

· 综 述 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2022.01.13

体外循环对血小板数量和功能的影响及机制

王 娜, 曾思思, 李佳蓓, 高露月, 汪芳俊

[摘要]: 体外循环(ECC)后大多数患者血小板数量和功能均下降。一些患者在术后由于血小板数量减少或功能异常而出现凝血功能紊乱、出血、形成血栓、延长住院时间,甚至死亡。ECC 本身,以及 ECC 期间使用的药物等均有可能导致患者血小板数量下降或功能异常。本文就 ECC 后血小板变化情况和其机制进行综述讨论以期对 ECC 期间及术后对血小板保护提供参考,改善心脏手术患者预后。

[关键词]: 体外循环;血小板;免疫;凝血

Effect and mechanism of extracorporeal circulation on platelet count and function

Wang Na, Zeng Sisi, Li Jiabei, Gao Luyue, Wang Fangjun

Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Sichuan Nanchong 637000, China

Corresponding author: Wang Fangjun, Email: wjlx006@126.com

[Abstract]: The number and function of platelets decreased in most patients after extracorporeal circulation (ECC). Some patients suffer from coagulation disorders, bleeding, thrombus formation, prolonged hospital stay, and even death after surgery due to decreased platelet count or abnormal function. ECC itself, as well as the drugs used during ECC, may lead to the decrease of platelet count or abnormal function. In this article, the changes of platelets and their mechanisms after ECC were reviewed and discussed in order to provide reference for platelet protection during and after ECC and to improve the prognosis of patients undergoing cardiac surgery.

[Key words]: Extracorporeal circulation; Platelet; Immunity; Coagulation

体外循环(extracorporeal circulation, ECC)后,患者血小板数量下降,血小板功能也有不同程度的受损^[1]。研究表明 ECC 后的血小板数量下降与术后死亡率独立相关^[2],还可导致急性肾损伤、感染、延长术后 ICU 滞留和住院时间等;ECC 术后的血小板功能异常也与心肌梗死、中风、深静脉血栓形成、肺栓塞等严重并发症有关^[3]。本文针对 ECC 影响血小板的因素和机制进行讨论,为临床保护血小板提供参考。

1 机体血小板的数量与功能

血小板是人体血液中的有形物质之一,由骨髓成熟的巨核细胞胞浆脱落产生。血小板在人群中的

正常数量范围为 $(100 \sim 300) \times 10^9/L$ 。低于 $100 \times 10^9/L$ 称为血小板减少,高于 $300 \times 10^9/L$ 称为血小板增多。巨核细胞产生血小板的过程受促血小板生成素(thrombopoietin, TPO)的调节, TPO 促进巨核细胞多倍体化,从而进一步分裂产生血小板。TPO 主要作用于巨核细胞表面的 c-Mpl 受体发挥作用^[4]。此外,研究表明^[5]血小板激活后可释放血小板来源的微粒,微粒作用于造血干细胞,促进其向巨核细胞转换,诱导巨核细胞产生新的血小板,以替代激活后消耗的血小板。微粒中发挥主要作用的是微小核糖核酸 1915-3p。这个机制的发现是继 TPO 调节血小板数量的一个补充性发现。近期研究^[6]表明磷酸肌醇依赖蛋白激酶-1(phosphoinositol-dependent protein kinase-1, PDK-1)缺乏可导致血小板数量下降。PDK-1 缺乏时增加髓外巨核细胞生成和巨核细胞多倍体化,但 PDK-1 缺乏时产生的巨核细胞的超微结构和分界膜系统是紊乱的,巨核细胞不能与髓窦造血干细胞产生联系,使巨核细胞不能进一步产生前体血小板,导致巨血小板减少症。人生长激

基金项目:四川省卫生健康委员会科技基金资助项目(17PJ215)

作者单位:637000 南充,川北医学院麻醉系(王 娜、曾思思、李佳蓓、高露月);637000 南充,川北医学院附属医院麻醉科(汪芳俊),

通信作者:汪芳俊,Email: wjlx006@126.com

素可加快巨核细胞分化,尤其是促进终端分化来促进血小板生成。其机制主要是通过激活细胞外信号调节激酶 1/2 和蛋白激酶 B,与血小板生成素模拟肽串联二聚体协同作用促进血小板生成^[7]。研究^[8]表明骨髓微环境(龕位)对血小板的生成也有重要的影响。在巨核细胞产生血小板的过程中,巨核细胞成熟之后先产生前体血小板,前体血小板由骨髓微环境迁徙到血管微环境,最终将血小板释放进入血液。

