

· 专家论坛 ·

血管麻痹综合征的潜在治疗靶点：氧自由基

俞莹¹, 黄巧文², 翁险峰¹, 张良成¹, 彭勇刚³ (¹福建医科大学附属协和医院麻醉科, 福建 福州 350001; ²福建医科大学附属漳州市医院麻醉科, 福建 漳州 363000; ³美国佛罗里达州 Shands 医院麻醉科, 美国 佛罗里达州 32610)

[摘要] 血管麻痹综合征 (VS) 在心脏大手术和脓毒症休克中多见, 主要特征是血管活性药物难以纠正的严重低血压、低外周血管阻力而心输出量正常或偏高。VS 的机制复杂, 其中氧自由基在病理条件下的增多是一个重要的病因, 本文重点阐述了氧自由基在 VS 中的作用机制, 并介绍了针对氧自由基治疗 VS 的现状。

[关键词] 血管麻痹综合症; 氧自由基; 危险因素

DOI: 10.3969/j.issn.2096-2681.2020.06.003

Potential therapeutic targets on vasoplegic syndromes: oxygen free radicals

YU Ying¹, HUANG Qiaowen², WENG Xianfeng¹, ZHANG Liangcheng¹, PENG Yonggang³

¹Department of Anesthesiology, Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou 350001; ²Department of Anesthesiology, Fujian Medical University Affiliated Zhangzhou Hospital, Zhangzhou 363000, China; ³Department of Anesthesiology, Shands Hospital of University of Florida, Florida 32610, USA

Corresponding author: PENG Yonggang, E-mail: ypeng@anest.ufl.edu

[Abstract] Vasoplegic syndromes (VS), as well observed in major cardiac surgeries and septic shock, are characterized by profound hypotension being refractory to vasopressor therapies, low systemic vascular resistance and normal or high cardiac output. Mechanism of VS is complex while increased oxygen free radicals under pathological conditions are considered to be major causes. Here we outline the possible mechanism of oxygen free radicals in VS and describe treatment options targeted on oxygen free radicals.

[Key words] vasoplegic syndromes; oxygen free radicals; risk factors

血管麻痹综合征 (vasoplegic syndromes, VS) 的理念由 Gomes 的研究团队在心脏手术中首次报道^[1]。VS 的特征: 严重低血压, 正常或正常偏高的心输出量, 低全身血管阻力以及对血容量和升压药的需求增加。据统计, 心脏移植术患者 VS 发生率为 30.8%, 接受体外循环冠状动脉搭桥术 (coronary artery bypass graft, CABG) 的患者中 VS 的发生率为 6.9%, 非体外循环 CABG 的患者 VS 发生率为 2.8%, 左心室辅助装置放置后 VS 发生率为 29.0%, 而在烧伤、创伤和胰腺炎中 VS 也有病例报道^[2]。研究显示^[3], 重症监护病房 (ICU) 所有形式的休克中, 血管麻痹性休克可高达 68.0%, 而脓毒症约占血管麻痹性休克的 91.0%, 同时研究证实, 去甲肾上腺素难以纠正的 VS, 死亡率更高。一组针对 1992 例体外循环的心脏患者的数据分析显示, 405 例 VS 患者 (占

总数 20.3%) 中, 中度和重度 VS 发生率分别为 5.7% 和 1.5%^[4]。有研究显示, 所有心脏手术术后的患者, 其中 25.0% 的患者 VS 持续超过 36 ~ 48 h^[5]。有研究表明, ICU 患者的 VS 也与不良预后直接相关^[3]。同时, VS 中大剂量血管收缩药物的治疗还可能导致上、下肢远端缺血和肠系膜缺血。上述 VS 的发生多伴有严重的组织缺氧、全身炎症反应、全身多器官功能衰竭。因此, 需要积极管理 VS, 以降低术后并发症和死亡率。

1 VS 的定义

到目前为止对于 VS 尚无严格的定义, 有文献提议以下标准作为 VS 的定义: (1) 低血压 [平均动脉压 (MAP) < 50 mmHg]; (2) 低外周循环阻力 (systemic vascular resistance, SVR) [SVR < 1600 dyn · seg/

