

· 临床研究 ·

乌司他丁对胰-肾联合移植患者围术期
心肌损伤的影响

芦树军 张雅静 喻文立

【摘要】 目的 探讨乌司他丁对胰-肾联合移植围术期患者心肌损伤的影响,分析其可能的机制。方法 选择 2018 年 1 月至 2020 年 6 月拟行胰-肾联合移植术患者 80 例,男 43 例,女 37 例,年龄 18~64 岁,BMI 20~25 kg/m²,ASA II 或 III 级。采用随机数字表法将患者分为两组:对照组(C 组)和乌司他丁组(U 组),每组 40 例。U 组于麻醉诱导后静脉输注乌司他丁 300 000 IU,之后每 4 小时重复输注,直至手术结束。C 组于相同时点静脉输注等容量生理盐水。于麻醉诱导后 5 min(T₀)、肾动脉开放前 5 min(T₁)、肾动脉开放后 30 min(T₂)、胰腺相关动脉开放后 30 min(T₃)、术毕即刻(T₄)、术后 4 h(T₅)、24 h(T₆)采集中心静脉血 6 ml,检测血清 TNF- α 、IL-6、IL-18、心肌肌钙蛋白 I(cTnI)和肌酸激酶同工酶(CK-MB)浓度。记录 T₀—T₆ 时 ECG ST 段及 T 波的变化,记录术中多巴胺维持循环灌注、高血压或低血压、心肌缺血和室性早搏的发生情况。结果 与 T₀ 时比较,T₂—T₆ 时两组血清 TNF- α 、IL-18、cTnI、CK-MB 浓度明显升高($P < 0.05$),T₂—T₅ 时 C 组血清 IL-6 浓度明显升高($P < 0.05$),T₃ 时 U 组血清 IL-6 浓度明显升高($P < 0.05$)。与 C 组比较,U 组 T₂—T₆ 时血清 TNF- α 、cTnI、CK-MB 浓度明显降低($P < 0.05$),T₂—T₄ 时血清 IL-6 浓度明显降低($P < 0.05$),T₃—T₆ 时血清 IL-18 浓度明显降低($P < 0.05$)。T₂ 时 C 组 21 例(52%)、U 组 17 例(42%) ECG 出现 ST 段压低或 T 波高尖;T₃ 时 C 组 26 例(65%)、U 组 19 例(48%) ECG 出现 ST 段压低或 T 波高尖。C 组 13 例(32%)、U 组 9 例(22%)术中多巴胺维持循环灌注,两组高血压或低血压、心肌缺血和室性早搏发生率差异均无统计学意义。结论 乌司他丁可减轻胰-肾联合移植患者围术期心肌损伤,改善心功能,加速患者康复,其机制可能是通过减少胰-肾联合移植患者围术期炎症因子的释放。

【关键词】 乌司他丁;胰-肾联合移植术;心肌损伤

Influence of ulinastatin on perioperative myocardial injury in patients undergoing simultaneous pancreas-kidney transplantation LU Shujun, ZHANG Yajing, YU Wenli. Department of Anesthesiology, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China

Corresponding author: YU Wenli, Email: lushujun1985@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the influence of ulinastatin on perioperative myocardial injury in patients undergoing simultaneous pancreas-kidney transplantation and to analyze its possible mechanism. **Methods** Eighty patients underwent simultaneous pancreas-kidney transplantation from January 2018 to June 2020, 43 males and 37 females, aged 18–64 years, BMI 20–25 kg/m², ASA physical status II or III, were selected into two groups by random number table method: control group (group C) and ulinastatin group (group U), 40 patients in each group. Group U administered ulinastatin 300 000 IU after anesthesia induction and repeated every 4 hours until the end of the procedure, group C had equal timing for intravenous infusion of equal volume saline. 6 ml of central venous blood was collected and serum concentrations of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), and interleukin-18 (IL-18), cardiac troponin I (cTnI), creatine kinase isoenzyme (CK-MB) and the changes in ECG ST segments and T waves were monitored and recorded at 5 minutes after induction of anesthesia (T₀), 5 minutes before renal arteriovenous opening (T₁), 30 minutes after renal arteriovenous opening (T₂), 30 minutes after pancreatic related arteriovenous opening (T₃), immediately after surgery (T₄), 4 hours after surgery (T₅), 24 hours after surgery (T₆). The number of intraoperative circulating perfusion, hypertension or hypotension, myocardial ischemia and ventricular premature beats were recorded. **Results** Compared with T₀, the concentrations of TNF- α , IL-18, cTnI, and CK-MB were significantly increased at T₂–T₆ in groups C and U ($P < 0.05$), the con-

