

亚低温治疗对急性 Stanford A 型主动脉夹层患者围术期炎症反应及预后影响的随机对照试验



邹磊¹, 章淬¹, 宋晓春¹, 付润¹, 沈骁¹, 洪亮¹, 穆心苇¹, 黄福华², 肖立琼²

1. 南京医科大学附属南京医院 南京市第一医院 重症医学科 (南京 210006)
2. 南京医科大学附属南京医院 南京市第一医院, 胸心血管外科 (南京 210006)

【摘要】 目的 探讨亚低温治疗对急性 Stanford A 型主动脉夹层患者围术期炎症反应、器官功能及预后的影响。方法 入选 2017 年 2 月至 2018 年 2 月收住我科的急性 Stanford A 型主动脉夹层患者 56 例, 随机分为对照组及试验组, 每组各 28 例。对照组患者在术中经历深低温停循环后, 将体温复温至 36~37℃, 并延续至术后 24 h, 试验组患者体温复温至 34~35℃, 余同对照组; 比较两组患者预后。结果 两组患者的临床资料差异无统计学意义。与对照组相比, 在术后第 24 h, 试验组外周血 MMPs 水平更低 ($P=0.008$)。试验组患者术后的苏醒时间更短 ($P=0.008$), 血流感染的发生率更低 ($P=0.019$), 但两组患者的谵妄发生率、急性肾损伤 (AKI) 发生率、肝功能不全发生率、机械通气时间、住 ICU 时间及病死率差异均无统计学。两组患者术后 24 h 内的胸引量差异均无统计学意义, 且均未发生寒战。结论 亚低温治疗能够缩短急性 Stanford A 型主动脉夹层患者术后的苏醒时间, 减少血流感染的发生率, 且不会引起胸引量增多或寒战。

【关键词】 急性 Stanford A 型主动脉夹层; 亚低温治疗; 炎症反应; 器官功能

Therapeutic effect of mild hypothermia on the inflammatory response and outcome in perioperative patients with acute Stanford type A aortic dissection: A randomized controlled trial

ZOU Lei¹, ZHANG Cui¹, SONG Xiaochun¹, FU Run¹, SHEN Xiao¹, HONG Liang¹, MU Xinwei¹, HUANG Fuhua², XIAO Liqiong²

1. Department of Intensive Care Unit, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing, 210006, P. R. China

2. Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing, 210006, P. R. China

Corresponding author: ZHANG Cui, Email: 18951670283@163.com

【Abstract】 Objective To explore the therapeutic effect of mild hypothermia on the inflammatory response, organ function and outcome in perioperative patients with acute Stanford type A aortic dissection (AAAD). **Methods** From February 2017 to February 2018, 56 patients with AAAD admitted in our department were enrolled and randomly allocated into two groups, the control group and the experimental group. After deep hypothermia circulatory arrest during operation, in the control group ($n=28$), patients were rewarmed to normal body temperatures (36 to 37 centigrade degree), and which would be maintained for 24 hours after operation. While in the experimental group ($n=28$), the patients were rewarmed to mild hypothermia (34 to 35 centigrade degree), and the rest steps were the same to the control group. The thoracic drainage volume and the incidence of shivering at the first 24 hours after operation, inflammatory indicators and organ function during perioperation, and outcomes were compared between the two groups. **Results** There was no obvious difference in the basic information and operation information in patients between the two groups. Compared to the control group, at the 24th hour after operation, the levels of peripheral blood matrix metalloproteinases (MMPs) were lower in the experimental group ($P=0.008$). In the experimental group, after operation, the awakening time was much

DOI: 10.7507/1007-4848.201805070

基金项目: 南京市科技发展计划项目 (201611002); 南京医科大学科技发展基金面上项目 (2015NJMU057); 江苏省临床医学科技专项 (BE2017610)

通信作者: 章淬, Email: 18951670283@163.com

shorter ($P=0.008$), the incidence of bloodstream infection was much lower ($P=0.019$). While the incidence of delirium, acute kidney injury (AKI), hepatic insufficiency, mechanical ventilation duration, intensive care unit (ICU) stays, or hospital mortality rate showed no statistical difference. And at the first 24 hours after operation, there was no difference in the thoracic drainage volume between the two groups, and no patients suffered from shivering. **Conclusion** The mild hypothermia therapy was able to shorten the awakening time and reduce the incidence of bloodstream infection after operation in patients with AAAD, and did not cause the increase of thoracic drainage volume or shivering.

