 预测 SIC 的 AUC 为 0.913，灵敏度为 83.3%，特异度为 95.2%。C3aR1 联合 NETs 预测 SIC 的 AUC 高于 C3aR1、IL-6 的 AUC (分别 $Z=2.039$, $P=0.041$; $Z=2.791$, $P=0.006$)，与 NETs AUC 比较差异无统计学意义 ($Z=1.733$, $P=0.083$)。见表 4。

表 4 C3aR1、NETs 及 IL-6 预测 SIC 的 ROC 曲线分析

变量	AUC	约登指数	最佳截断值	灵敏度	特异度	P 值
C3aR1	0.779 ^a	0.532	4.866	0.722	0.810	<0.001
NETs	0.870	0.666	8.650	0.833	0.833	<0.001
IL-6	0.760 ^a	0.484	57.800	0.722	0.762	<0.001
C3aR1 联合 NETs	0.913	0.785	-	0.833	0.952	<0.001

注：[SIC] 脓毒症性凝血病；[C3aR1] 补体 C3a 受体 1；[NETs] 中性粒细胞胞外诱捕网；[IL-6] 白细胞介素-6。a 示与 C3aR1 联合 NETs 比较， $P<0.05$ 。

3 讨论

SIC 是脓毒症患者的常见并发症，部分患儿可迅速进展为 DIC，最终导致多脏器衰竭甚至死亡^[10]。SIC 的发病机制复杂，凝血系统的紊乱与炎症反应、补体系统的异常激活密切相关^[11]。早期凝血紊乱具有隐匿性，目前缺乏早期预测凝血障碍发生的生物学指标^[12]。因此，寻找早期预测 SIC 发生的生物学指标具有重要临床价值。

发生脓毒症时，过敏毒素 (C3a 和 C5a) 大量释放会导致炎症风暴及内皮损伤，与凝血功能障碍密切相关^[13-14]。在炎症反应过程中，C3aR1 与补体 C3a 特异性结合，通过 PLC-PKC 信号通路引起细胞内钙流的改变，发挥趋化效应，诱导端粒酶释放及氧自由基的产生，介导血管内皮细胞损伤，促进血栓形成^[15-16]，推测 C3aR1 的高表达与 SIC 的发生具有一定关系。NETs 是中性粒细胞接受刺激后形成释放的胞外结构^[17]，Varjú 等^[18]证实，NETs 及其组分可直接参与血凝块的形成并改变血

凝块中纤维蛋白的结构，降低血凝块对组织型纤溶酶原激活物的敏感性，发挥抑制纤溶作用。Pieterse 等^[19]发现，脓毒症中 NETs 过度产生可能导致细胞毒性而损伤内皮细胞。由此推测 NETs 在 SIC 的发生发展中起重要作用。本研究受试者为儿童，故采用 pSOFA 量表，评价脓毒症患儿的疾病严重程度和器官损伤情况^[20]。

本研究中，SIC 组 C3aR1 和 NETs 水平高于非 SIC 组，多因素 logistic 回归分析显示 C3aR1、NETs 与 SIC 的发生密切相关。Propson 等^[21]研究证实，内皮细胞中激活的 C3a-C3aR1 信号转导可以引起淋巴细胞浸润，触发血管细胞黏附分子 1 的分泌增加，由此分析 C3aR1 的高表达可能通过促进血管功能的炎症转变，导致 SIC 的发生。Sauter 等^[6]研究表明在冠状动脉疾病中，C3aR1 表达与血栓中活化 PLT 表面糖蛋白 IIb/IIIa 受体的共表达呈强正相关，C3aR1 通过调节 Ras 相关蛋白 1b 的激活促进血栓形成，脓毒症过程中同样存在过激的炎症反应与内皮损伤，提示 C3aR1 可能通过诱导 PLT 过度活

