

《SHOCK》2020年第4期新观点

Jennifer A. Cirino Matthew J. Delano Lena M. Napolitano (朱浙祥译)

脓毒症和脓毒性休克、心脏骤停和心源性休克以及失血性休克是ICU重症患者死亡的主要原因。在过去的十年中,重症监护病房的病人人数显著上增,且随着人口的老龄化,预计还会继续增加。鉴于上述休克状态的高死亡率,医务工作者亟需寻求新的治疗方法。

本期《休克》重点阐述了重症监护医学领域里与上述重要主题相关的一系列优秀研究,其中包括5项临床研究、2项转化性研究和9项基础科学研究,这些研究旨在加深人们对休克的病理生理学和潜在机制的理解,以及推动在未来开发更有效的治疗策略来挽救危重病人和创伤病人的生命。

一、脓毒症

在脓毒症中,及时诊断对于给予准确的治疗以提高存活率至关重要。Huang等人对可溶性尿激酶型纤溶酶原激活剂受体(suPAR,入院时或入院24h内)作为脓毒症的生物标志物进行了系统性综述和Meta分析(30项研究,6906例患者),分析证实suPAR水平升高在鉴别脓毒症与全身炎症反应综合征(SIRS)和预测死亡率方面具有中度敏感性/特异性。根据单独的降钙素原(PCT)Meta分析,suPAR和PCT的诊断准确性相似,且suPAR优于CRP、LBP和IL-6。suPAR鉴别脓毒症与非感染性SIRS的特异性(82%)高于其他生物标志物。因此,作者建议将suPAR作为脓毒症的临床生物标志物。但由于在非脓毒症患者中,如肿瘤、急性肾损伤和炎症性肠病的患者,suPAR也会升高,因此有必要进行更多的研究来比较两种生物标志物(suPAR和PCT)在单个患者中的诊断和预后价值。鉴于此,将suPAR与其他生理、合并症和器官功能障碍评分系统结合使用可能是预测脓毒症结局的最佳选择^[1]。

Wang等人发表了一篇关于网膜作为免疫器官对感染、炎症损伤发挥重要防御作用的综述。先前研究的证据表明,实施网膜切除可能会对死亡率产生有害影响,这说明在网膜不受病变累及的情况下,不应该将其移除。作者提出网膜是炎症细胞浸润腹膜的主要途径,但其在腹膜炎中的作用尚不完全清楚。作者进一步提出,网膜的功能免疫单位称为“乳斑”或“大网膜相关淋巴组织”,主要是由巨噬细胞、B细胞和T细胞组成,由于它们具有限制感染扩散和建立先天免疫和获得性免疫的体液和细胞免疫反应的双

重作用,应当归类为二级淋巴器官(有些功能类似于淋巴结和脾脏)。乳斑在感染时作为其他免疫细胞(如中性粒细胞)进入腹腔的门户,通过增加大小或质量以应对感染,但这种变化会随着年龄的增长而减小^[2]。关于网膜在腹腔感染和腹膜炎的免疫反应中的确切作用,还需要进一步的研究。

Rodriguez-Ruiz等人首次报道了90例严重脓毒症或脓毒性休克患者在脓毒症期间第1天、第3天、第5天血浆和皮肤晚期糖基化终产物(AGEs)及其细胞表面受体可溶性形式(sRAGE)的动态变化。作者的研究证实了血浆/皮肤AGEs降低与较高的28d死亡率之间存在关联。研究表明AGEs水平与年龄、糖尿病和慢性肾脏疾病相关,而sRAGE水平与高水平的炎症标记物,如TNF α 、IL-6和IL-8,高APACHE-II和SOFA评分,以及ARDS相关。研究还发现前5d血浆AGEs下降幅度较大,第5天皮肤AGEs下降幅度较大的患者死亡率较高。此外,作为循环和皮肤中AGEs的替代物,sRAGE水平与血浆自发荧光和皮肤自发荧光的降低相关,并与28d死亡率的升高相关^[3]。造成这些动态变化和不利结果的潜在机制目前尚不清楚,需要进一步深入研究。