DOI:10.12089/jca.2022.05.001

基金项目:天津医学会麻醉学分会中青年科研培育基金项目(TJMZJJ-2019-01)

作者单位:300192 天津市第一中心医院麻醉科(芦树军、喻文立);天津中医药大学第一附属医院麻醉科(张雅静)

通信作者:喻文立,Email: lushujun1985@163.com

centrations of IL-6 was significantly increased in group C at T_2 - T_5 ($P < 0.05$), and the concentration of IL-6 was significantly increased in group U at T_3 ($P < 0.05$). Compared with group C, the concentrations of TNF- α , cTnI, and CK-MB were significantly reduced in group U at T_2 - T_6 ($P < 0.05$), the concentration of IL-6 was significantly reduced in group U at T_2 - T_4 ($P < 0.05$), and the concentration of IL-18 was significantly reduced in group U at T_3 - T_6 ($P < 0.05$). There were 21 patients (52%) in group C and 17 patients (42%) in group U showed ST segment depression or T wave apex at T_2 , and 26 patients (65%) in group C and 19 patients (48%) in group U showed ST segment depression or T wave apex at T_3 . There were 13 patients (32%) in group C and 9 patients (22%) in group U needed intravenous dopamine infusion to maintain circulatory perfusion. There were no significantly differences in the incidence of hypertension or hypotension, myocardial ischemia and premature ventricular beats between the two groups. **Conclusion** Ulinastatin can reduce perioperative myocardial injury, improve cardiac function, and accelerate the recovery process by reducing the long-operative release of inflammatory factors in pancreatic and kidney transplantation.

【Key words】 Ulinastatin; Simultaneous pancreas-kidney transplantation; Myocardial injury

糖尿病肾病发病率高达 50%~60%,胰-肾联合移植术被认为是治疗糖尿病肾病终末期最有效的方法。胰腺和肾脏缺血-再灌注损伤,释放氧自由基并诱发全身炎症反应、肠道菌群移位,导致心肌损伤。乌司他丁作为一种广谱蛋白酶抑制药,可以明显减轻心脏手术和肝移植术等患者的全身炎症反应和心肌损伤,对心肌具有明显的保护作用^[1-2]。本研究探讨乌司他丁对胰-肾联合移植术中心肌损伤的影响,进一步为临床实践提供理论依据。

资料与方法

一般资料 本研究经医院伦理委员会批准(2018N050KY),患者或家属签署知情同意书。所有移植供体均来自公民逝世后器官捐献者。选择 2018 年 1 月至 2020 年 6 月拟行胰-肾联合移植术患者,性别不限,年龄 18~64 岁, BMI 20~25 kg/m², ASA II 或 III 级。排除标准:器官移植手术史,冠状动脉搭桥术或支架植入术后,心力衰竭,呼吸衰竭,麻醉药物过敏史,糖尿病合并血管并发症,严重肝功能异常。

分组与处理 采用随机数字表法将患者分为两组:对照组(C组)和乌司他丁组(U组)。U组于麻醉诱导后静脉输注乌司他丁 300 000 IU(加入生理盐水 100 ml 中),之后每 4 小时重复输注,直至手术结束。C组于相同时点静脉输注等容量生理盐水。

