

· 临床研究 ·

抗炎因子及全身炎症反应评分 在心脏手术围术期变化规律及蛋白酶抑制剂的影响

石 佳,肖文静,王古岩,薛庆华,吕 红,何爱霞,袁 素,李 军,张 喆,李立环

[摘要]:目的 探讨白细胞介素-10(IL-10)、外周血单核细胞及全身炎症反应综合征(SIRS)评分在体外循环心脏手术围术期的变化规律以及蛋白酶抑制剂的影响。方法 300例择期体外循环冠脉旁路移植术或瓣膜置换术患者,随机分为试验组与对照组各150例。试验组于麻醉诱导后、肝素化后以及鱼精蛋白中和后,分别给予乌司他丁各100万单位,对照组则给予等量生理盐水。两组分别于手术开始前(T1)、手术结束即刻(T2)、术后8h(T3)、术后16h(T4)、术后24h(T5)、术后48h(T6)和术后72h(T7)使用ELISA方法检验血浆IL-10浓度、白细胞计数和单核细胞百分比并评估患者SIRS评分。结果 IL-10浓度T2时开始显著降低。试验组最低值出现在T2,在T6恢复术前值;对照组最低值出现在T5,至T7时仍未恢复。T3~T7时试验组IL-10浓度均显著高于对照组($P < 0.01$)。SIRS评分T2时开始升高,T3时达到峰值后逐渐下降。T7时SIRS评分仍显著高于术前水平($P < 0.01$)。T3~T6时试验组SIRS评分始终显著低于对照组($P < 0.01$)。白细胞计数T2时即显著升高,T3时达到峰值,随后逐渐下降。T3~T6试验组白细胞计数显著低于对照组($P < 0.01$)。单核细胞比例T2时即显著降低,T7时恢复术前水平。T3时试验组单核细胞百分比显著高于对照组($P < 0.01$)。结论 乌司他丁可保护体外循环心脏手术围术期IL-10的浓度、增加单核细胞百分比、降低SIRS评分和白细胞计数。

[关键词]: 体外循环,白细胞介素-10,全身炎症反应综合征,蛋白酶抑制剂

[中图分类号]:R654.1 **[文献标识码]:**A **[文章编号]:**1672-1403(2012)02-0087-05

Interleukin - 10, monocyte and SIRS score in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass and the impact of protease inhibitor

Shi Jia, Xiao Wen-jing, Wang Gu-yan, Xue Qing-hua, Lv Hong, He Ai-xia, Yuan Su, Li Jun, Zhang Zhe, Li Li-huan

Department of Anesthesiology, Fuwai Hospital, Beijing 100037, China

Corresponding author: Li Li-huan, Email: llhfw@sina.com

[Abstract]: Objective To evaluate interleukin-10, monocyte and systemic inflammatory response syndrome (SIRS) score in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB) and the impact of protease inhibitor. **Methods** A total of 300 consecutive patients receiving cardiac surgery with CPB were randomly assigned to two groups; ulinastatin group ($n = 150$) and control group ($n = 150$). The patient in trial group was administered ulinastatin 1,000,000 units after induction, after heparinization and after neutralization. At the time point of before incision (T1), at the end of the operation (T2), 8 hours (T3), 16 hours (T4), 24 hours (T5), 48 hours (T6) and 72 hours (T7) postoperatively, plasma IL-10 concentration, SIRS score, the count of leucocyte and the percentage of monocyte was evaluated. **Results** The IL-10 concentration decreased significantly at T2 ($P < 0.01$) and reached the bottom at T2 and T5 in the ulinastatin group and the control group respectively. The concentration was significantly lower in the control group than the ulinastatin group ($P < 0.01$) at T3-T7. The average SIRS score increased at T2 and reached its peak at T3. The average SIRS score was significantly higher in the control group than the ulinastatin group ($P < 0.01$) at T3-T6. Leucocyte increased significantly at T2 ($P < 0.01$) and reached the peak at T3. The count of leucocyte was significantly lower in the ulinastatin group than the control group at T3-T6 ($P < 0.01$). The percentage of monocyte decreased significantly at T2 ($P < 0.01$). The percentage was significantly higher in the ulinastatin group than the control group at T3 ($P < 0.01$). **Conclusion** Protease inhibitor can significantly protect interleukin-10 and monocyte, reduce SIRS score and the count of leucocyte in patients receiving cardiac surgery with cardiopulmonary bypass.