【Key words】 Acute Stanford type A aortic dissection; mild hypothermia therapy; inflammatory response; organ function

急性 Stanford A 型主动脉夹层 (acute Stanford type A aortic dissection, AAAD), 一种严重威胁生命的大血管疾病, 起病急、术后并发症多、预后差、病死率高。随着人口老龄化以及高血压发病率的增加, AAAD 的发病率逐年增高^[1-2]。主动脉夹层的病理生理基础为血管损伤、动脉中膜层退化、内膜撕裂, 导致血流进入动脉壁内、假腔形成^[3]。最新的基础和临床研究表明, 炎症反应与血管损伤相关, 直接参与到 AAD 的发生发展过程中^[4-5]。亚低温治疗已在脑保护等领域被证实可通过抑制缺氧后炎症反应及细胞凋亡途径的启动, 起到脑保护作用^[6], 目前已被纳入心肺复苏指南。但亚低温治疗对于 AAAD 围术期的炎症反应及预后尚不明确, 本研究探讨亚低温治疗对 AAAD 围术期炎症反应、器官功能及预后的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

采用前瞻性随机对照研究, 入选 2017 年 2 月至 2018 年 2 月收住我科的 AAAD 患者。纳入标准: (1) 年龄 ≥ 18 岁, ≤ 75 岁的住院患者, 性别不限, 发病 1 周内入院; (2) 经主动脉 CTA 和超声心动图证实的 AAAD 患者, 拟行外科手术治疗; (3) 需要在深低温停循环条件下完成手术治疗。排除标准: (1) 夹层累及冠状动脉等, 导致术后病情极其危重, 需要大剂量血管活性药物维持循环、ECMO 支持或术后 48 h 内死亡者; (2) 既往有神经系统疾病或精神疾病史; (3) 长期应用激素治疗; (4) 长期应用免疫抑制剂; (5) 术前存在明确的或高度可疑的感染依据; (6) 既往有恶性肿瘤、其他免疫性疾病或器官移植史; (7) 术前存在肝肾功能异常、凝血功能障碍、呼吸功能不全等器官功能障碍者。

达到病例入选标准的患者按照随机数字表进行随机入组, 本研究分为两组, 即试验组和对照组。试验组患者在术中经历低温停循环后, 将其体温复温至 $34 \sim 35^{\circ}\text{C}$, 并将此体温延续至术后 24 h;

对照组患者在术中经历低温停循环后, 将其体温复温至正常体温 ($36 \sim 37^{\circ}\text{C}$), 并将此体温延续至术后 24 h。本研究符合医学伦理学标准, 经过医院医学伦理学委员会批准 (伦理编号: KY20170113-02) 并获得患者或其家属的同意。

1.2 研究方法

1.2.1 研究流程 1) 术前: 入院后详细记录患者病史, 严格体格检查, 急诊完善术前检查, 包括试验室检查、心电图、心脏超声心动图, 完善术前风险评估, 所有患者均按照卫生部印发的主动脉夹层临床路径中的药物进行常规治疗, 予镇痛、镇静, 控制心率、血压, 维持心率在 $60 \sim 80$ 次/分, 控制左上肢动脉收缩压在 $100 \sim 120$ mm Hg, 降低夹层破裂风险, 同时进行手术准备, 签署知情同意书。

2) 手术: 所有患者根据病情, 由同一组经验丰富的外科手术医生和麻醉医生进行主动脉全弓或半弓人工血管置换术, 所有手术均在全身麻醉和体外循环下进行, 鼻咽温降至 26°C 时开始主动脉弓部手术操作。试验组患者在经历深低温停循环后, 复温至鼻咽温 $34 \sim 35^{\circ}\text{C}$, 对照组患者复温至鼻咽温 $36 \sim 37^{\circ}\text{C}$ 。所有患者术中均应用甲泼尼龙 20 mg/kg 。