麻醉方法 患者术前禁饮 2 h,禁食 8 h,入室后面罩吸氧,FiO₂ 50%,建立外周静脉通路,常规监测 ECG、SpO₂ 和 BIS,局麻下行桡动脉穿刺置管,监测 MAP,同时连接 FloTrac/Vigileo 压力换能器监测。麻醉诱导:静脉注射咪达唑仑 0.05 mg/kg、丙泊酚 2 mg/kg、舒芬太尼 1 μ g/kg 和顺式阿曲库铵 0.15 mg/kg,气管插管后行机械通气,间歇正压通气,设置 V_T 8~10 ml/kg、RR 10~15 次/分,维持 P_{ET}CO₂

35~40 mmHg, FiO₂ 50%~60%。经右颈内静脉穿刺,监测 CVP。通过 FloTrac/Vigileo 监测每搏量变异度(stroke volume variation, SVV)和心输出量(cardiac output, CO)。麻醉维持:静脉输注丙泊酚 6~10 mg·kg⁻¹·h⁻¹、瑞芬太尼 0.02~0.20 μ g·kg⁻¹·min⁻¹ 和顺式阿曲库铵 0.07~0.10 mg·kg⁻¹·h⁻¹,维持 BIS 40~60。术中维持 Hb>80 g/L,密切监测凝血功能,谨慎输注血浆及其他凝血因子,在 CVP 和 SVV 指导下进行容量管理。肾血管开放前采用巴利昔单抗 20 mg 或兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白 25 mg 作为免疫诱导,常规使用甲泼尼龙 500 mg/d。胰腺血管开放前皮下注射抑肽酶 0.1 mg,抑制胰蛋白酶及糜蛋白酶,预防肠道黏膜损伤,静脉注射甲硝唑 50 mg 预防肠道菌群紊乱。

观察指标 记录麻醉诱导后 5 min(T_0)、肾静脉开放前 5 min(T_1)、肾动静脉开放后 30 min(T_2)、胰腺相关动静脉开放后 30 min(T_3)、术毕即刻(T_4)、术后 4 h(T_5)、24 h(T_6)的 HR、MAP、CVP、SVV 和 CO。于 T_0 - T_6 时采集中心静脉血 6 ml,检测血清 TNF- α 、IL-6 和 IL-18、心肌肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTnI)、肌酸激酶同工酶(creatin kinase isoenzymes, CK-MB)浓度。记录 T_0 - T_6 时 ECG ST 段压低及 T 波高尖的变化和术中使用多巴胺维持循环灌注(>5 μ g·kg⁻¹·min⁻¹,持续时间>10 min)、高血压或低血压(MAP 升高或降低幅度 \geq 基础值的 30%,持续时间>10 min)、心肌缺血(ST 段压低 \geq 0.1 mV,持续超过 1 min)和室性早搏的发生情况。

统计分析 采用 SPSS 19.0 统计学软件分析数据。正态分布计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用成组 t 检验,组内比较采用重复测量方差分析。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

本研究共纳入患者 80 例, 每组 40 例, 无一例剔除。两组患者性别、年龄、BMI、ASA 分级差异均无统计学意义(表 1)。

两组糖尿病类型、糖尿病和终末期肾病病程、透析时间、胰岛素用量、手术时间、出血量、红细胞输入量差异无统计学意义(表 2)。

表 1 两组患者一般情况的比较

组别	例数	男/女 (例)	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	ASA II/III 级 (例)
C 组	40	21/19	55.6±6.3	22.9±8.3	28/12
U 组	40	22/18	54.9±5.1	23.6±7.9	31/9

T₀—T₆ 时两组 HR、MAP、CVP、SVV 和 CO 差异均无统计学意义(表 3)。

与 T₀ 时比较, T₂—T₆ 时两组血清 TNF-α、IL-18 浓度明显升高(P<0.05), T₂—T₅ 时 C 组血清 IL-6 浓度明显升高(P<0.05), T₃ 时 U 组血清 IL-6 浓度明显升高(P<0.05)。与 C 组比较, U 组 T₂—T₆ 时