[Key words]: Cardiopulmonary Bypass; Interleukin-10; Systemic Inflammatory Response Syndrome; Protease Inhibitor

作者单位: 100037 北京,中国医学科学院,北京协和医学院,
国家心血管病中心,阜外心血管病医院

通讯作者: 李立环, E-mail: llhfw@sina.com

体外循环(extracorporeal circulation, ECC)是一个复杂的刺激过程,既有物理刺激,如手术机械刺激,又有化学刺激,如血液和异物物质的接触和药物,加

上机体反应的不同,使体外循环后炎症反应表现出复杂的形式。ECC 可激活体内中性粒细胞、单核细胞、内皮细胞、血小板,引起多种促炎介质的释放并形成逐级放大的瀑布样效应,导致机体炎症反应失控而形成全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)^[1]。SIRS 的本质是炎症因子失控性释放,而大多数炎症因子为单核巨噬细胞系所分泌^[2-3]。目前,蛋白酶抑制剂乌司他丁广泛应用于 ECC 中,具有一定的抗炎和脏器保护作用。多年来,各种促炎因子已经得到广泛深入的研究,而针对白细胞介素-10(IL-10)等抗炎因子的研究尚不充分。本研究即拟深入探讨 IL-10、外周血单核细胞和 SIRS 评分在 ECC 围术期的变化规律以及蛋白酶抑制剂的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究为前瞻性随机双盲临床试验。自 2008 年 1 月至 2011 年 12 月,入选 ECC 患者共 300 例。入选标准为 18~70 岁男性或女性,接受首次、择期体外循环冠脉旁路移植术(CABG)或瓣膜置换术。排除标准为既往有心脏手术史、肝肾功能严重受损、过敏体质、哺乳及妊娠妇女等。获得患者知情同意后,将入选病例随机分为试验组和对照组,每组各 150 例。记录患者性别、年龄、身高、体重、高血压、糖尿病和脑血管病等术前资料。计算患者体重指数,并根据纽约心脏病学会的标准对患者的心功能评级。

1.2 方法 患者术前常规肌注吗啡 10 mg,必要时口服咪达唑仑 7.5 mg。入手术室后建立外周静脉通路,桡动脉穿刺行有创血压监测,颈内静脉穿刺监测中心静脉压。全部患者采用气管插管静吸复合麻醉。麻醉诱导采用依托咪酯 0.3~0.4 mg/kg、芬太尼 5~10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、维库溴铵 0.1~0.2 mg/kg 和咪达唑仑 0.02~0.05 mg/kg。麻醉维持采用 0.8~1.5 最低肺泡有效浓度(MAC)异氟烷吸入、微量泵静脉泵入丙泊酚和间断静脉注射芬太尼复合维库溴铵维持麻醉。由相对固定的数组外科大夫进行手术。体外循环常规预充乳酸林格氏液 1 000 ml,琥珀酰明胶 1 000 ml。Jostra 体外循环机,非搏动灌注,Medronic(Medronic Inc USA)成人膜式氧合器。体外循环期间最低鼻咽温 30~32 $^{\circ}\text{C}$,动脉灌注流量 2.2~2.4 L/($\text{m}^2 \cdot \text{min}$)。术中根据血流动力学和其他监测调整使用多巴胺、硝酸甘油等血管活性药物。术中常规监测心电图、脉搏血氧饱和度、呼气末 CO_2 、动脉压、中心静脉压、直肠温、鼻咽温、血气分析和尿