血小板的主要生理功能是参与机体凝血,发挥止血作用。糖蛋白 Ib-IX-V 复合物和整合素 α IIb β 3 参与介导血小板的凝血功能。此外,血小板通过释放致密颗粒、 α 颗粒和血栓烷素 A2 等发挥血小板的凝血作用^[9]。近年研究^[10]表明血小板还具有免疫和抗炎作用,血小板激活后通过脱颗粒和表面膜受体发挥免疫作用。其具体作用表现为对抗微生物(细菌、真菌、病毒等)入侵;募集、促进固有免疫细胞(白细胞、树突细胞等)功能;调节抗原呈递;加强适应性免疫反应。血小板接触不同微生物时通过不同受体发挥作用。血小板通过 toll 样受体与中性粒细胞形成聚集物,释放 P 选择素激活机体补体系统,表达趋化因子与单核细胞形成复合物,CD40 与 CD40L(即 CD154)的结合促进树突细胞的抗原提呈过程等参与免疫反应^[11]。血小板内存在很多颗粒,颗粒可进一步释放一些具有免疫功能的微粒(致密颗粒、 α 颗粒),通过微粒中的趋化因子、细胞因子等募集、激活其他免疫细胞从而发挥免疫功能^[12]。

2 ECC 对血小板数量和功能的影响

2.1 ECC 对血小板数量的影响 ECC 心脏手术后,患者血小板数量通常表现为下降。其中一部分患者血小板数量较术前轻微降低,数量仍在正常范围内,一部分患者血小板数量低于正常下限。而后通过一些途径代偿逐渐回升,最后可达正常甚至过度增生。ECC 期间由于机械损伤直接破坏和使用的药物等对血小板造成直接或者间接的破坏,血液稀释等导致血小板数量下降。目前对于 ECC 机械损伤导致血小板数量下降的研究已经得到证实,ECC 时间延长导致血小板激活和破坏增加,升高血小板数量下降的风险^[13]。

血液循环的 TPO 主要来源于肝脏细胞,少部分由骨髓基质和肾脏合成。当肝脏合并轻微疾病或者处于疾病早期时 TPO 可能代偿性增加,疾病进展严重后 TPO 产生减少,导致血小板数量减少。慢性病

毒性肝脏病变在直接抗病毒治疗改善肝脏功能后可使血小板数量上升^[14]。ECC 导致肝脏血供减少、形成栓子以及机体出现系统性炎症反应肝脏功能受损^[15]。ECC 损害肾脏功能,且导致肾脏损害的风险随着 ECC 时间的延长而增加^[16]。ECC 对肝脏和肾脏功能损害后是否通过影响 TPO 的生成进而影响血小板数量的研究尚不清楚,有待进一步研究。

低温可导致 ECC 后血小板数量下降,并且是一种术后迟发性血小板减少,ECC 最低温度是术后迟发性血小板减少的独立危险因素,且低温的程度与血小板减少具有相关性,29℃ 时发生率最高。低温时血小板被隔离在脾脏和肝脏中,血液稀释和 ECC 回路上粘附破坏血小板,从而导致循环中检测到的血小板数目是降低的^[17]。低温导致血小板数量下降的更多其他机制有待进一步研究。

ECC 中使用肝素,循环中生成肝素/血小板 4 因子(platelet factor,PF4)复合物导致血小板聚集激活,使血小板数量下降以及出现血栓性并发症,这种使用肝素导致的不良反应称为肝素诱导的血小板减少症^[18]。有研究^[19]表明肝素/PF4 复合物具有抗原性,可与体内的抗肝素/PF4 复合物抗体结合激发免疫反应使血小板数量下降,还指出人工合成的类肝素化合物较动物来源的肝素具有与 PF4 更强的结合力。此外,不同长度的类肝素化合物与 PF4 的结合力不同,长度越长的类肝素化合物与 PF4 结合力越强,且这种增强了结合力的复合物抗原性也被增强,但其是否具有导致血小板数量下降的几率增加尚不清楚,有待进一步研究。

