盐酸川芎嗪对体外循环风湿性心脏病单瓣膜置换术患者凝血、炎症反应的影响

陈益君¹ 黄长顺¹ 王峰² 巩继勇¹ 潘志浩²

摘要 **目的** 观察盐酸川芎嗪(Ligustrazine Hydrochloride, LH)应用于体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)风湿性心脏病单瓣膜置换术对患者凝血、炎症反应的影响。**方法** 选择单瓣膜置换术患者 40 例,随机分为川芎嗪组(治疗组)和对照组,每组 20 例。治疗组颈内静脉开放后滴注 LH(3 mg/kg), CPB 预充液中也加入 LH(3 mg/kg),对照组给予等量生理盐水。检测两组患者 CPB 前、CPB30 min、停机后 1 h、停机后 24 h 内皮细胞微粒(endothelial micro-particles, EMP)计数,检测 CPB 前、停机后 1 h、停机后 24 h 凝血反应时间(R)、凝血形成时间(K)、凝血形成速率(α 角)、凝血最大振幅(maximum amplitude, MA)、凝血综合指数(coagulation index, CI)、PLT、hs-CRP、IL-6 及 IL-10。**结果** 两组主动脉阻断时间、CPB 时间、术后出血引流量、输血浆量、术后呼吸机辅助时间、住院时间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。与本组 CPB 前比较,两组患者 CPB30 min、停机后 1 h EMP 计数升高($P < 0.01$);停机后 1、24 h R、K、hs-CRP、IL-6、IL-10 均升高($P < 0.01, P < 0.05$),停机后 1 h α 角、MA、CI 及 PLT 值降低($P < 0.01$);停机后 24 h α 角增加, CI 及 PLT 值降低($P < 0.05$)。与对照组同期比较,治疗组 CPB30 min、停机后 1 h EMP 计数降低($P < 0.05, P < 0.01$);治疗组停机后 1 h R、K 值明显降低($P < 0.05$), α 角、MA、CI 及 PLT 值升高($P < 0.05, P < 0.01$);治疗组停机后 1、24 h hs-CRP、IL-6 降低($P < 0.05$), IL-10 升高($P < 0.05$);治疗组停机后 24 h PLT 值升高($P < 0.05$)。**结论** LH 对 CPB 下血管内皮细胞损伤有一定的保护作用,并可降低 CPB 患者凝血、炎症反应的过度激活。

关键词 盐酸川芎嗪;体外循环;内皮细胞微粒;凝血反应;炎症反应

Effect of Ligustrazine Hydrochloride on Coagulation Reaction and Inflammation Reaction in Single Valve Replacement Patients with Rheumatic Heart Disease Undergoing Cardiopulmonary Bypass
CHEN Yi-jun¹, HUANG Chang-shun¹, WANG Feng², GONG Ji-yong¹, and PAN Zhi-hao² ¹ Department of Anesthesia, First Hospital of Ningbo City, Zhejiang (315010), China; ² Department of Clinical Testing Lab, LI Hui-li Hospital of Ningbo City, Zhejiang (315040), China

ABSTRACT **Objective** To observe the protection effect of Ligustrazine Hydrochloride (LH) on coagulation reaction and inflammation reaction in single valve replacement patients with rheumatic heart disease undergoing cardiopulmonary bypass (CPB). **Methods** Totally 40 patients undergoing single valve replacement were recruited in the study and randomly assigned to the two groups, the treatment group and the control group, 20 in each group. In treatment group LH (3 mg/kg) was intravenously infused from the jugular vein. LH (3 mg/kg) was also added in the CPB priming. In the control group LH was replaced by equal amount of normal saline. Endothelial micro-particles (EMP) count was detected before CPB, 30 min after CPB, 1 h and 24 h after CPB finished. The coagulation reaction time (R), coagulation time (K), clotting formation velocity (α angle), maximum amplitude (MA), coagulation index (CI), platelet (PLT), hypersensitive C reactive protein (hs-CRP), IL-6, and IL-10 were detected before CPB, 1 h and 24 h after CPB finished. **Results** There was no statistical difference in aorta arresting time, peri-