量等。手术结束后,患者进入重症监护病房,常规监测体温、心电图、脉搏氧饱和度、桡动脉压、中心静脉压,间断行血常规、肝功能和动脉血气分析。给予必要的镇静镇痛治疗,待血流动力学稳定、自主呼吸恢复后拔除气管插管。

试验组于麻醉诱导后、肝素化后以及鱼精蛋白中和后,分别给予乌司他丁各 100 万单位,总计乌司他丁 300 万单位。给药方法为乌司他丁 100 万单位溶于 50 ml 生理盐水中,20 min 内静脉滴注。对照组在相同时间点给予等量生理盐水。

1.3 指标监测 分别于手术开始前(T1)、手术结束即刻(T2)、术后 8 h(T3)、术后 16 h(T4)、术后 24 h(T5)、术后 48 h(T6)和术后 72 h(T7)共 7 个时间点评估患者 SIRS 评分,通过中心静脉导管采集静脉血,进行血常规检查并使用酶联免疫吸附法检验血浆 IL-10 浓度。记录手术时间、心脏复跳情况、术后机械通气时间、重症监护病房(ICU)停留时间、带引流管时间和术后住院时间。记录围术期心肌梗死、肾功能不全、脑卒中等并发症的发生率以及院内死亡率。

1.4 围术期 SIRS 评分 发热或低体温($>38^{\circ}\text{C}$ 或 $<36^{\circ}\text{C}$);心动过速(心率 >90 次/min);呼吸急促(呼吸频率 >20 次/min)或动脉血二氧化碳分压(PaCO_2) <32 mm Hg,以及外周血白细胞(WBC)计数增多或减少($>12 \times 10^9/\text{L}$ 或 $<4 \times 10^9/\text{L}$,或未成熟单核细胞 $>10\%$)。上述 4 项中每符合 1 项加 1 分,依次累加,当 SIRS 评分超过 1 分,即可诊断为 SIRS^[4-7]。

1.5 统计学方法 使用 SAS 9.0 统计分析软件进行统计图表分析,正态分布的连续型变量以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布的连续型变量以中位数和全距表示。计数资料以百分比表示。在组间比较中,正态分布的连续型变量使用参数检验(t 检验),非正态分布的连续型变量使用非参数检验(Wilcoxon 检验)。计量资料的组间检验使用 Pearson χ^2 检验。围术期炎症因子水平的统计分析,使用重复测量数据的资料分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般临床资料及围术期临床资料 两组一般资料与围术期资料均无统计学差异,且均未发生围术期心肌梗死、脑卒中或肾功能不全。无院内死亡病例。详见表 1。

2.2 围术期 IL-10 浓度 与 T1 相比,T2 时 IL-10

浓度在两组中均显著降低 ($P < 0.01$)。在试验组中, IL-10 浓度在 T2 时最低, 随后逐渐回升。在 T2、T3、T4 和 T5 均显著低于术前基础值 ($P < 0.01$)。试验组中 IL-10 浓度于 T6 即恢复术前水平。在对照组中, 术后 IL-10 浓度进行性降低, T5 时达到最低点, 随后逐渐回升, 但至 T7 时仍未恢复术前水平。对照组在所有术后时间点的 IL-10 浓度与术前均有极其显著的差异 ($P < 0.01$)。在 T1 和 T2 两个时间点, 试验组与对照组中 IL-10 的浓度相似。T3 ~ T7 时试验组 IL-10 浓度高于对照组, 且具有极其显著的差异 ($P < 0.01$), 见表 2。

2.4 围术期外周血白细胞计数和单核细胞百分比

与 T1 相比, T2 时白细胞计数在两组中即显著升高 ($P < 0.01$), T3 时达到峰值, 随后逐渐下降, T7 仍显著高于术前水平 ($P < 0.01$)。与 T1 相比, T2

