

体外循环心脏手术后血浆不同粒径循环微粒含量变化及其与正性肌力药物剂量的相关性

马建^{1,2}, 陈雅婷^{1,2}, 陈超^{1,2}, 李钰泉^{1,2}, 袁浩翔^{1,2}, 简宇鹏^{1,2}, 李艳^{1,2}, 欧志君^{2,3}, 区景松^{1,2}

(1. 中山大学附属第一医院心脏外科, 广东省广州市 510080; 2. 血管疾病诊治技术国家地方联合工程实验室(广东)

国家卫健委辅助循环重点实验室(中山大学) 广东省血管疾病诊治工程技术研究中心 广东省脑功能与脑疾病

重点实验室, 广东省广州市 510080; 3. 中山大学附属第一医院高血压血管病科, 广东省广州市 510080)

[关键词] 循环微粒; 体外循环; 心功能不全; 正性肌力药物

[摘要] **目的** 通过分析体外循环(CPB)心脏手术前、后不同粒径范围循环微粒(MPs)的含量变化, 及其与术后正性肌力药物剂量的相关性, 研究 MPs 与术后心功能的关系。**方法** 收集 103 例行体外循环下心内直视手术的患者为手术组, 分别采集术前、术后 12 h、术后 72 h 静脉血标本; 56 名同期经过年龄、性别匹配的健康志愿者为正常对照组。通过梯度离心分离 MPs, 用纳米颗粒跟踪分析法检测各组 MPs 含量。根据 MPs 粒径大小将 MPs 分成不同亚组, 比较各组间 MPs 的含量变化, 分析不同粒径范围 MPs 与术后正性肌力药物剂量的相关性。**结果** 手术组术前、术后血浆 MPs 含量均较正常对照组升高($P < 0.05$); 手术组不同时间点 MPs 总含量变化差异无统计学意义($P > 0.05$)。根据粒径大小将 MPs 分成 0~100、100~200、200~300、300~1 000 nm 共 4 个亚组, 术后 12 h 和术后 72 h 0~100 nm MPs 含量较术前减小($P < 0.05$), 200~300 nm MPs 含量较术前增加($P < 0.05$)。术后 12 h 0~100 nm MPs 含量与氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平、多巴胺、去甲肾上腺素、米力农剂量呈负相关($P < 0.05$), 200~300 nm MPs 含量与 NT-proBNP 呈正相关($P < 0.05$); 术后 72 h 0~100 nm MPs 含量与 NT-proBNP 呈负相关($P < 0.05$), 200~300 nm MPs 含量与多巴酚丁胺剂量呈负相关($P < 0.05$)。**结论** CPB 辅助心脏外科手术后, 不同粒径范围的 MPs 与术后正性肌力药物剂量有相关性, 提示其与术后心功能存在一定的关系。因此, 检测术后不同时间不同粒径范围的 MPs 对临床有指导意义。

[中图分类号] R604

[文献标识码] A

The correlation between concentrations of size-dependent circulating microparticles from patients and the dose of positive inotropic medicine undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass

MA Jian^{1,2}, CHEN Yating^{1,2}, CHEN Chao^{1,2}, LI Yuquan^{1,2}, YUAN Haoxiang^{1,2}, JIAN Yupeng^{1,2}, LI Yan^{1,2}, OU Zhi-jun^{2,3}, OU Jingsong^{1,2}

(1. Division of Cardiac Surgery, Heart Center, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong 510080, China; 2. National-Guangdong Joint Engineering Laboratory for Diagnosis and Treatment of Vascular Diseases & NHC key Laboratory of Assisted Circulation (Sun Yat-sen University) & Guangdong Provincial Engineering and Technology Center for Diagnosis and Treatment of Vascular Diseases & Guangdong Provincial Key Laboratory of Brain Function and Disease, Guangzhou, Guangdong 510080, China; 3. Division of Hypertension and Vascular Diseases, Heart Center, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong 510080, China)

[KEY WORDS] circulating microparticles; cardiopulmonary bypass; cardiac insufficiency; positive inotropic drugs

[ABSTRACT] **Aim** This study analyzed the relationship between the concentration of circulating microparticles (MPs) with different diameters and the application of positive inotropic drugs in the patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB). It aims to find out the effects of MPs on the postoperative cardiac function.

