

脓毒症视网膜和视神经损伤的研究进展

徐前程 姜小敢

皖南医学院第一附属医院(弋矶山医院)重症医学科,安徽省危重症呼吸疾病临床医学研究中心,安徽芜湖 241000

通信作者:姜小敢, Email: yjsicu@126.com

【摘要】 脓毒症导致器官损伤的主要机制为微循环功能障碍、宿主免疫反应失衡、线粒体功能障碍等,视网膜作为人体代谢最活跃的器官之一,在脓毒症中可出现严重的损伤,约50%的脓毒症患者存在视网膜血流缓慢、渗出、出血和微动脉瘤形成等改变,这远远高于临床医师的预期。对于个体而言,眼球的重要性超越了器官本身,即使是视觉功能的微小退化也可能与日常活动密切相关。但目前重症医学医师主要关注“大”器官的功能障碍,所以通常在患者出现不可逆视力损害时才会被注意到。另外,眼球也可以反映疾病的严重程度,预测疾病的转归,因此,在脓毒症时有必要重新认识和更加关注眼球这个器官。本文就脓毒症视网膜和视神经损伤的流行病学、临床表现、可能的致病因素、发病机制和治疗方案进行综述,以期提高对脓毒症患者眼球损伤的关注。

【关键词】 脓毒症; 眼球; 视网膜; 视神经; 失明

基金项目:安徽省中央引导地方科技发展专项项目(201907d07050001);安徽省医疗卫生重点专科建设项目(2021-273)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210910-01361

Research progress of septic retina and optic nerve damage

Xu Qiancheng, Jiang Xiaogan

Department of Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Wannan Medical College (Yijishan Hospital), Anhui Provincial Clinical Research Center for Critical Respiratory Disease, Wuhu 241000, Anhui, China

Corresponding author: Jiang Xiaogan, Email: yjsicu@126.com

【Abstract】 The main mechanisms of sepsis induced organ damage are microcirculation dysfunction, host immune response imbalance, mitochondrial dysfunction, etc. As one of the most metabolically active organs in the human body, the retina can be damaged in sepsis. Studies have shown that nearly 50% of patients with sepsis have changes such as slow retinal blood flow, exudation, hemorrhage, and retinal microaneurysm formation, which are far higher than clinicians' expectations. For individuals, the importance of the eyeball has always surpassed this organ itself. Even the slight deterioration of visual ability may be closely related to daily activities. However, the ICU physicians are mainly concerned with the dysfunction of the "large" organs, it is only noticed when the patient has an irreversible visual impairment. In addition, the eyes can also "reflect" the severity of the disease and predict the prognosis. Therefore, it is necessary to re-understand and pay more attention to this organ in sepsis. This article reviews the epidemiology, clinical manifestations, possible pathogenic factors, pathogenesis, and treatment of septic retinal and optic nerve injury, to raise the concern about "eyeball" injury in septic patients.

【Key words】 Sepsis; Eyeball; Retina; Optic nerve; Blindness

Fund program: Anhui Provincial Special Project of Central Government Guiding Local Science and Technology Development of China (201907d07050001); Key Medical and Health Specialty Construction Project of Anhui Province of China (2021-273)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210910-01361

脓毒症是由各种感染、烧伤、创伤和手术等原因引起失控的全身炎症反应综合征^[1],可导致多器官功能衰竭,存在高发病率和高病死率率的特点,据推测全国每年有新发脓毒症患者250万人次,标化发病率为每年236例/10万人,病死率约为28%^[2]。眼球是人类感观中最重要的器官,约有80%的知识和记忆都是通过眼睛获取。而越来越多的研究显示,脓毒症可导致视网膜和视神经的损伤,轻度损伤可表现为眼内压(intraocular pressure, IOP)的升高,视网膜渗出和出血,严重者可出现视力受损,甚至失明^[3-5]。另外,视网膜的损伤程度与脓毒症的严重程度有关,并且可预测脓毒症

患者的转归,具有重要的临床预测价值^[4]。但目前对视网膜损伤的关注较少,并且随着诊疗技术的进步,脓毒症治愈率的提高,部分脓毒性休克患者可能得以存活,其并发的视网膜或视神经损害也得以被发现,因此,可预计脓毒症并发视网膜或视神经损伤的发生率会逐年提高。本文就脓毒症视网膜和视神经损伤的流行病学、临床表现、可能的致病因素、发病机制及治疗方案进行综述。