Hsieh等人通过应用台湾健康保险研究资料库1999年至2013年的脓毒症队列(223560例脓毒症患者,其中33231例使用降压药物),并以相同数量的匹配患者作为对照队列进行分析,指出入院前使用降压药与脓毒症患者住院死亡率增加相关(调整后OR1.8,95%CI1.74~1.87, $P < 0.001$)。相反,在脓毒性休克患者中,通过Logistic回归分析,入院前使用降压药物(血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂、钙通道阻滞剂和 β 受体阻滞剂)与显著降低住院死亡率有关(调整后OR0.66,95%CI0.55~0.80, $P < 0.001$)。最后,在脓毒症和脓毒性休克患者中,使用ACEI或ARB与降低总住院死亡率有关。最近,血管紧张素II治疗高输出量休克的实验导致FDA批准血管紧张素II作为血管增压剂,用于升高成人脓毒性休克或其他分布性休克的血压,这一实验为血管紧张素在血管扩张性休克病理生理学中的作用提供了证据^[5]。但是,这项研究的一个重要局限是使用了基于SIRS的Sepsis 2.0定义,而不是最新的Sepsis 3.0定义。其他局限性是在使用资料库数据时,仅使用年龄、性别和指数年份的匹配方法,以及仅根据年龄、性别、保险费、城市化水平和合并

症进行调整的 Logistic 回归分析。因此有人担心存在“健康使用偏向”，因为使用降压药的患者比对照组定期接受医生治疗的可能性更大，且可能有其他影响健康的习惯，他们存在其他合并症的比例也更大。尽管有这些局限性存在，但这是一项非常大的以人群为基础的研究，这将对未来的随机对照试验提供保障^[4]。

有人认为 Marik 方案改善脓毒症人群存活率是因为减少了氧化应激反应，Kim 等人在小鼠盲肠结扎穿孔 (CLP) 模型中研究了氢化可的松、抗坏血酸和硫胺素 (HAT) 治疗的影响。目前研究的一项非常重要的创新是根据脓毒症生理学 (心率、呼吸频率、脉搏扩张) 将小鼠分成预期存活组或死亡组，这些参数也可以用来预测脓毒症患者的死亡率。在 CLP 小鼠模型中，使用个性化脓毒症治疗方法，在 CLP 发生 7h 后给予 HAT 治疗，可显著提高预期死亡小鼠的存活率和心率，并降低氧化应激^[6]。也有许多正在进行的临床试验，包括正在进行的 VICTAS 和 VITAMINS 试验，来评估 HAT 治疗对人类脓毒症预后的影响^[7,8]。最近的 CITRIS-ALI 试验是第一个发表的多中心随机对照试验 ($n=167$)，在此试验中将静脉注射维生素 C (50mg/kg q6h×4d) 与安慰剂进行比较，研究者发现器官衰竭 SOFA 评分的主要结果指标并没有差异，重要的是，维生素 C 与显著降低 28d 死亡率 (29.8% 比 46.3%， $P=0.03$) 和增加 Kaplan-Meier 生存率 ($P=0.001$) 有关^[9]。随后将等待正在进行的 HAT 临床治疗研究的结果，以确定 HAT 对脓毒症结局的最终影响。

Vu 等人在研究中也使用了小鼠 CLP 模型来评价抗程序性死亡因子-1 (PD-1) 药物阻断 PD-1/PD-L 通路是否是治疗腹腔脓毒症后曲霉感染的有效策略。当 CLP 后 5d，CD86 和 MHC II 类细胞减少，PD-1 细胞增加，表现为免疫衰竭时，给小鼠接种曲霉菌。与仅接受两性霉素 B 的小鼠相比，接受两性霉素 B 加抗 PD-1 药物的小鼠存活率提高 (分别为 40% 和 10%)。在这些小鼠中使用抗 PD-1 药物可以通过上调 CD86 的表达、IFN- γ 的产生和抑制 IL-10 的产生来恢复脓毒症诱导的免疫抑制。这为脓毒症后继发真菌感染的治疗提供了一种很有前途的辅助手段^[10]。虽然在人类脓毒症中使用抗 PD-1 治疗的第一阶段试验研究成果已有发表，但它没有针对脓毒症后真菌感染的相关研究^[11]。