[收稿日期] 2020-05-28

[修回日期] 2020-08-20

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81770241, 81830013); 国家教育部长江学者资助计划(T2014181)

[作者简介] 马建, 博士, 主治医师, 研究方向为心脏外科学, E-mail 为 majianmed@hotmail.com。通信作者区景松, 博士, 教授, 长江学者, 研究方向为心脏外科学, E-mail 为 oujs@mail.sysu.edu.cn。

Methods 103 patients undergoing cardiac surgery with CPB were enrolled. Age and gender matched 56 healthy subjects were recruited as control group. The blood was collected from healthy subjects and patients before (pre-op) and after operation 12 h (post-op 12 h) and 72 h (post-op 72 h). The MPs were isolated by differential centrifugation. The concentration and size distribution of MPs were detected by nanoparticle tracking analysis system. MPs were divided into different subgroups according to the size of MPs. The clinical data were collected and the correlation analysis was performed between the MPs and the clinical data. **Results** The level of MPs was increased in patients before and after surgery compared with healthy subjects ($P<0.05$). There was no significant difference of the concentration of MPs in the surgery group among the different time points (pre-op, post-op 12 h and post-op 72 h). The MPs were divided into four groups according to the diameter (0 ~ 100 nm, 100 ~ 200 nm, 200 ~ 300 nm and 300 ~ 400 nm). The levels of "100 ~ 200 nm" MPs were decreased in post-op 12 h and post-op 72 h groups compared with pre-op group, but the levels of "200 ~ 300 nm" MPs were increased after operation ($P<0.05$). In post-op 12 h group, the concentration of "0 ~ 100 nm" MPs was negatively correlated with N terminal pro B type natriuretic peptide (NT-proBNP), dopamine, norepinephrine and milrinone and the level of "200 ~ 300 nm" MPs was positively correlated with NT-proBNP ($P<0.05$). In post-op 72 h group, the level of "0 ~ 100 nm" MPs was negatively correlated with NT-proBNP ($P<0.05$) and the concentration of "200 ~ 300 nm" MPs was negatively correlated with dobutamine ($P<0.05$). **Conclusions** After CPB assisted cardiac surgery, MPs with different particle size range was correlated with postoperative positive inotropic drug dosage, suggesting that there was a certain relationship between MPs and postoperative cardiac function. The concentration of MPs in different size may be used to reflect the cardiac function after CPB.

体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)是现代心脏外科开始的标志,现在已成为心内直视下手术重要的辅助手段。CPB过程中血液直接接触人工管道、器官缺血再灌注、内毒素释放等均可触发全身炎症反应综合征,从而引起肺损伤、心血管功能受损、肾损伤、凝血异常等多器官功能障碍^[1-5]。循环微粒(circulating microparticles, MPs)是细胞激活、损伤或凋亡后从细胞膜脱落的直径小于1 μm 的细胞外囊泡,其内含RNA、DNA、蛋白质等物质,参与多种疾病的发生发展^[6-11]。本科研团队前期研究发现内皮微粒和CPB后循环微粒与血管内皮功能障碍、血管生成、心功能、肾功能及肺损伤等有关^[9-10, 12-15]。目前已有较多研究根据MPs的来源分析MPs功能,但按照MPs粒径分层研究MPs功能的报道较少。本文通过分析CPB后不同粒径范围MPs含量的变化及其与术后正性肌力药物剂量的相关性,研究MPs对术后心功能的影响,希望能为临床工作提供指导。

1 资料和方法

1.1 一般资料

手术组为2017年8月—2018年8月中山大学附属第一医院收治的103例行体外循环下心内直视手术的患者,男58例,女45例,年龄28~76岁,平均(57 ± 14)岁。其中瓣膜病59例,冠心病17例,瓣膜病联合冠心病7例,胸主动脉夹层7例(均为

Stanford A型),左心房黏液瘤5例,其他8例。所有患者均进行了常规检查和心脏检查,诊断明确,具备手术适应证,无明显手术禁忌,均行体外循环辅助下心内直视手术。排除了所有患有传染病、感染性心内膜炎、自体免疫性疾病、恶性肿瘤和肾衰竭的疾病以及急性期风湿性疾病的患者。正常对照组为同期招募的56名经过年龄、性别匹配的健康志愿者。所有患者和健康志愿者均大于18岁。本研究得到中山大学附属第一医院伦理审查委员会的批准。参加本研究的所有患者和健康受试者均知情同意。