2.2 ECC 对血小板功能的影响

2.2.1 ECC 对血小板凝血功能的影响 ECC 后患者出现凝血功能障碍,导致凝血障碍的因素是多方面的。其中一个重要原因是血小板的凝血功能受到损害^[1]。ECC 后血小板的聚集、黏附功能受到损害,从而导致一系列凝血异常相关的临床表现。动物实验研究^[20]认为提高 ECC 回路的生物相容性可以保护血小板功能。相比于传统的 ECC,使用与人的生物相容性达到最佳的氧合器和回路,并且尽可能的将其缩短,采用密闭的循环条件等为主要特点的微创 ECC,可以较好的保护 ECC 后的血小板功能^[21]。ECC 开始前预充液体种类对血小板功能的影响存在争议。ECC 开始前预充琥珀酰明胶可起到与预充血浆相同的保护血小板凝血功能的作用,提示可以合理使用琥珀酰明胶替代血浆预充^[22]。张鼎^[23]等研究比较单纯使用晶液体和单纯使用羟乙基淀粉 130/0.4 电解质液对血小板功能影响,得

出的结论是两者并无差异。但胡强等^[24]认为 ECC 预充羟乙基淀粉 130/0.4 电解质液体对血小板凝血功能存在剂量相关的影响,小剂量(20 ml/kg)预充不会产生影响,大剂量(40 ml/kg)可降低血小板表面糖蛋白的表达,抑制血小板凝血功能。两项研究结论差异的原因可能是张鼎等研究剂量并未达到 40 ml/kg,所以得出不会影响凝血功能的结论,胡强等实验指出 40 ml/kg 预充羟乙基淀粉对血小板凝血功能抑制经过一个半衰期代谢即消失,提示 ECC 预充羟乙基淀粉对血小板凝血功能的抑制作用有限。

ECC 模拟实验表明轻度低温(32℃)可抑制血小板聚集功能,抑制作用持续存在于 ECC 温度由 37℃降至 32℃期间^[25]。深低温(23℃)时血小板的激活标志物水平 β -血栓球蛋白(β -thromboglobulin, β -TG)和 P 选择素是降低的,说明深低温抑制血小板激活^[26]。ECC 根据不同手术要求采用不同程度的低温,不同程度的低温对比,深低温对血小板聚集功能的抑制作用更强,在 ECC 结束复温时抑制作用消失,血小板的聚集功能也随之逐步恢复至接近术前水平^[27]。

ECC 期间使用的一些药物可对血小板功能产生影响。鱼精蛋白作为 ECC 后中和肝素或者离体试管内与肝素一起使用时都可导致血小板聚集功能降低^[28]。不同比例的肝素鱼精蛋白中和对血小板功能损害程度存在差异,过多使用鱼精蛋白对血小板功能损害加重^[29]。最近研究^[30]表明 ECC 结束时鱼精蛋白与肝素 0.7:1 中和,即可将患者活化凝血时间(activated clotting time, ACT)恢复至术前水平,且此比例中和后对血小板功能抑制较 1:1 使用恢复快。提示中和肝素时不能单纯的以使用的肝素总量进行计算,需考虑 ECC 中肝素的消耗,根据 ACT 结果调整鱼精蛋白用量。未来可尝试测量结束时循环中肝素浓度来计算鱼精蛋白的剂量,或寻找其他更加便捷可靠的计算方法来逆转肝素化,有待进一步研究。

静脉麻醉药丙泊酚是否影响血小板聚集功能存在争论。临床实验时丙泊酚可抑制血小板聚集功能,从而缓解大面积烧伤患者的高凝状态,稳定凝血功能,改善预后^[31]。常用镇静和全身麻醉剂量的丙泊酚在体外实验插管 3 h 内不会抑制血小板的聚集功能^[32],更长时间丙泊酚对血小板功能影响有无剂量相关性有待进一步探讨。两者研究矛盾的原因可能是评价血小板功能的试验指标不同所致,Zhen 等采用血小板聚集率,Chung 等采用凝血相关指标,是否由于丙泊酚影响血小板功能但不足以引起凝血指标改变有待进一步研究。上述丙泊酚对血小板凝血

功能影响的研究为体外实验,ECC 中使用丙泊酚是否影响血小板功能有待进一步研究。有研究^[33]认为右美托咪定在体外实验时对血小板聚集功能具有加强和抑制双重作用,分别通过激动 α_2 受体和咪唑啉受体发挥加强和抑制作用。