基金项目:浙江省中医药科学研究基金资助项目(No. 2012ZB145)

作者单位:1. 浙江省宁波市第一医院麻醉科(浙江 315010); 2. 浙江省宁波市李惠利医院检验科(浙江 315040)

通讯作者:黄长顺, Tel: 0574-87086437, E-mail: nbhcs1967@163.com

DOI: 10.7661/CJIM.2014.05.0531

od of CPB, post-operative drainage volume, plasma transfusion volume, post-operative respirator assistant time, and hospitalization time between the two groups ($P > 0.05$). Compared with pre-CPB in the same group, the count of EMP was much higher at 30 min after CPB and 1 h after CPB finished ($P < 0.01$). R and K, hs-CRP, IL-6, and IL-10 increased at 1 h and 24 h after CPB finished ($P < 0.01, P < 0.05$). The α angle, MA, CI, and PLT decreased 1 h after CPB finished ($P < 0.01$). The α angle increased, while CI and PLT decreased 24 h after CPB finished ($P < 0.05$). Compared with the control group in the same period, the count of EMP was lower in the treatment group 30 min after CPB and 1 h after CPB finished ($P < 0.05, P < 0.01$). R and K values obviously decreased in treatment group 1 hour after CPB finished ($P < 0.05$), while α angle, MA, CI, and PLT increased ($P < 0.05, P < 0.01$). hs-CRP and IL-6 decreased in the treatment group 1 h and 24 h after CPB finished ($P < 0.05$), while IL-10 increased ($P < 0.05$). The count of PLT increased 24 h after CPB finished in the treatment group ($P < 0.05$). Conclusion LH had certain protection effect on the vascular endothelium undergoing CPB, and lower excessive activation of coagulation reaction and inflammation reaction in patients undergoing CPB.

KEYWORDS Ligustrazine Hydrochloride; cardiopulmonary bypass; endothelial microparticles; coagulation reaction; inflammatory reaction

体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)下行心内直视手术是现代心脏外科普遍开展的医疗技术,CPB 可导致机体凝血功能紊乱和炎性反应的过度激活,有报道认为血管内皮细胞损伤是凝血、炎性反应失常和术后多器官功能障碍的中心环节^[1]。内皮细胞微粒(endothelial micro-particles, EMP)是直径小于 1 μm 的微小囊泡状物质,来源于激活和(或)凋亡状态下的内皮细胞,检测 EMP 水平是近年提出的一种评估内皮功能损伤的方法^[2]。近年来许多报道表明川芎嗪(Ligustrazine Hydrochloride, LH)可通过多种途径保护血管内皮细胞,目前正是研究的热点^[3-7]。本研究将 LH 应用于 CPB 时风湿性心脏病单瓣膜置换术,观察其对血管内皮细胞的保护及对凝血、炎性反应的影响。

资料与方法

1 诊断及手术指征标准 风湿性心脏病二尖瓣或主动脉瓣病诊断及手术指征判定标准均参照《外科学》^[8]。

2 纳入及排除标准 纳入标准:符合诊断标准;达到外科手术标准;CPB 下行心脏瓣膜置换术(包括二尖瓣置换术,主动脉瓣置换术);美国麻醉师协会(ASA)分级^[8] II ~ III 级;经医院医学伦理委员会审批,将研究内容告知患者和(或)其亲属并签署知情同意书。排除标准:合并冠心病、心肌梗死;瓣膜病再次行瓣膜置换术;免疫系统疾病;贫血及血液系统疾病;肝、肾功能严重不全;术前使用糖皮质激素。

