

## 影响腹膜后肿瘤切除患者多糖包被脱落的相关因素分析\*

王晓宇<sup>1</sup>, 谷洁<sup>1</sup>, 丁琳<sup>1</sup>, 姚兰<sup>1</sup>, 高志峰<sup>2△</sup>

(1. 北京大学国际医院麻醉科, 北京 102206; 2. 清华大学附属北京清华长庚医院/清华大学临床医学院 102206)

**[摘要]** **目的** 观察腹膜后肿瘤切除患者围术期血清炎症因子的变化及血管内皮多糖包被脱落的情况, 分析影响多糖包被脱落的独立危险因素。**方法** 选择择期行腹膜后肿瘤切除术的患者 80 例, 分别检测患者术前(T0)、手术开始 1 h(T1)、手术开始 4 h(T2)、手术结束 24 h(T3)以及手术结束 72 h(T4)血清白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、蛋白聚糖-1(SDC-1)、透明质酸(HA)及硫酸乙酰肝素(HS)的水平, 比较各时间点每个指标的变化趋势, 并对影响多糖包被脱落的相关因素进行回归分析。**结果** 与 T0 相比, T1、T2、T3 和 T4 时间点患者血清 IL-6、TNF- $\alpha$ 、SDC-1、HA 及 HS 的水平均有不同程度升高, 其中 T2、T3 升高显著( $P < 0.01$ )。△SDC-1 与 △IL-6、△TNF- $\alpha$  及输液量呈正相关; △HA、△HS 均只与 △TNF- $\alpha$  及输液量呈正相关。围术期 TNF- $\alpha$  的变化对术后多糖包被脱落的影响更大。**结论** 腹膜后肿瘤切除患者围术期血清 IL-6、TNF- $\alpha$ 、SDC-1、HA 及 HS 的水平明显升高, TNF- $\alpha$  的变化和输液量是围术期多糖包被脱落的独立危险因素。

**[关键词]** 腹膜后肿瘤; 多糖包被; 炎症因子**[中图分类号]** R735.4**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2019)04-0581-05

## Analysis on related factors affecting glycoalyx shedding in patients with retroperitoneal tumor resection\*

WANG Xiaoyu<sup>1</sup>, GU Jie<sup>1</sup>, DING Lin<sup>1</sup>, YAO Lan<sup>1</sup>, GAO Zhifeng<sup>2△</sup>

(1. Department of Anesthesiology, Peking University International Hospital, Beijing 102206, China;

2. Tsinghua Changgung Hospital/School of Clinical Medicine Tsinghua University, Beijing 102206, China)

**[Abstract]** **Objective** To observe the changes of serum inflammatory cytokines and vascular endothelial glycoalyx shedding during perioperative period in the patients undergoing retroperitoneal tumor resection, and to analyze the independent risk factors affecting glycoalyx shedding. **Methods** Eighty patients with elective retroperitoneal resection were enrolled in this study. The serum concentrations of interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), syndecan-1 (SDC-1), hyaluronic acid (HA) and heparan sulfate (HS) before surgery (T0), at 1 h after the surgery begin (T1), 4 h after the surgery begin (T2), 24 h after surgery end (T3) and 72 h after surgery end (T4) were detected respectively. The change trend at each time point was compared among various indexes. The regression analysis was performed on the related factors affecting glycoalyx shedding. **Results** Compared with T0, the concentrations of serum IL-6, TNF- $\alpha$ , SDC-1, HA and HS at T1, T2, T3 and T4 were increased to different extents, in which the T2 and T3 increase was significant ( $P < 0.01$ ). △SDC-1 was positively correlated with △IL-6, △TNF- $\alpha$  and infusion volume; △HA and △HS were only positively correlated with △TNF- $\alpha$  and infusion volume. The perioperative TNF- $\alpha$  changes had greater impact on postoperative glycoalyx shedding. **Conclusion** The concentrations of serum IL-6, TNF- $\alpha$ , SDC-1, HA and HS during perioperative period are significantly increased, and the TNF- $\alpha$  change and infusion volume are the independent risk factors of perioperative glycoalyx shedding.