收稿日期: 2020-01-20; 接受日期: 2020-04-13

作者简介: 俞莹, 主治医师, 硕士研究生, E-mail: 838695123@qq.com

通信作者: 彭勇刚, E-mail: ypeng@anest.ufl.edu

($\text{cm}^5 \cdot \text{m}^2$)]；(3) 正常或高心输出量 [心指数 $> 2.2 \text{ L}/(\text{min} \cdot \text{m}^2)$]；(4) 对传统的儿茶酚胺治疗无效 [去甲肾上腺素输注 $> 0.15 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$]^[2] (图 1)。

2 VS 的危险因素

VS 的危险因素很多, 将其大致划分为术前危险因素和术中危险因素 (表 1)。

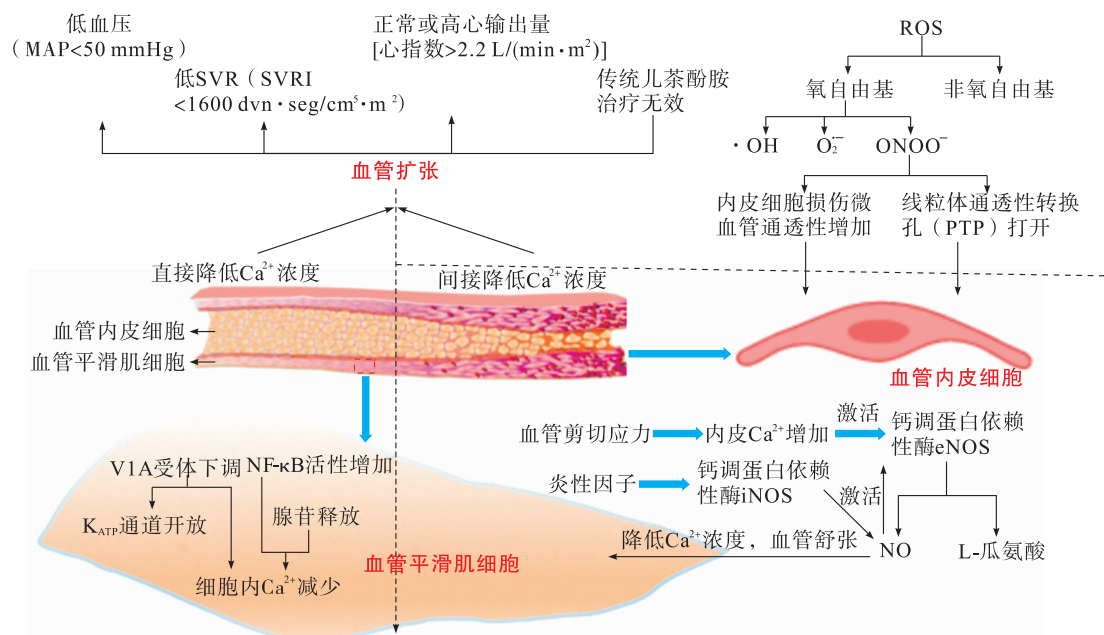


图 1 VS 定义及相关机制

表 1 VS 的危险因素

术前使用药物因素	患者术前合并情况	手术类型	术中合并情况
肝素 ^[2] 、ACEI ^[6] 、 β 受体阻滞剂 ^[6] 、钙通道阻滞剂 ^[6]	体表面积增大 ^[2] 、Euro Score 高 ^[2] 、BMI 增加 ^[6] 、血管加压素前体水平高 ^[6] 、甲状腺激素水平高 ^[6] 、术前 EF $< 35\%$ ^[4] 、心脏移植术前安装左心室辅助泵 ^[2]	手术类型 ^{a[6]} 、停跳 CABG (与非停跳相比) ^[2] 、心肺转流 (CPB) 时间长短 ^[6]	MAP 降低 ^[6] 、CPB 时体温 ^[6] 、CPB 手术时长 ^[6] 、大量输注红细胞、新鲜冰冻血浆或血小板 ^[2]

a 手术与 VS 发生率对比: 换瓣术 $>$ CABG; 主动脉换瓣或修补 $<$ CABG; 心衰治疗 $>$ CABG; 二次手术 $<$ CABG。

3 VS 的发病机制

3.1 细胞内钙离子水平的降低

3.1.1 三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 敏感型钾离子通道 (K_{ATP} 通道) 功能紊乱 细胞内 ATP 水平降低、酸中毒等可促进血管平滑肌 K_{ATP} 通道的开放, 并诱导了 K^+ 从细胞流出, 从而导致血管平滑肌细胞膜超极化。这种超极化使电压门控的 Ca^{2+} 通道开放, 阻止 Ca^{2+} 进入细胞内 (图 1), 最终通过降低细胞中 Ca^{2+} 水平诱发去甲肾上腺素难治性的血管扩张^[7]。