3 一般资料 选择 2012 年 9 月—2013 年 3 月在宁波市第一医院及李惠利医院择期行单瓣膜置换术

(二尖瓣或主动脉瓣置换术)风湿性心脏瓣膜病患者 40 例,其中男 19 例,女 21 例,年龄 28 ~ 64 岁,平均(42 $\pm$ 12)岁,体重 45 ~ 75 kg,平均(56 $\pm$ 9)kg。按随机数字表将患者分为 LH 治疗组(治疗组)和对照组,每组 20 例,两组患者一般资料(表 1)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	性别 (男/女)	体重 (kg, $\bar{x} \pm s$)	ASA 分级 (II/III)
对照	20	42 $\pm$ 12	10/10	55 $\pm$ 10	6/14
治疗	20	42 $\pm$ 12	9/11	57 $\pm$ 9	5/15

4 治疗方法 两组患者麻醉、CPB 方法和手术步骤相同^[9]。常规监测心电图、心率、血氧饱和度、鼻咽温,局麻下左桡动脉穿刺置管监测有创血压及连续心排量,右颈内静脉穿刺置管监测中心静脉压。全身麻醉诱导采用静脉注射咪达唑仑、依托咪酯、舒芬太尼和罗库溴铵,麻醉维持采用间断静脉追加舒芬太尼、罗库溴铵及复合七氟醚吸入麻醉。正中切口开胸,肝素(3 mg/kg)抗凝,保持激活全血凝固时间(activated clotting time, ACT) > 480 s,在中低温 CPB 下实施心内直视术,使用 Jostra 人工心肺机(瑞典 Maquet Critical Care AB 公司)和泰尔茂膜肺(日本 Terumo Corporation 公司),选用复方乳酸钠林格氏液、羟乙基淀粉作为基础预充液,同时加入肝素、甲泼尼龙、20%甘露醇及 5%碳酸氢钠适量;术中流量 > 50 mL/(kg $\cdot$ min),血液稀释至 Hct 为 25%左右;阻断升主动脉后,采用灌注 4:1 氧合冷血停跳液进行心肌保护;

心内操作基本结束时及时复温,根据监测结果调整血气及电解质等各项指标,为心脏复苏创造有利条件。CPB 停机后常规给予鱼精蛋白中和肝素,复查 ACT、Hct、动脉血气分析、电解质等,检查血流动力学参数、尿量,及时补充鱼精蛋白、碳酸氢钠、电解质等,并继续保温。治疗组颈内静脉开放后给予 LH(川青,0.12 g/支,粉剂,哈尔滨三联药业有限公司,批号:120601A2)3 mg/kg 加生理盐水 200 mL 静脉滴注^[10],CPB 预充液中也加入 LH(3 mg/kg);对照组给予等量生理盐水。

5 观察指标与方法

5.1 一般情况观察 记录患者主动脉阻断时间、CPB 时间、术后出血引流量、输血浆量、术后呼吸机辅助时间、住院时间。

5.2 EMP 检测 两组分别于 CBP 前、CBP 30 min、停机后 1 h、停机后 24 h 采集颈内静脉血 2.7 mL,于枸橼酸盐抗凝管中充分混匀,先以 2 000 r/min 离心 10 min 获取富含血小板血浆(platelet rich plasma,PRP),再以 12 500 r/min 离心 6 min 获得乏血小板血浆(platelet poor plasma,PPP),马上进行染色测定或将 PPP 分离至 EP 管,置于 -80 ℃ 保存待测。使用美国贝克曼公司 FC 500 MPL 流式细胞仪测定 EMP(试剂盒、标准微球均为美国 BD 公司产品)。每批次样本测定根据同型对照试剂染色标本调节仪器电压和荧光补偿,使用 0.3 μm 和 0.8 μm 的标准微球对电压进行调节,确认 EMP 检测前向角散射(forward scatter,FS)检测区间。标本染色以 50 μL 样品加入相应检测试剂 10 μL,避光反应 20 min,加 930 μL PBS 上机检测。仪器获取时间选择 30 s 终止,进行 EMP 计数(门内 CD31 阳性同时 CD42b 阴性为 EMP)。