Weden 等人采用大鼠内毒素血症 (LPS 暴露 6h) 模型，观察了尼古丁对血流动力学和肾脏的影响，并探讨了 $\alpha 7$ -nAChR/HO-1 信号通路在尼古丁-LPS 相互反应中的作用。在这个临床相关的内毒素血症模型中发现，尼古丁的应用可消除 LPS 致死性、血流动力学和肾脏的影响。同时发现给予 $\alpha 7$ -nAChR 和 HO-1 拮抗剂可阻断尼古丁的保护作用，从而间接证实了 $\alpha 7$ -nAChR/HO-1 信号通路作为尼古丁保护内毒素血症的潜在机制。这一研究领域令人兴奋，作者通过同样的途径提供了关于尼古丁以外的未来潜在治疗策略的重要信息。目前，由于使用的是实验性内毒素血

症模型，而不是更具临床相关性的临床前脓毒症模型，所以目前的研究数据还是有限^[12]。Qin 等人检测中性粒细胞和单核细胞在基线处 (未刺激) 和体外细胞刺激 (LPS 和磷酸酯) 条件下的活化情况，并按性别和/或 IRAK1 基因型进行比较。研究发现，仅按性别分组并没有显著差异。然而，按 IRAK1 基因型分层显示，在变异型 IRAK1 受试者中，伴随着受试者体内细胞反应变异性的降低，细胞活化增强。在临床过程中，变异型 IRAK1 还抑制创伤患者损伤诱导的新生 X 染色体偏斜。由于 X 连锁遗传模式和 IRAK1 单倍型的高患病率，野生型和变异型 IRAK1 受试者之间的这些细胞表型差异可能是影响脓毒症病程的因素，也可能影响基于性别的结局差异^[13]。

二、心脏临床研究

鉴于急性心肌梗死后心源性休克的短期死亡率在 40% 到 60% 之间，Pepe 等人对心源性休克的流行病学、病理生理学和策略以及当前欧洲心脏病学会 (ESC) 的建议进行了极好的全面综述，这是对可用治疗方案的重要综述。ESC 指南建议 NSTEMI 和 STEMI 早期进行血运重建 (罪犯血管的紧急经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 和如果不能接受 PCI 的紧急冠状动脉旁路移植术 (CABG))；机械循环支持 (MCS)，包括主动脉内球囊反搏 (IABP)、Impella、Tandem Heart、静脉-动脉体外膜氧合 (VA-ECMO)；最佳的药物治疗。关于 MCS 的益处，几乎没有随机试验数据可用，尽管相关技术有重大进步，但 MCS 的使用仍然存在争议，并且在最新的 ESC 指南中也只有 IIb-C 级别建议^[14]。美国心脏病学会关于 MCS 的专家共识声明提供了基于共识的总结声明，如“对于那些在最初干预 (血管重建和药物治疗) 后不能稳定的人，可以考虑及早放置适当的 MCS”，并建议在不同的临床情况下进行随机试验是非常必要的^[15]。

Besnier 等人对 101 名需要机械循环支持 (VA-ECMO) 的心源性休克患者进行了为期 4 年 (2013~2016) 的回顾性单中心研究，他们检验了液体正平衡对患者预后的影响，总体上，28d 的死亡率高达 47.5%，其次为多器官功能障碍 (63%) 和脑死亡 (23%)^[16]。这些发现与 2019 年 7 月国际体外生命支持组织成人心脏支持预后数据相符合，总运行次数为 22 193 次，体外生命支持 (ECLS) 存活率为 59%，出院或转院存活率降至 43%^[17]。重要的是，他们证实液体正平衡增加与死亡率增加有关，在调整混杂变量 (年龄、性别、心脏骤停的 VA-ECMO、入院时 SAPS-2 评分、听说 VA-ECMO 实施) 后，第 1 天液体正平衡被确认为死亡率的独立预测因子 (OR 14.34, $P=0.02$)。目前还不清楚所有影响预后的重要协变量是否都包括在这项多变量 Logistic 回归分析中。具有挑战性的问题是，这种正的液体平衡是由于患者的病情严重程度和休克状态决定，还是与不适当的 ICU 液体管理有关，现在无法确定。在从比较 VA-ECMO 治疗心源性休克的最佳液体策略的随机对照