ECC 与患者的微循环状态改变可共同作用对患者血小板数量和功能产生影响,其中以对功能变化的影响更加明显^[1]。良好的微循环状态对血小板功能具有保护作用。

2.2.2 ECC 对血小板免疫功能的影响 近年研究表明血小板不仅具有凝血功能,同时还兼有免疫功能。人体补体系统介导血小板与白细胞之间反应,补体还可以活化血小板并促进血小板参与促炎反应从而发挥血小板的免疫功能^[34]。目前对血小板免疫方面的研究主要集中于血小板参与机体免疫应答的分子机制,对免疫细胞功能的调节,自身免疫系统性疾病潜在治疗方案的探讨等^[35]。ECC 过程中很多因素导致机体产生炎症反应,血小板在机体炎症反应中具有重要作用。血小板可以提高人巨噬细胞和中性粒细胞的炎性小体能力,并对单核细胞产生白介素(interleukin, IL)-1 至关重要^[36]。动物实验研究^[37]表明 ECC 后,机体可出现全身炎症反应综合征,ECC 过程增强血小板的免疫功能,激活血小板参与机体炎症反应。

3 ECC 对血小板数量和功能影响的机制

3.1 ECC 对血小板数量影响的机制 ECC 使用的氧合器,循环回路等对于血小板来说是一种异物,由于生物不相容性导致血小板激活,造成机械性消耗与破坏,直接导致血小板数量减少。有研究^[38]表明,通过提高 ECC 系统管道的生物相容性可以减少血小板的激活,从而进一步证实了上述观点。此外,ECC 期间血液稀释、血液与 ECC 回路接触导致血小板活化和黏附以及机械损伤破坏等也是 ECC 期间血小板数量下降的重要机制^[13]。

肝素入血后结合血小板,与 PF4 形成复合物,体内免疫系统产生抗体与复合物结合导致血小板激活,使血小板数量下降^[39]。一项在非手术志愿者中开展的试验^[40]指出,单纯使用肝素时少部分患者可产生抗肝素/PF4 复合物抗体,提示肝素可激发免疫反应,但这些人并未导致血小板数目下降。ECC 下心脏手术的患者使用了肝素之后可增强外周血单核细胞增殖,并且这类患者与正常人相比 IL-10 和转化生长因子-B1 的表达水平更低,这提示在使用肝素之前机体已经对肝素/PF4 复合体的敏感性增

加,激发机体免疫反应使血小板数量下降^[18]。肝素还可通过与免疫受体酪氨酸基抑制基序区受体 G6b-B 结合,引起酪氨酸磷酸酶 shap1 和 shap2 下调,从而抑制巨核细胞功能,导致血小板数量下降^[41]。

机体在促血小板生成素的作用下,通过促进巨核细胞集落形成和激活磷酸肌醇-3-激酶/蛋白激酶和三磷酸鸟苷结合蛋白 RAF-1/分裂原激活的蛋白酶信号通路,促进巨核细胞成熟,从而产生血小板,使血小板数目保持于正常范围^[42]。

3.2 ECC 对血小板功能影响的机制

3.2.1 ECC 对血小板凝血功能影响的机制 有研究^[43]表明 ECC 过程中,机械损伤导致血小板的 Bax 蛋白水平升高,提高线粒体渗透性和血小板表面肿瘤坏死因子- α (tumour necrosis factor- α , TNF- α) 转换酶的表达,从而导致 ECC 相关的血小板功能下降。

轻度低温状态(32℃)主要通过增强 ADP 受体拮抗剂对血小板聚集的抑制发挥抑制血小板功能的作用^[25]。深低温时减弱血小板脱颗粒,减少血小板 β -TG 和 P 选择素的表达从而抑制血小板聚集功能^[26]。

鱼精蛋白自身具有抗血小板作用。鱼精蛋白通过抑制糖蛋白 Ib-vWF 活性、抑制 P 选择素表达、抑制细胞内 ADP 和 PF4 的释放、抑制凝血酶生成和抑制血小板聚集等发挥抗血小板作用^[44]。鱼精蛋白通过作用于不同受体产生对血小板反应性的不同程度的抑制。鱼精蛋白与肝素形成复合物抑制 ADP 介导的 Ca^{2+} 内流从而抑制血小板凝血功能;鱼精蛋白还可以抑制血小板表达 P 选择素从而抑制血小板凝血功能^[45]。