3) 术后: 所有患者均带气管插管入 ICU 行监护治疗, 监测呼吸、循环及脏器功能, 常规治疗: 根据卫生部颁发的升主动脉夹层动脉瘤手术临床路径给予抗生素、胃粘膜保护剂、血管活性药物维持循环稳定, 输血补液等治疗。试验组患者术后采用冰毯降温机及冰帽联合应用的方式, 维持鼻咽温 $34 \sim 35^{\circ}\text{C}$, 持续 24 h。对照组患者予以常规治疗。待患者神志清楚、循环稳定、动脉血气结果满意后拔除气管插管。拔管后 24 h 评估, 若患者生命体征稳定, 转入普通病房进一步巩固治疗。

1.2.2 外周血 IL-6、MMPs 水平的检测 所有患者在术前入院时、术后 0 h (即入 ICU 时)、术后 6 h、术后 12 h、术后 24 h 留取外周静脉血 20 ml, 离心 (3000 转/分, 10 min) 后取上清液, 置于 EP 管存放于 -80°C 冰箱冷冻保存。采用 ELISA 法测定两组患

者各时间点的外周血 IL-6、MMPs 水平,试剂盒由上海西唐生物科技有限公司提供。患者的主管医生对检测结果不知情,检测结果不会对患者的治疗产生影响。

1.2.3 观察指标 记录两组患者的一般临床资料、手术信息、术后的体温情况、围术期各时间点的外周血炎症指标水平,术后的脏器功能及预后指标。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析,计数资料以百分比表示,计量资料以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,计数资料组间比较采用卡方检验或 Fisher 精确检验,计量资料组间比较采用 *t* 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料

如图 1 所示,观察期内共 56 例患者入组,试验组及对照组各 28 例,两组患者的基本信息见表 1。两组患者的基础状况差异无统计学意义 (*P*>0.05),试验组和对照组的平均年龄分别为 53.3 岁和 51.5 岁,男性患者分别占 85.7% 和 71.4%,平均的体重指数 (BMI) 均大于 24 kg/m²,两组均有 24 例 (85.7%) 患者既往有高血压病史,各有 2 例 (7.1%) 患者既往有糖尿病病史,均有一定比例的患者有吸烟、饮酒史。入院时两组患者的病情均较重,试验组和对照组的平均急性生理及慢性健康评估 (acute physiology and chronic health evaluation, APACHE) II 评分分别为 15.5 分和 15.3 分。两组患者术前均无心脏压塞症状,术前的左右心收缩功能均正常。

2.2 手术信息

两组患者的手术信息见表 2。入组患者的手术方式包括升主动脉置换+孙氏手术、主动脉瓣成形或置换+升主动脉置换+孙氏手术、Bentall+孙氏手术、升主动脉置换+右半弓置换术,两组的手术方式差异无统计学意义 (*P*=0.756)。两组患者的手术时间、体外循环 (cardiopulmonary bypass, CPB) 时间、主动脉阻断时间、深低温停循环 (deep hypothermic circulatory arrest, DHCA) 时间差异均无统计学意义 (*P*>0.05)。

2.3 围术期的炎症反应

两组患者围术期外周血的炎症指标见表 3。正常人外周血 IL-6 水平正常值为 0~8.120 pg/ml,在术前,可见 AAAD 患者的外周血 IL-6 水平升高,在术后,外周血 IL-6 水平较术前进进一步显著上升 (*P*<0.001),在术后第 6 h 达到高峰,后逐渐下降,

表 1 两组患者的基本信息 [$\bar{x} \pm s$ /例 (%)]

| 临床资料 | 对照组 (n=28) | 试验组 (n=28) | P 值 |
|--------------------------|------------|------------|-------|
| 年龄 (岁) | 51.5±8.7 | 53.3±11.2 | 0.510 |
| 男性 | 20 (71.4) | 24 (85.7) | 0.193 |
| BMI (kg/m ²) | 26.1±4.4 | 25.4±2.6 | 0.513 |
| 高血压病史 | 24 (85.7) | 24 (85.7) | 1.000 |
| 糖尿病病史 | 2 (7.1) | 2 (7.1) | 1.000 |
| 饮酒史 | 7 (25.0) | 10 (35.7) | 0.383 |
| 吸烟史 | 9 (32.1) | 16 (57.1) | 0.060 |
| 入院时的 APACHE II 评分 | 15.3±3.7 | 15.5±5.6 | 0.845 |

