

## 脓毒症患者血管麻痹机制研究进展

孙静怡<sup>1</sup> 综述 李文强<sup>2</sup> 审校

(<sup>1</sup> 济宁医学院临床医学院, 济宁 272013; <sup>2</sup> 济宁市第一人民医院重症医学科, 济宁 272011)

**摘要** 脓毒症是人体对感染反应失调导致的器官功能障碍综合征, 严重时表现为血管麻痹性休克, 是导致患者死亡的重要原因。血管麻痹是一种病理性的低全身血管阻力综合征, 主要特点是低血压和血管对收缩药物的低反应性。造成血管麻痹的原因有很多, 临床上最常见的是脓毒症, 其次是心脏手术, 烧伤、创伤, 某些药物等也会导致血管麻痹。血管麻痹缺乏统一的临床定义, 其病理生理学复杂, 涉及内皮源性舒张因子的释放、ATP 敏感钾通道的过度激活、前列环素和血栓素 A<sub>2</sub> 平衡的破坏、氧自由基的过度产生等, 对这些机制的理解为脓毒症血管麻痹的治疗提供了更多的选择。目前, 去甲肾上腺素作为脓症患者容量复苏后血管麻痹治疗的首选药物, 可能会产生一些副作用, 像血管加压素等二线药物的出现预示着血管麻痹的治疗将有更大的潜力。

**关键词** 脓毒症; 血管麻痹; 机制

中图分类号: R543 文献标识码: B 文章编号: 1000-9760(2024)06-242-03

### Progress in the mechanism of vasoplegia in patients with septic shock

SUN Jingyi<sup>1</sup>, LI Wenqiang<sup>2</sup>

(<sup>1</sup> School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining 272013, China;

<sup>2</sup> Intensive Care Unit, Jining First People's Hospital, Jining 272011, China)

**Abstract:** Vasoplegia is the syndrome of pathological low systemic vascular resistance, characterized mainly by hypotension and low responsiveness to vasopressors. There are many causes of vasoplegia, and the most common is sepsis, followed by cardiac surgery, vasoplegia after surgery is called vasoplegic syndrome. Non-cardiac surgery, burns, trauma, pancreatitis, some drugs can also lead to vasoplegia. Vasoplegia lacks a uniform clinical definition and has a complex pathophysiology involving the release of endothelial-derived relaxing factors, overactivation of ATP-sensitive potassium channels, disruption of balance between prostacycline and thromboxane A<sub>2</sub>, overproduction of oxygen free radicals and so on. The understanding of these mechanisms provides additional options for the treatment of vasoplegia. Currently, norepinephrine, the first choice for the treatment of vasoplegia after volume resuscitation, may produce some side effects, and the emergence of second-line drugs like vasopressin portends greater potential for the treatment of vasoplegia.

**Keywords:** Sepsis; Vasoplegia; Mechanism

血管麻痹是一种病理性的低全身血管阻力 (systemic vascular resistance, SVR) 综合征, 其主要临床特征是在心输出量正常或升高的情况下表现为低血压<sup>[1]</sup>, 补充血容量后血压仍持续降低, 因此血管麻痹被认为是导致脓症患者死亡的关键因素。血管麻痹本质上是血管对收缩剂的低敏感性和血管的低反应性, 即患者出现血管舒张性休克<sup>[2]</sup>。1986 年 Groeneveld 等为了评估死于脓毒症休克患者心脏与外周血管衰竭的相对重要性, 将 42 名脓症患者进行了回顾性的研究, 记录了患者的血流动力学和代谢情况, 数据表

明, 许多脓症患者死于外周血管衰竭而不是心力衰竭, 甚至 57% 的患者在死前仍保持着较高的心指数 (cardiac index, CI), 因此, 持续的血管舒张, 才是脓症患者死亡的主要血流动力学决定因素<sup>[3]</sup>。在临床实践中, 可以通过维持平均动脉血压 (mean arterial pressure, MAP) 所需的血管加压药剂量和舒张压的下降来评估血管麻痹<sup>[4]</sup>。目前, 血管麻痹发生的机制尚不完全明确, 本篇综述的重点是总结脓症患者中血管麻痹的发生机制及最新研究进展, 并简要概述当前的治疗策略。

#### 1 脓症患者血管麻痹

临床上, 血管麻痹主要发生在脓症患者中。炎症介

[基金项目] 山东省医药卫生科技发展计划项目 (202117010481)

