

·临床研究·

改良极化液治疗对体外循环患者多脏器功能的作用及机制*

王新利¹ 陈文生¹ 金振晓¹ 刘金成¹ 俞世强¹ 赵 荣¹ 陈 敏² 金 艳¹

李红玲³ 杨 剑¹ 段维勋¹ 赵 堃¹ 崔 勤^{1△}

(1 第四军医大学第一附属医院心血管外科 陕西 西安 710032 2 第四军医大学第一附属医院麻醉科 陕西 西安 710032 ;
3 第四军医大学第一附属医院超声科 陕西 西安 710032)

摘要 目的 探讨改良极化液治疗对体外循环(CPB)患者多脏器功能的作用及机制。方法 :将 40 例心脏二尖瓣置换病人随机分为对照(CONTROL)组(19 例)和改良极化液(GIK)治疗组(21 例)。GIK 组于麻醉诱导前经中心静脉给予改良极化液 500ml ,CONTROL 组给予相同量的平衡盐。分别于术前、术后 12h、后 24h 测定心肌酶谱、肝功能、肾功能 ,并于术前、麻醉后、CPB15min、开放升主 5min、CPB 结束前、术后 30min、6h、12h、24h 采集血样 测定 CRP、IL-1、IL-10、TNF- α 、肾上腺素、糖皮质激素。结果 :GIK 组患者 AST、CK、LDH、CK-MB、ALT、TBA、BUN、CR 术后 12、24h 均低于 CONTROL 组 ,GIK 组患者 CRP、IL-1、TNF- α 水平 CPB 期及术后均低于 CONTROL 组 ,IL-10 水平高于 CONTROL 组 ,GIK 组患者糖皮质激素水平在 CPB 结束及术后 24h 低于 CONTROL 组 ,GIK 组患者肾上腺素水平高于 CONTROL 组。结论 :围 CPB 期给予葡萄糖 - 胰岛素 - 氯化钾液(GIK)治疗可以提高患者早期多脏器功能 ,其机制可能与减轻了炎症反应及降低应激状态有关。

关键词 :体外循环 ,GIK 液 ,二尖瓣置换 ,脏器功能保护

中图分类号 :R654.1 文献标识码 :A 文章编号 :1673-6273(2012)08-1466-05

The Effect of Glucose - Insulin - Potassium on Multiple Organs Function in Patients Undergoing Cardiopulmonary Bypass*

WANG Xin-li¹, CHEN Wen-sheng¹, JIN Zhen-xiao¹, LIU Jin-cheng¹, YU Shi-qiang¹, ZHAO Rong¹, CHEN Min², JIN Yan¹,

LI Hong-ling³, YANG Jian¹, DUAN Wei-xun¹, ZHAO Kun¹, CUI Qin^{1△}

(1 Department of Cardiovascular Surgery, Xijing Hospital, the Fourth Military University, 710032, Xi'an China;

2 Department of Anesthesia, Xijing Hospital, the Fourth Military University, 710032, Xi'an, China;

3 Department of Ultrasonography, Xijing Hospital, the Fourth Military University, 710032, Xi'an, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of glucose - insulin - potassium (GIK) on multiple organs function and its mechanism in patients undergoing cardiopulmonary bypass (CPB). **Methods:** Forty hundred patients undergoing mitral valve replacement were randomly divided into GIK group (n=21) and control group (n=19). The GIK group received a central GIK infusion consisting of 500ml of 20% glucose, 33IU insulin, 30mmol of potassium chloride (KCl) run at 60ml.h⁻¹ starting before induction of anesthesia and finishing six hours following release of the AXC. The control group received equivalent 0.9% Sodium chloride. In the preoperative, postoperative 12h and 24h, determination of myocardial enzymes, hepatic function and renal function were collected. Arterial blood samples were obtained respectively from patients of the two groups before the operation, after anesthetic, CPB15min, 5min following release of AXC, the end of CPB, 30min, 6h, 12h, 24h following the end of operation. The levels of CRP, IL-1, IL-10, TNF- α , glucocorticoids and epinephrine were measured. **Results:** AST, CK, LDH, CK-MB, ALT, TBA, BUN, CR of the patients in GIK group at post-operative 12, 24h were lower than those of control group. The level of CRP, IL-1, and TNF- α of GIK group were lower than that of control group at the period of CPB and postoperation, and the level of IL-10 of GIK group was higher than that of control group at the same time. The level of blood glucocorticoid of GIK group was lower than that of control group after the end of CPB, but the level of blood epinephrine of GIK group was higher than that of control at the same time. **Conclusion:** GIK therapy during the CPB period can significantly improve the multiple organs function, and the mechanism may be related to reducing the inflammatory response and the stress state.