BMI: 体重指数; APACHE: 急性生理及慢性健康评估

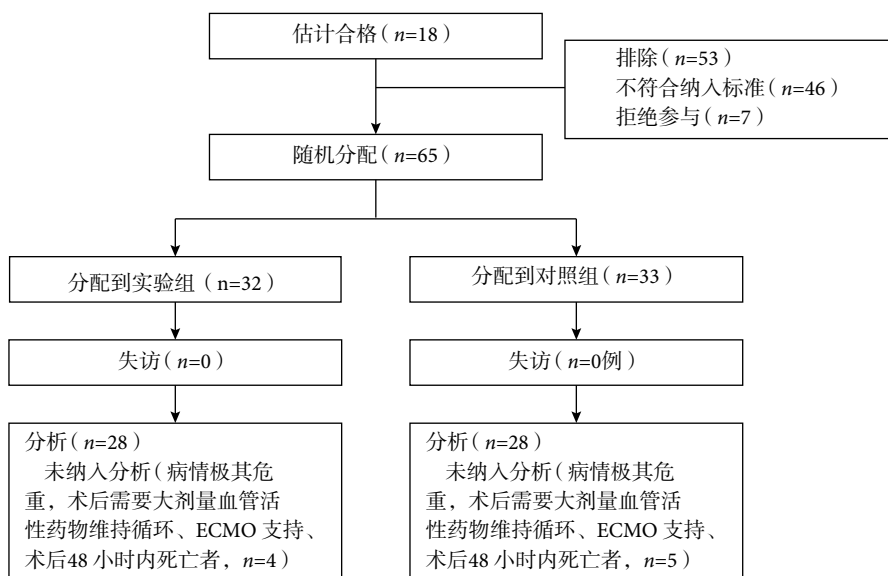


图 1 患者试验流程图

表 2 两组患者手术信息 [$\bar{x}\pm s$ /例 (%)]

| 临床资料 | 对照组 (n=28) | 试验组 (n=28) | P 值 |
|-----------------------|------------|------------|-------|
| 手术方式 | | | 0.756 |
| 升主动脉置换+孙氏手术 | 18 (64.3) | 14 (50.0) | |
| 主动脉瓣成形或置换+升主动脉置换+孙氏手术 | 6 (21.4) | 8 (28.6) | |
| Bentall+孙氏手术 | 2 (7.2) | 3 (10.7) | |
| 升主动脉置换+右半弓置换术 | 2 (7.2) | 3 (10.7) | |
| 手术时间 (min) | 517.1±77.1 | 519.6±70.6 | 0.897 |
| 体外循环时间 (min) | 191.7±28.5 | 199.4±32.7 | 0.353 |
| 主动脉阻断时间 (min) | 113.4±17.0 | 111.1±24.2 | 0.679 |
| 深低温停循环时间 (min) | 18.2±4.3 | 17.0±3.5 | 0.381 |

表 3 两组患者围术期外周血炎症指标 [$\bar{x}\pm s$ /例 (%)]

| 临床资料 | 对照组 (n=28) | 试验组 (n=28) | P 值 |
|--------------|-------------|-------------|-------|
| IL-6 (pg/ml) | | | |
| 术前入院时 | 25.3±34.2 | 24.6±27.7 | 0.929 |
| 术后 0 h | 68.0±47.8 | 66.1±52.8 | 0.890 |
| 术后 6 h | 69.7±31.6 | 69.5±41.1 | 0.989 |
| 术后 12 h | 58.7±24.2 | 61.0±41.9 | 0.861 |
| 术后 24 h | 36.1±20.6 | 34.5±15.9 | 0.829 |
| MMPs (μg/L) | | | |
| 术前入院时 | 19.2±9.9 | 17.3±11.0 | 0.650 |
| 术后 0 h | 125.6±81.5 | 81.9±62.5 | 0.132 |
| 术后 6 h | 113.5±54.0 | 87.2±72.2 | 0.290 |
| 术后 12 h | 133.5±151.1 | 90.965±52.5 | 0.346 |
| 术后 24 h | 110.0±57.7 | 57.2±32.2 | 0.008 |

IL-6: 白细胞介素-6; MMPs: 基质金属蛋白酶

但同一时间点两组间的 IL-6 水平差异无统计学意义 ($P>0.05$, 图 2)。在术后, 外周血 MMPs 的水平较术前显著上升 ($P<0.001$), 在术后第 24 h, 可见试验组外周血 MMPs 的水平较对照组明显降低, 两组间差异有统计学意义 ($P=0.008$), 余时间点差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 见图 3。