3.1.2 血管加压素 V1A 受体下调 生理条件下, 血管加压素作用于 V1A 受体通过阻断 ATP 敏感性钾通道加速 Ca^{2+} 进入细胞, 改善由血管扩张导致的低血压症状 (图 1)。脓毒症休克时, 血管加压素受体

缺乏或血管加压素受体的基因表达下调是血管加压素对 VS 治疗效果不佳的原因^[8]。

3.1.3 核因子- κB (nuclear factor- κB , NF- κB) 活性增加 临床出现的脓毒症休克和实验诱发的脓毒症休克中, 均观察到了 NF- κB 活性的显著增加 (图 1)。有研究通过注射 NF- κB siRNA 使特定的 NF- κB (p105) 基因沉默, 结果显示 48 h 后 NF- κB (p105) mRNA 较前降低 (60 ± 8)%, 而抑制 NF- κB 活性可以显著降低细胞因子的诱导, 并促进 Ca^{2+} 内流^[9]。

3.1.4 腺苷释放 腺苷是一种由上皮细胞和肌细胞释放的强大的内源性血管扩张剂, 其致血管扩张机制与减少钙离子内流密切相关^[10] (图 1)。在主动脉瓣置换术前、术中、术后, 都显示血浆腺苷水平明显升高, 而且腺苷水平的变化与临床血流动力学波动

显著相关。该研究中确诊的 VS 患者显著升高的腺苷水平,均提示腺苷的释放可能与心脏手术期间发生的全身性炎症反应的 VS 有关^[10]。

3.2 间接降低细胞内钙离子浓度

3.2.1 内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)激活 eNOS 激活引起的血管中 NO 含量增加是目前被研究最多,也最被认可的引起 VS 的机制之一(图 1)。eNOS 是一种在血管内皮细胞中表达的钙依赖性酶。当血管内皮受到剪切应力如发生全身炎症反应综合征(SIR)时,内毒素血症以及白介素-1(IL-1)、IL-6 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等均可导致内皮细胞中的钙动员,从而以钙调蛋白依赖性方式激活 eNOS。而 eNOS 是血管 NO 产生的关键酶,在各种辅助因子[例如(烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)和四氢生物蝶呤]存在下, eNOS 将其生理底物 L-精氨酸转化为 NO 和 L-瓜氨酸^[11]。NO 通过使细胞内钙离子降低,肌球蛋白去磷酸化导致 VS。同时,NO 又与其目标酶可溶性鸟苷酸环化酶的血红素基团结合并反过来激活 eNOS。eNOS 的生物学作用也包括血管舒张和新生血管生成。此外,炎症细胞因子和病原体相关分子模式(如脂多糖等)可激活钙依赖性诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的合成,导致 NO 较基线水平增加 2~3 倍,这也是休克尤其是脓毒血症型休克时出现血管功能障碍的主要驱动因素^[12]。

3.2.2 活性氧自由基产物(radical oxygen species, ROS) 近年来 ROS 在 VS 中的作用逐渐被研究者重视及揭示。ROS 是一类由多种细胞(包括血管平滑肌细胞、血管内皮细胞等)产生的含氧高效氧化剂,包括氧自由基[如超氧阴离子自由基($O_2^{\cdot-}$)、羟基自由基($\cdot OH$)以及过氧亚硝基阴离子($ONOO^-$)等]以及非氧自由基[如过氧化氢(H_2O_2)、NO 等](图 1)。线粒体、NADPH 酶、环氧合酶、细胞色素 P450、环氧化酶、以及 L-精氨酸和四氢蝶呤(后二者为脓毒血症产生 eNOS 的主要辅助因子)等均为 ROS 的主要来源^[13]。研究显示,ROS 在调节血管张力中发挥重要的作用。动物实验及临床试验均证实 ROS 的增加导致冠状动脉和内脏小动脉的内皮依赖性血管舒张^[14-15]。