**[Key words]** retroperitoneal neoplasms; glycoalyx; inflammatory cytokines

围术期多种因素可导致血管内皮多糖包被 (endothelial glycoalyx, EG) 的脱落, 多糖包被 (glycoalyx, GCX) 脱落是血管内皮屏障功能破坏的第一步<sup>[1]</sup>。由于腹膜后肿瘤复发性强, 生长速度快, 常侵

犯包绕腹腔脏器, 腹膜后肿瘤切除术具有机体创伤大、手术时间长和容量变化显著的特点, 手术创伤应激及围术期大量补液均会造成血管内皮多糖包被的大量脱落。研究表明, 围术期对多糖包被的保护可减

\* 基金项目: 北京大学国际医院科研基金 (YN2016QN09)。 作者简介: 王晓宇 (1990—), 住院医师, 硕士, 主要从事液体治疗与多糖包被方面的研究。 △ 通信作者, E-mail: gao79@163.com。

轻组织间隙水肿,从而减少因组织水肿导致的围术期多种不良事件<sup>[2]</sup>。本文拟观察腹膜后肿瘤切除患者围术期炎症因子变化的趋势及多糖包被脱落的情况,探讨多糖包被脱落相关危险因素。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择本院腹膜后肿瘤中心拟择期进行腹膜后肿瘤切除术的患者 80 例,其中男 36 例,女 44 例;年龄 31~62 岁,平均(47.28±11.55)岁;平均身高(164.92±9.08)cm;平均体质量(62.00±9.75)kg;平均体质量指数(BMI)为(22.72±3.03)kg/m<sup>2</sup>;病理类型:脂肪肉瘤 38 例,神经鞘瘤 4 例,平滑肌肉瘤 12 例,节细胞纤维瘤 8 例,黏液腺瘤 2 例,其他 16 例;手术时间(349.43±100.47)min;手术出血量(1 387.50±1 038.78)mL;尿量(807.50±381.22)mL;输血量(3 173.75±1 035.21)mL;红细胞输注量(3.95±3.83)U;血浆输注量(410.00±386.84)mL;去甲肾上腺素用量(491.40±747.53)μg。

### 1.2 纳入和排除标准

**1.2.1 纳入标准** 术前已明确诊断为腹膜后肿瘤,年龄 18~65 岁,美国麻醉医师协会(ASA)分级 I~II 级,签署知情同意书。

**1.2.2 排除标准** 术前存在心肺疾病、肝肾功能不全、全身感染、凝血功能异常、低蛋白血症、贫血等病史;不愿意签署知情同意书。

**1.2.3 剔除标准** 因各种原因造成手术未能完成、手术时间小于 4 h。

**1.3 麻醉方法** 所有患者入室后监测无创血压,5 导联心电图,脉搏氧饱和度和麻醉深度监测,建立外周静脉通路,局部麻醉下行桡动脉穿刺置管,连续监测

动脉血压。麻醉诱导采用咪达唑仑 0.05 mg/kg、依托咪酯 0.3 mg/kg、舒芬太尼 0.3~0.5 μg/kg、顺式阿曲库铵 0.3 mg/kg,气管插管后进行间歇正压通气(IPPV)控制呼吸,吸入氧浓度 50%,潮气量 6~8 mL/kg,通气频率每分钟 10~12 次,吸呼比 1:2。麻醉维持采用全凭静脉麻醉,持续输注瑞芬太尼 0.1~0.2 μg·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>、丙泊酚 4~8 mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>,间断推注舒芬太尼和顺式阿曲库铵,维持脑电双频指数(BIS)值为 40~60,且无体动。气管插管成功后经右颈内静脉置入 7F 双腔中心静脉导管。术毕均预防性给予止吐药并使用电子自控式静脉镇痛泵进行术后镇痛 2 d。所有手术均由同一组外科医生完成。