试验中获得数据之前,为了改善患者的预后,监测和尝试优化液体管理是有必要的。

一项使用韩国心脏骤停研究联盟(KoCARC)登记的观察性多中心研究验证了急诊科获得的乳酸/白蛋白比值(LAR)作为预测院外心脏骤停(OHCA)后自主循环恢复(ROSC)患者预后工具(OHCA, $n=524$)的准确性。在OHCA后ROSC的患者中,初始LAR的增加与神经功能恢复显著降低(OR 0.787, $P=0.035$)和出院存活率降低(OR 0.744, $P<0.001$)相关,且优于单纯乳酸预测^[18]。使用多变量 Logistic 模型中预后的独立预测因子(年龄、停搏至ROSC时间、血红蛋白、目击停搏、血运重建和LAR)建立诺模图,根据诺模图显示观察预后与预测预后之间的接近。由于这些诺模图参数很容易在OHCA患者ROSC后早期得到,因此这些重要发现的验证在未来可以很容易完成。

Jentzer 等人进行了一项回顾性的单中心队列研究($n=10\,004$, 2007~2015),以评估心脏ICU中血管升压药和正性肌力药的使用对患者预后的影响。有趣的是,24.7%的患者在ICU期间接受了血管活性药物治疗,其中62.4%的患者只接受血管升压药治疗,22.3%的患者同时接受正性肌力药物和血管升压药治疗。多巴胺的使用(49%)比去甲肾上腺素(NE, 29%)更常见。但在研究期中发现,NE的使用显著增加(2007年为19.7%,2015年为56.2%),多巴胺的使用随之减少(2007年为65.7%,2015年为27.6%)。在接受血管活性药物治疗的患者中,在调整了疾病严重程度和在ICU期间根据血管活性药物峰值剂量计算的血管活性峰值-正性肌力评分(VIS)后,发现NE与较低的住院死亡率相关(OR 0.66, 95%CI, 0.49~0.90, $P=0.008$)。这显然是一项具有重大局限性的探索性研究,包括一些潜在的不可测量的混杂因素,许多患者使用多种血管活性药物使得很难确定单一药物的影响,最重要的未知因素是如何为特定的ICU患者选择特定的血管活性药物。目前,还需要进一步的研究来确定急性心脏病的最佳升压药和正性肌力药物,以优化心脏ICU患者的预后^[19]。

三、创伤/出血

失血性休克是军事和民用严重创伤后导致可预防性死亡的主要原因。针对这一问题,3项有趣的研究对失血性休克后凝血障碍的发病机制和死亡率提供了更好的解释。此外,这些研究还提供了一些必要的信息,以确定降低创伤性失血性休克死亡率的关键目标和治疗策略。

Darlington 等人使用大鼠多发伤和出血模型,阐述了血小板功能障碍及其在创伤性凝血障碍中的作用。在这个模型中,研究者证实伴随着血小板计数的下降,血小板-粒细胞聚集性在4h内急剧增加,而在2~4h内血小板聚集率显著降低。研究发现4h内血小板内环磷酸腺苷(cAMP)显著增加,翻了一倍,而环磷酸鸟苷(cGMP)、三磷酸腺