时单核细胞比例显著降低 ($P < 0.01$), 随后逐渐回升, 至 T7 回升至术前水平。T1 和 T2 时两组患者的白细胞计数无差异。T3 ~ T6 时试验组白细胞计数均显著低于对照组 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。T7 两组白细胞计数无差异。T3 时试验组单核细胞百分比高于对照组, 且具有极其显著的差异 ($P < 0.01$)。余时间点两组单核细胞百分比无显著差异 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.5 围术期 SIRS 评分 与 T1 相比, T2 时 SIRS 评分即显著升高, 但未达到统计学差异。SIRS 评分至 T3 达到峰值后逐渐下降。自 T3 至 T7, 两组 SIRS 评分均显著高于术前基础值 ($P < 0.01$)。在手术开始前和手术结束即刻两个时间点, 试验组与对照组的 SIRS 评分相似。T3 ~ T6 试验组 SIRS 评分均显著低于对照组 ($P < 0.01$)。T7 时两组 SIRS 评分相似, 见表 3。

表 1 两组患者一般临床资料和围术期资料 ($\bar{x} \pm s$)

| 项目 | 名称 | 组试验组 (n = 150 例) | 对照组 (n = 150 例) |
|-------|---------------|------------------|-----------------|
| 一般资料 | | | |
| | 男性(n, %) | 75(50.0) | 69(46.0) |
| | 年龄(岁) | 51.4 ± 11.9 | 50.6 ± 12.5 |
| | 身高(cm) | 163.2 ± 8.15 | 163.4 ± 7.94 |
| | 体重(kg) | 62.1 ± 11.6 | 61.67 ± 13.0 |
| | 体重指数 | 23.2 ± 3.43 | 22.9 ± 3.8 |
| | 既往心脏手术(n, %) | 0(0) | 0(0) |
| | 高血压(n, %) | 61(40.6) | 60(40.0) |
| | 糖尿病(n, %) | 12(8.00) | 18(12.0) |
| | 脑血管病(n, %) | 3(2.00) | 5(3.33) |
| | 术前心功能(纽约分级) | | |
| | I级(n, %) | 34(22.6) | 29(19.3) |
| | II级(n, %) | 91(60.6) | 95(63.3) |
| | III级(n, %) | 21(14.0) | 22(14.6) |
| | IV级(n, %) | 4(2.67) | 4(2.67) |
| 围术期资料 | | | |
| | 手术方式 | | |
| | 冠脉旁路移植术(n, %) | 19(12.7) | 20(13.3) |
| | 瓣膜置换手术(n, %) | 121(80.7) | 119(79.3) |
| | 复合手术(n, %) | 10(6.67) | 11(7.33) |
| | 心脏自动复跳率(n, %) | 96(64.0) | 100(66.7) |
| | 手术时间(min) | 214.5 ± 58.9 | 225.4 ± 75.9 |
| | 机械通气时间(h) | 17.6 ± 21.3 | 16.45 ± 12.0 |
| | ICU 停留时间(h) | 43.6 ± 33.0 | 42.6 ± 32.1 |
| | 带引流管时间(h) | 56.5 ± 46.0 | 50.9 ± 21.8 |
| | 术后住院时间(d) | 8.65 ± 3.10 | 8.26 ± 2.93 |

表 2 围术期白介素-10、外周血白细胞计数和单核细胞比例($\bar{x} \pm s$)