5.3 凝血指标检测 两组分别于 CBP 前、停机后 1 h、停机后 24 h 检测凝血反应及 PLT。凝血反应检测仪器为 TEG 5000 型(美国 Hemoscope 公司),采集右颈内静脉血 2.7 mL,移入 3.2% 柠檬酸钠负压 3 mL 试管,以 1:9 比例颠倒混匀 5~8 次,然后用移液管吸取 1 mL 全血到 Kaolin 杯中(Kaolin 杯预先从冰箱中拿出 30 min,预热到室温),盖好杯帽,轻轻地

上下颠倒 5 次,在充分混合之后,用移液管吸取 340 μL 复钙血加入含 0.2 mol/L 氯化钙溶液 20 μL 的一次性 TEG 专用试剂杯里(已放置在 TEG 分析仪上)。所有操作均遵循 TEG 分析仪说明书。TEG 主要参数包括:凝血反应时间(R)、凝血形成时间(K)、凝血形成速率(α角)、凝血最大振幅(maximum amplitude,MA)、凝血综合指数(coagulation index,CI)。另外采集静脉血 2 mL 移入 EDTA 负压试管,颠倒混摇,以美国 BECKMAN-COULTER 公司 LH-750 全自动血常规仪检测 PLT。

5.4 炎症指标检测 两组分别于 CBP 前、停机后 1 h、停机后 24 h 采集右颈内静脉血 3 mL 置于促凝管中,待血清分离后吸取血清 -80 ℃ 保存待测 hs-CRP、IL-6、IL-10 浓度。hs-CRP 检测仪器为日本 Olympus AU 2700 全自动生化仪,采用免疫比浊法测定(试剂盒购自北京利德曼生化股份有限公司);IL-6、IL-10 采用 ELISA 法测定(试剂盒购自美国 RB 公司)。为排除血液稀释的影响,对上述检测指标的数值进行矫正,矫正值 = 实测值 × 转流前 Hct 值/实际 Hct 值。

6 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用配对 *t* 检验,组间比较采用单因素方差分析,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组患者主动脉阻断时间、CPB 时间、术后出血引流量、输血浆量、术后呼吸机辅助时间及住院时间比较(表 2) 两组患者均顺利、安全度过围术期,无严重并发症发生。两组患者主动脉阻断时间、CPB 时间、术后出血引流量、输血浆量、术后呼吸机辅助时间及住院时间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2 两组患者各时间点 EMP 计数比较(表 3) 与本组 CBP 前比较,两组患者 CBP 30 min、停机后 1 h EMP 计数升高($P < 0.01$),CBP 30 min 达到高峰,停机后 24 h 已回落。与对照组同期比较,治疗组 CBP 30 min、停机后 1 h EMP 计数降低($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

表 2 两组患者主动脉阻断时间、CPB 时间、术后出血引流量、输血浆量、术后呼吸机辅助时间及住院时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	主动脉阻断时间 (min)	CPB 时间 (min)	术后出血引流量 (mL)	输血浆量 (mL)	术后呼吸机辅助时间 (h)	住院时间 (d)
对照	20	48 ± 12	70 ± 15	490 ± 110	330 ± 66	6.9 ± 0.9	18.2 ± 1.7
治疗	20	47 ± 12	67 ± 14	450 ± 102	301 ± 61	6.5 ± 1.1	18.0 ± 1.5

表 3 两组各时间点 EMP 计数比较 (个/ μL , $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CBP 前	CBP30 min	停机后 1 h	停机后 24 h
对照	20	621 $\pm$ 130	2 845 $\pm$ 456 *	785 $\pm$ 152 *	648 $\pm$ 125
治疗	20	640 $\pm$ 122	2 125 $\pm$ 436 * $\Delta\Delta$	701 $\pm$ 141 * Δ	625 $\pm$ 120