血清 TNF-α 浓度明显降低(P<0.05), T₂—T₄ 时血清 IL-6 浓度明显降低(P<0.05), T₃—T₆ 时血清 IL-18 浓度明显降低(P<0.05)(表 4)。

与 T₀ 时比较, T₂—T₆ 时两组血清 cTnI、CK-MB 浓度明显升高(P<0.05)。与 C 组比较, T₂—T₆ 时 U 组血清 cTnI、CK-MB 浓度明显降低(P<0.05)(表 5)。

T₂ 时 C 组 21 例(52%)、U 组 17 例(42%) ECG 出现 ST 段压低或 T 波高尖; T₃ 时 C 组 26 例(65%)、U 组 19 例(48%) ECG 出现 ST 段压低或 T 波高尖。C 组 13 例(32%)、U 组 9 例(22%) 术中需静脉泵注多巴胺维持循环灌注。两组术中高血压或低血压、心肌缺血和室性早搏发生率差异无统计学意义(表 6)。

讨 论

糖尿病肾病终末期患者心血管系统不同程度受到损害, 主要表现为代谢及血流动力学变化引起的心肌损害, 由此所致的心脏收缩、舒张功能障碍以及冠状动脉病变。同时, 患者不同程度合并高血压, 自主神经纤维病变等, 围术期发生无症状性心肌缺血甚至心肌梗死, 以及其他恶性心血管并发症

表 2 两组患者病程及手术情况的比较

组别	例数	I/2 型 糖尿病(例)	糖尿病 病程(年)	终末期肾病 病程(年)	透析时间 (月)	胰岛素用量 (U/d)	手术时间 (min)	出血量 (ml)	红细胞输入量 (ml)
C 组	40	23/17	15.7±3.1	3.8±0.6	32.9±8.2	25.3±7.1	517.1±85.3	572.3±92.1	821.2±78.0
U 组	40	18/22	18.2±4.3	4.3±0.8	34.3±8.7	26.0±8.3	512.8±70.6	581.8±93.4	827.3±80.4

表 3 两组患者不同时点血流动力学指标的比较($\bar{x}\pm s$)

指标	组别	例数	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	T ₆
HR(次/分)	C 组	40	83.7±12.1	97.1±11.3	105.3±17.6	109.1±18.3	87.3±12.9	73.1±10.9	67.3±8.9
	U 组	40	85.3±13.2	98.7±15.8	103.4±17.1	110.0±18.6	88.4±13.3	79.3±11.3	65.8±8.1
MAP(mmHg)	C 组	40	95.3±20.8	99.3±22.4	97.3±22.1	91.7±18.7	83.1±11.7	80.7±10.3	75.3±9.2
	U 组	40	98.1±21.3	101.2±22.9	98.1±22.3	93.7±18.9	84.7±12.3	81.2±10.0	76.7±9.8
CVP(mmHg)	C 组	40	6.1±2.0	11.3±4.3	11.6±4.4	9.7±3.8	9.1±3.3	9.4±3.5	7.3±2.6
	U 组	40	6.8±2.4	11.5±4.6	11.2±4.1	9.5±3.6	8.9±2.9	9.2±3.2	7.1±2.4
SVV(%)	C 组	40	8.3±3.3	13.1±5.2	13.7±6.1	10.3±4.6	9.3±4.1	9.6±4.7	8.8±3.9
	U 组	40	8.8±3.5	13.3±5.5	13.5±5.9	9.8±4.3	9.1±3.9	9.3±4.3	8.6±3.2
CO(L/min)	C 组	40	4.1±1.9	6.7±3.1	7.1±3.6	5.3±2.9	4.6±2.0	4.3±1.9	4.6±2.1
	U 组	40	4.3±2.1	6.3±3.3	7.7±3.9	5.2±2.7	4.8±2.3	4.2±1.8	4.7±2.3