Key words: Cardiopulmonary bypass; GIK; Mitral valve replacement; Organ function protection

Chinese Library Classification(CLC): R654.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)08-1466-05

* 基金项目 国家自然科学基金资助项目(30972865)

作者简介 :王新利(1985-) 男 ,硕士生 E-mail:wangxinli112338@163.com

△通讯作者 :崔勤 ,硕士生导师 ,教授 ,主任医师 ,主要研究方向 :心脏术后监护 E-mail :xuiqin1957@yahoo.com.cn

(收稿日期 :2011-11-06 接受日期 :2011-11-30)

前言

体外循环(Cardiopulmonary Bypass ,CPB)是心脏直视手术的必需前提条件,但 CPB 在辅助循环的同时 ,又会因转机过程及缺血再灌注损伤给组织器官带来诸多负面影响。葡萄糖 - 胰岛素 - 氯化钾液(glucose - insulin - potassium ,GIK)能促进缺血时及缺血后细胞摄取和代谢葡萄糖 ,从而提高 ATP 效能和促进糖原储存 ,有利于缺血组织无氧酵解产生的乳酸氧化为丙酮酸 ,减少 H⁺ 堆积和自由基生成 ,并提高了自由基清除酶的活性 ,从而减轻红细胞膜的损伤 ,改善红细胞的变形能力、降低聚集性及血液粘度 ,从而有利于缺血区域的血供 ,促进器官功能的恢复^[1-2]。GIK 液对体外循环术后患者多脏器功能的作用及机制 ,目前还没有确定性的结论 ,本研究以 40 例二尖瓣置换患者为研究对象 ,对此进行了随机对照研究。

1 对象与方法

1.1 对象

选取 2011 年 2 月到 2011 年 8 月我院心外科诊断为二尖瓣狭窄伴或不伴关闭不全的患者 40 例 ,符合风湿性心脏病的诊断标准(参见美国心脏病学会和美国心脏协会《心脏瓣膜病诊疗指南》)^[3]。

纳入标准 :患有风湿性二尖瓣病变 ,符合心脏外科手术治疗指征 ,年龄在 18-60 岁男性或女性患者 ,需行择期 CPB 下二尖瓣瓣膜置换手术 ,左心室射血分数(LVEF)≥45% ,左心室舒张末期直径≤70mm ,心胸比≤0.70。

排除标准 :既往有心脏手术史 ;二尖瓣瓣口面积<1.0 cm² ;不稳定性心绞痛 ,冠脉造影显示冠脉狭窄 ,充血性心衰 ,血流动力学不稳定需药物支持 ,肝肾功能不全 ,COPD ,糖尿病 ,神经系统疾病 ,严重凝血功能障碍。

患者依计算机抽号方法随机分成 2 组 :GIK 组 21 例 ,CONTROL 组 19 例。两组一般情况见表 1。

表 1 患者基本参数
Table 1 Basic parameters of the patients

	GIK 组(n=21) GIK Group	CONTROL 组(n=19) Control Group
术前情况 Preoperative		
性别 (男 / 女) Gender(male/female)	5/16	4/15
年龄 (岁) Age(year)	55± 10	50± 9
身高 (cm) Body Height(cm)	163± 7	163± 5
体重 (kg) Body Weight(kg)	61± 8	60± 7
体重指数 (kg/m ²) BMI(kg/m ²)	23± 4	23± 3
左室射血分数 (%) LVEF (%)	56.0± 6.6	56.8± 7.0
心功能(NYHA 分级) Heart Function(NYHA)		
	10	10
	11	9
二尖瓣瓣口面积 (cm ²) Mitral Valve Orifice area	1.3± 0.2	1.4± 0.3
二尖瓣返流量 (ml) Mitral Regurgitation	12± 3	10± 4
术中情况 Intraoperative		
阻断时间 (min) Time of AXC	32± 9	35± 7
CPB 时间 (min) Time of CPB	68± 11	71± 14

注 :上述参数两组无显著性差异。
Note: All the parameter above of the two groups have no significant difference.