1.2 临床资料和实验室资料采集

术前资料包括性别、年龄、体质量指数(body mass index, BMI),心功能纽约心脏协会(New York Heart Association, NYHA)分级、美国麻醉师协会(American Anesthesiologists Association, ASA)分级;术中资料包括手术时间、主动脉阻断时间、辅助循环时间;术后资料包括术后血管活性药物使用情况、氨基末端脑钠肽前体(N terminal pro B type natriuretic peptide, NT-proBNP)等。

1.3 血液标本采集及MPs提取

所有患者于术前、术后12 h、术后72 h各抽取静脉血3 mL,志愿者清晨空腹抽取静脉血3 mL。所采血液均置入含柠檬酸钠的BD真空抗凝管中。将采集到的静脉血2 h内用低速离心机离心($4\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2 000 g, 20 min),取上清液至2 mL灭菌EP管中,放入高速离心机离心($4\text{ }^{\circ}\text{C}$, 11 000 g, 2 min),得到

上层乏血小板血浆,取上清液 400 μ L 高速离心机离心(4 $^{\circ}$ C, 13 000 g, 45 min),弃上清,加入无菌磷酸盐缓冲液重悬混匀至 1 mL,用于粒径检测。

1.4 循环微粒含量的检测

纳米颗粒跟踪分析(nanoparticle tracking analysis, NTA)技术可追踪每个颗粒的布朗运动轨迹来得到其平均速率和扩散率,最终计算出颗粒含量和粒径分布。采用 NTA 法分别测量正常对照组、手术组术前、术后 12 h、术后 72 h 血浆 MPs 总含量。设置测量窗为 0 ~ 1 000 nm,每个样本重复测量 5 次,每次 30 s。

根据 MPs 粒径大小将 MPs 分成 0 ~ 100、100 ~ 200、200 ~ 300、300 ~ 1000 nm 共 4 个亚组,分别比较手术前、后不同粒径范围 MPs 含量的变化。

1.5 统计学处理

所有研究数据均使用 SPSS18.0 统计学软件进行分析,正态分布计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料以频率表示,非正态分布计量资料以中值 \pm 四分位距(Median \pm IQR)表示。正态分布计量资料采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验;非正态分布计量资料组间比较采用两独立样本 Mann-Whitney U 检验,组内比较采用两相关样本 Wilcoxon 符号秩检验。非正态分布计量资料间采用 Spearman 相关分析。所有统计检验均为双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组一般资料的比较

纳入研究的手术组和正常对照组一般资料包括病种、手术时间等见表 1。两组之间年龄、性别、BMI 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 各组术前、术后 MPs 总含量的变化

手术组术前、术后血浆 MPs 含量均较正常对照组升高($P < 0.05$,表 2)。手术组各时间点 MPs 总含量变化差异无统计学意义($P > 0.05$),但是术后 12 h 和 72 h MPs 含量较术前有增高趋势($P > 0.05$)。

2.3 手术组粒径分层后 MPs 术前、术后含量的变化

从表 3 可见,术后 12 h 和术后 72 h 与术前比较,0 ~ 100 nm MPs 含量均减小($P < 0.05$),200 ~ 300 nm MPs 含量均增加($P < 0.05$),其他粒径范围 MPs 含量无明显变化($P > 0.05$)。术后 12 h 与术后 72 h 比较,各粒径范围 MPs 含量变化无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1. 两组一般资料的比较

Table 1. Comparison of clinical characteristics in two groups

指标	正常对照组 ($n = 56$)	手术组 ($n = 103$)
年龄/岁	55.8 \pm 13.2	57 \pm 14
男性/[例(%)]	32(57.14)	58(56.31)
IBM/(kg/m ²)	23.88 \pm 5.32	24.25 \pm 4.06
NYHN 分级(I/II/III/IV)/例	—	10/50/39/4
ASA 分级(I/II/III/IV/V)/例	—	1/4/85/12/1
疾病诊断[例(%)]		
风湿性瓣膜病	—	59(57.28)
冠心病	—	17(16.50)
瓣膜病联合冠心病	—	7(6.80)
主动脉夹层	—	7(6.80)
左心房黏液瘤	—	5(4.85)
其他	—	8(7.77)
手术时间/min	—	377.50 \pm 142.48
阻断时间/min	—	103.02 \pm 52.81
辅助循环时间/min	—	50.65 \pm 30.23