**1.4 观察指标** 分别于术前(T<sub>0</sub>)、手术开始 1 h(T<sub>1</sub>)、手术开始 4 h(T<sub>2</sub>)、手术结束 24 h(T<sub>3</sub>)及手术结束 72 h(T<sub>4</sub>)5 个时间点抽取患者静脉血并离心留取血清,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、蛋白聚糖-1(SDC-1)、透明质酸(HA)及硫酸乙酰肝素(HS)的水平。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析和处理。正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用单因素方差分析(ANOVA);相关性采用 Pearson 相关分析及多重线性回归。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 炎症因子与多糖包被分解产物的时相性变化** 与 T<sub>0</sub> 相比, T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub>、T<sub>3</sub> 和 T<sub>4</sub> 时间点患者血清 IL-6、TNF-α、SDC-1、HA 及 HS 的水平均有不同程度的升高,其中 T<sub>2</sub>、T<sub>3</sub> 升高显著( $P < 0.01$ ), T<sub>4</sub> 时间点各项指标已明显回降,但仍高于术前(表 1、图 1)。

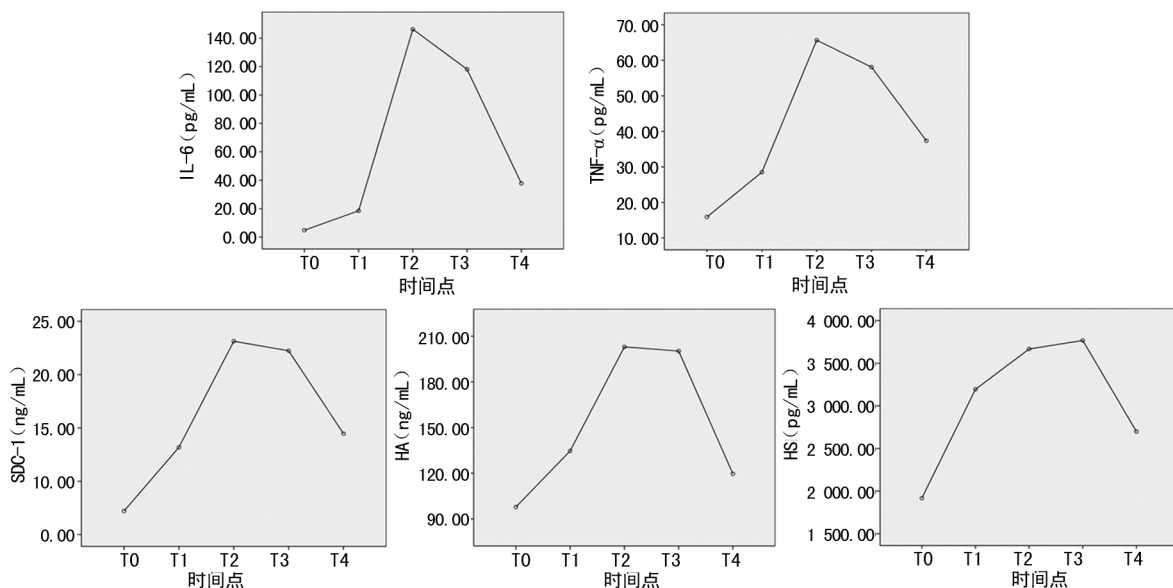


图 1 炎症因子与多糖包被分解产物的时相性变化

表 1 炎症因子与多糖包被分解产物的时相性变化( $\bar{x} \pm s$ )

项目	T0	T1	T2	T3	T4
IL-6(pg/mL)	4.84±6.49	18.52±10.12	146.26±96.87	118.07±50.06	37.81±37.61
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	15.92±3.35	28.51±5.89	65.67±12.61	58.08±9.89	37.35±8.98
SDC-1(ng/mL)	7.21±1.41	13.19±1.91	23.14±6.37	22.24±5.74	14.47±2.49
HA(ng/mL)	97.84±25.26	134.67±28.67	202.97±60.43	200.25±59.24	119.63±21.84
HS(pg/mL)	1 916.69±394.12	3 193.83±361.71	3 666.35±359.15	3 766.92±366.46	2 698.58±745.38