[通信作者] 李文强, E-mail: medicoli@126.com

质可能会导致血管收缩受体如血管紧张素受体、肾上腺素能和加压素受体的下调,从而导致血管对收缩药物的反应性降低。其次,外科手术也会引起血管麻痹,据报道,心脏手术后血管麻痹的发生率高达 25%<sup>[5]</sup>。绝大多数接受心脏手术的患者表现出一定程度的血管舒张,有 5~25% 患者的血管舒张持续至术后 6h,甚至常规升压药物治疗无效,如心脏手术中使用体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)还可能引起全身炎症反应,导致严重的低血压,小动脉血管对血管升压药反应性降低,进而发展为血管麻痹<sup>[6]</sup>。胰十二指肠肠切除术、脊髓损伤手术后也可发生血管麻痹,但相关机制目前研究的很少,可能和神经调节受损相关。加强对机制的理解有助于外科医生对患者进行必要的血流动力学监测并及时纠正围手术期低血压。另外,某些麻醉剂也可能引起血管麻痹,例如丙泊酚或挥发性麻醉剂,这些药物会对 SVR、心输出量和心率产生负性影响,还有临床常用的血管紧张素转换酶抑制剂、钙通道拮抗剂、胺碘酮和肝素等,长期使用也可能会导致血管麻痹发生<sup>[7]</sup>。

## 2 病理生理学机制

### 2.1 内皮源性舒张因子的释放

1980 年 Furchgott 和 Zawadzki 开创性地提出内皮源性舒张因子(endothelial-derived relaxing factor, EDRF)这一概念<sup>[8]</sup>,最初被确定为一氧化氮(Nitric oxide, NO)<sup>[9]</sup>,是人体血管功能的关键调节剂。正常 VSMC 在静止状态下不会产生 NO,但是暴露于促炎细胞因子时,如白细胞介素-1(IL-1)、干扰素(IFN- $\gamma$ )、肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )等刺激 VSMC 内诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)表达增强,过量产生 NO,通过环鸟苷酸(cGMP)依赖性途径,导致肌球蛋白轻链磷酸酶的激活、肌球蛋白轻链的去磷酸化、降低血管平滑肌细胞 Ca<sup>2+</sup>水平导致血管持续舒张<sup>[10]</sup>,甚至出现麻痹状态。在小鼠实验中,敲除编码 NO 诱导合酶基因的小鼠中,脓毒症期间 NO 合成不会增加,而且在对其施加内毒素时几乎没有低血压的发生<sup>[11]</sup>。综上所述,NO 释放异常是脓症患者血管舒张和低血压的重要原因<sup>[12]</sup>。亚甲蓝是 NO 抑制剂,可以抑制鸟苷酸环化酶活性,减少细胞内 cGMP 的生成,使血管平滑肌舒张作用减轻并使血管对于儿茶酚胺类药物的敏感性增强,从而阻止血管麻痹进展<sup>[13]</sup>。已有临床研究亚甲蓝用于脓毒症休克的治疗,为脓毒症休克的治疗提供了新的方法,但未来仍需要高质量、大样本随机对照试验明确亚甲蓝的治疗效果和安全性。

### 2.2 ATP 敏感钾通道的过度激活

ATP 敏感钾通道(KATP 通道)是血管应激反应重要的离子通道,VSMC 膜上钾通道的过度激活导致细胞膜超极化,抑制 Ca<sup>2+</sup>通过电压门控 Ca<sup>2+</sup>通道进入胞内,诱导细胞松弛、血管舒张,最终导致低血压和血管对升压药的低反应性<sup>[14]</sup>。在一项实验中,研究者在 Wistar 大鼠中,通过盲肠结扎和穿刺(Caecal ligation and puncture, CLP)或类似手术

过程诱导脓毒症发生,手术后 4h 大鼠随机接受非选择性钾通道阻滞剂四乙铵(tetraethylammonium, TEA)或选择性 ATP 敏感性钾通道阻滞剂格列本脲,结果显示早期阻断 TEA 敏感(但不是 ATP 敏感亚型)钾通道可减少实验性脓毒症休克中的器官损伤和死亡率<sup>[15]</sup>。KATP 通道的活化可能是脓症患者血管麻痹的一个重要机制,目前仍需进一步的研究,并为相关的临床治疗提供新的思路和策略。

### 2.3 前列环素和血栓素 A2 平衡的破坏

在血管麻痹中主要起作用的是前列腺素家族的前列环素(prostacyclin, PGI<sub>2</sub>)和血栓素 A<sub>2</sub>(thromboxane A<sub>2</sub>, TXA<sub>2</sub>)<sup>[16]</sup>。在正常情况下,前列环素和血栓素 A<sub>2</sub>的生理作用相互平衡,维持着正常的生理状态。然而,当这种平衡被打破时,如前列环素的合成增加、血栓素 A<sub>2</sub>的合成减少,或者前列环素受体过度激活时,会导致血管舒张,从而引起血管麻痹。因此,对于一些与前列环素和血栓素 A<sub>2</sub>相关的疾病,应该采取相应的治疗措施,以维持这种平衡和保护血管的正常功能。