4 氧自由基在 VS 中的作用机制

健康的内皮是血管维持张力和完整性的基础,

健康的内皮功能丧失被称为“血管内皮功能障碍”,在内皮功能障碍中,血管收缩和舒张物质之间的平衡被破坏,是导致内皮收缩/舒张功能显著降低的主要原因。而以氧、氮、碳为主体的自由基为强氧化剂,可无差别破坏包括 DNA、脂质、蛋白质在内的许多大分子。氧自由基不仅直接损伤内皮细胞,破坏收缩和舒张功能并且增加了血管炎性反应,促进血栓形成,其机制可能与 PI3K-AKT 通路激活有关^[16]。综上所述,氧自由基引起的细胞损伤和血管通透性增加是血管病理性扩张的基础。

4.1 $O_2^{\cdot-}$

氧自由基中的 $O_2^{\cdot-}$ 主要由活化的中性粒细胞和巨噬细胞产生,并与脓毒症休克中组织损伤伴随的炎症反应息息相关^[15]。在生理情况下,机体也会产生 $O_2^{\cdot-}$,但是可被机体的酶降解[包括线粒体中锰超氧化物歧化酶 2(superoxide dismutase 2, SOD₂)、细胞溶质 SOD₁和细胞外表面 SOD₃在内的铜锌酶 SOD]维持在正常水平。而在病理情况下,内源性 SOD 防御系统的能力不足以降解机体源源不断产生的 $O_2^{\cdot-}$,后者不断增加引发 $O_2^{\cdot-}$ 在体内的蓄积,可导致包括内皮细胞损伤、微血管通透性增加、趋化因子的形成,炎症位点中性粒细胞募集,脂质过氧化和氧化, DNA 单链损伤、释放,上述机制共同造成 VS 的血管扩张。该研究同时发现与敲除 SOD₁ 相比, SOD₂ 敲除对小鼠具有致死性,这一发现彰显了 SOD₂ 的重要性^[17]。临床上表现为对血管活性药物无反应的血管收缩功能障碍、器官灌注不足、静脉回流降低、心输出量降低和严重的动脉低血压^[17]。同时研究已证实 $O_2^{\cdot-}$ 能将儿茶酚胺(包括多巴胺、去甲肾上腺素和肾上腺素)氧化为各自的多巴色素和肾上腺色素^[18]。而儿茶酚胺被 $O_2^{\cdot-}$ 氧化后失活,这种儿茶酚胺的失活在上述血管异常扩张基础上合理解释了 VS 中血管对高剂量活性药物(如去甲肾上腺素、多巴胺和肾上腺素等)无明显反应的原因。

4.2 $ONOO^-$

研究指出,VS 患者 NO 含量较正常增加 2~3 倍。在循环性休克中,NO 和 $O_2^{\cdot-}$ 可反应形成 $ONOO^-$,后者通过脂质过氧化、酶与其他蛋白质的氧化和硝化作用以及应激信号和基质金属蛋白酶的激活引起细胞损伤。其中线粒体酶特别容易受到 $ONOO^-$ 的攻击,导致线粒体通透性转换孔打开,并最终抑制 ATP 的产生和线粒体通透性增加^[19]。而线粒体通透性的明显增加也被认为是 VS 的发病机制^[2]。其他机制包

括 ONOO⁻ 激活多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶引起血管平滑肌能量生成减少、血管平滑肌中 F-肌动蛋白被硝化导致肌动蛋白解聚并失去平滑肌肌张力、直接激活血管平滑肌上的钾通道、过亚硝酸盐介导的肌质网 Ca²⁺ 泵功能失活^[19] 等。

VS 诊断的重要条件是血管对外源性血管活性药的反应性降低。随着研究成功使用 ONOO⁻ 模拟出多种与休克相关的血管变化(内皮功能障碍,血管反应性低下),其在循环性休克相关的血管变化中的机制也逐渐被揭示。而 ONOO⁻ 导致血管活性药物“失效”的机制,是通过抑制线粒体功能和/或 ONOO⁻ 直接氧化血管活性药物如多巴胺等使后者失活并降低收缩反应^[19]。而另一种血管活性药物去甲肾上腺素在 VS 中“失效”则与 ONOO⁻ 直接使去甲肾上腺素受体失活有关,在不同的实验中都观察到 ONOO⁻ 介导的 α -肾上腺素受体功能的抑制^[20]。