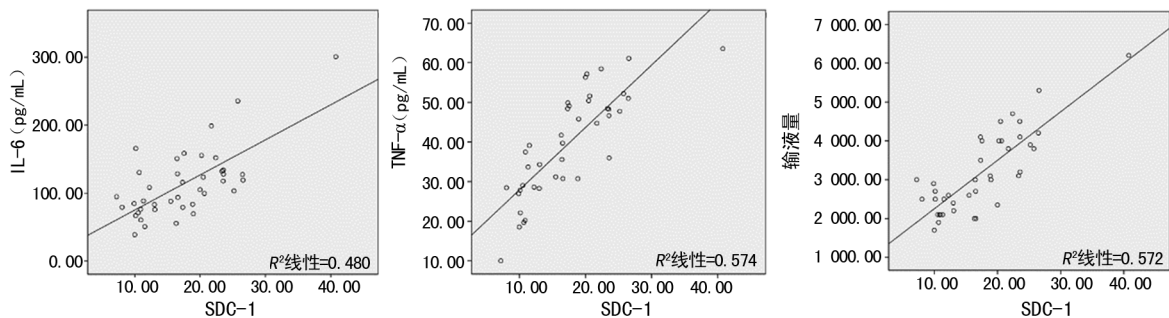


图 2 与 $\Delta$ SDC-1 呈直线趋势的变量

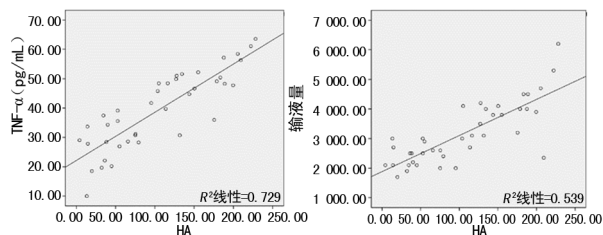


图 3 与 $\Delta$ HA 呈直线趋势的变量

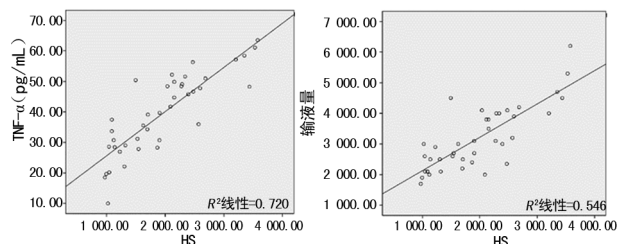


图 4 与 $\Delta$ HS 呈直线趋势的变量

2.2 多糖包被脱落相关因素分析 分别对 $\Delta$ IL-6(T3~T0)、 $\Delta$ TNF- $\alpha$ (T3~T0)、年龄、性别、身高、体质量、BMI、尿量、出血量、术中输液量、红细胞输注量、血浆输注量、去甲肾上腺素使用量及病理分型与多糖包被分解产物的变化[即 $\Delta$ SDC-1(T3~T0)、 $\Delta$ HA(T3~T0)、 $\Delta$ HS(T3~T0)]进行相关分析。首先绘制散点图,对呈线性相关的变量进行直线相关

分析。 $\Delta$ SDC-1 与 $\Delta$ IL-6、 $\Delta$ TNF- $\alpha$  及输液量呈正相关; $\Delta$ HA、 $\Delta$ HS 均只与 $\Delta$ TNF- $\alpha$  及输液量呈正相关。其中 3 个多糖包被分解产物的增长均与 $\Delta$ TNF- $\alpha$  的相关性最强(表 2、图 2~4)。

2.3 影响多糖包被分解产物与各影响因素的多重线性回归分析 采用多重线性回归分析,探讨各影响因素与多糖包被分解产物的线性依存关系,结果见表 3。所有变量的容忍度均大于 0.1,且方差膨胀因子(VIF)<10。最后,得出了方程 $\Delta$ SDC-1=-2.352+0.249( $\Delta$ TNF- $\alpha$ )+0.037( $\Delta$ IL-6)+0.002(输液量); $\Delta$ HA=-87.933+3.031( $\Delta$ TNF- $\alpha$ )+0.023(输液量); $\Delta$ HS=-222.732+32.958( $\Delta$ TNF- $\alpha$ )+0.277(输液量)。

表 2 各因素与 $\Delta$ SDC-1、 $\Delta$ HA、 $\Delta$ HS 的直线相关分析

项目		$\Delta$ SDC-1	$\Delta$ HA	$\Delta$ HS
$\Delta$ IL-6	<i>r</i>	0.693		
	<i>P</i>	<0.01		
$\Delta$ TNF- $\alpha$	<i>r</i>	0.821	0.854	0.849
	<i>P</i>	<0.01	<0.01	<0.01
输液量	<i>r</i>	0.820	0.800	0.804
	<i>P</i>	<0.01	<0.01	<0.01