苷(ATP)和三磷酸鸟苷(GTP)显著下降。另外,使用正常人富含血小板的血浆进行的体外研究证实,前列腺素 I_2 可以使cAMP增加一倍,经前列腺素 I_2 治疗可在超过50%程度上抑制血小板聚集。这些研究表明,创伤后血小板功能下降可能是由于腺苷酸环化酶活性和cAMP的增加所致,而cAMP是已知的抑制血小板功能的物质^[20]。目前尚不确定创伤/出血后的人类血小板反应是否与此大鼠创伤/出血模型的结果相似。在类似的兔模型(双侧股骨折、剖腹手术和IV级失血性休克)中,研究者发现早期存在血小板减少和阻抗聚集减少,而流式细胞仪检测到的腺苷二磷酸(ADP)激活的血小板与纤维蛋白原的结合却呈显著增加^[21]。建议在用不同方法测量创伤后血小板功能时必须谨慎^[22]。在一项人类研究中发现,虽然创伤后血小板计数增加,但创伤后血小板功能障碍可以持续存在,目前还不清楚组织损伤/失血性休克后血小板功能受损与单独的组织损伤或失血性休克是否相似^[23]。这将是创伤性凝血障碍领域的一个非常重要的研究方向,同时可以为进一步研究提供需要,特别是在人类研究中,以进一步辨别创伤后血小板功能表型及其对创伤预后的影响。

Shaylor 等人使用无组织损伤的35%失血性休克猪模型,确定了一些死亡的早期预测因素,包括低心输出量、舒张压、每搏量、氧输送、混合静脉饱和度和高乳酸水平。动物在出血后立即出现这些不适应的血流动力学和心脏反应,导致早期出现心律失常,并在心律失常发作后1~32min内死亡^[24]。这些发现非常重要且相互关联,其支持个体化创伤复苏的需要,而不是在所有患者中进行损伤控制的低血压复苏。对于血管扩张明显的创伤患者,低血压复苏实际上可能是有害的。尽管这些变化的病因尚不清楚,但已有文献证明需要输血的严重创伤患者存在血管加压素缺乏^[25,26]。低舒张压及低平均动脉压的一种潜在治疗策略是血管加压素的补充治疗,最近的一项AVERT休克试验研究了给予小剂量血管加压素作为创伤性失血性休克患者早期复苏的辅助治疗措施的效果,发现使用小剂量血管加压素后,48h内输血制品总量显著减少,但死亡率并没有差异^[27]。

Nugent 等人使用无组织损伤的失血性休克大鼠模型,比较了基于新型牛聚乙二醇化碳氧血红蛋白的氧气载体(PEGCOHb, 目前正在进行多样本II期临床试验)与6%羟乙基淀粉(Hextend)的复苏效果。PEGCOHb与维持较高的平均动脉压,改善间质氧合的微循环,减少复苏后的乳酸水平以及延长存活时间有关^[28]。血红蛋白的氧气载体(HBOC)具有不需要交叉配型、室温下稳定的优点,似乎是院前使用的理想治疗药物。

一项由美国国防部和南非 Stellenbosch 大学支持,在南非医院和救护车基地计划实施的关于院前使用冷冻干燥血浆(生物血浆)和牛HBOC的多中心临床试验,预计在3年内招募1400名患者^[29,30]。在院前空中使用血浆

(PAMPer)多中心试验中,研究者发现院前血浆的使用与生存效益(较低的30d死亡率)有关^[31]。在PAMPer试验之外的单中心创伤后主要出血控制(COMBAT)随机试验数据的第二次分析中,也发现钝伤患者的24h和28d死亡率降低^[32]。但有趣的是,在PAMPer试验中需要大量输血(定义为在24h内接受大于或等于10个单位的红细胞)的创伤患者亚组($n=104$)中发现,院前血浆的使用并没有显示出任何生存益处^[33]。这些将院前HBOC和血浆治疗联系起来的创伤试验研究结果将是非常有意义的。

Abdullahi等人研究了儿茶酚胺如何在体外诱导肝细胞和脂肪细胞(不包括成纤维细胞)的内质网应激,以及这些作用可被肾上腺素能受体拮抗剂逆转^[34]。这项优秀研究的数据证实,儿茶酚胺在内质网应激的诱导中起关键作用,这可能是导致高代谢综合征的部分机制,这种高代谢综合征伴有肌肉分解代谢和脂肪分解,这在严重烧伤患者中很明显。在这项研究中, α_1 阻滞剂哌唑嗪和 β 阻滞剂普萘洛尔可以阻断NE诱导的内质网应激,这些发现为进一步的体内研究提供了依据。