5 针对氧自由基的治疗

当前没有一个确切的药物可有效治疗 VS。VS 血液动力学治疗的主要目标是恢复平均动脉压(MAP)、心输出量和改善微循环。仅用血管活性药物维持微循环的稳定相对单纯维持血液更为困难。如前所述,VS 期间的血管内皮收缩功能损伤和对血管活性药物的低反应是多因素共同造成的。近年来,随着氧自由基在 VS 的作用机制被揭示,一些已在临床使用的药物在减少氧自由基方面的作用逐渐被揭示。而另一些相应的药物也进入了研究阶段。

总之,包括 VS 一线用药的亚甲蓝(methylene blue, MB)、维生素 B12、维生素 C 等明确具有还原效果的药物可通过氧化还原反应修复受损的内皮细胞,改善血管的收缩功能。而包括 SOD 模拟物,亚硝酸盐中和/分解物等不同类型的药物则通过减少过氧化阴离子、亚硝酸盐等致力于预防氧自由基对血管内皮的直接攻击,从而弥补一些一线用药效果不确切的缺点。

5.1 MB

MB 是 VS 的一线药物,MB 作为公认还原剂,可以通过多种途径在 VS 中发挥其重要的抗氧化作用,包括产生阻断作用的氧化剂和增强抗氧化剂的防御能力^[5]。MB 在水和有机溶剂中具有广泛溶解性以及较低的氧化还原电位,这些性质使 MB 可以轻松穿透双层膜并到达不同的细胞区(如线粒体)并在其氧化形式 MB 和还原形式 MBH₂ 之间快速交换。当进入线粒体时,MB 防止了线粒体中有毒副产物氧化剂

的电子泄漏^[5]。总之,这些数据支持 MB 促进线粒体功能,并减少氧自由基的产生。Mehaffey 等^[21]指出早期使用 MB 对心脏术后 VS 的治疗非常有效,并且没有明显副作用。而在脓毒症休克和外周血管阻力低的患者中,有研究也推荐使用 MB^[5]。目前临床最常用的 MB 剂量为大剂量静脉注射 2 mg/kg 的 MB,此后以 0.5 mg/(kg·h) 的剂量连续输注 12 h 以维持稳定的血浆药物浓度^[21]。

5.2 维生素 C

维生素 C 目前也被用于临床治疗 VS,其机制是其作为抗氧化剂通过防止 ROS 引起的四氢生物叶酸的氧化和随后的 NO 升高对已经损伤的血管内皮起到了保护和修复作用。同时,防止超氧化物与儿茶酚胺的相互作用以及形成称为肾上腺素的化合物,而有助于恢复 eNOS,而铬对血压没有影响^[22]。研究发现,高剂量维生素 C 可抵消内皮功能障碍,而维生素 C 作为儿茶酚胺内源性生物合成必不可少的辅助因子改善了去甲肾上腺素的血管反应^[22]。1 期临床研究证实以目前常用的维生素 C 静脉注射[负荷剂量 1000 mg,此后以 200 mg/(kg·d) 的剂量维持]可改善脓毒症 VS 患者的预后^[23]。

5.3 维生素 B12

人体内发现的维生素 B12 有 4 种形式,其中羟钴胺素被广泛应用于临床,静脉注射羟钴胺素已被证实可使健康成人 MAP 即刻升高并且持续 4 h。其机制是羟钴胺素选择性抑制 iNOS,从而减少 ONOO⁻ 的产生并最终抑制炎症反应。有研究总结了脓毒症所致 VS 小鼠模型和猪模型中,使用羟钴胺素可明显改善 VS 的生存率^[24]。Shapeton 等^[25]总结了 7 个临床中心的报道发现在 10~15 min 内静脉输注 5 g(1 例患者 15 min 静脉输注 10 g)羟钴胺素均可有效改善血流动力学,降低血管活性药物使用量并最终改善 VS。

5.4 NO 抑制物

NO 可通过与 O₂⁻ 反应在 iNOS 的诱导下形成有毒产物 ONOO⁻。iNOS 在正常条件下不具有活性,但在脓毒症时,当细胞被特定的促炎因子(如内毒素, TNF- α 等)激活时, iNOS 活性显著增加。而在 L-精氨酸(用于 NO 的生物合成的底物)的诱导下, iNOS 会产生大量 NO^[16]。在此基础上,有研究认为抑制体内 iNOS(如精氨酸类似物)可有效改善内皮功能,收缩血管从而改善顽固的低血压症状^[26]。Vincent 等^[27]总结了 3 个临床中心的研究结果,在针对不同例数的严重脓毒症患者的研究中,均发现 iNOS