非 ECC 患者使用丙泊酚,通过降低血小板活化时细胞内 Ca^{2+} 抑制血小板聚集功能^[31]。有研究^[46]认为丙泊酚可通过血小板受体、磷脂酶 C、磷酸肌醇 3 和 ADP 等抑制血小板聚集,且抑制强度与体内白细胞和红细胞数量呈正相关。右美托咪定作用于 $\alpha 2$ 受体抑制 cAMP 的形成,从而加强血小板聚集;作用于咪唑啉受体使 cGMP 生成增加,抑制血小板聚集^[33]。也有研究^[47]表明体内使用右美托咪定加强血小板聚集,但对凝血功能没有影响。推测二者出现差异的原因在于方法学和药物使用的场景不同,具体机制有待进一步研究。

ECC 导致的炎症反应,血管和毛细血管内皮功能损伤、功能紊乱等是微循环状态影响血小板功能的主要机制。有研究^[48-49]认为,ECC 过程中内皮细胞上糖萼的急性降解、脱落可能是微循环功能障碍的主要机制。氢化可的松预处理可改善 ECC 心脏

手术中内皮糖萼的主要成分硫酸乙酰肝素的脱落,但这种处理对远期预后无明显改善^[50]。有研究^[51]表明延长 ECC 时间可导致内皮细胞的糖萼脱落,提示缩短 ECC 时间有望保护血小板,使患者受益。

3.2.2 ECC 对血小板免疫功能影响的机制 ECC 对人体而言是一种应激,可激活人体免疫系统,产生系统性炎症反应。为了防止炎症反应过强对人体产生严重损害,体内启动抗炎反应,通过单核细胞和 T 细胞分泌 IL-10,中性粒细胞表面的炎性因子受体下调,骨髓来源的抑制细胞大量聚集降解体内精氨酸干扰 T 细胞 CD3 受体的表达,从而抑制 T 细胞功能等,暂时抑制机体的免疫功能^[52]。有研究^[53]表明 ECC 后人体的炎症反应性和免疫细胞表达的因子和受体等均发生变化。ECC 可诱导单核细胞和调节性 T 细胞激活产生 TNF- α ,亦可激活补体抑制系统调节炎症反应,机体的促炎与抗炎反应之间的平衡决定患者的结局。ECC 中的血气接触可激活血小板,消耗性地增强血小板的免疫功能。血小板激活后通过膜表面受体和释放颗粒(致密颗粒, α 颗粒)参与机体免疫反应^[54]。目前已有 ECC 通过影响血小板表面受体和释放颗粒对血小板凝血功能影响的研究,ECC 对血小板免疫功能影响的具体机制,ECC 对血小板表达膜表面受体、颗粒释放相关的免疫功能和 ECC 对血小板与人体免疫细胞之间反应是否有影响有待进一步研究。

4 展望

ECC 过程中,多因素导致血小板的消耗增加,巨核细胞产生血小板又需要一定的周期,消耗了的血小板得不到及时补充,导致血小板数量下降及功能障碍。通过缩短体外循环回路,减少 ECC 时间等可以减少血小板的破坏;合理使用肝素和鱼精蛋白可以减少对血小板的损害;适当使用一些保护性药物也可减少血小板的损害。ECC 采用低温对血小板数量影响的具体机制尚未明确,低温对血小板功能影响和机制也有待进一步研究。ECC 期间和 ECC 结束后机体对血小板生成相关影响和机制有待进一步研究。机体在 ECC 期间的全身炎症反应是多因素且复杂的,其中血小板的免疫与炎症功能具有重要作用,对 ECC 下血小板的数量和功能变化机制进行研究并适当干预可为临床保护血小板和避免损害机体提供参考。

参考文献:

- [1] Di Dedda U, Ranucci M, Porta A, et al. The combined effects of

- the microcirculatory status and cardiopulmonary bypass on platelet count and function during cardiac surgery [J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2018, 70(3): 327-337.
- [2] Griffin BR, Bronsert M, Reece TB, *et al*. Thrombocytopenia after cardiopulmonary bypass is associated with increased morbidity and mortality [J]. *Ann Thorac Surg*, 2020, 110(1): 50-57.
- [3] Ho LTS, Lenihan M, McVey MJ, *et al*. The association between platelet dysfunction and adverse outcomes in cardiac surgical patients [J]. *Anaesthesia*, 2019, 74(9): 1130-1137.
- [4] Vainchenker W, Raslova H. Megakaryocyte polyploidization: role in platelet production [J]. *Platelets*, 2020, 31(6): 707-716.
- [5] Qu M, Zou X, Fang F, *et al*. Platelet-derived microparticles enhance megakaryocyte differentiation and platelet generation via miR-1915-3p [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4964.
- [6] Geue S, Aurbach K, Manke MC, *et al*. Pivotal role of PDK1 in megakaryocyte cytoskeletal dynamics and polarization during platelet biogenesis [J]. *Blood*, 2019, 134(21): 1847-1858.
- [7] Xu Y, Wang S, Shen M, *et al*. hGH promotes megakaryocyte differentiation and exerts a complementary effect with c-Mpl ligands on thrombopoiesis [J]. *Blood*, 2014, 123(14): 2250-2260.
- [8] Grozovsky R, Giannini S, Falet H, *et al*. Regulating billions of blood platelets: glycans and beyond [J]. *Blood*, 2015, 126(16): 1877-1884.
- [9] Haley KM. Platelet Disorders [J]. *Pediatr Rev*, 2020, 41(5): 224-235.
- [10] Ali RA, Wuescher LM, Worth RG. Platelets: essential components of the immune system [J]. *Curr Trends Immunol*, 2015, 16: 65-78.
- [11] Chen Y, Zhong H, Zhao Y, *et al*. Role of platelet biomarkers in inflammatory response [J]. *Biomark Res*, 2020, 8: 28.
- [12] Morrell CN, Aggrey AA, Chapman LM, *et al*. Emerging roles for platelets as immune and inflammatory cells [J]. *Blood*, 2014, 123(18): 2759-2767.
- [13] Hamid M, Akhtar MI, Naqvi HI, *et al*. Incidence and pattern of Thrombocytopenia in cardiac surgery patients [J]. *J Pak Med Assoc*, 2017, 67(7): 1019-1023.
- [14] Chen YC, Ko PH, Lee CC, *et al*. Baseline thrombopoietin level is associated with platelet count improvement in thrombocytopenic chronic hepatitis C patients after successful direct-acting antiviral agent therapy [J]. *BMC Gastroenterol*, 2021, 21(1): 30.
- [15] Moreira R, Jacinto T, Neves P, *et al*. Predictors of Acute Kidney Injury Associated with Cardiopulmonary Bypass [J]. *Rev Port Cir Cardiorac Vasc*, 2019, 26(2): 109-115.
- [16] Duan L, Hu G, Jiang M, Zhang C. Postoperative abnormal liver function in children with heart surgery [J]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2018, 43(9): 1007-1013.
- [17] Ranucci M, Carlucci C, Isgro G, *et al*. Hypothermic cardiopulmonary bypass as a determinant of late thrombocytopenia following cardiac operations in pediatric patients [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2009, 53(8): 1060-1067.
- [18] Nazy I, Clare R, Staibano P, *et al*. Cellular immune responses to platelet factor 4 and heparin complexes in patients with heparin-induced thrombocytopenia [J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(7): 1402-1412.
- [19] Nguyen T, Xu Y, Brandt S, *et al*. Characterization of the interaction between platelet factor 4 and homogeneous synthetic low molecular weight heparins [J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18(2): 390-398.
- [20] Suehiro S, Shimizu K, Imai K, *et al*. Polymer-coated cardiopulmonary bypass circuit attenuates upregulation of both proteases/protease inhibitors and platelet degranulation in pigs [J]. *Perfusion*, 2017, 32(8): 645-655.
- [21] Argiriadou H, Antonitsis P, Gkiouliava A, *et al*. Minimal invasive extracorporeal circulation preserves platelet function after cardiac surgery: a prospective observational study [J]. *Perfusion*, 2020, 35(2): 138-144.
- [22] 王甜, 刘晋萍, 邹丽华, 等. 体外循环实施无血浆预充策略对小儿心脏术后凝血及临床预后的影响 [J]. *中国体外循环杂志*, 2016, 14(1): 3-8.
- [23] 张鼎, 张洁, 张涛元, 等. 不同预充方式对单瓣置换术患者凝血功能影响的研究 [J]. *中国体外循环杂志*, 2018, 16(6): 346-350.
- [24] 胡强, 高国栋, 于坤, 等. 中分子量羟乙基淀粉 130/0.4 电解质注射液作为体外循环预充液对凝血功能影响的临床研究 [J]. *中国体外循环杂志*, 2020, 18(5): 279-282.
- [25] Van Poucke S, Stevens K, Kicken C, *et al*. Platelet Function During Hypothermia in Experimental Mock Circulation [J]. *Artif Organs*, 2016, 40(3): 288-293.
- [26] Akeho K, Nakata H, Suehiro S, *et al*. Hypothermic effects on gas exchange performance of membrane oxygenator and blood coagulation during cardiopulmonary bypass in pigs [J]. *Perfusion*, 2020, 35(7): 687-696.
- [27] Ortmann E, Klein AA, Sharples LD, *et al*. Point-of-care assessment of hypothermia and protamine-induced platelet dysfunction with multiple electrode aggregometry (Multiplate®) in patients undergoing cardiopulmonary bypass [J]. *Anesth Analg*, 2013, 116(3): 533-540.
- [28] Olsson A, Alfredsson J, Hakansson E, *et al*. Protamine reduces whole blood platelet aggregation after cardiopulmonary bypass [J]. *Scand Cardiovasc J*, 2016, 50(1): 58-63.
- [29] Khan NU, Wayne CK, Barker J, *et al*. The effects of protamine overdose on coagulation parameters as measured by the thrombelastograph [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2010, 27(7): 624-627.
- [30] Olsson A, Alfredsson J, Thelander M, *et al*. Activated platelet aggregation is transiently impaired also by a reduced dose of protamine [J]. *Scand Cardiovasc J*, 2019, 53(6): 355-360.
- [31] 李祯, 吴黎生, 李慧. 异丙酚静脉麻醉对大面积烧伤患者凝血功能和血小板聚集的影响 [J]. *右江医学*, 2018, 46(5): 561-564.
- [32] Chung HG, Myung SA, Son HS, *et al*. In vitro effect of clinical propofol concentrations on platelet aggregation [J]. *Artif Organs*, 2013, 37(1): e51-e55.
- [33] Kawamoto S, Hirakata H, Sugita N, *et al*. Bidirectional effects of dexmedetomidine on human platelet functions in vitro [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 766: 122-128.
- [34] Eriksson O, Mohlin C, Nilsson B, *et al*. The human platelet as an innate immune cell: interactions between activated platelets and the