表 2. 两组循环微粒总含量的比较

Table 2. Comparison of total circulating particulate concentration between two groups

分组	时间点	MPs 含量 个/mL
正常对照组		4.65 $\times 10^8$ (3.49 $\times 10^8$, 7.85 $\times 10^8$)
手术组	术前	5.95 $\times 10^8$ (4.30 $\times 10^8$, 8.25 $\times 10^8$) ^a
	术后 12 h	6.0 $\times 10^8$ (4.19 $\times 10^8$, 8.05 $\times 10^8$) ^a
	术后 72 h	6.20 $\times 10^8$ (4.30 $\times 10^8$, 8.76 $\times 10^8$) ^a

a 为 $P < 0.05$,与正常对照组比较。

2.4 不同粒径 MPs 含量变化与术后正性肌力药物剂量的相关性

鉴于术后 0 ~ 100 nm 和 200 ~ 300 nm 与术前比较发生差异性变化,探索这两个粒径区间 MPs 含量与术后心血管功能指标间的相关性(表 4)。术后 12 h 0 ~ 100 nm 粒径范围 MPs 含量与 NT-proBNP、多巴胺剂量、去甲肾上腺素剂量、米力农剂量呈负相关($P < 0.05$),与多巴酚丁胺剂量无相关性($P > 0.05$);200 ~ 300 nm 粒径范围 MPs 含量与 NT-proBNP 呈正相关($P < 0.05$),与多巴胺、多巴酚丁胺、去甲肾上腺素、米力农剂量无相关性($P > 0.05$)。术后

72 h 0 ~ 100 nm 粒径范围 MPs 含量与 NT-proBNP 呈负相关($P<0.05$),与多巴胺、多巴酚丁胺、去甲肾上腺素、米力农剂量无相关性($P>0.05$);200 ~ 300 nm 粒径范围 MPs 含量与多巴酚丁胺呈负相关($P<0.05$),与 NT-proBNP、多巴胺、去甲肾上腺素、米力农剂量无相关性($P>0.05$)。

表 3. 手术组不同粒径范围 MPs 含量变化

Table 3. Variation of MPs concentration in different particle size ranges				个/mL
粒径 (nm)	术前	术后 12 h	术后 72 h	
0 ~ 100	$1.12\times10^8(0.44\times10^8, 2.69\times10^8)$	$0.91\times10^8(0.3\times10^8, 1.93\times10^8)^a$	$0.76\times10^8(0.3\times10^8, 1.91\times10^8)^a$	
100 ~ 200	$3.0\times10^8(2.21\times10^8, 4.44\times10^8)$	$3.07\times10^8(2.23\times10^8, 4.36\times10^8)$	$3.47\times10^8(2.42\times10^8, 4.89\times10^8)$	
200 ~ 300	$0.72\times10^8(0.52\times10^8, 1.16\times10^8)$	$0.96\times10^8(0.67\times10^8, 1.34\times10^8)^a$	$0.89\times10^8(0.64\times10^8, 1.35\times10^8)^a$	
300 ~ 1000	$0.35\times10^8(0.26\times10^8, 0.51\times10^8)$	$0.32\times10^8(0.25\times10^8, 0.49\times10^8)$	$0.35\times10^8(0.26\times10^8, 0.52\times10^8)$	

a 为 $P<0.05$,与术前比较。

表 4. 循环微粒含量变化与心血管功能的关系

Table 4. Relationship between cMP concentration and cardiovascular function								
指标	术后 12 h				术后 72 h			
	0 ~ 100 nm		200 ~ 300 nm		0 ~ 100 nm		200 ~ 300 nm	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
NT-proBNP	-0.20	0.04	0.23	0.02	-0.23	0.05	0.04	0.72
多巴胺	-0.22	0.02	0.05	0.60	-0.03	0.80	0.10	0.34
多巴酚丁胺	-0.15	0.13	-0.08	0.44	-0.09	0.38	-0.26	0.01
去甲肾上腺素	-0.20	0.04	0.08	0.45	0.03	0.77	0.08	0.45
米力农	-0.23	0.02	-0.07	0.49	-0.08	0.44	0.13	0.18