表 4 两组患者不同时点血清炎症因子浓度的比较 (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	T ₆
TNF-α	C 组	40	33.1±10.2	36.3±11.1	135.4±37.6 ^a	182.8±46.5 ^a	163.1±54.2 ^a	168.6±52.7 ^a	78.7±21.0 ^a
	U 组	40	35.1±11.3	38.7±12.7	116.7±31.3 ^{ab}	141.5±45.2 ^{ab}	125.5±29.4 ^{ab}	107.1±24.7 ^{ab}	57.6±17.2 ^{ab}
IL-6	C 组	40	72.7±13.1	79.0±14.8	119.2±40.6 ^a	171.3±56.4 ^a	105.3±32.8 ^a	95.2±30.0 ^a	76.7±15.9
	U 组	40	71.1±10.8	79.6±13.7	87.2±24.1 ^b	114.6±31.1 ^{ab}	89.3±27.4 ^b	81.5±17.3	69.3±10.2
IL-18	C 组	40	16.8±3.2	20.6±7.2	79.1±24.0 ^a	157.0±52.8 ^a	68.0±21.1 ^a	62.8±1.39 ^a	49.4±11.0 ^a
	U 组	40	17.5±4.3	20.3±6.9	70.8±19.3 ^a	121.1±41.0 ^{ab}	46.5±16.6 ^{ab}	43.3±12.6 ^{ab}	30.3±10.4 ^{ab}

注:与 T₀ 比较,^aP<0.05;与 C 组比较,^bP<0.05

表 5 两组患者不同时点血清心肌损伤指标浓度的比较 (μg/L, $\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	T ₆
cTnI	C 组	40	0.044±0.016	0.050±0.023	0.109±0.046 ^a	0.124±0.048 ^a	0.181±0.045 ^a	0.235±0.057 ^a	0.227±0.051 ^a
	U 组	40	0.045±0.018	0.047±0.021	0.063±0.034 ^{ab}	0.081±0.036 ^{ab}	0.099±0.041 ^{ab}	0.173±0.044 ^{ab}	0.121±0.042 ^{ab}
CK-MB	C 组	40	1.6±0.5	1.9±0.7	5.7±0.8 ^a	6.7±1.3 ^a	10.7±2.5 ^a	9.3±2.1 ^a	7.4±1.8 ^a
	U 组	40	1.4±0.5	1.5±0.6	3.1±1.1 ^{ab}	3.9±1.2 ^{ab}	6.8±1.7 ^{ab}	5.9±1.1 ^{ab}	4.3±0.9 ^{ab}

注:与 T₀ 比较,^aP<0.05;与 C 组比较,^bP<0.05

表 6 两组患者术中血管不良事件的比较 [例 (%)]

组别	例数	高血压	低血压	心肌缺血	室性早搏
C 组	40	5(12)	3(8)	1(2)	2(5)
U 组	40	3(8)	4(10)	0(0)	1(2)

的危险性增加^[3]。心血管系统损害威胁患者生存,并增加围手术期的风险,胰-肾联合移植围术期缺血-再灌注可刺激大量细胞炎症因子释放,加重心肌损伤,增加围术期心血管事件的发生率^[4]。乌司他丁对心血管手术以及脓毒症诱发的心肌损伤具有保护作用^[5-7]。

cTnI 和 CK-MB 均是心肌损伤早期诊断的重要标志物,血清 cTnI 和 CK-MB 浓度于心肌损伤后 4~6 h 升高,12~24 h 达到峰值^[8]。cTnI 仅存在于心肌细胞,是预测和诊断心肌损伤最灵敏的指标^[9]。心肌损伤 ECG 表现主要有 T 波高尖、ST 段抬高或低平、急性损伤性传导阻滞以及缺血性 G 波等。ECG 表现影响因素较多,而且缺乏特异性^[10]。本研究通过分析上述指标可辅助评估心肌细胞损伤程度。