总而言之,本期《休克》的16项研究大大加深了人们对危重病人和创伤病人的疾病状态的了解。这些研究者们将继续努力,进一步描述相关的病理生物学机制和研究新的干预措施,期望最终改善危重患者的预后。

参 考 文 献

- [1] Huang Q, Xiong H, Yan P, et al. The diagnostic and prognostic value of suPAR in patients with sepsis: A systematic review and meta-analysis [J]. Shock, 2020, 53 (4): 416-425.
- [2] Wang AW, Prieto JM, Cauvi DM, et al. The greater omentum—a vibrant and enigmatic immunologic organ involved in injury and infection resolution [J]. Shock, 2020, 53 (4): 384-390.
- [3] Rodriguez-Ruiz E, Lopez-Lago A, Hernandez-Vaquero R, et al. First-days reduction of plasma and skin advanced glycation end products is related to outcome in septic patients [J]. Shock, 2020, 53 (4): 400-406.
- [4] Hsieh MS, How CK, Hsieh VCR, et al. Preadmission antihypertensive drug use and sepsis outcome: Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIS) and angiotensin receptor blockers (ARBS) [J]. Shock, 2020, 53 (4): 407-415.
- [5] Khanna A, English SW, Wang XS, et al. ATHOS-3 Investigators. Angiotensin II for the treatment of vasodilatory shock [J]. N Engl J Med, 2017, 377 (5): 419-430.
- [6] Kim J, Arnaout L, Remick D. Hydrocortisone, ascorbic acid, and thiamine (HAT) therapy decreases oxidative stress, improves cardiovascular function, and improves survival in murine sepsis [J]. Shock, 2020, 53 (4): 460-467.
- [7] Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03509350>. Accessed December 13, 2019.
- [8] Available at: <https://www.monash.edu/medicine/sphpm/anzircrc/research/vitamins-study>. Accessed December 13, 2019.
- [9] Fowler AA, Truwit JD, Hite D, et al. Vitamin C infusion for treatment in sepsis-induced acute lung injury CITRIS-ALI: a randomized placebo controlled clinical trial [J]. JAMA, 2019, 322: 1261-1270.
- [10] Vu CTB, Thammahong A, Yagita H, et al. Blockade of PD-1 attenuated postsepsis aspergillosis via the activation of IFN-g and the dampening of IL-10 [J]. Shock, 2020, 53 (4): 514-524.
- [11] Hotchkiss RS, Colston E, Yende S, et al. Immune checkpoint inhibition in sepsis: a Phase 1b randomized study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of nivolumab [J]. Intensive Care Med, 2019, 45 (10): 1360-1371.
- [12] Wedn AM, El-Gowilly SM, El-Mas MM. Nicotine improves survivability, hypotension, and impaired adenosinergic renal vasodilations in endotoxic rats: role of α_7 -NACHRS/HO-1 pathway [J]. Shock, 2020, 53 (4): 503-513.
- [13] Qin Y, Penna G, Morcillo P, et al. X-linked IRAK1 polymorphism is associated with sex-related differences in polymorphonuclear granulocyte and monocyte activation and response variabilities [J]. Shock, 2020, 53 (4): 434-441.
- [14] Pepe M, Bortone AS, Giordano A, et al. Cardiogenic shock following acute myocardial infarction: what's new [J]. Shock, 2020, 53 (4): 391-399.
- [15] Available at: <http://www.onlinejacc.org/content/accj/65/19/e7.full.pdf?ga=2.56360619.1631945704.1576255876-361668301.1576255876>. Accessed December 13, 2019.
- [16] Besnier E, Boubèche S, Clavier T, et al. Early positive fluid balance is associated with mortality in patients treated with veno-arterial extra corporeal membrane oxygenation for cardiogenic shock: A retrospective cohort study [J]. Shock, 2020, 53 (4): 426-433.
- [17] Available at: <https://www.elsa.org/Registry/Statistics/InternationalSummary.aspx>. Accessed December 13, 2019.
- [18] Kong T, Chung SP, Lee HS, et al. The prognostic usefulness of the lactate/albumin ratio for predicting clinical outcomes in out-of-hospital cardiac arrest: a prospective, multicenter observational study (KoCARC Study) [J]. Shock, 2020, 53 (4): 442-451.
- [19] Jentzer JC, Wiley B, Bennett C, et al. Temporal trends and clinical outcomes associated with vasopressor and inotrope use in the cardiac intensive care unit [J]. Shock, 2020, 53 (4): 452-459.
- [20] Darlington DN, Wu X, Keese JD, et al. Severe trauma and hemorrhage leads to platelet dysfunction and changes in cyclic nucleotides in the rat [J]. Shock, 2020, 53 (4): 468-475.
- [21] Wannberg M, Miao X, Li N, et al. Platelet consumption and hyperreactivity coexist in experimental traumatic hemorrhagic model [J]. Platelets, 2019, 15: 1-7.
- [22] George MJ, Aroom KR, Wade CE, et al. A novel platelet function assay for trauma [J]. J Surg Res, 2020, 246: 605-613.
- [23] Hefele F, Ditsch A, Krysiak N, et al. Trauma induces interleukin-17A expression on Th17 cells and CD4t regulatory T cells as well as platelet dysfunction [J]. Front Immunol, 2019, 2389 (10): 1-12.
- [24] Shaylor R, Gavish L, Yaniv G, et al. Early maladaptive cardiovascular responses are associated with mortality in a porcine model of hemorrhagic shock [J]. Shock, 2020, 53 (4): 485-492.