1.2 治疗方法

所有患者术前均给与常规检查与治疗,排除给与血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂的患者。全部患者于入手术室后经右侧颈内静脉,放置 Swan-Ganz 漂浮导管(7F, arrow,美国),采用咪达唑仑(0.2-0.3mg/kg)、丙泊酚(1-2mg/kg)或依托咪酯(0.3mg/kg)、芬太尼(20-30μg/kg)、维库溴铵(诱导剂量 0.1mg/kg,之后间断推注)等药物常规麻醉,经胸正中切口入路,经升主动脉根部上和上、下腔静脉插管建立 CPB,常规进行二尖瓣置换手术。GIK 组在麻醉诱导前经中心静脉给予 GIK (20%葡萄糖 500 ml,普通胰岛素 33 U,10%氯化钾 30 ml,60 ml/h),到大约术后 6h 输完,CONTROL 组给予等量平衡盐。

1.3 观测指标及方法

两组分别于术前、术后 12h、24h 采取静脉血样,测定 AST、

CK、LDH、CK-MB、ALT、TBA、BUN、CR 水平。并于术前、麻醉后、CPB15min、开放升主 5min、CPB 结束前、术后 30min、6h、12h、24h 采取动脉血样,测定 CRP、IL-1、IL-10、TNF-α、肾上腺素、糖皮质激素水平。

1.4 统计学方法

所有结果均以均数±标准差($\bar{x} \pm SD$)表示,应用 SPSS 17.0 统计软件行 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

两组 HR、MAP、MPAP、CVP 无明显差异。

2.1 心肌酶谱的变化

GIK 组患者 AST、CK、LDH、CK-MB 术后 12h、24h 均低于 CONTROL 组($P < 0.05$,见图 1)。

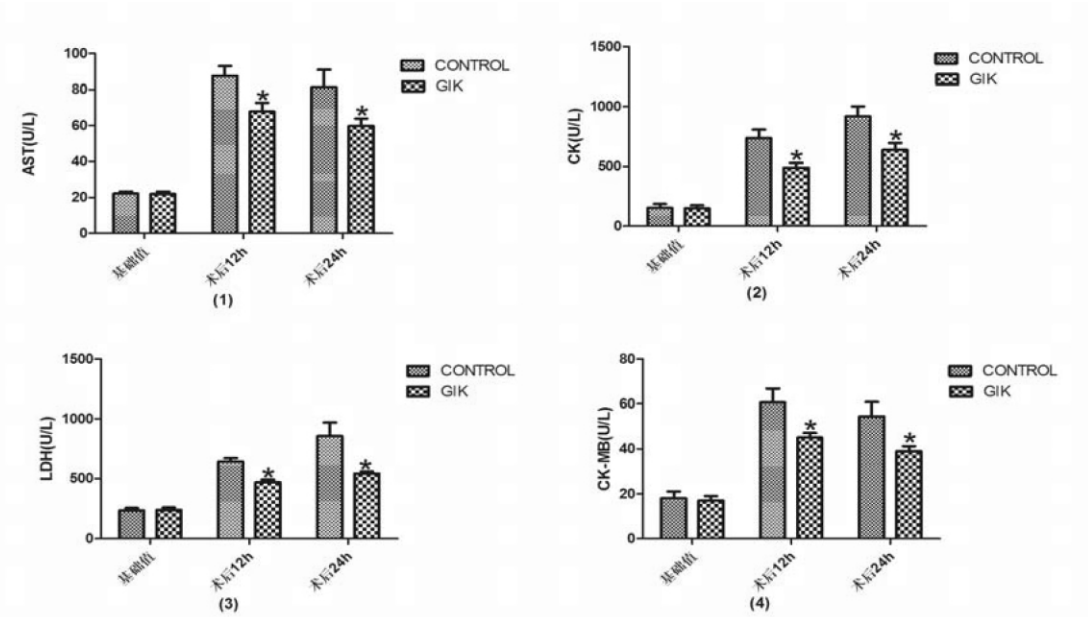


图1 围术期血浆中 AST(1)、CK(2)、LDH(3)、CK-MB(4)的变化比较
Fig.1 The changes of AST(1)、CK(2)、LDH(3) and CK-MB(4) in peri-operation
与 CONTROL 组相应时间点比较,* $P < 0.05$