本研究结果显示,与术前比较,术中 TNF-α、IL-6 和 IL-18 浓度明显升高,提示围术期炎症因子的

过度释放与心肌损伤具有密切关系^[11-12],TNF-α 可诱导血管内皮细胞和心肌细胞生成大量 NO,发生细胞脂质过氧化反应,造成心脏组织细胞受损^[13]。抑制血清 TNF-α 和 IL-6 浓度可明显改善心力衰竭患者左心室结构和功能^[14-15]。IL-18 可通过刺激 TNF-α 及 IL-1 等促炎因子的释放,抑制心肌收缩力、促进心肌细胞凋亡,导致心力衰竭的发生^[16-17]。

乌司他丁可通过抑制炎症介质的过度释放,改善组织灌注,抑制全身炎症反应,提供脏器功能保护作用^[18]。本研究结果显示,胰-肾联合移植术中血清 TNF-α、IL-6、IL-18 浓度于肾动静脉开放后升高明显,予胰腺血管开放后达到峰值,与未使用乌司他丁的患者比较,使用乌司他丁的患者血清 TNF-α、IL-6 浓度在肾血管开放后、胰腺血管开放后以及术毕均明显降低,IL-18 浓度则在胰腺血管开放后明显降低,显示乌司他丁用于胰-肾联合移植术中可抑制炎症因子的释放,减轻全身炎症反应,为乌司他丁用药时机提供临床依据。乌司他丁可以通过降低心肌组织内炎症因子浓度,从而减轻炎症因子对心肌的损伤^[19-20]。本研究结果显示,两组患者肾血管开放后血清 cTnI、CK-MB 浓度逐渐升高,应用乌司他丁可以明显降低 cTnI、CK-MB 浓度,同时 ECG 示心肌损伤发生率也有所降低,提示乌司他丁

对心肌损伤具有一定的保护作用。

本研究通过监测 ECG 显示,术中心肌损伤主要发生于肾血管开放后和胰腺血管开放后,发生率分别为 48% 和 56%。术中不良心血管事件发生率为 24%,其中以低血压、心肌缺血表现为主,心脏对血管内容量改变的代偿能力下降,容易引起围术期循环功能不稳定,诸多缺血性心脏病患者无自觉症状,因此术前应严格评估心血管功能,术中加强监测和管理,提高围术期安全性。本研究中应用乌司他丁未降低不良心血管事件的发生率,可能与糖尿病肾病终末期患者心血管系统长期受损以及研究样本量较少有关。乌司他丁对心肌损伤的保护机制主要是通过降低围术期炎症因子浓度、减轻全身炎症反应,间接影响心功能,术中应采取相应措施预防出现恶性心血管事件的发生。

本研究不足之处在于:(1)样本量少,后期需进行多中心大样本临床研究;(2)乌司他丁对该类患者心肌保护的研究机制及其他影响因素有待于进一步研究和探讨;(3)乌司他丁在常规使用范围内有剂量依赖性,在最大抗炎反应上有时间依赖性,在心肌保护中的最佳剂量、作用时间和处理方案有待进一步研究;(4)本研究有待对患者术后长期生存率进行研究,探讨乌司他丁应用是否可以影响移植物的存活率及患者的生存率。

综上所述,胰-肾联合移植患者围术期缺血-再灌注可加重心肌损伤,乌司他丁可以通过减少胰-肾联合移植患者围术期炎症因子的释放,减轻全身炎症反应,减轻其损伤,改善心功能,提高临床安全性,加速患者康复。