- complement system[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1590.
- [35] Ribeiro LS, Migliari Branco L, Franklin BS. Regulation of innate immune responses by platelets[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1320.
- [36] Rolles V, Ribeiro LS, Hawwari I, *et al.* Platelets fuel the inflammasome activation of innate immune cells[J]. *Cell Rep*, 2020, 31(6): 107615.
- [37] Carr BD, Johnson TJ, Gomez-Rexrode A, *et al.* Inflammatory Effects of Blood-Air Interface in a Porcine Cardiopulmonary Bypass Model[J]. *ASAIO J*, 2020, 66(1): 72-78.
- [38] Paparella D, Scrascia G, Rotunno C, *et al.* A biocompatible cardiopulmonary bypass strategy to reduce hemostatic and inflammatory alterations: a randomized controlled trial[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2012, 26(4): 557-562.
- [39] Arepally GM, Cines DB. Pathogenesis of heparin-induced thrombocytopenia[J]. *Transl Res*, 2020, 225: 131-140.
- [40] Kelton JG, Warkentin TE, Moore JC, *et al.* A prospective study measuring the development of antibodies against platelet factor 4-heparin in healthy males after exposure to heparins[J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10(7): 1446-1449.
- [41] Vogtle T, Sharma S, Mori J, *et al.* Heparan sulfates are critical regulators of the inhibitory megakaryocyte-platelet receptor G6b-B[J]. *Elife*, 2019, 8: e46840.
- [42] Gill H, Wong RSM, Kwong YL. From chronic immune thrombocytopenia to severe aplastic anemia: recent insights into the evolution of eltrombopag[J]. *Ther Adv Hematol*, 2017, 8(5): 159-174.
- [43] Murase M, Nakayama Y, Sessler DI, *et al.* Changes in platelet Bax levels contribute to impaired platelet response to thrombin after cardiopulmonary bypass: prospective observational clinical and laboratory investigations[J]. *Br J Anaesth*, 2017, 119(6): 1118-1126.
- [44] Miklosz J, Kalaska B, Kaminski K, *et al.* The Inhibitory Effect of Protamine on Platelets is Attenuated by Heparin without Inducing Thrombocytopenia in Rodents[J]. *Mar Drugs*, 2019, 17(9): 539.
- [45] Gertler R, Wiesner G, Tassani-Prell P, *et al.* Are the point-of-care diagnostics MULTIPLATE and ROTEM valid in the setting of high concentrations of heparin and its reversal with protamine[J]? *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2011, 25(6): 981-986.
- [46] 张颖, 李玉文, 张铁军. 丙泊酚的非麻醉作用及作用机制[J]. *中国药业*, 2020, 29(19): 1-4.
- [47] Yoshikawa Y, Takahashi K, Edanaga M, *et al.* Dexmedetomidine does not affect platelet function measured by TEG 6s and Platelet Mapping Assay in whole blood[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2018, 32(6): e9-e11.
- [48] Wu Q, Gao W, Zhou J, *et al.* Correlation between acute degradation of the endothelial glycocalyx and microcirculation dysfunction during cardiopulmonary bypass in cardiac surgery[J]. *Microvasc Res*, 2019, 124: 37-42.
- [49] Dekker NAM, Veerhoek D, Koning NJ, *et al.* Postoperative microcirculatory perfusion and endothelial glycocalyx shedding following cardiac surgery with cardiopulmonary bypass[J]. *Anaesthesia*, 2019, 74(5): 609-618.
- [50] Brettner F, Chappell D, Nebelsiek T, *et al.* Preinterventional hydrocortisone sustains the endothelial glycocalyx in cardiac surgery[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2019, 71(1): 59-70.
- [51] Robich M, Ryzhov S, Kacer D, *et al.* Prolonged cardiopulmonary bypass is associated with endothelial glycocalyx degradation[J]. *J Surg Res*, 2020, 251: 287-295.
- [52] Hubner M, Tomasi R, Effinger D, *et al.* Myeloid-derived suppressor cells mediate immunosuppression after cardiopulmonary bypass[J]. *Crit Care Med*, 2019, 47(8): e700-e709.
- [53] Hao X, Han J, Zeng H, *et al.* The effect of methylprednisolone prophylaxis on inflammatory monocyte subsets and suppressive regulatory T cells of patients undergoing cardiopulmonary bypass[J]. *Perfusion*, 2019, 34(5): 364-374.
- [54] Manne BK, Xiang SC, Rondin MT. Platelet secretion in inflammatory and infectious diseases[J]. *Platelets*, 2017, 28(2): 155-164.