表 3 影响多糖包被分解产物与各影响因素的多重线性回归分析

项目	变量	偏回归系数	标准误	标准化偏回归系数	<i>t</i>	<i>P</i>	容忍度	VIF
$\Delta$ SDC-1	常数项	-2.352	1.693		-1.390	0.173		
	$\Delta$ TNF- $\alpha$	0.249	0.059	0.478	4.233	<0.01	0.561	1.783
	$\Delta$ IL-6	0.037	0.013	0.279	2.856	0.007	0.419	2.384
	输液量	0.002	0.001	0.272	2.070	0.046	0.310	3.227

续表 3 影响多糖包被分解产物与各影响因素的多重线性回归分析

项目	变量	偏回归系数	标准误	标准化偏回归系数	t	P	容忍度	VIF
△HA	常数项	-87.933	17.659		-4.979	<0.01		
	△TNF-α	3.031	0.615	0.583	4.927	<0.01	0.420	2.382
	输液量	0.023	0.008	0.355	3.002	0.005	0.420	2.382
△HS	常数项	-222.732	200.325		-1.112	0.273		
	△TNF-α	32.958	6.980	0.563	4.722	<0.01	0.420	2.382
	输液量	0.277	0.088	0.375	3.149	0.003	0.420	2.382

### 3 讨 论

血管内皮表层(endothelial surface layer, ESL)是覆盖在血管内皮细胞表面的多层结构,阻止血液中的细胞和大分子成分进入到内皮细胞表面。多糖包被构成了 ESL 的主要骨架,由蛋白聚糖(proteoglycans, PGs)和葡糖氨基葡聚糖(glycosaminoglycans, GAGs)组成。血管中的 GAG 成分主要为 HS、HA 等<sup>[3]</sup>。蛋白聚糖有 4 种分型(syndecan 1~4),其中 syndecan-1 (SDC-1)最常用于人体试验的检测。

多糖包被是一种非常脆弱的组织结构,其厚度、致密度和通透性可受多种因素影响,临床常见的全身炎症反应、脓毒血症、缺血再灌注损伤、失血性休克、哮喘、腹部大手术及容量超负荷等均可造成多糖包被脱落<sup>[4-6]</sup>。多糖包被的破坏可导致毛细血管渗漏,加重水肿,加速炎症反应,促进血小板聚集,导致高凝状态和血管反应性丧失等<sup>[7]</sup>。本研究观察了腹膜后肿瘤切除患者围术期多糖包被脱落的情况,结果显示围术期多糖包被脱落较术前明显增加,手术开始 1 h (T1)即可测得患者血液中多糖包被分解产物升高,以手术开始 4 h(T2)及手术结束 24 h(T3)尤为显著,术后 72 h(T4)明显回落,但仍高于术前水平。SILLES-EN 等<sup>[8]</sup>在脑创伤合并失血性休克的动物模型中发现,多糖包被的脱落在创伤后 15 min 即可出现<sup>[8]</sup>。多项研究表明,感染性休克患者多糖包被损伤严重,且其损伤程度与感染的严重程度及病死率呈正相关<sup>[9-11]</sup>。李敏等<sup>[12]</sup>比较了 31 例感染性休克患者与 20 例健康受试者血清 HA、HS 水平,发现二者在感染性休克患者中显著增加,且血清中 HA 和 HS 水平对患者预后的评估均有较高的敏感性和特异性。

从分子水平看,多种炎症介质的释放均可破坏多糖包被,同时多糖包被的降解产物还对循环中的白细胞具有趋化作用,通过正反馈机制增加炎症部位的白细胞数量,介导炎症级联反应<sup>[13]</sup>。多种病理情况下, TNF-α 均可造成多糖包被的脱落,从而破坏内皮结构,促进疾病的发生、发展<sup>[14-15]</sup>。研究表明,给成年志愿者注射依那西普(TNF-α 拮抗剂)后,多糖包被脱落减少<sup>[16]</sup>。本研究也证实了 TNF-α 的变化是腹膜后肿