化、激活与血栓形成相关的细胞信号通路，增加 SIC 发生的风险。Abrams 等^[8]研究发现，DIC 患者血浆诱导的 NETs 形成显著高于非 DIC 患者，本研究结果与之相符。Alsabani 等^[22]通过动物实验显示抑制 CXC 趋化因子受体 1/2 减少 NETs 的生成可以降低脓毒症小鼠血管功能障碍的发生。由此可见 NETs 过度释放可导致血管内皮损伤，促进 PLT 聚集和免疫血栓形成，增加 SIC 发生的风险。

进一步绘制 ROC 曲线评估 C3aR1、NETs 及 IL-6 对 SIC 的预测价值，结果显示 C3aR1 联合 NETs 预测 SIC 的价值高于 C3aR1 与 IL-6 单独检测，与 NETs 单独预测价值相当。鲁海艳等^[23]发现 IL-6 在预测脓毒症并发凝血功能障碍中的 AUC 为 0.716，其特异度为 87.5%，本研究结果与之相似。俞秋兴等^[24]研究显示，NETs 相关标志物预测脓毒症相关凝血功能障碍的 AUC 可达 0.97，本研究结果与之相符，均提示 NETs 在预测脓毒症并发的凝血性疾病中的重要价值。本研究采用的是 SIC 诊断标准，Yamakawa 等^[25]研究表明 SIC 相较脓毒症相关凝血功能障碍更有益于指导脓毒症早期抗凝治疗。

综上所述，SIC 中 C3aR1 及 NETs 表达水平显著增高，检测 C3aR1 及 NETs 水平对预测 SIC 发生具有重要临床价值。本研究作为一项单中心前瞻性研究，样本量数量偏少，有待进一步扩大样本量完善研究。

利益冲突声明：所有作者声明不存在利益冲突关系。

[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. PMID: 26903338. PMID: PMC4968574. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [2] Iba T, Levy JH. Sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation[J]. *Anesthesiology*, 2020, 132(5): 1238-1245. PMID: 32044801. DOI: 10.1097/ALN.0000000000003122.
- [3] Iba T, Nisio MD, Levy JH, et al. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey[J]. *BMJ Open*, 2017, 7(9): e017046. PMID: 28963294. PMID: PMC5623518. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-017046.
- [4] Abe T, Kubo K, Izumoto S, et al. Complement activation in human sepsis is related to sepsis-induced disseminated intravascular coagulation[J]. *Shock*, 2020, 54(2): 198-204. PMID: 31917735. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001504.
- [5] Xie K, Kong S, Li F, et al. Bioinformatics-based study to investigate potential differentially expressed genes and miRNAs in pediatric sepsis[J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e923881. PMID: 32575108. PMID: PMC7331480. DOI: 10.12659/MSM.923881.
- [6] Sauter RJ, Sauter M, Reis ES, et al. Functional relevance of the anaphylatoxin receptor C3aR for platelet function and arterial thrombus formation marks an intersection point between innate immunity and thrombosis[J]. *Circulation*, 2018, 138(16): 1720-1735. PMID: 29802205. PMID: PMC6202244. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034600.
- [7] Schmidt CQ, Schrezenmeier H, Kavanagh D. Complement and the prothrombotic state[J]. *Blood*, 2022, 139(13): 1954-1972. PMID: 34415298. DOI: 10.1182/blood.2020007206.
- [8] Abrams ST, Morton B, Alhamdi Y, et al. A novel assay for neutrophil extracellular trap formation independently predicts disseminated intravascular coagulation and mortality in critically ill patients[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 200(7): 869-880. PMID: 31162936. PMID: PMC6812439. DOI: 10.1164/rccm.201811-2111OC.
- [9] 中华医学会儿科学分会急救学组, 中华医学会急诊医学分会儿科学组, 中国医师协会儿童重症医师分会. 儿童脓毒性休克(感染性休克)诊治专家共识(2015版)[J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53(8): 576-580. PMID: 26717653. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2015.08.007.
- [10] Schmoch T, Möhnlé P, Weigand MA, et al. The prevalence of sepsis-induced coagulopathy in patients with sepsis: a secondary analysis of two German multicenter randomized controlled trials[J]. *Ann Intensive Care*, 2023, 13(1): 3. PMID: 36635426. PMID: PMC9837358. DOI: 10.1186/s13613-022-01093-7.
- [11] de Bont CM, Boelens WC, Pruijn GJM. NETosis, complement, and coagulation: a triangular relationship[J]. *Cell Mol Immunol*, 2019, 16(1): 19-27. PMID: 29572545. PMID: PMC6318284. DOI: 10.1038/s41423-018-0024-0.
- [12] Hayakawa M, Yamakawa K, Saito S, et al. Nationwide registry of sepsis patients in Japan focused on disseminated intravascular coagulation 2011-2013[J]. *Sci Data*, 2018, 5: 180243. PMID: 30531950. PMID: PMC6289115. DOI: 10.1038/sdata.2018.243.
- [13] van der Poll T, Shankar-Hari M, Wiersinga WJ. The immunology of sepsis[J]. *Immunity*, 2021, 54(11): 2450-2464. PMID: 34758337. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.10.012.
- [14] 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. PMID: 28436424. DOI: 10.1038/nri.2017.36.
- [15] Mollnes TE, Huber-Lang M. Complement in sepsis-when science meets clinics[J]. *FEBS Lett*, 2020, 594(16): 2621-2632. PMID: 32621378. DOI: 10.1002/1873-3468.13881.
- [16] Wang Y, Liu W, Xu Y, et al. Revealing the signaling of complement receptors C3aR and C5aR1 by anaphylatoxins[J]. *Nat Chem Biol*, 2023, 19(11): 1351-1360. PMID: 37169960.