- heart [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2020, 20 (2): 130-138.
- [17] Liu N, Wang H, Han G, et al. Enhanced proliferation and differentiation of HO-1 gene-modified bone marrow-derived mesenchymal stem cells in the acute injured kidney [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42 (2): 946-956.
- [18] Ham O, Lee SY, Lee CY, et al. let-7b suppresses apoptosis and autophagy of human mesenchymal stem cells transplanted into ischemia/reperfusion injured heart 7by targeting caspase-3 [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2015, 6: 147.
- [19] Chen X, Shen WB, Yang P, et al. High Glucose Inhibits Neural Stem Cell Differentiation Through Oxidative Stress and Endoplasmic Reticulum Stress [J]. *Stem Cells Dev*, 2018, 27 (11): 745-755.
- [20] Liu Y, Yang H, Wen Y, et al. Nrf2 inhibits periodontal ligament stem cell apoptosis under excessive oxidative stress [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18 (5): 1076.
- [21] Liu Z, Yang Q, Wei Q, et al. The protective effect of miR-377 inhibitor against renal ischemia-reperfusion injury through inhibition of inflammation and oxidative stress via a VEGF-dependent mechanism in mice [J]. *Mol Immunol*, 2019, 106: 153-158.
- [22] Seo E, Kang H, Lim OK, et al. Supplementation with IL-6 and Muscle Cell Culture Conditioned Media Enhances Myogenic Differentiation of Adipose Tissue-Derived Stem Cells through STAT 3 Activation [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 (6): 1557.
- [23] Patrick Page, Joshua DJ, Alaina Bandstra, et al. Effect of serum and oxygen concentration on gene expression and secretion of paracrine factors by mesenchymal stem cells [J]. *Int J Cell Biol*, 2014, 2014: 601063.
- [24] Nanmei Liu, Huiling Wang, Guofeng Han, et al. Alleviation of apoptosis of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in the acute injured kidney by heme oxygenase-1 gene modification [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2015, 69: 85-94.
- [25] Ming Hu, Guixian Guo, Qiang Huang. The harsh microenvironment in infarcted heart accelerates transplanted bone marrow mesenchymal stem cells injury: the role of injured cardiomyocytes-derived exosomes [J]. *Cell Death and Disease*, 2018, 9: 357.
- [26] Liu NM, Tian J, Wang WW, Han GF, et al. Effect of erythropoietin on mesenchymal stem cell differentiation and secretion in vitro in an acute kidney injury microenvironment [J]. *Genet Mol Res*, 2013, 12 (4): 6477-6487.
- [27] Yu Liu, Luosheng Tang, Baihua Chen. Effects of antioxidant gene therapy on retinal neurons and oxidative stress in a model of retinal ischemia/reperfusion [J]. *Free Radical Biology & Medicine*, 2012, 52: 909-915.
- [28] Fonseca I, Reguengo H, Almeida M, et al. Oxidative stress in kidney transplantation: malondialdehyde is an early predictive marker of graft dysfunction [J]. *Transplantation*, 2014, 97 (10): 1058-1065.
- [29] Xue Y, Xu Z, Chen H, et al. Low-energy shock wave preconditioning reduces renal ischemic reperfusion injury caused by renal artery occlusion [J]. *Acta Cir Bras*, 2017, 32 (7): 550-558.
- [30] Williams TM, Wise AF, Layton DS, et al. Phenotype and influx kinetics of leukocytes and inflammatory cytokine production in kidney ischemia/reperfusion injury [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2018, 23 (1): 75-85.
- [31] Liu Z, Yang Q, Wei Q, et al. The protective effect of miR-377 inhibitor against renal ischemia-reperfusion injury through inhibition of inflammation and oxidative stress via a VEGF-dependent mechanism in mice [J]. *Mol Immunol*, 2019, 106: 153-158.
- [32] Hao P. Monitoring of renal ischemia reperfusion injury in rabbits by ultrasonic contrast and its relationship with expression of VEGF in renal tissue [J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2016, 9 (2): 188-192.