瘤切除患者围术期多糖包被脱落的独立危险因素。有学者<sup>[17]</sup>以 TNF-α 体外干预血管内皮细胞观察血管内皮细胞超微结构,发现血管内皮细胞出现肿胀导致管腔狭窄,内皮细胞间连接疏松,通透性增大,导致红细胞外漏等不良后果。在亚细胞结构方面则出现内皮细胞的内质网、线粒体、核膜破坏,在透射电镜下可见 TNF-α 干预的内皮细胞出现凋亡小体,提示损伤结局多为细胞凋亡。体外细胞实验研究表明, TNF-α 可通过调节核因子 κB (NF-κB)和磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)信号途径来上调一氧化氮 tch2 的表达,同时下调一氧化氮 tch4 的表达,从而促进内皮细胞凋亡<sup>[18]</sup>。多糖包被的脱落使内皮细胞黏附分子暴露,促进炎症级联反应,同时促进白细胞和血小板的黏附。临床上发现采用乌司他丁、氢化可的松或抗凝血酶均可减少 TNF-α 导致的多糖包被脱落<sup>[19-21]</sup>。

本研究结果证实腹膜后肿瘤切除患者围术期多糖包被脱落的另一个独立危险因素是围术期输液量。容量超负荷(而非等容血液稀释)是常见的导致多糖包被脱落的临床情况<sup>[6]</sup>,可能与高容量状态下心房利钠肽(atrial natriuretic peptide, ANP)的释放相关<sup>[22]</sup>。在急性血液透析血液稀释作为预防性血液储备措施的患者中,60%的输注量在数分钟内泄漏到间质空间<sup>[23]</sup>,故临床上应尽量避免使用预先扩容的方法预防术中可能的失血<sup>[24]</sup>。腹膜后肿瘤切除术中,相对于传统的输液方案,应用目标导向液体治疗可以减少液体输注量,从而改善组织灌注,维持氧供需平衡,有利于患者预后<sup>[25]</sup>。围术期其他导致多糖包被脱落的因素主要还有缺血再灌注损伤。20 min 温暖状态(37 °C)下无血流,随后的再灌注足以导致多糖包被近乎完全降解<sup>[26]</sup>。这种情况多见于外周动脉的手术及冠状动脉旁路移植术<sup>[7]</sup>。

综上所述,腹膜后肿瘤切除患者围术期多糖包被大量脱落,术后 72 h 血清多糖包被分解产物仍高于术前水平,围术期 TNF-α 的变化和输液量是术后 24 h 多糖包被脱落程度的独立危险因素。其他因素与多糖包被脱落的关系还需更大样本试验进行证实。