3 讨论

体外循环心脏外科手术后不良事件的发生与术后心功能不全有密切关系,其中术后死亡患者中有 2/3 患者与术后心功能不全直接相关^[16]。有研究报道心脏外科手术后心功能不全的发生率随 CPB 环阻断时间的增加而增加,CPB 诱导的全身炎症反应在术后心功能不全的发生、发展过程中起到了重要作用^[16]。MPs 是组织细胞间传递信息的载体形式之一,组织细胞在应激状态下将 DNA、RNA、蛋白质等信息分子包裹在膜状结构内,释放入血,识别并结合到靶细胞发挥作用^[7]。本研究利用 NTA 法检测血液中 MPs 含量的变化,发现 MPs 含量的变化与术后正性肌力药物剂量相关。

本团队前期研究发现心脏瓣膜病手术前后 MPs 含量无明显差异,该研究采用的是流式细胞仪法,仅能检测到>300 nm 的 MPs,而<300 nm MPs 的含量变化该方法是检测不到的^[9]。NTA 可检测 10 ~ 1 000 nm 的微粒,对于研究全谱 MPs 变化提供了技术支持,更大范围 MPs 的检测必然包含了更丰富的

信息。

本研究发现手术组术前 MPs 总含量明显高于正常对照组($P<0.05$),术后 12 h、72 h MPs 总含量较术前差异虽然无统计学显著性,但是仍然可以观察到 MPs 含量增加的趋势,这与我们前期流式细胞仪法检测 MPs 得出的结论相同^[9]。本研究将 MPs 按不同粒径范围分组进行比较,发现术后 0 ~ 100 nm、200 ~ 300 nm 范围内的 MPs 含量较术前发生了有差异的变化,这可能与应激状态下 MPs 承载的信息分子变化有关。特定的 MPs 含量的变化意味着其内包含生物信息的变化,这些生物活性物质参与 CPB 后的病理生理学过程,影响组织、器官的功能。本研究发现术后 12 h 与术后 72 h 间 MPs 比较未见明显差异,但是 0 ~ 100 nm 和 200 ~ 300 nm 粒径范围 MPs 在术后 72 h 比术后 12 h 仍表现出了下降的趋势,因此,本研究将这两个粒径范围的 MPs 含量纳入分析,确实得到了一些有参考意义的结果。

心脏手术后心功能不全主要表现为停止 CPB 后血流动力学不稳定,往往需要正性肌力药物或主动脉球囊反搏,甚至使用左心辅助装置、体外膜肺

氧合等措施维持循环的稳定^[16-17]。正性肌力药物是术后心功能不全最常采取的治疗措施,主要包括儿茶酚胺和磷酸二酯酶抑制剂,通过增加心输出量和优化血管阻力稳定血流动力学,增加组织灌注。正性肌力药物的剂量是评价术后心功能不全的重要指标,心功能越差则需要越大剂量的正性肌力药物支持^[17-18]。同时 NT-proBNP 是心功能不全的重要评价指标,NT-proBNP 水平越高反应了心脏功能受损越严重。有研究报道 CPB 术后急性炎症反应导致的器官损伤多发生于术后 24 h, 48 h 达高峰^[4]。因此,本研究按不同时间节点分析了 MPs 含量与心功能损伤的关系。术后 12 h 200 ~ 300 nm MPs 含量与 NT-proBNP 呈正相关,该粒径范围 MPs 含量增加可能提示心功能受损加重,可成为术后预测心功能的参考指标。术后 12 h 0 ~ 100 nm MPs 含量与 NT-proBNP、多巴胺、去甲肾上腺素、米力农剂量呈负相关,术后 72 h 0 ~ 100 nm MPs 与 NT-proBNP 呈负相关,表明术后 12 h 和 72 h 0 ~ 100 nm MPs 含量的下降可能是心功能受损加重的参考指标。尽管术后 72 h 200 ~ 300 nm MPs 与多巴酚丁胺剂量呈负相关,但与 NT-proBNP 无相关,所以不能作为预测心功能的指标。为什么出现术后 72 h 200 ~ 300 nm MPs 与多巴酚丁胺剂量呈负相关,却与 NT-proBNP 无相关性的不协调现象至今仍未清楚。这可能与 CPB 术后心脏功能损伤是多因素的,有些因素表现在 MPs 含量变化,有些因素可能表现在 MPs 内容物含量及其活性的变化有关。本研究由于样本量的限制、时间节点的选择和粒径划分区间的因素,可能造成研究结果偏倚,需要在今后工作中增加样本量来支持目前的结论,并进一步探索其机制。