Note: * $P < 0.05$ GIK group compared with CONTROL group

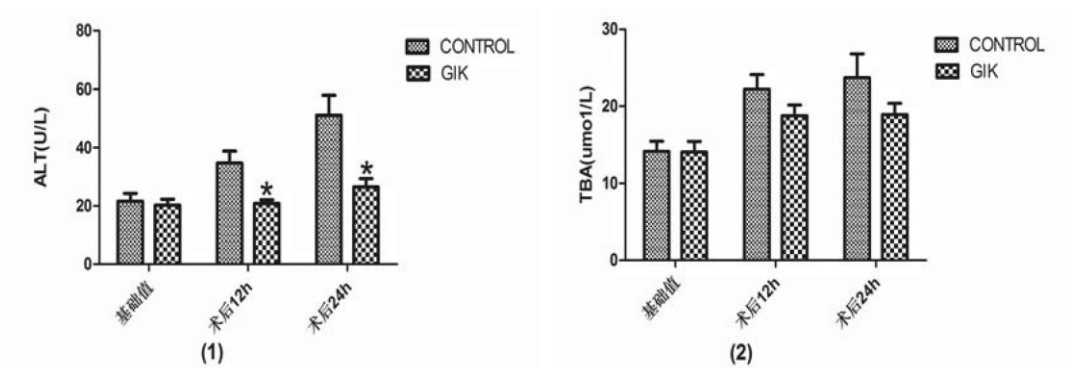


图2 围术期血浆 ALT(1)、TBA(2)的变化比较
Fig.2 The changes of ALT(1) and TBA(2) in peri-operation
与 CONTROL 组相应时间点比较,* $P < 0.05$

Note: * $P < 0.05$ GIK group compared with CONTROL group

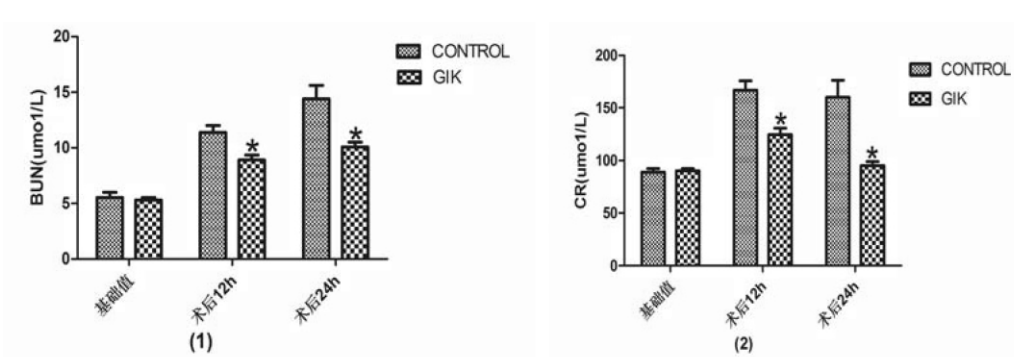


图3 围术期血浆中BUN(1)、CR(2)的变化比较

Fig.3 The changes of ALT(1) and TBA(2) in peri-operation
与 CONTROL 组相应时间点比较, *P < 0.05