### 2.4 氧自由基的过度产生

研究者通常用活性氧(reactive oxygen species, ROS)来表述由多种细胞(如血管平滑肌细胞、内皮细胞和单核细胞)产生的氧自由基和非氧自由基化合物。体内促氧化和抗氧化过程之间的平衡调节内皮细胞产生的 ROS 的数量,当这种平衡受到破坏时,超氧阴离子自由基(O<sup>2-</sup>)与 NO 结合形成过氧亚硝基阴离子(ONOO<sup>-</sup>),ONOO<sup>-</sup>是一种强大的氧化剂,通过脂质过氧化、破坏 DNA 双链等途径引起细胞功能障碍和血管内皮损伤<sup>[17]</sup>。由此可见,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。近年来,随着氧自由基在血管麻痹中的作用机制被揭示,已经成为血管麻痹的治疗靶点,但也只是处在研究阶段,仍需要更多地探讨。

### 2.5 其他机制

血管麻痹发生的机制错综复杂,各种机制并不是独立发挥作用,往往与其他环节紧密相关。例如,硫化氢(H<sub>2</sub>S)通过抑制细胞色素 c 氧化酶并损害线粒体功能、激活钾 ATP 通道和抑制内皮血管紧张素转化酶活性促进血管麻痹的发展,与此同时,H<sub>2</sub>S 还可与 NO 相互作用,减弱 NO 对血管的损伤,因此,H<sub>2</sub>S 有可能也是一种治疗剂。血管周围脂肪组织(perivascular adipose tissue, PVAT)是大多数血管周围的脂肪组织,PVAT 对动脉产生抗收缩作用,这对调节血压和血管张力至关重要<sup>[18]</sup>。最新的发现认为这种作用是通过一氧化氮合酶中的内皮一氧化氮合酶和神经元一氧化氮合酶亚型介导的,但在皮下血管中的抗收缩功能的机制研究的较少,是否可以通过调节 PVAT 的表达减少血管炎症的发生和对血管麻痹的进展产生有益的作用,还需要进一步研究<sup>[19]</sup>。

## 3 治疗

儿茶酚胺类药物的使用,如多巴胺、肾上腺素、去甲肾

上腺素和去氧肾上腺素等,被认为是对抗血管麻痹血管功能障碍的基石,《脓毒症和脓毒症休克管理国际指南 2021》建议去甲肾上腺素作为脓毒症休克复苏期间推荐的一线药物,用于纠正因血管张力降低而导致的低血压<sup>[20]</sup>。但高剂量去甲肾上腺素的使用可能会带来一些副作用,如增加氧化应激、与细胞能量代谢的相互作用或血流动力学障碍等。目前,血管加压素已成为治疗脓毒症血管麻痹二线药物,可减少儿茶酚胺类药物的使用,因为在脓毒症中出现血管加压素的相对缺乏,添加外源性血管加压素通过作用于非肾上腺素能受体来恢复血管张力,提高血压,从而减少对去甲肾上腺素的需求,并且可能有利于细胞因子的产生。除此之外,亚甲基蓝、 $\alpha_2$ 受体激动剂、选择性  $\beta_1$ 受体阻滞剂、糖皮质激素甚至药物基因组学的应用也将为血管麻痹治疗带来新的契机。

#### 4 总结

血管麻痹的发生机制是复杂的、多因素的,是血管收缩和舒张之间的平衡被严重破坏的表现,最常见于脓毒症患者。血管麻痹在临床上是一种常见的现象,其机制涉及多种因素的相互作用,包括内皮细胞功能障碍、免疫细胞介导、神经调节等,但研究的本质还是以血管反应性为中心,体现了机体对病原体相关分子模式的应答。我们对血管麻痹机制的研究正在逐步改变我们对血管麻痹的治疗方法,尽管指南中推荐去甲肾上腺素作为血管麻痹性休克的一线选择,但高剂量的去甲肾上腺素会导致严重的并发症。随着对血管麻痹机制研究的深入,越来越多的学者在积极进行相关研究,寻找新型儿茶酚胺类血管收缩剂替代药物,相信未来在临床中有更多选择来治疗血管麻痹性休克。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