(收稿日期: 2020-02-15)

(本文编辑: 徐伟)

(上接第 117 页)

- [25] Cohn SM, DeRosa M, McCarthy J, et al. Characterizing vasopressin and other vasoactive mediators released during resuscitation of trauma patients [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2013, 75 (4): 620-628.
- [26] Sims CA, Guan Y, Bergey M, et al. Arginine vasopressin, copeptin, and the development of relative AVP deficiency in hemorrhagic shock [J]. *Am J Surg*, 2017, 214 (4): 589-595.
- [27] Sims CA, Holena D, Kim P, et al. Effect of low-dose supplementation of arginine vasopressin on need for blood product transfusions in patients with trauma and hemorrhagic shock: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Surg*, 2019, (Epub ahead of print).
- [28] Nugent WH, Sheppard FR, Dubick MA, et al. Microvascular and systemic impact of resuscitation with pegylated carboxyhemoglobin-based oxygen carrier or hetastarch in a rat model of transient hemorrhagic shock [J]. *Shock*, 2020, 53 (4): 493-502.
- [29] Available at: <https://www.dvidshub.net/news/311421/us-army-medicalresearchers-partnering-with-south-african-experts-synthetic-blood-project>. Accessed December 13, 2019.
- [30] Available at: https://www.sun.ac.za/english/faculty/healthsciences/Documents/Media_Statements/2018/FMHS%20Media%20Statement_Hemopure.pdf. Accessed December 13, 2019.
- [31] Sperry JL, Guyette FX, Brown JB, et al. PAMPer Study Group. Prehospital plasma during air medical transport in trauma patients at risk for hemorrhagic shock [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379 (4): 315-326.
- [32] Reitz KM, Moore HB, Guyette FX, et al. Prehospital plasma in injured patients is associated with survival principally in blunt injury: results from two randomized prehospital plasma trials [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2020, 88: 33-42.
- [33] Anto VP, Guyette FX, Brown J, et al. And The PAMPer study group. Severity of hemorrhage and the survival benefit associated with plasma; Results from a randomized prehospital plasma trial [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2020, 88: 141-147.
- [34] Abdullahi A, Wang V, Auger C, et al. Catecholamines induce endoplasmic reticulum stress via both alpha and beta receptors [J]. *Shock*, 2020, 53 (4): 476-484.

(收稿日期: 2020-03-10)

(本文编辑: 陈芳)