Note : *P<0.05 GIK group compared with CONTROL group

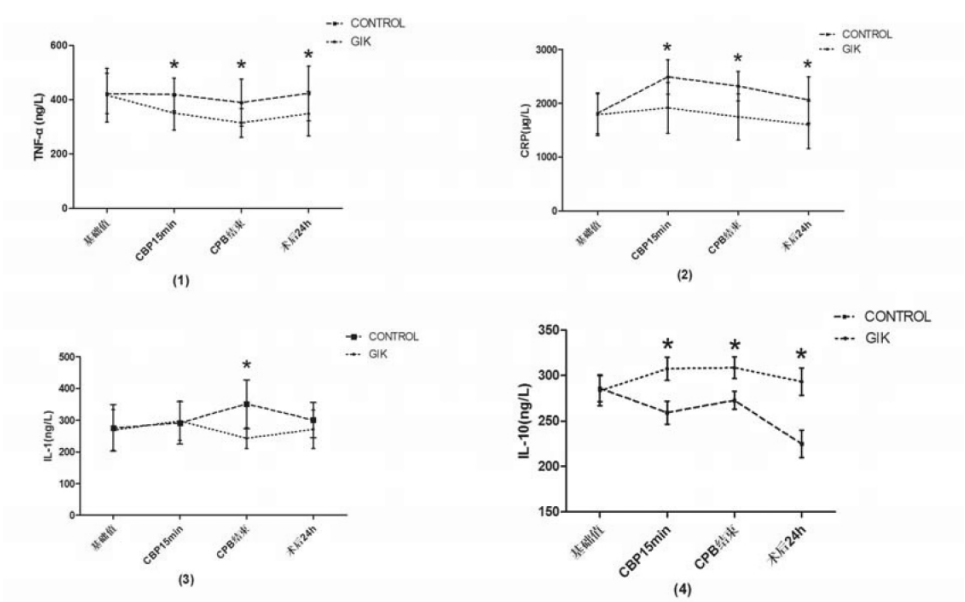


图4 围术期血浆中TNF-α(1)、CRP(2)、IL-1(3)、IL-10(4)的变化比较

Fig.4 The changes of TNF-α(1),CRP(2), IL-1(3) and IL-10(4)in peri-operation
与 CONTROL 组相应时间点比较, *P < 0.05

Note : *P<0.05 GIK group compared with CONTROL group

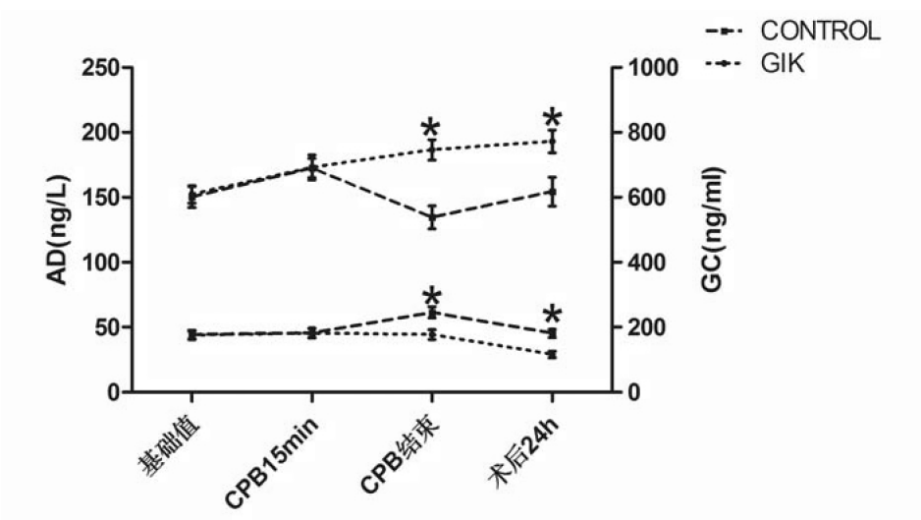


图5 围术期血浆中糖皮质激素、肾上腺素的变化比较

Fig.5 The changes of AD(above) and GC(below) in peri-operation
与 CONTROL 组相应时间点比较, *P < 0.05

Note: *P<0.05 GIK group compared with CONTROL group

2.2 肝脏功能酶学的变化

GIK 组患者 ALT、TBA 术后 12h、24h 均低于 CONTROL 组,其中 ALT 降低有统计学差异($P < 0.05$,见图 2)。

2.3 肾脏功能变化

GIK 组患者 BUN、CR 术后 12h、24h 均低于 CONTROL 组。($P < 0.05$,见图 3)。

2.4 炎症因子及应激激素的变化

GIK 组 TNF- α 、CRP、IL-1 水平 CPB 结束后及术后高于 CONTROL 组,GIK 组 IL-10 水平 CPB 结束后及术后高于 CONTROL 组($P < 0.05$,见图 4)。糖皮质激素水平 GIK 组 CPB 结束后及术后低于 CONTROL 组,GIK 组肾上腺素水平 CPB 结束后及术后高于 CONTROL 组($P < 0.05$,见图 5)。