2.4 术后器官功能及预后

如表 4 所示, 在术后苏醒时间方面, 试验组较对照组明显缩短 [(10 99.3±1 126.5) min vs. (2 248.2±1 886.4) min, $P=0.008$], 差异有统计学意义。在术后, 对照组出现谵妄的患者有 13 例 (46.4%), 而试验组为 11 例 (39.3%), 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。两组患者术后均未出现永久性神经系统功能障碍 (permanent neurological dysfunction, PND)。在呼吸系统方面, 试验组和对

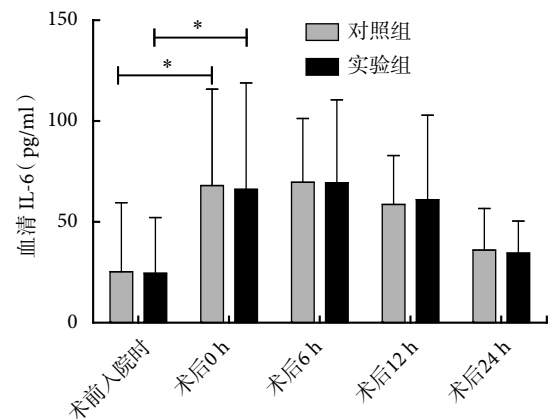


图 2 两组术后血清水平比较

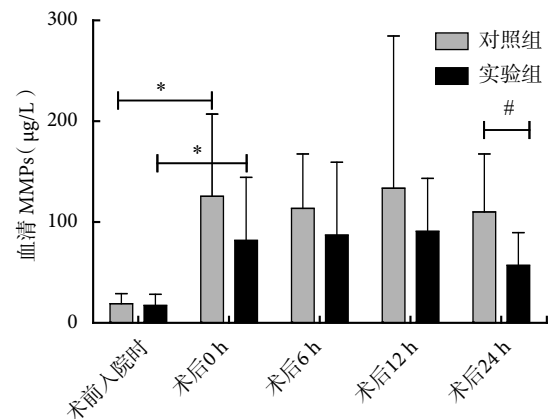


图 3 两组血清 MMPs 水平比较

照组患者术后的机械通气时间差异无统计学意义 [(4 146.4±2 636.5) min vs. (5 007.3±3647.0) min, $P=0.316$]。术后氧合指数 <200 mm Hg 持续超过 3 d 的患者例数, 试验组及对照组分别为 14 例 (50.0%) 和 12 例 (42.9%), 差异无统计学意义 ($P=0.592$)。两组患者术后均有 12 例 (42.9%) 发生了肺部感染。试验组有 4 例 (14.3%) 患者在术后出现了急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI), 其中, 2 例

(7.1%) 患者使用了肾脏替代治疗 (renal replacement therapy, RRT); 而对照组则有 8 例 (28.6%) 发生了 AKI, 其中 4 例 (14.3%) 使用了 RRT, 但两组患者在 AKI 的发生率和 RRT 的使用率方面差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。在术后肝功能不全的发生率方面, 试验组和对照组差异也无统计学意义 (6 例 vs. 8 例, $P=0.537$)。在术后, 有 5 例患者出现了血流感染, 均在对照组, 两组间差异无统计学意义 ($P=0.019$)。试验组患者的住 ICU 时间较对照组有缩短趋势 [(6.6±6.2) d vs. (8.5±7.0) d], 但差异无统计学意义 ($P=0.289$); 两组患者的住院时间差异无统计学意义 ($P=0.786$)。两组各有 1 例患者死亡, 对照组患者死于难以控制的多重耐药菌感染、感染性休克, 试验组患者在转出 ICU 1 周后死于突发的恶性心律失常、心跳呼吸骤停。在不良反应方面, 两组患者在术后 24 h 内的胸腔引流量差异无统计学意义 ($P=0.341$), 在术后 24 h 内均未出现寒战。