抑制剂 NG-单甲基-L-精氨酸可导致血压升高和全身血管阻力增加, 心输出量下降。

5.5 SOD 模拟物

如前所述, 在病理情况下, 内源性 SOD 尤其是 SOD₂ 与不断产生的 O₂⁻ 的不平衡导致了内皮细胞损伤、微血管通透性、血管扩张增加等一系列反应。因此, 有研究提出假设在许多疾病状态下, 使用天然的 SOD 抗衡不断增加的 O₂⁻ 可能是治疗氧自由基显著增加疾病的新思路^[17]。然而使用天然酶作为治疗药物存在一些缺点或问题(如溶液不稳定性、对蛋白水解的高度敏感性, 难以穿透细胞或穿过血脑屏障等)。因此, 有药学研究展开了对 SOD 模拟物如 SC-52608、SC-55858、M-40403 和 M-40401 等的探寻, 其中, M-40403 被认为一种稳定的、低分子量的、含锰的非肽类分子, 该分子具有天然 SOD 酶的功能和催化速率, 而且分子量比早先发现的模拟酶(SC-52608、SC-55858、M-40401)和天然酶相比小的多^[28]。M-40403 的重要性质是仅以高速率催化去除 O₂⁻ 而不与如 NO、过氧亚硝酸盐、H₂O₂ 等相互作用, 效果单一而明确。而研究通过使用 M-40403 有效的治疗脓毒症性 VS 以及相应的血管扩张^[29]则为后续的 SOD 模拟物在 VS 中的使用奠定了基础。

5.6 过氧亚硝酸盐还原剂或过氧亚硝酸盐分解催化剂

FeTMPyP [N-甲基-4'-吡啶基-卟啉铁(III)]、FeTMPs [2, 4, 6-三甲基-3, 5-二磺酰基苯基-卟啉铁(III)]、FeTPPS [5, 10, 15, 20-四(4-磺酰基苯基)-卟啉铁], ww-85 等是过氧亚硝酸盐分解的催化剂, 已被证实可在大鼠脓毒症休克中可显著减少脂质过氧化和上皮细胞氧化性损伤^[30], 改善心、肾功能并促进循环稳定, 最终改善脓毒症休克的生存率^[31]。过氧亚硝酸盐分解催化剂 FP15 在内毒素休克和微生物败血症的大鼠和小鼠模型。减少肝损伤, 改善低血压, 提高生存率^[32]。而 MwTBAP 作为过氧亚硝酸盐还原剂, 在脓毒症休克中改善外周微血管过度扩张, 改善脓毒性休克预后^[33]。以上药物并未真正用于经典的 VS 的临床治疗, 但基于 VS 的发病机制及上述药物的作用机制, 这些药物具有研发的潜力, 可能需要更多的研究和数据支持其用于 VS 的治疗。

6 结语

随着 VS 在心血管等大手术及脓毒症休克中

被逐渐认识, 人们对 VS 的定义开始清晰。尽管维持动脉压, 保证足够的心输出量, 改善微循环是每一个临床工作者治疗 VS 的宗旨, 但在去甲肾上腺素等血管活性药物治疗效果不佳的前提下, 对 VS 机制更深入的探讨显得愈发重要。在此基础上, 氧自由基的异常增多和消除减少在一定程度上解释了血管活性药物反应不佳的病理性血管扩张的机制。而使用针对氧自由基相关的药物, 如 NG-单甲基-L-精氨酸、MB、维生素 C、羟钴胺素等已被证实可以降低氧自由基作用, 一些新的药物如 M-40403 等在动物实验上也证明了其疗效, 未来相信针对氧自由基的治疗会成为治疗 VS 的新靶点。

参考文献:

- [1] GOMES W J, CARVALHO A C, PALMA J H, et al. Vasoplegic syndrome: a new dilemma [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1994, 107 (3): 942 - 943.
- [2] LIU H, YU L, YANG L, et al. Vasoplegic syndrome: an update on perioperative considerations [J]. *J Clin Anesth*, 2017, 40(4): 63 - 71. DOI: 10.1016/j.jclinane.2017.04.017.
- [3] BERNARDELLI A K, DA SILVA R C V A F, CORRÊA T, et al. Vasoplegia in sepsis depends on the vascular system, vasopressor, and time-point: a comparative evaluation in vessels from rats subjected to the cecal ligation puncture model [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2016, 94(11): 1227 - 1236. DOI: 10.1139/cjpp-2015-0514.
- [4] TSIOURIS A, WILSON L, HADDADIN A S, et al. Risk assessment and outcomes of vasoplegia after cardiac surgery [J]. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2017, 65(10): 557 - 565. DOI: 10.1007/s11748-017-0789-6.
- [5] MAZZEFFI M, HAMMER B, CHEN E, et al. Methylene blue for postcardiopulmonary bypass vasoplegic syndrome: a cohort study [J]. *Ann Card Anaesth*, 2017, 20(2): 178 - 181. DOI: 10.4103/aca.ACA_237_16.
- [6] VAN VESSEM M E, PALMEN M, COUPERUS L E, et al. Incidence and predictors of vasoplegia after heart failure surgery [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2017, 51(3): 532 - 538. DOI: 10.1093/ejcts/ezw316.
- [7] GRAUDINS A, LEE H M, DRADA D. Calcium channel antagonist and beta-blocker overdose: antidotes and adjunct therapies [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2016, 81(3): 453 - 461. DOI: 10.1111/bcp.12763.
- [8] KNUEFERMANN P, BOEHM O, BAUMGARTEN G, et al. Sepsis-induced Vasoplegia-is vasopressin V1A-receptor a new target? [J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(8): 2468 - 2469. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31818104b7.
- [9] SCHMIDT C, HÖCHERL K, KURT B, et al. Role of nuclear factor-kappaB-dependent induction of cytokines in the regulation of vasopressin V1A-receptors during cecal ligation and puncture-induced circula-