| 项目 | 组别 | T1 | T2 | T3 | T4 | T5 | T6 | T7 |
|------------------------------|-----|-------------|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| IL-10 (ng/L) | 试验组 | 15.3 ± 5.36 | 14.5 ± 5.68 ^{##} | 14.6 ± 5.34 ^{***} | 14.4 ± 4.65 ^{***} | 14.6 ± 5.90 ^{***} | 15.0 ± 4.37 ^{**} | 15.4 ± 4.65 ^{**} |
| | 对照组 | 15.4 ± 4.41 | 14.5 ± 4.72 ^{##} | 13.5 ± 4.36 ^{##} | 12.8 ± 5.45 ^{##} | 11.0 ± 5.38 ^{##} | 11.5 ± 3.99 ^{##} | 13.0 ± 3.05 ^{##} |
| WBC (×10 ⁹ /L) | 试验组 | 6.92 ± 1.77 | 8.54 ± 1.98 ^{##} | 14.19 ± 3.56 ^{***} | 12.21 ± 3.09 ^{***} | 11.97 ± 3.35 ^{***} | 12.03 ± 3.17 ^{***} | 11.21 ± 2.80 ^{##} |
| | 对照组 | 6.85 ± 1.84 | 8.96 ± 2.09 ^{##} | 15.92 ± 3.43 ^{##} | 13.36 ± 3.10 ^{##} | 12.88 ± 3.60 ^{##} | 12.95 ± 3.44 ^{##} | 11.18 ± 2.83 ^{##} |
| 单核细胞 (%) | 试验组 | 6.81 ± 1.84 | 3.01 ± 0.83 ^{##} | 4.60 ± 1.37 ^{***} | 5.48 ± 1.45 ^{##} | 5.91 ± 1.65 ^{##} | 6.26 ± 1.49 [#] | 6.94 ± 1.83 |
| | 对照组 | 6.96 ± 1.81 | 2.85 ± 0.80 ^{##} | 4.22 ± 1.20 ^{##} | 5.30 ± 1.53 ^{##} | 5.92 ± 1.70 ^{##} | 6.12 ± 1.06 [#] | 6.88 ± 1.91 |

注:与对照组相比,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与手术开始前相比,[#] $P < 0.05$,^{##} $P < 0.01$ 。

表 3 围术期 SIRS 评分

| 组别 | SIRS 评分 | T1 | T2 | T3 | T4 | T5 | T6 | T7 |
|-----|-----------|-------------|-------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|
| 试验组 | 0 | 120 | 96 | 15 | 29 | 30 | 32 | 50 |
| | 1 | 30 | 45 | 56 | 69 | 73 | 61 | 72 |
| | 2 | 0 | 9 | 69 | 42 | 40 | 48 | 24 |
| | 3 | 0 | 0 | 10 | 9 | 7 | 9 | 5 |
| | 4 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 中位数(四分位数) | 0(0,0) | 0(0,1) | 2(1,2) | 1(1,2) | 1(1,2) | 1(1,2) | 1(0,1) |
| | 均数 ± 标准差 | 0.20 ± 0.40 | 0.42 ± 0.61 | 1.49 ± 0.77 ^{***} | 1.23 ± 0.85 ^{***} | 1.16 ± 0.79 ^{***} | 1.23 ± 0.85 ^{***} | 0.89 ± 0.79 ^{##} |
| 对照组 | 0 | 119 | 102 | 1 | 9 | 22 | 23 | 47 |
| | 1 | 30 | 39 | 30 | 42 | 56 | 50 | 60 |
| | 2 | 1 | 9 | 67 | 68 | 56 | 58 | 37 |
| | 3 | 0 | 0 | 51 | 24 | 15 | 19 | 5 |
| | 4 | 0 | 0 | 1 | 7 | 1 | 0 | 1 |
| | 中位数(四分位数) | 0(0,0) | 0(0,1) | 2(2,3) | 2(1,2) | 1(1,2) | 2(1,2) | 1(0,2) |
| | 均数 ± 标准差 | 0.21 ± 0.43 | 0.38 ± 0.60 | 2.14 ± 0.76 ^{##} | 1.85 ± 0.9 ^{##} | 1.45 ± 0.89 ^{##} | 1.49 ± 0.90 ^{##} | 1.02 ± 0.87 ^{##} |

注:与对照组相比,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与手术开始前相比,[#] $P < 0.05$,^{##} $P < 0.01$ 。