3 讨论

AAAD 手术时间长、手术创伤大、术后并发症多、预后差、病死率高, 为临床常见的急危重症, 如何采取有效干预措施, 减少术后并发症、缩短住 ICU 时间、降低病死率是目前的研究热点^[7-8]。本研究结合 AAAD 的病理生理特点及术中需要深低温停循环的手术特征, 将亚低温治疗引入到 AAAD 的围术期管理中, 研究结果表明, 术中及术后 24 h 内的亚低温治疗能够降低术后第 24 h 外周血 MMPs 的水平, 缩短患者术后的苏醒时间, 减少血流感染的发生率, 且不会引起胸引量增多或寒战, 但在住 ICU 时间和病死率方面差异尚无统计学意义, 可能与样本量偏小等相关。

目前学者认为 AAD 形成主要机制为血管壁损伤, 其组织学表现为血管中膜层退化, 包括与血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 耗尽相关的细胞外基质的深度变性等^[3,9]。近年来的研究显示, 免疫炎症机制与 AAD 的发生发展密不可分, 积极参与主动脉壁的重构。炎症反应是导致心血管疾病中血管内、中、外膜损伤的重要原因之一^[4-5]。血管内皮细胞 (vascular endothelial cell, VEC) 是内膜层的主要组成部分, 当遭受炎症刺激时, VEC 可分泌黏附分子、趋化分子等多种物质来协调局部的血栓形成、溶解和炎症反应来发挥保护效应^[10]。然而, 当炎症刺激所致损伤超出 VEC 的调节功能时, 则 VEC 则会出现凋亡、坏死等, 死亡的

VEC 可释放大量促炎性因子、趋化因子等炎性介质, 使得局部的炎症反应进一步恶化, 导致血管壁的损伤^[11]。血管内皮的损伤, 导致血管中膜层的暴露, 中膜层的 VSMC 受到炎症刺激, 亦出现凋亡、坏死, 坏死物进一步加重局部炎症, 导致血管中膜层退化^[12]。单核巨噬细胞、中性粒细胞及其相关炎症因子, 比如 IL-6 等, 均参与上述过程^[13-14]。而本研究中也发现了围术期外周血 IL-6 水平的增高, 虽然亚低温治疗未能降低 IL-6 的水平。

此外, 炎症反应会导致血管壁细胞外基质的破坏, 炎症细胞产生的 MMPs, 积极参与细胞外基质的降解, 在主动脉壁重塑过程中发挥着重要作用, 其含量的增加可导致主动脉壁细胞外基质的过度降解, 参与主动脉中膜层的退化^[15]。围绕 MMPs 的研究目前已成为 AAD 发病机制领域的研究热点^[16]。本研究表明, 在术后, 外周血 MMPs 的水平较术前显著上升, 试验组外周血 MMPs 的水平亦较对照组明显降低, 虽然只在术后第 24 h 差异有统计学意义, 提示亚低温治疗能够降低 AAD 患者术后 MMPs 的水平, 从而达到血管保护效应。此外, 在本研究中, 我们发现入组患者术后出现了 5 例血液感染, 均在对照组, 可能与对照组高水平的 MMPs 导致血管屏障功能受损等相关。

AAAD 的发生发展过程伴随着炎症反应, 而在 AAAD 的外科手术治疗过程中, 深低温停循环带来的缺血再灌注损伤会进一步加重炎症反应, 而我们的研究结果 IL-6、MMPs 在术后较术前明显升高, 验证了这一点。过度的炎症反应会导致器官功能障碍, 积极控制炎症反应, 将降低器官功能障碍的发生风险^[17]。在本研究中, 我们发现, 亚低温治疗组患者的术后苏醒时间更短, 提示亚低温治疗具有脑保护效应, AKI 的发生率、肝功能不全的发生率、机械通气时间均较对照组减少, 虽然未达到统计学意义, 亟待进一步扩大样本量来验证。术后苏醒时间的缩短, 可能带来的机械通气时间的缩短, 同时血液感染的减少, 可能减少脏器功能的损害, 有助于提高 AAAD 的救治成功率。研究表明, 严重低体温会带来凝血功能障碍^[18], 但亚低温对凝血功能的影响较小^[19]。我们的研究发现, 亚低温治疗并不会引起术后早期胸引量的增加, 亦不会诱发寒战的发生。

本研究具有一定的局限性。首先, 这是一项单中心、小样本量的临床研究, 虽然发现亚低温治疗能够缩短术后苏醒时间、降低血流感染的发生率, 但其在脏器功能保护、缩短住 ICU 时间方面仍需要