#### 参考文献:

- [1] Lambden S, Creagh-brown BC, Hunt J, et al. Definitions and pathophysiology of vasoplegic shock [J]. *Crit Care*, 2018, 22(1): 174. DOI: 10.1186/s13054-018-2102-1.
- [2] Ratnani I, Ochani RK, Shaikh A, et al. Vasoplegia: A review [J]. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*, 2023, 19(4): 38-47. DOI: 10.14797/mdevj.1245.
- [3] Burgdorff AM, Bucher M, Schumann J. Vasoplegia in patients with sepsis and septic shock: pathways and mechanisms [J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(4): 1303-1310. DOI: 10.1177/0300060517743836.
- [4] Johnson AJ, Tidwell W, McRae A, et al. Angiotensin-II for vasoplegia following cardiac surgery [J]. *Perfusion*, 2023, 2676591231215920. DOI: 10.1177/02676591231215920.
- [5] Emmanuel S, Pearman M, Jansz P, et al. Vasoplegia in patients following ventricular assist device explant and heart transplantation [J]. *Perfusion*, 2022, 37(2): 152-161. DOI: 10.1177/0267659121989229.
- [6] Ishak B, Pulido JN, Von glinski A, et al. Vasoplegia following complex spine surgery: incidence and risk [J]. *Global Spine J*, 2024, 14(2): 400-406. DOI: 10.1177/21925682221105823.
- [7] Gökdemir BN, Çekmen N. Vasoplegic syndrome and anaesthesia: a narrative review [J]. *Turk J Anaesthesiol Reanim*, 2023, 51(4): 280-289. DOI: 10.4274/tjar.2023.221093.
- [8] Anandaswamy TC, Rajappa GC, Krishnamachar H. Vasoplegic syndrome during Whipple procedure [J]. *J Clin Anesth*, 2017, 36: 151-152. DOI: 10.1016/j.jclinane.2016.10.042.
- [9] Pisano DV, Wieruszewski PM, Ortoleva JP. Timing is everything: two decades of nitric oxide modulation in vasoplegia [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2024, 38(1): 339-340. DOI: 10.1053/j.jvca.2023.10.032.
- [10] Liu C, Lei S, Cai T, et al. Inducible nitric oxide synthase activity mediates TNF- $\alpha$ -induced endothelial cell dysfunction [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2023, 325(3): C780-C795. DOI: 10.1152/ajpcell.00153.2023.
- [11] Wargasetia TL, Ratnawati H, Widodo N, et al. Antioxidant and anti-inflammatory activity of sea cucumber (*Holothuria scabra*) active compounds against KEAP1 and iNOS protein [J]. *Bioinform Biol Insights*, 2023, 17: 11779322221149613. DOI: 10.1177/11779322221149613.
- [12] Seki M, Takeuchi E, Fukui E, et al. Upregulation of iNOS and phosphorylated eNOS in the implantation-induced blastocysts of mice [J]. *Reprod Med Biol*, 2023, 22(1): e12545. DOI: 10.1002/rmb2.12545.
- [13] Gonzalez AM, Townsend JR, Pinzone AG, et al. Supplementation with nitric oxide precursors for strength performance: a review of the current literature [J]. *Nutrients*, 2023, 15(3): 660. DOI: 10.3390/nu15030660.
- [14] Kofler O, Simbeck M, Tomasi R, et al. Early use of methylene blue in vasoplegic syndrome: a 10-year propensity score-matched cohort study [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(4): 1121. DOI: 10.3390/jcm11041121.
- [15] Saha BK, Burns SL. The story of nitric oxide, sepsis and methylene blue: a comprehensive pathophysiologic review [J]. *Am J Med Sci*, 2020, 360(4): 329-337. DOI: 10.1016/j.amjms.2020.06.007.
- [16] Orfali R, Albanyan N. Ca(2+)-Sensitive Potassium Channels [J]. *Molecules*, 2023, 28(2): 885. DOI: 10.3390/molecules28020885.
- [17] Vinokurova M, Lopes-Pires ME, Cypaite N, et al. Widening the prostacyclin paradigm: tissue fibroblasts are a critical site of production and antithrombotic protection [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2024, 44(1): 271-286. DOI: 10.1161/atvbaha.123.318923.
- [18] Cirino G, Szabo C, Papapetropoulos A. Physiological roles of hydrogen sulfide in mammalian cells, tissues, and organs [J]. *Physiol Rev*, 2023, 103(1): 31-276. DOI: 10.1152/physrev.00028.2021.
- [19] Szeles TF, Almeida JP, Cruz J, et al. Vasopressin in vasoplegic shock in surgical patients: systematic review and meta-analysis [J]. *Acta Cir Bras*, 2023, 38: e387523. DOI: 10.1590/acb387523.
- [20] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 [J]. *Crit Care Med*, 2021, 47(11): 1181-1247. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005337.

(收稿日期 2023-03-05)

(本文编辑:石俊强)