## 参考文献

- [1] NOBLE M, DRAKE-HOLLAND A J, VINK H. Hypothesis: arterial glycocalyx dysfunction is the first step in the atherothrombotic process[J]. *QJM*, 2008, 101(7): 513-518.
- [2] DOHERTY M, BUGGY D J. Intraoperative fluids: how much is too much? [J]. *Br J Anaesth*, 2012, 109(1): 69-79.
- [3] USHIYAMA A, KATAOKA H, IJIMA T. Glycocalyx and its involvement in clinical pathophysiology[J]. *J Intensive Care*, 2016, 4(1): 59.
- [4] KOISEN-PETERSEN J A. The endothelial glycocalyx: the great luminal barrier[J]. *Acta Anaesth Scand*, 2015, 59(2): 137-139.
- [5] TEPPAN J, HOFER S, FUNKE B, et al. Sepsis and major abdominal surgery lead to flaking of the endothelial glycocalyx[J]. *J Surg Res*, 2011, 165(1): 136-141.
- [6] BERNHARD B F, JACOB M, LEIPERT S, et al. Degradation of the endothelial glycocalyx in clinical settings: searching for the sheddases[J]. *British J Clin Pharmacol*, 2015, 80(3): 389-402.
- [7] BECKER B F, CHAPPELL D, BRUEGGER D, et al. Therapeutic strategies targeting the endothelial glycocalyx: acute deficits, but great potential[J]. *Card Res*, 2010(87): 300-310.
- [8] SILLESEN M, RASMUSSEN L S, JIN G. Assessment of coagulopathy, endothelial injury, and inflammation after traumatic brain injury and hemorrhage in a porcine model[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2014, 76(1): 12-19.
- [9] STRUNDEN M S, BORNSCHEUER A, SCHUSTER A, et al. Glycocalyx degradation causes microvascular perfusion failure in the ex vivo perfused mouse lung: hydroxyethyl starch 130 /0. 4 pretreatment attenuates this response[J]. *Shock*, 2012, 38(5): 559-566.
- [10] NELSON A, BERKESTEDT I, SCHMIDTCHEN A, et al. Increased levels of glycosaminoglycans during septic shock: relation to mortality and the antibacterial actions of plasma[J]. *Shock*, 2008, 30(6): 623-627.
- [11] SALLISALMI M, TENHUNEN J, YANG R, et al. Vascular adhesion protein-1 and syndecan-1 in septic shock[J]. *Acta Anaesth Scand*, 2012, 56(3): 316-322.
- [12] 李敏, 郝东, 王涛, 等. 多糖包被在感染性休克中的变化及临床意义[J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28(8): 699-703.
- [13] VOJVODIC P L, MIN D, LIU R, et al. Loss of syndecan-1 induces a pro-inflammatory phenotype in endothelial cells with a dysregulated response to atheroprotective flow[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(14): 9547-9549.
- [14] RAMNATH R, FOSTER R R, QIU Y, et al. Matrix metalloproteinase 9-mediated shedding of syndecan 4 in response to tumor necrosis factor  $\alpha$ : a contributor to endothelial cell glycocalyx dysfunction[J]. *FASEB J*, 2014, 28(11): 4686-4699.
- [15] CHAPPELL D, HOFMANN-KIEFER K, JACOB M, et al. TNF-alpha induced shedding of the endothelial glycocalyx is prevented by hydrocortisone and antithrombin[J]. *Basic Res Cardiol*, 2009, 104(1): 78-89.
- [16] NIEUWDORP M, MEUWESE M C, MOOIJ H L. Tumor necrosis factor-alpha inhibition protects against endotoxin-induced endothelial glycocalyx perturbation[J]. *Atherosclerosis*, 2009, 202(1): 296-303.
- [17] 谢青贞, 杨菁, 徐望明. 重度妊娠高血压综合征患者血清诱导的脐血管内皮细胞凋亡失衡与肿瘤坏死因子的关系[J]. *中国妇幼保健*, 2004, 19(21): 29-31.
- [18] 王春, 秦少博. 炎症与血管内皮损伤研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2015, 36(1): 89-92.
- [19] 黄卫民, 陈相宜, 蔡捷, 等. 乌司他丁拮抗炎性因子致血管内皮细胞凋亡的实验研究[J]. *广西医学*, 2016, 28(12): 1638-1641, 1648.
- [20] CHAPPELL D, HOFMANN-KIEFER K, JACOB M, et al. TNF-alpha induced shedding of the endothelial glycocalyx is prevented by hydrocortisone and antithrombin[J]. *Basic Res Cardiol*, 2009, 104(1): 78-89.
- [21] GRUNDMANN S, FINK K, RABADZHZIEVA L, et al. Perturbation of the endothelial glycocalyx in post cardiac arrest syndrome[J]. *Resuscitation*, 2012(83): 715-720.
- [22] BRUEGGER D, JACOB M, REHM M, et al. Atrial natriuretic peptide induces shedding of endothelial glycocalyx in coronary vascular bed of guinea pig hearts[J]. *Heart Circul Physiol*, 2005, 289(5): 1993-1999.
- [23] REHM M, HALLER M, ORTH V, et al. Changes in blood volume and hematocrit during acute preoperative volume loading with 5% albumin or 6% hetastarch solutions in patients before radical hysterectomy[J]. *Anesthesiology*, 2001(95): 849-856.
- [24] CHAPPELL D, JACOB M, HOFMANN-KIEFER K, et al. A rational approach to perioperative fluid management[J]. *Anesthesiology*, 2008, 109(4): 723-740.
- [25] 高志峰, 冯艺, 谷洁, 等. 目标导向液体治疗在腹膜后肿瘤切除术中的应用[J]. *中国医药*, 2017, 12(10): 1560-1564.
- [26] CHAPPELL D, JACOB M, HOFMANN-KIEFER K, et al. Antithrombin reduces shedding of the endothelial glycocalyx following ischaemia/reperfusion[J]. *Card Res*, 2009, 83(2): 388-396.