(收稿日期:2021-04-23)

(修订日期:2021-05-21)

(上接第 58 页)

- [26] 戴勇, 夏阳, 王小燕, 等. 硝酸甘油对深低温停循环心肺转流降温 and 复温的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2017, 33(6): 570-572.
- [27] Murzi M, Cerillo AG, Gasbarri T, *et al.* Antegrade and retrograde perfusion in minimally invasive mitral valve surgery with transthoracic aortic clamping: a single-institution experience with 1632 patients over 12 years[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2017, 24(3): 363-368.
- [28] Bedeir K, Reardon M, Ramchandani M, *et al.* Elevated stroke risk associated with femoral artery cannulation during mitral valve surgery[J]. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, 27(2): 97-103.
- [29] Luciani N, Anselmi A, Glieda F, *et al.* Femoral cannulation with long arterial cannula in aortic dissection[J]. *Ann Thorac Surg*, 2012, 93(2): e45-e47.
- [30] 张曦, 陈建峰, 肖诗亮. 腋动脉插管联合股动脉插管在 Stanford A 型主动脉夹层手术中的应用[J]. *心肺血管病杂志*, 2019, 38(3): 255-258.
- [31] 王雷, 肖立琼, 杨婷, 等. 股动脉和腋动脉插管应用于主动脉弓部手术的结果比较[J]. *心脏杂志*, 2019, 31(2): 186-189.
- [32] Gokalp O, Yilik L, Iner H, *et al.* Comparison of femoral and axillary artery cannulation in acute type A aortic dissection surgery[J]. *Braz J Cardiovasc Surg*, 2020, 35(1): 28-33.
- [33] 闵祥振, 高国豪, 郭蕊, 等. 脑氧饱和度监测技术指导术中干预措施在降低心脏术后认知功能障碍发生率的应用[J]. *蚌埠医学院学报*, 2019, 44(11): 1461-1464.
- [34] 梁淑清, 梁卫明, 李雅兰. CPB 心脏手术中局部脑氧饱和度与术后认知功能障碍的 Meta 分析[J]. *临床医学工程*, 2019, 26(1): 126-128.
- [35] 孙聪, 皮晓丽, 陈莹, 等. 术中脑氧饱和度监测对心血管手术患者术后认知功能障碍发生率的影响[J]. *中国医科大学学报*, 2018, 47(7): 631-636.

(收稿日期:2021-01-12)

(修订日期:2021-03-22)