3 讨论

本研究显示在 CPB 后,AST、CK、LDH、CK-MB、ALT、TB-A、BUN、CR 等表达较术前明显升高,表明心、肝、肾等重要脏器受到严重打击。CPB 过程中,由于血液和 CPB 管道的接触等原因,使补体系统激活,其进一步激活中性粒细胞、巨噬细胞和单核细胞等产生促炎性细胞因子。CPB 使消化道的屏障作用降低,细菌进入血液循环从而引起内毒素血症^[4]。炎症反应早期产生的多种细胞因子 CRP、IL-1、TNF- α 等触发炎症反应并放大炎症过程。如激活的 TNF- α 可以再激活 NF-KB,引起 NF-KB 的过度激活,而激活的 NF-KB 能启动相关靶基因的转录,在炎症和自身免疫反应中起重要作用。应激性高血糖状态易促进感染的发生,加重炎症反应。促炎因子与抗炎因子平衡失调,缺血/再灌注损伤和微循环障碍,内毒素血症等均参与了其病理过程,引起微血栓形成和栓塞、溶血和术后贫血、并可能激活全身炎症反应(SIRS)引起心、肺、肾等器官组织的破坏,从而影响手术效果和病人预后^[5]。本研究中 CPB 后两组炎症因子及糖皮质激素水平均较 CPB 前增高($P < 0.05$),也证实了这一点。

多个研究表明,GIK 治疗后可显著提高缺血再灌注损伤后心脏功能^[6-11]。GIK 中的胰岛素除了促进心肌细胞摄取和代谢葡萄糖,还可直接通过胰岛素介导、增加葡萄糖载体的表达及间接通过改善 Na⁺-K⁺-ATP 酶循环,产生正性肌力作用而改善心肌收缩功能。即使是心肌组织显著损伤的患者,大剂量胰岛素仍能够促进心肌收缩功能的恢复^[12-18]。胰岛素是 GIK 保护缺血心肌的关键成分,胰岛素可直接激活磷脂酰肌醇 3-激酶-蛋白激酶 B-内皮型一氧化氮合酶-一氧化氮(P13K-Akt-eNOS-NO)生存信号通路,减轻心肌缺血/再灌注损伤,促进心肌生存,改善缺血再灌注后的心脏功能^[19]。

GIK 组 AST、CK、LDH、CK-MB、ALT、TBA、BUN、CR 等指标维持在相对较低的平稳水平,炎症介质及糖皮质激素表达较 CONTROL 组低($P < 0.05$),肾上腺素表达较 CONTROL 组增高($P < 0.05$)。IL-10 是众多细胞因子中少数具有免疫抑制和抗炎作用的细胞因子之一^[20],GIK 组 CPB 后 IL-10 的表达较 CONTROL 组增高($P < 0.05$)。上述实验结果提示改良 GIK 治疗可减弱炎症反应,降低应激状态,保护心肝肾等重要脏器功能。其可能机制为:1.GIK 可减少炎症因子的释放,增加抗炎因子,如 IL-10 等的表达,降低炎症反应。2.GIK 降低了 CPB 患者应激状态,发挥防御贮备的肾上腺髓质激素肾上腺素水平^[21]明显

升高,而应激适应期肾上腺皮质激素糖皮质激素分泌较 CONTROL 组减少。

我们对 GIK 液的配比进行调整,提高了极化液中胰岛素的配比,严格控制术中的高血糖,将其应用于单独行二尖瓣置换的 CPB 患者,并且严格控制其他因素,在围手术期应用改良型 GIK (20%葡萄糖 500 ml,普通胰岛素 33 U,10%氯化钾 30 ml 的 GIK),加大了胰岛素的用量,取得了较好的多脏器保护作用。