- DOI: 10.1038/s41589-023-01339-w.
- [17] Thiam HR, Wong SL, Wagner DD, et al. Cellular mechanisms of NETosis[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2020, 36: 191-218. PMID: 32663035. PMCID: PMC8499668.
DOI: 10.1146/annurev-cellbio-020520-111016.
- [18] Varjú I, Longstaff C, Szabó L, et al. DNA, histones and neutrophil extracellular traps exert anti-fibrinolytic effects in a plasma environment[J]. *Thromb Haemost*, 2015, 113(6): 1289-1298. PMID: 25789443. DOI: 10.1160/TH14-08-0669.
- [19] Pieterse E, Rother N, Garsen M, et al. Neutrophil extracellular traps drive endothelial-to-mesenchymal transition[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(7): 1371-1379. PMID: 28495931. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.309002.
- [20] 周利兵, 陈娇, 杜晓晨, 等. 探讨 3 种评分系统对儿童严重脓毒症预后的评估价值[J]. *中国当代儿科杂志*, 2019, 21(9): 898-903. PMID: 31506150. PMCID: PMC7390254.
DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.09.011.
- [21] Propson NE, Roy ER, Litvinchuk A, et al. Endothelial C3a receptor mediates vascular inflammation and blood-brain barrier permeability during aging[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(1): 140966. PMID: 32990682. PMCID: PMC7773352.
- DOI: 10.1172/JCI140966.
- [22] Alsabani M, Abrams ST, Cheng Z, et al. Reduction of NETosis by targeting CXCR1/2 reduces thrombosis, lung injury, and mortality in experimental human and murine sepsis[J]. *Br J Anaesth*, 2022, 128(2): 283-293. PMID: 34893315. PMCID: PMC8792833. DOI: 10.1016/j.bja.2021.10.039.
- [23] 鲁海艳, 张高峰, 方长大, 等. 血清 sTM、IL-6、PCT、E-选择素对脓毒症患者并发凝血功能异常的预测价值[J]. *山东医药*, 2020, 60(17): 64-66.
DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2020.17.018.
- [24] 俞秋兴, 张勇, 杜鸿, 等. 脓毒症患者中性粒细胞胞外诱捕网的定量研究[J]. *中华实验外科杂志*, 2021, 38(11): 2216-2218. DOI: 10.3760/cma.j.cn421213-20210331-00273.
- [25] 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. PMID: 30593085. DOI: 10.1055/s-0038-1676610.

(本文编辑: 王颖)

(版权所有©2023 中国当代儿科杂志)