注:与本组 CBP 前比较, * $P < 0.01$; 与对照组同期比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

3 两组患者各时间点炎性因子比较(表 4) 与本组 CBP 前比较,两组患者停机后 1、24 h hs-CRP、IL-6、IL-10 均升高($P < 0.01$)。与对照组同期比较,治疗组停机后 1、24 h hs-CRP、IL-6 降低($P < 0.05$),IL-10 升高($P < 0.05$)。

表 4 两组患者各时间点炎性因子比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	hs-CRP (mg/L)	IL-6 (ng/L)	IL-10 (ng/L)
对照	20	CBP 前	9.7 $\pm$ 1.8	22 $\pm$ 4	19 $\pm$ 4
		停机后 1 h	83.2 $\pm$ 13.5 *	165 $\pm$ 28 *	65 $\pm$ 10 *
		停机后 24 h	79.1 $\pm$ 12.0 *	153 $\pm$ 27 *	54 $\pm$ 9 *
治疗	20	CBP 前	10.0 $\pm$ 1.9	23 $\pm$ 4	19 $\pm$ 4
		停机后 1 h	76.1 $\pm$ 11.8 * Δ	148 $\pm$ 26 * Δ	71 $\pm$ 11 * Δ
		停机后 24 h	72.8 $\pm$ 9.3 * Δ	138 $\pm$ 25 * Δ	60 $\pm$ 9 * Δ

注:与本组 CBP 前比较, * $P < 0.01$;与对照组同期比较, $\Delta P < 0.05$

4 两组患者各时间点凝血反应及 PLT 比较(表 5) 与本组 CBP 前比较,两组患者停机后 1 h R、K 值升高($P < 0.01$), α 角、MA、CI 及 PLT 值降低($P < 0.01$);停机后 24 h R、K 升高, α 角增加,CI 及 PLT 降低($P < 0.05$)。与对照组同期比较,治疗组停机后 1 h R、K 值降低($P < 0.05$), α 角、MA、CI 及 PLT 值升高($P < 0.05$, $P < 0.01$);治疗组停机后 24 h PLT 值升高($P < 0.05$)。

讨 论

CPB 下行心内直视手术是现代心脏外科普遍开展的医疗技术,但术后并发症多,病死率高达 2% ~ 5%,远高于其他类择期手术。CPB 期间血液与人工材料接触、缺血再灌注、体温变化、血流动力学改变等因素触发了血管内皮细胞的激活/损伤,而血管内皮细

胞损伤是凝血、炎性反应失常和术后多器官功能障碍的中心环节^[1]。血管内皮细胞作为血液与组织、器官进行物质交换的重要结构,在调节血管通透性、脂质转运、运动张力、凝血、炎性反应与免疫反应等方面起关键作用^[10]。血管内皮细胞激活或凋亡时,会从细胞膜上脱落微小囊泡状物质,称为 EMP,检测 EMP 水平是近年提出的一种评估内皮功能损伤的方法^[2]。由于细胞膜上多种酶的跨膜平衡被破坏,造成细胞膜原有的不对称性消失,细胞骨架蛋白重组,细胞结构改变,EMP 形成并脱落进入循环中^[11]。并且血管内皮细胞自产的 EMP,可再次作用于内皮细胞并促进其凋亡的进程,从而引发一系列血管内皮细胞功能损伤^[12]。EMP 是血循环中组织因子(tissue factor, TF)的主要提供者,TF 是血液凝固的重要启动因子,其提供的磷脂表面富含磷脂酰丝氨酸,为凝血酶原复合物的聚集提供了一个催化表面,促进了凝血酶原复合物的形成和活化,在启动凝血反应中起了很重要的作用。而凝血本身又可促进 TF 和炎性介质的产生和释放,表达细胞间黏附分子-1、血管细胞黏附分子-1,吸引白细胞黏附而参与炎性反应^[13,14]。EMP 释放的花生四烯酸促进血管内皮细胞表达 CD54;EMP 与血液中性多核细胞构成微沉淀物,扩大了氧化反应;EMP 同时上调单核细胞的表达,促进白细胞和血管内皮细胞间的相互作用;EMP 也能促进树突状细胞走向成熟,刺激细胞分泌炎性因子,并能诱导产生 1 型细胞因子^[15]。EMP 就是这样通过传递细胞信号,促进了细胞间相互活化作用,发挥和扩大了生物学效应,将炎性、凝血反应激活并放大,最终导致失控化。