由于本研究病例纳入标准相对严格,只选取了病情相对较轻的二尖瓣置换术患者,如年龄在 18-60 岁,LVEF $\geq 45\%$,左心室舒张末期直径 ≤ 70 mm,心胸比 ≤ 0.70 ,因此,是否可以将此安全有效且廉价的治疗方法扩大应用,有待进一步的研究。

参考文献(References)

- [1] H.Su,X.Sun,H.C.Wang,G.L, et al. Acute hyperglycemia during ischemia exacerbates MI/R injury and abolishes cardio protective effects of GIK [J].Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 2007, 42(6):205
- [2] Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI Study Group [J]. BMJ, 1997, 314 (7093):1512-1515
- [3] Robert O. Bonow, Blase Carabello, Antonio C. de Leon Jr, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease [J]. Journal of the American College of Cardiology. 1998, 32: 1486-1582
- [4] Watarida S, Mori A, Onoe M, et al. A clinical study on the effects of pulsatile cardiopulmonary bypass on the blood endotoxin levels [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1994, 108(4):620-625
- [5] Cremer J, Martin M, Red H, et al. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations[J]. Ann Thorac Surg, 1996, 61:1714-1720
- [6] Braimbridge MV, Clement AJ, Brown AH, et al. Triple Starr valve replacement[J]. Br Med J, 1969, 3(5672):683-638
- [7] Gradinac S, Coleman GM, Taegtmeyer H, et al. Improved cardiac function with glucose-insulin-potassium after aortocoronary bypass grafting[J]. Ann Thorac Surg, 1989, 48(4):484-489
- [8] Szabo Z, Arnqvist H, Hakanson E, et al. Effects of high-dose glucose-insulin-potassium on myocardial metabolism after coronary surgery in patients with Type II diabetes[J]. Clin Sci (Lond), 2001, 101(1):37-43
- [9] Lindholm L, Bengtsson A, Hansdottir V, et al. Insulin (GIK) improves central mixed and hepatic venous oxygenation in clinical cardiac surgery[J]. Scand Cardiovasc J, 2001, 35(5):347-352
- [10] Anderson RE, Brismar K, Barr G, et al. Effects of cardiopulmonary bypass on glucose homeostasis after coronary artery bypass surgery[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2005, 28(3):425-430
- [11] Neil J.Howell,Houman Ashrafiyan, Nigel E. Drury, et al. Glucose-Insulin-Potassium Reduces the Incidence of Low Cardiac Output Episodes After Aortic Valve Replacement for Aortic Stenosis in Patients With Left Ventricular Hypertrophy Results From the Hypertrophy, Insulin, Glucose, and Electrolytes (HINGE) Trial[J]. Circulation, 2011, 123: 170-177

(下转第 1448 页)