3 讨论

IL-10 由单核-巨噬细胞、B 细胞和 T 细胞产生,是机体重要的抗炎症反应细胞因子,又被称为“细胞因子合成抑制因子”,可抑制单核细胞和巨噬细胞合成和释放促炎因子、降低黏附分子的表达^[8]。内源性抗炎介质可对抗炎性介质的致炎作用,有助于防止炎症反应引起的自身组织细胞损伤,产生保护作用。ECC 后由于缺血-再灌注损伤、外科创伤、内毒素作用、血液与 ECC 装置的非生物表面接触等因素可激活体内单核细胞、内皮细胞、血小板,引起多种促炎介质的释放并形成逐级放大的瀑布样效应,导致机体炎症反应失控而形成 SIRS^[1]。SIRS 评分是简单、快速评价 SIRS 严重程度的方法,SIRS 评分与死亡率显著相关^[9-11]。SIRS 的产生和发展主要由下游促炎细胞因子和抗炎细胞因子的平衡状态所决定。过度的炎症反应可导致心脏手术后重要脏器、造血系统和免疫系统的功能不全,显著增加致死率和致残率。ECC 围术期细胞因子的变化与术后并

发症密切相关,直接影响体外循环后 SIRS 的严重程度^[12]。

单核细胞、T 细胞、B 细胞和淋巴母细胞均可产生 IL-10。IL-10 是细胞因子网络中一个重要的内源性抗炎因子。IL-10 可抑制自然杀伤细胞因子的产生,降低其抗原呈递作用;下调 T 淋巴细胞活性,抑制炎症细胞的激活、迁移和黏附。IL-10 可抑制炎症因子的合成与释放,可直接对抗肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-6、IL-8 等促炎细胞因子的作用,对组织器官的损伤起到一定的保护作用。目前已认为血浆 IL-10 浓度及单核细胞功能是评价机体免疫功能状态最有价值的指标,IL-10 水平越高,免疫抑制程度越严重,IL-10 持续过度产生是严重后果的预报因子^[13-14]。WAN 等^[15]发现主动脉开放后 IL-10 水平缺乏跨肺差异和跨心差异,而肝静脉血的水平则显著高于桡动脉血,说明肝脏可能是 IL-10 的主要来源。YANG 等^[16]发现在心脏缺血再灌注损伤模型中,外周血中 IL-10 明显升高,推测氧自由基激活核转录因子- κ B(NF- κ B)是 IL-10

升高的主要原因。

蛋白酶抑制剂是一种重要的围术期抗炎症和脏器保护药物,可通过减少促炎因子、增加抗炎因子的方式打破瀑布级联反应,减轻炎症反应和缺血再灌注损伤。乌司他丁对酶的抑制具有广谱性、同时性和放大性。其机理包括,两个活性功能区的抑酶谱广,且不完全重叠,能够同时抑制胰蛋白酶、磷脂酶 A、透明质酸酶等多种水解酶的活性;其代谢产物也具有很强的水解酶的抑制作用,可抑制 ECC 导致的炎性介质的释放和蛋白酶的活性。

本研究主要的临床终点为围术期血浆 IL-10 浓度、围术期 SIRS 评分、WBC 计数及其单核细胞百分比。与术前基础值相比,IL-10 浓度在试验组和对照组中均有下降。在试验组中下降的幅度小,在术后 48 h 即恢复到术前水平;在对照组中下降的幅度大,至术后 72 h 仍未恢复。显示了乌司他丁对抗炎因子的保护作用。与术前基础值相比,单核细胞百分比在试验组和对照组中均有下降,且各时间点相似,仅术后 8 小时单核细胞百分比试验组显著高于对照组。SIRS 评分和 WBC 计数在术后均显著升高,但在各时间点,试验组均小于对照组,显示出乌司他丁的保护作用。此外,本研究尚观察了术后并发症和死亡率,但未发现两组间存在差异。