近年来许多报道表明 LH 可通过多种途径保护血管内皮细胞^[3-7]。其机制有:(1)抗凝血及抗 PLT:LH 可抑制 TF 的表达,从而阻断 TF 启动的凝血反应;通过增加 PLT 和血浆内的 cAMP 含量,抑制 PLT 聚集、活化。(2)抗炎性反应:LH 可以在 mRNA 和蛋白质水平对血管内皮细胞起抗炎作用,LH 也可以抑制 ERK1/2、p38 通路的磷酸化;LH 可能通过抑制 p38 通

表 5 两组患者各时间点凝血反应及 PLT 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	R (min)	K (min)	α ($^{\circ}$)	MA (mm)	CI	PLT ($\times 10^9/L$)
对照	20	CBP 前	5.1 $\pm$ 1.2	1.7 $\pm$ 0.5	59 $\pm$ 10	60 $\pm$ 10	0.4 $\pm$ 0.7	225 $\pm$ 42
		停机后 1 h	7.8 $\pm$ 1.4 **	3.6 $\pm$ 0.7 **	45 $\pm$ 10 **	49 $\pm$ 11 **	-0.9 $\pm$ 1.3 **	116 $\pm$ 31 **
		停机后 24 h	5.6 $\pm$ 1.1 *	2.2 $\pm$ 0.5 *	62 $\pm$ 13 *	57 $\pm$ 12	0.2 $\pm$ 0.8 *	105 $\pm$ 27 **
治疗	20	CBP 前	5.2 $\pm$ 1.1	1.8 $\pm$ 0.4	60 $\pm$ 12	60 $\pm$ 10	0.4 $\pm$ 0.8	230 $\pm$ 41
		停机后 1 h	7.1 $\pm$ 1.2 ** Δ	3.2 $\pm$ 0.6 ** Δ	50 $\pm$ 10 ** Δ	55 $\pm$ 11 ** Δ	0.2 $\pm$ 1.1 ** Δ	141 $\pm$ 30 ** $\Delta\Delta$
		停机后 24 h	5.4 $\pm$ 1.2 *	2.0 $\pm$ 0.4 *	62 $\pm$ 12 *	59 $\pm$ 11	0.3 $\pm$ 0.7 *	120 $\pm$ 29 ** Δ

注:与本组 CBP 前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与对照组同期比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

路抑制 TNF- α 诱导的单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) mRNA 表达;抑制局灶性缺血区多形核白细胞降低血管内皮细胞的炎性反应。(3)减轻血管内皮细胞的氧化损伤:LH 可通过抑制血管内皮细胞黏附分子的表达,清除氧自由基。(4)其他:调节血管舒缩功能;抗血管内膜增生;增强内皮祖细胞修复血管内膜的作用;对缺血/再灌注具有一定的保护作用。