- [10] 彭忠田, 李佳, 王培, 等. 异甘草酸镁对纤维化大鼠肝脏 TGF- β 1 及 Smad 蛋白表达的影响[J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(2):240-243
- Peng Zhong-tian¹, Li Jia, Wang Pei, et al. Effects of magnesium isoglycyrrhizinate on hepatic TGF- β 1 and Smad protein expression in rats with experimental hepatic fibrosis[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2011, 11(2):240-243
- [11] Peng ZT, Long SJ, Liu YX, Li J, Wang P. Effects of Magnesium Isoglycyrrhizinate on TGF- β /Smad signal Expression in Hepatic Stellate Cell in Rats [J]. Hepatol Int, 2011, 5:296-300
- [12] Paradis H, Liu CY, Saika S, et al. Tubedown-I in remodeling of the developing vitreal vasculature in vivo and regulation of capillary outgrowth in vitro[J]. Dev Biol, 2002,249(1):140-155
- [13] 付荣泉, 谭德明, 彭忠田. TGF- β 1 si RNA 对肝星状细胞 Smad3、Smad7 mRNA 表达的影响 [J]. 医学临床研究, 2006 23(6) 875-877
- Fu Rong-quan, Tan De-ming, Peng Zhong-tian. The Effect of TGF β 1 siRNA on Smad3, Smad7 mRNA Expression in the Hepatic Stellate cells [J]. CIN Res, 2006, 23(6) 875- 877
- [14] 曾虎, 聂晚频, 刘海宁. 脾切除对肝纤维化大鼠肝脏 PDGF-B 表达及血清 PDGF-BB 水平的影响 [J]. 中华肝胆外科杂志, 2011, 17(4): 305-308
- Zeng Hu, Nie Wan-pin, Liu Hai-ning. Effects of splenectomy on the expression of PDGF-B in the live and the serum level of PDGF-BB of the rats with hepatic fibrosis [J]. Chin J Hepatobiliary Surg, 2011, 17(4):305-308
- [15] Li L, Yang DL. The role of platelet-derived growth factor(PDGF)in the development of liver fibrosis. Journal of Clinical Hepatology, 2007, 10 348-353 (In Chinese)
- [16] Breitkopf K, Roeyen C, Sawitza I, et al. Expression patterns of PDGF-A, -B, -C and -D and the PDGF-receptors α and β in activated rat hepatic stellate cells(HSC)[J]. Cytochrome, 2005, 31:349-357
- [17] Seifert RA, Hart CE, Phillips PE, et al. Two different subunits associated to create isoform-specific platelet-derived growth factor receptors [J]. J Biol Chem, 1989, 264:8771-8774
- [18] Kelly JD, Haldeman BA, Grant FJ, et al. Platelet-derived growth factor(PDGF)stimulates PDGF receptor subunit dimerization and intersubunit trans-phosphorylation[J]. J Biol Chem, 1991, 266:8987
- [19] 中国中西医结合学会肝病专业委员会. 肝纤维化中西医结合诊疗指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2006, 14(11) 866-870
- Liver Disease Committee, Chinese Association of Integrative Medicine. Guidelines for the diagnosis and treatment of liver fibrosis in integrative medicine practice[J]. Chinese Journal of Hepatology, 2006, 14(11) 866-870 (In Chinese)
- [20] 周滔, 闫秀川, 陈倩, 等. 扶正化瘀方及其治法拆方对肝损伤小鼠肝细胞凋亡的干预作用[J]. 中西医结合学报, 2011, 9(1) 57-63
- Zhou Tao, Yan Xiu-chuan, Chen Qian, et al. Effects of Chinese herbal medicine Fuzheng Huayu recipe and its components against hepatocyte apoptosis in mice with hepatic injury [J]. J Chin Integr Med, 2011, 9(1):57-63

(上接第 1470 页)

- [12] Haider W, Coraim F, Duma I, et al. Effect of insulin on cardiac output after open heart surgery[J]. Anaesthesist, 1981, 30(7):350-354
- [13] Rowe JW, Young JB, Minaker KL, et al. Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man[J]. Diabetes, 1981, 30(3):219
- [14] Braden H, Cheema- Dbadlis, Mazerc D, et al. Hyperglycemia during normothermic cardiopulmonary bypass[J]. Ann Thorac Surg, 1998, 65(6) :1588
- [15] van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients [J]. N Engl J Med, 2001, 345(19) : 1359-1367
- [16] Lorenz RA, Lorenz RM, Codd JE. Perioperative blood glucose control during adult coronary artery bypass surgery [J]. AORN J, 2005, 81(1): 147-150
- [17] Gale SC, Sicoutris C, Reilly PM, et al. Poor glycemic control is associated with increased mortality in critically ill trauma patients[J]. Am Surg, 2007, 73(5) :454-460
- [18] Suematsu Y, Sato H, Ohtsuka T, et al. Predictive risk factors for delayed extubation in patients undergoing coronary artery bypass grafting [J]. Heart Vessels, 2000, 5(5):214-220
- [19] Gao F, Gao E, Yue TL, et al. Nitric oxide mediates the antiapoptotic effect of insulin in myocardial ischemia-reperfusion: the roles of PI3-kinase, Akt, and endothelial nitric oxide synthase phosphorylation[J]. Circulation, 2002, 105: 1497-1502
- [20] Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, et al. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor[J]. Annu Rev Immunol, 2001, 19: 683-765
- [21] Konno S, Maemura T, Gotoh K, et al. Adrenomedullary epinephrine excretion and myocardial norepinephrine release during cardiopulmonary bypass [J]. Nihon Kyobu Geka Gakkai Zasshi, 1989, 37:1451-1458