- tory failure[J]. *Crit Care Med*, 2008, 36: 2363 – 2372. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318180b51d.
- [10] ABDELWAHAB A A, SABRY M, ELSHORA H A, et al. Effect of fast cardioplegic arrest induced by adenosine on cardiac troponin levels after heart valve surgery [J]. *Heart Lung Circ*, 2019, 28(11): 1714 – 1719. DOI: 10.1016/j.hlc.2018.08.017.
- [11] UTHMAN L, HOMAYR A, JUNI R P, et al. Empagliflozin and dapagliflozin reduce ROS generation and restore NO bioavailability in tumor necrosis factor α -stimulated human coronary arterial endothelial cells[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2019, 53(5): 865 – 886. DOI: 10.33594/000000178.
- [12] KIMMOUN A, DUCROCQ N, LEVY B. Mechanisms of vascular hyporesponsiveness in septic shock[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2013, 11(2): 139 – 149.
- [13] SCIALO F, FERNANDEZ-AYALA D J, SANZ A. Role of mitochondrial reverse electron transport in ROS signaling: potential roles in health and disease[J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 428. DOI: 10.3389/fphys.2017.00428.
- [14] ZINKEVICH N S, FANCHER I S, GUTTERMAN D D, et al. Roles of NADPH oxidase and mitochondria in flow-induced vasodilation of human adipose arterioles: ROS-induced ROS release in coronary artery disease [J/OL]. *Microcirculation*, 2017, 24(6): e12380. DOI:10.1111/micc.12380.
- [15] KAR S, KAVDIA M. Endothelial NO and O₂⁻ production rates differentially regulate oxidative, nitroxidative, and nitrosative stress in the microcirculation[J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 63: 161 – 174. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.04.024.
- [16] LI T, ZHONG Y, TANG T, et al. Formononetin induces vasorelaxation in rat thoracic aorta *via* regulation of the PI3K/PTEN/Akt signaling pathway[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 3675 – 3684. DOI: 10.2147/DDDT.S180837.
- [17] MARGALIT D N, JORDAHL K M, WERNER L, et al. Germ line variation in superoxide dismutase-2 (sod2) and survival outcomes after radiation therapy for prostate cancer: results of a test and validation set analysis[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2015, 13(4): 370 – 377. DOI: 10.1016/j.clgc.2014.12.018.
- [18] Kladna A, BERCZYNSKI P, KRUK I, et al. Superoxide anion radical scavenging property of catecholamines [J]. *Luminescence*, 2013, 28(4): 450 – 455. DOI: 10.1002/bio.2475.
- [19] PRAUCHNER C A. Oxidative stress in sepsis: pathophysiological implications justifying antioxidant co-therapy[J]. *Burns*, 2017, 43(3): 471 – 485. DOI: 10.1016/j.burns.2016.09.023.
- [20] AHMAD A, SATTAR M A, AZAM M, et al. Interaction between nitric oxide and renal α 1-adrenoreceptors mediated vasoconstriction in rats with left ventricular hypertrophy in Wistar Kyoto rats[J/OL]. *PLoS One*, 2018, 13(2): e0189386. DOI: 10.1371/journal.pone.0189386.
- [21] MEHAFFEY J H, JOHNSTON L E, HAWKINS R B, et al. Methylene blue for vasoplegic syndrome after cardiac operation: early administration improves survival[J]. *Ann Thorac Surg*, 2017, 104(1): 36 – 41. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2017.02.057.
- [22] CHOW J H, ABUELKASEM E, SANKOVA S, et al. Reversal of vasodilatory shock: current perspectives on conventional, rescue, and emerging vasoactive agents for the treatment of shock [J]. *Anesth Analg*, 2020, 130(1): 15 – 30. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004343.
- [23] FOWLER A A 3RD, SYED A A, KNOWSON S, et al. Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis [J]. *Transl Med*, 2014, 12: 32. DOI: 10.1186/1479 – 5876 – 12 – 32.
- [24] PATEL J J, VENEGAS-BORSELLINO C, WILLOUGHBY R, et al. High-dose vitamin B12 in vasodilatory shock: a narrative review[J]. *Nutr Clin Pract*, 2019, 34(4): 514 – 520. DOI: 10.1002/nep.10327.
- [25] SHAPETON A D, MAHMOOD F, ORTOLEVA J P. Hydroxocobalamin for the treatment of vasoplegia: a review of current literature and considerations for use[J]. *Cardiothorac Vasc Anesth*, 2019, 33(4): 894 – 901. DOI: 10.1053/j.jvca.2018.08.017.
- [26] KLAWITTER J, HILDRETH K L, CHRISTIANS U, et al. A relative L-arginine deficiency contributes to endothelial dysfunction across the stages of the menopausal transition[J/OL]. *Physiol Rep*, 2017, 5(17): e13409. DOI: 10.14814/phy2.13409.
- [27] VINCENT J L, ZHANG H, SZABO C, et al. Effects of nitric oxide in septic shock[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 161(6): 1781 – 1785.
- [28] VALDIVIA A, PEREZ-ALVAREZ S, AROCA-AGUILAR J D, et al. Superoxide dismutases: a physiopharmacological update[J]. *J Physiol Biochem*, 2009, 65(2): 195 – 208.
- [29] LEVY B, COLLIN S, SENNOUN N, et al. Vascular hyporesponsiveness to vasopressors in septic shock: from bench to bedside[J]. *Intensive Care Med*, 2010, 36(12): 2019 – 2029. DOI: 10.1007/s00134 – 010 – 2045 – 8.
- [30] LIAUDET L, ROSENBIATT-VELIN N, PACHER P. Role of peroxynitrite in the cardiovascular dysfunction of septic shock[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2013, 11(2): 196 – 207.
- [31] BURGOYNE J R, RUDYK O, MAYR M, et al. Nitrosative protein oxidation is modulated during early endotoxemia[J]. *Nitric Oxide*, 2011, 25(2): 118 – 124. DOI: 10.1016/j.niox.2010.11.005.
- [32] SORIANO F G, LORIGADOS C B, PACHER P, et al. Effects of a potent peroxynitrite decomposition catalyst in murine models of endotoxemia and sepsis[J]. *Shock*, 2011, 35(6): 560 – 566. DOI: 10.1097/SHK.0b013e31820fe5d5.
- [33] LEVY B, FRITZ C, TAHON E, et al. Vasoplegia treatments: the past, the present, and the future[J]. *Crit Care*, 2018, 22(1): 52. DOI: 10.1186/s13054 – 018 – 1967 – 3.

(本文编辑: 王海英)