综上所述,通过粒径大小对 MPs 分类是有意义的,不仅可以发现不同粒径范围 MPs 含量的变化,而且与临床状态变化有一定关联性。CPB 辅助心脏外科手术后不同粒径范围的 MPs 在心功能损伤与修复中具备不同的功能,并且不同时间点发挥的作用不同,因此检测术后不同时相不同粒径范围的 MPs 对临床有一定指导意义。

[参考文献]

- [1] 孙宁宁, 王世端. 体外循环中炎症反应机制与防治[J]. 青岛大学医学院学报, 2016, 52(1): 115-118.
- [2] Gudrun K, Milan M, Christa B, et al. 2019 EACTS/EACTA/EBCC guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery[J]. Br J Anaesth, 2019, 123(6): 1-42.
- [3] Reyes-landes EN, Herrera-landero A, Bobadilla-gonzález P, et al. Risk factors associated with postoperative acute renal failure in pediatric

- patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery[J]. Rev Chil Pediatr, 2017, 88(2): 209-215.
- [4] Krupinsky LT, Stark RJ, Parra DA, et al. Endothelial-dependent vasomotor dysfunction in infants after cardiopulmonary bypass[J]. Pediatr Crit Care Med, 2020, 21(1): 42-49.
- [5] Cabrera-benítez NE, Valladares F, García-hernández S, et al. Altered profile of circulating endothelial-derived microparticles in ventilator-induced lung injury[J]. Crit Care Med, 2015, 43(12): 549-551.
- [6] 江梅, 全晶, 张恒, 等. 动脉粥样硬化人群中血液外泌体的蛋白质谱分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24(9): 865-874.
- [7] Berezin AE. Microparticles in chronic heart failure[J]. Adv Clin Chem, 2017, 81(1): 1-41.
- [8] 江悦, 田梦翔, 王双, 等. 外泌体为动脉粥样硬化提供新的干预靶点[J]. 中国动脉硬化杂志, 2017, 25(4): 411-416.
- [9] Fu L, Hu XX, Lin ZB, et al. Circulating microparticles from patients with valvular heart disease and cardiac surgery inhibit endothelium-dependent vasodilation[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2015, 150(3): 666-672.
- [10] Ou ZJ, Chang FJ, Luo D, et al. Endothelium-derived microparticles inhibit angiogenesis in the heart and enhance the inhibitory effects of hypercholesterolemia on angiogenesis[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2011, 300(4): 661-668.
- [11] 杨惠林, 徐士欣, 张军平, 等. 外泌体中的微小 RNA 在动脉粥样硬化中的作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(1): 75-80.
- [12] Jian YP, Yuan HX, Hu KH, et al. Protein compositions changes of circulating microparticles in patients with valvular heart disease subjected to cardiac surgery contribute to systemic inflammatory response and disorder of coagulation[J]. Shock, 2019, 52(5): 487-496.
- [13] Lin ZB, Ci HB, Li Y, et al. Endothelial microparticles are increased in congenital heart diseases and contribute to endothelial dysfunction[J]. J Transl Med, 2017, 15(1): 1-12.
- [14] Yuan HX, Chen CY, Li YQ, et al. Circulating extracellular vesicles from patients with valvular heart disease induce neutrophil chemotaxis via FOXO3a and the inhibiting role of dexmedetomidine[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2020, 319(1): 217-231.
- [15] Li YQ, Yuan HX, Chen CY, et al. Concentration of circulating microparticles: a new biomarker of acute heart failure after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass[J]. Sci China Life Sci, 2020. DOI: 10. 1007/s11427-020-1708-9.
- [16] Vánky F, Håkanson E, Maros T, et al. Different characteristics of postoperative heart failure after surgery for aortic stenosis and coronary disease[J]. Scand Cardiovasc J, 2004, 38(3): 152-158.
- [17] Jiang HQ, Vánky F, Hultkvist H, et al. NT-proBNP and postoperative heart failure in surgery for aortic stenosis[J]. Open Heart, 2019, 6(1): e001063.
- [18] Schumann J, Henrich EC, Strobl H, et al. Inotropic agents and vasodilator strategies for the treatment of cardiogenic shock or low cardiac output syndrome[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018, 1(1): CD009669.

(此文编辑 朱雯霞)