本研究的局限性包括如下几个方面:第一,IL-10、外周血单核细胞及 SIRS 评分影响因素较少、易于评价,可以得到明确的结果,而并发症和死亡率等临床终点的决定因素复杂、易受干扰,本研究的样本量虽然大于既往文献报道,但是仍然不足以显示乌司他丁对并发症和死亡率等临床终点的显著改善;第二,使用围术期血浆 IL-10 浓度、围术期 SIRS 评分、WBC 计数及其单核细胞百分比评估围术期炎症反应,虽较既往文献新颖但对于机制的探讨尚不够深入;第三,限于临床条件,对研究终点的评估仅由术前而持续至术后 72 h,对并发症和死亡率的评估仅持续至患者出院,若能延长观察时间应可进一步评价乌司他丁在围术期的抗炎作用,尤其是对临床预后的影响。

总之,本研究数据显示,ECC 中使用大剂量乌司他丁可保护围术期抗炎因子 IL-10 的浓度、显著降低围术期 SIRS 评分和白细胞计数。未观察到不良反应。

参考文献:

[1] Hall RI, Smith MS, Rucker G. The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic,

and pharmacological considerations [J]. *Anesth Analg*, 1997, 85(4):766-782.

- [2] Bennett - Guerrero E, Panah MH, Bodian CA, *et al*. Automated detection of gastric luminal partial pressure of carbon dioxide during cardiovascular surgery using the Tonocap [J]. *Anesthesiology*, 2000, 92(1): 38-45.
- [3] Summer WR. Severe sepsis: new concepts in pathogenesis and management [J]. *Am J Med Sci*, 2004, 328(4): 193-195.
- [4] American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference; definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis [J]. *Crit Care Med*, 1992, 20(6):864-874.
- [5] Bone R C. Toward an epidemiology and natural history of SIRS (systemic inflammatory response syndrome) [J]. *JAMA*, 1992, 268(24):3452-3455.
- [6] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, *et al*. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference [J]. *Crit Care Med*, 2003, 31(4):1250-1256.
- [7] 姚咏明, 盛志勇, 林洪远, 等. 脓毒症定义及诊断的新认识 [J]. *中国危重病急救医学*, 2004, 16(6):321-324.
- [8] Torre D, Tambini R, Aristodemo S, *et al*. Anti-inflammatory response of IL-4, IL-10 and TGF-beta in patients with systemic inflammatory response syndrome [J]. *Mediators Inflamm*, 2000, 9(3-4): 193-195.
- [9] Hofmann JA, Kafatos FC, Janeway CA, *et al*. Phylogenetic perspectives in innate immunity [J]. *Science*, 1999, 284(5418): 1313-1318.
- [10] Napolitano LM, Ferrer T, McCarter RJ Jr, *et al*. Systemic inflammatory response syndrome score at admission independently predicts mortality and length of stay in trauma patients [J]. *J Trauma*, 2000, 49(4):647-652.
- [11] Talmor M, Hydo L, Barie P S. Relationship of systemic inflammatory response syndrome to organ dysfunction, length of stay, and mortality in critical surgical illness; effect of intensive care unit resuscitation [J]. *Arch Surg*, 1999, 134(1):81-87.
- [12] Hosenpud JD, Greenberg BH, editors. *Congestive Heart Failure* [M]. Second ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. 213-228.
- [13] 刘建东, 王刚, 陈婷婷, 等. 乌司他丁对心脏瓣膜置换术患者炎症因子的影响 [J]. *中国体外循环杂志*, 2009, 7(1): 12-15.
- [14] 李建立, 赵砚丽, 李喜龙, 等. 乌司他丁对中性粒细胞 NF- κ B 活性及血浆 TNF- α 和 IL-8 水平的影响 [J]. *中国体外循环杂志*, 2009, 7(1):8-11
- [15] Wan S, Leclerc JI, Schmartz D. *et al*. Hepatic release of interleukin-10 during cardiopulmonary bypass in steroid pretreated patients [J]. *Am Heart J*, 1997, 133(3): 335-339.
- [16] Yang Z, Zingarelli B, Szabo C, *et al*. Crucial role of endogenous interleukin-10 production in myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Circulation*, 2000, 101(9): 1019-1026.

(收稿日期:2012-02-24)

(修订日期:2012-03-24)