以往的研究方法多在麻醉前单次静脉滴注 LH^[10],由于 CPB 开始转机后,血液稀释及管道吸附等,LH 血药浓度将急剧下降,药效难以维持,所以本研究采用麻醉前单次静脉滴注加 CPB 预充 LH。结果观察到治疗组 CBP30 min、停机后 1 h EMP 计数低于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$),治疗组停机后 1 h 凝血反应及 PLT 值优于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$),治疗组停机后 24 h PLT 值高于对照组($P < 0.05$),治疗组在停机后 1、24 h hs-CRP、IL-6 低于对照组($P < 0.05$),而 IL-10 高于对照组($P < 0.05$),说明治疗组的 EMP 计数低,凝血、炎性反应较轻。但两组术后出血引流量、术后呼吸机辅助时间及住院时间比较差异无统计学意义,这可能与术后没有继续 LH 治疗有一定关系,有待更深入地研究。综上所述,LH 对 CPB 下血管内皮细胞损伤有一定的保护作用,并可降低 CPB 患者凝血、炎性反应的过度激活。因本研究例数偏少,有待于在今后的研究中进一步增加样本量深入研究。

参 考 文 献

- [1] Verrier ED, Boyle EM. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery [J]. *Ann Thorac Surg*, 1996, 62(3): 915-922.
- [2] 崔节伟,杨静,孙奕.内皮微粒膜表面标记物的检测与意义[J].*医学研究生学报*, 2011, 24(7): 767-769.
- [3] Li XY, He JL, Liu HT, et al. Tetramethylpyrazine suppresses interleukin-8 expression in LPS-stimulated human umbilical vein endothelial cell by blocking ERK, p38 and nuclear factor-kappaB signaling pathways [J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 125(1): 83-89.
- [4] Kang Y, Hu M, Zhu Y, et al. Antioxidative effect of the herbal remedy Qinhuo Yihao and its active

component tetramethylpyrazine on high glucose-treated endothelial cells [J]. *Life Sci*, 2009, 84(13-14): 428-436.

- [5] 郑思道,吴红金.川芎嗪保护血管内皮机制的研究进展[J].*中国中西医结合杂志*, 2011, 31(7): 1004-1007.
- [6] 许栋明,吴丹.盐酸川芎嗪对同型半胱氨酸致 ECV304 细胞损伤的保护作用[J].*中国中药杂志*, 2012, 37(12): 1836-1839.
- [7] Wang GF, Shi CG, Sun MZ, et al. Tetramethylpyrazine attenuates atherosclerosis development and protects endothelial cells from ox-LDL[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2013, 27(3): 199-210.
- [8] 陈孝平主编.外科学[M].北京:人民卫生出版社, 2002: 106,508-514.
- [9] 陈益君,黄长顺,王峰,等.川芎嗪对体外循环下心脏手术炎性反应及术后肺功能的影响[J].*中华中医药学刊*, 2013, 31(10): 2254-2256.
- [10] 祝会斌,高从荣,刘卫萍,等.川芎嗪对体外循环下血管内皮细胞损伤的保护作用[J].*中国心血管病研究*, 2009, 7(7): 523-525.
- [11] Helal O, Defoort C, Robert S, et al. Increased levels of microparticles originating from endothelial cells, platelets and erythrocytes in subjects with metabolic syndrome: relationship with oxidative stress [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2011, 21(9): 665-671.
- [12] 郑敏哲,吴志宏,纪春良,等.内皮细胞膜微粒对血管内皮细胞通透性的影响[J].*中华医学杂志*, 2011, 91(5): 337-339.
- [13] Chong AY, Blann AD, Patel J, et al. Endothelial dysfunction and damage in congestive heart failure: relation of flow-mediated dilation to circulating endothelial cells, plasma indices of endothelial damage, and brain natriuretic peptide[J]. *Circulation*, 2004, 110(13): 1794-1798.
- [14] Levy JH, Tanaka KA. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass [J]. *Ann Thorac Surg*, 2003, 75(2): S715-S720.
- [15] Angelot F, Seillès E, Biichlé S, et al. Endothelial cell-derived microparticles induce plasmacytoid dendritic cell maturation: potential implications in inflammatory diseases [J]. *Haematologica*, 2009, 94(11): 1502-1512.

(收稿:2013-05-30 修回:2014-01-19)