参 考 文 献

- [1] 翁亦齐,喻文立,杜洪印,等. 乌司他丁预处理对新肝期亲体肝移植术患儿心肌损伤的影响及机制探讨. 山东医药, 2015, 55(35): 1-4.
- [2] Lv B, Jiang XM, Wang DW, et al. Protective effects and mechanisms of action of Ulinastatin against cerebral ischemia-reperfusion injury. *Curr Pharm Des*, 2020, 26(27): 3332-3340.
- [3] Tena B, Vendrell M. Perioperative considerations for kidney and pancreas-kidney transplantation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2020, 34(1): 3-14.
- [4] 方佳丽,郭子和,马俊杰,等. 同侧胰肾联合移植 146 例临床效果分析. 中华医学杂志, 2020, 100(48): 3853-3858.
- [5] Qiu J, Xiao X, Gao X, et al. Ulinastatin protects against sepsis-induced myocardial injury by inhibiting NLRP3 inflammasome activation. *Mol Med Rep*, 2021, 24(4): 730.
- [6] Lun MH, Jin XY, Wang MY, et al. Ulinastatin improves myocardial ischemia-reperfusion injury in rats through endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(10): 5742-5749.
- [7] 明丹,李晓荣,安立娟,等. 乌司他丁对脓毒症大鼠心肌损伤及肺功能的保护作用及机制研究. 解放军医药杂志, 2020, 32(5): 24-28.
- [8] Fan J, Ma J, Xia N, et al. Clinical value of combined detection of CK-MB, MYO, cTnI and plasma NT-proBNP in diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Lab*, 2017, 63(3): 427-433.
- [9] Wu AH, Lu QA, Todd J, et al. Short-and long-term biological variation in cardiac troponin I measured with a high-sensitivity assay: implications for clinical practice. *Clin Chem*, 2009, 55(1): 52-58.
- [10] Lalani GG, Kahn AM, Narayan SM. Can we still rely on the ECG for detecting past myocardial injury? *JACC Cardiovasc Imaging*, 6(3): 332-334.
- [11] Lianza AC, Aikawa NE, Moraes JC, et al. Long-term evaluation of cardiac function in juvenile idiopathic arthritis under anti-TNF therapy. *Clin Exp Rheumatol*, 2014, 32(5): 754-759.
- [12] Weil BR, Manukyan MC, Herrmann JL, et al. Mesenchymal stem cells attenuate myocardial functional depression and reduce systemic and myocardial inflammation during endotoxemia. *Surgery*, 2010, 148(2): 444-452.
- [13] Marfella R, Di Filippo C, Portoghese M, et al. Tight glycemic control reduces heart inflammation and remodeling during acute myocardial infarction in hyperglycemic patients. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(16): 1425-1436.
- [14] Bartekova M, Radosinska J, Jelemensky M, et al. Role of cytokines and inflammation in heart function during health and disease. *Heart Fail Rev*, 2018, 23(5): 733-758.
- [15] Zhou CN, Yao W, Gong YN, et al. 22-oxacalcitriol protects myocardial ischemia-reperfusion injury by suppressing NF- κ B/TNF- α pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(12): 5495-5502.
- [16] Toldo S, Mauro AG, Cutter Z, et al. Inflammasome, pyroptosis, and cytokines in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2018, 315(6): H1553-H1568.
- [17] Venkatachalam K, Prabhu SD, Reddy VS, et al. Neutralization of interleukin-18 ameliorates ischemia/reperfusion-induced myocardial injury. *J Biol Chem*, 2009, 284(12): 7853-7865.
- [18] 王焰斌,杨建安,景桂霞,等. 乌司他丁后处理及其联合预处理对体外循环下心脏瓣膜置换术患者心肌细胞凋亡的影响. 中华麻醉学杂志, 2011, 31(9): 1068-1072.
- [19] Zhu JG, Jin K, Ren Y. Ulinastatin reduces myocardial injury induced by doxorubicin in SD rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 10769-10778.
- [20] 严首春. 乌司他丁联合血必净治疗对重症肺炎患者心肌损伤保护作用的临床研究. 中国急救医学, 2019, 39(5): 462-466.

(收稿日期:2021-08-19)