进一步扩大样本量来验证,且该研究结论能否适用于其他病种,亦需要大规模多中心的临床研究来验证;其次,亚低温治疗方案需要进一步优化和探讨,包括具体的实施温度、亚低温治疗的持续时间等,均可能对亚低温治疗的效果产生影响。

综上所述,本研究基于 AAAD 的发病机制及术中需要深低温停循环的手术特征,将亚低温治疗引入到 AAAD 的围术期管理中,研究发现亚低温治疗能够缩短 AAAD 患者术后的苏醒时间,减少血流感染的发生率,可能会带来临床获益,但在脏器功能保护及能否缩短住 ICU 时间方面仍需进一步的验证。

参考文献

- Li Y, Yang N, Duan W, *et al.* Acute aortic dissection in China. *Am J Cardiol*, 2012, 110(7): 1056-1061.
- 易定华, 段维勋. 中国主动脉夹层诊疗现状与展望. *中国循环杂志*, 2013, 28(1): 1-2.
- 肖煜, 陈宣辰, 周建, 等. 主动脉夹层凝血及纤溶系统的功能改变及其意义. *中华普通外科杂志*, 2013, 28(4): 322-324.
- Luo F, Zhou XL, Li JJ, *et al.* Inflammatory response is associated with aortic dissection. *Ageing Res Rev*, 2009, 8(1): 31-35.
- Del Porto F, Proietta M, Tritapepe L, *et al.* Inflammation and immune response in acute aortic dissection. *Ann Med*, 2010, 42(8): 622-629.
- Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, *et al.* Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med*, 2009, 361(14): 1349-1358.
- Nienaber CA, Clough RE. Management of acute aortic dissection. *Lancet*, 2015, 385(9970): 800-811.
- Mussa FF, Horton JD, Moridzadeh R, *et al.* Acute aortic dissection and intramural hematoma: a systematic review. *JAMA*, 2016, 316(7): 754-763.
- Didangelos A, Yin X, Mandal K, *et al.* Extracellular matrix composition and remodeling in human abdominal aortic aneurysms: a proteomics approach. *Mol Cell Proteomics*, 2011, 10(8): M111.008128.
- He R, Guo DC, Estrera AL, *et al.* Characterization of the inflammatory and apoptotic cells in the aortas of patients with ascending thoracic aortic aneurysms and dissections. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006, 131(3): 671-678.
- Tang N, Sun B, Gupta A, *et al.* Monocyte exosomes induce adhesion molecules and cytokines via activation of NF- κ B in endothelial cells. *FASEB J*, 2016, 30(9): 3097-3106.
- Ju X, Ijaz T, Sun H, *et al.* Interleukin-6-signal transducer and activator of transcription-3 signaling mediates aortic dissections induced by angiotensin II via the T-helper lymphocyte 17-interleukin 17 axis in C57BL/6 mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(7): 1612-1621.
- Rumin H, Guo DG, Estrera AL, *et al.* Characterization of the inflammatory and apoptotic cells in the aortas of patients with ascending thoracic aortic aneurysms and dissections. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006, 131: 671-678.
- Wen D, Zhou XL, Li JJ, *et al.* Plasma concentrations of interleukin-6, C-reactive protein, tumor necrosis factor- α and matrix metalloproteinase-9 in aortic dissection. *Clin Chim Acta*, 2012, 413: 198-202.
- Zhang X, Shen YH, LeMaire SA. Thoracic aortic dissection: are matrix metalloproteinases involved? *Vascular*, 2009, 17(3): 147-157.
- Cifani N, Proietta M, Tritapepe L, *et al.* Stanford-A acute aortic dissection, inflammation, and metalloproteinases: a review. *Ann Med*, 2015, 47(6): 441-446.
- Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, *et al.* Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med*, 2015, 372(17): 1629-1638.
- Eddy VA, Morris JA Jr, Cullinane DC. Hypothermia, coagulopathy, and acidosis. *Surg Clin North Am*, 2000, 80(3): 845-854.
- Staikou C, Paraskeval A, Donta I, *et al.* The effects of mild hypothermia on coagulation tests and haemodynamic variables in anaesthetized rabbits. *West Indian Med J*, 2011, 60(5): 513-518.

收稿日期: 2018-05-27 修回日期: 2018-08-07

本文编辑: 刘雪梅