1 脓毒症视网膜和视神经损伤的流行病学调查

脓毒症患者大多由于气管插管、镇静镇痛、谵妄、并发脓毒症相关性脑病等原因掩盖了视网膜和视神经损伤的临

床表现,所以大部分患者发现较晚,视力受损严重甚至失明时才被发现。有研究显示,脓毒症患者24 h内就可出现视网膜病变^[3]。早在1993年,Neudorfer等^[6]进行的一项关于脓毒症并发视网膜损伤的前瞻性调查研究显示,24%(24/101)的脓毒症患者存在视网膜出血、棉絮斑;而非脓毒症组仅有4%(4/99)的患者存在视网膜病变,主要感染部位为心内膜(50%)、皮肤和软组织(33%)、呼吸系统(30%)和尿路系统(18%);常见病原体为克雷伯杆菌(43%)、金黄色葡萄球菌(41%)、铜绿假单胞菌(36%)及其他革兰阴性菌(4%)。研究人员发现,约26%(18/69)的脓毒症伴血培养阳性患者存在视网膜病变,主要为视网膜出血(10%)、棉絮斑(17%)和中心白点视网膜出血(4%),病变通常位于视网膜后极部距视盘直径的3~4倍范围内,这些病变在几周或几个月内均明显好转,但有10%(7/69)的患者位于后极部附近的色素沉着或视乳头苍白在相当长一段时间内无明显改变^[7]。另一研究显示,脓毒症并发视网膜病变的消退中位时间为33 d^[8]。Cernea等^[4]发现,在17例重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)伴感染的脓毒症患者中,2例脓毒性休克患者均在确诊24 h内出现急性出血性视网膜病变,并在几天后死亡;而9例脓毒性休克患者视网膜检查也显示血管周围有明显渗出物和部分血管闭塞,随后出现部分视神经萎缩,剩余6例患者未见明显的视网膜异常,且视网膜损伤的发生率为64.7%(11/17)。因此,SAP伴感染患者24 h内的眼底镜检查结果可以作为判断病情严重程度的重要预测因子。部分研究显示,单纯脓毒症患者亦可并发视网膜出血、静脉血栓形成、视神经萎缩,视力轻度下降,严重者可出现失明^[9-10]。对于未合并感染的SAP患者也可见视网膜出血,部分伴有视网膜和视神经微栓塞,并与疾病的严重程度呈正相关。近期Erikson等^[3]使用视网膜荧光素造影研究显示,51.6%的脓症患者存在视网膜血流缓慢、荧光素渗出、视网膜微动脉瘤和视网膜出血等改变,在视网膜动脉充盈时间(≥ 8.3 s)延长的患者中发生率更是高达81%;并且有16%的患者存在IOP升高[IOP >21 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)],但与病死率的增加无明显的相关性。Dinakaran等^[5]进行的一项针对感染脑膜炎球菌脓毒症患儿的前瞻性研究结果显示,有41.67%(5/12)的脓毒症患儿存在视网膜出血,其中3例患儿死亡,因此认为,视网膜出血是儿童脑膜炎球菌脓毒症的常见特征,眼科检查应作为感染脑膜炎球菌脓毒症患儿评估的一部分,而且视网膜出血在脓毒症的预后评估中有重要价值。Agrawal等^[11]在2012年进行的一项儿童视网膜出血的调查研究显示,危重症患儿急性视网膜出血的比例为15.1%(24/159),严重视网膜出血发生率为3.9%(6/159),其中约50.0%(3/6)患者为脓毒症伴凝血功能障碍。但目前尚无关于脓毒症并发视网膜和视神经损伤的大规模流行病学调查研究。上述研究主要针对细菌性脓症患者视网膜或视神经损伤的流行病学研究,目前关于播散性念珠菌感染的脓症患者并发视网膜或视神经损伤的报道越来越多,念珠菌性眼内炎的发生率为0%~78%左右,

其中非特异性的病变,如棉絮斑、浅层视网膜出血的发生率约为11%~20%^[8],这类患者大多伴有免疫系统缺陷性疾病或基础病,如粒细胞缺乏症、白血病、获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)、免疫系统疾病使用免疫抑制剂、糖尿病和尿毒症等,其他类型的病原体,如病毒、寄生虫等报道较少。鉴于播散性念珠菌存在高念珠菌眼内炎发生率的特点,美国感染病学会发布的念珠菌病管理指南推荐对于播散性念珠菌患者应常规进行眼底镜检查^[12]。

2 可能的致病因素和发病机制

2.1 视网膜动脉栓塞:视网膜动脉栓塞可造成视神经缺血,严重者可导致失明。研究显示,在脓毒症中可出现视网膜动脉栓塞,可由细菌、血栓栓子或血管痉挛引起,在感染性心内膜炎患者中极为常见,在新型冠状病毒肺炎(新冠肺炎)中亦有报道,在体外循环过程中,视网膜荧光血管造影可显示微栓子^[11,13]。动物研究表明,脓毒症并发肢末端缺血、坏死,其机制主要为无灌注、血管渗漏、血管痉挛、红细胞淤积和出血^[14]。Erikson等^[3]发现,在脓症患者中视网膜动脉充盈时间明显延长,出现视网膜损伤的比例更高(81%比20%, $P=0.001$),提示在脓毒症中出现的视网膜损伤与视网膜动脉血流缓慢密切相关。

2.2 组织低灌注和贫血:视网膜作为人体代谢最活跃的器官之一,因此,组织低灌注和严重急性失血性休克/贫血时导致视网膜损害是符合逻辑的。大量研究显示,各种原因引起的低灌注均可导致缺血性视神经病变(ischemic optic neuropathy, ION),甚至失明,如消化道出血、术后出血导致的失血性休克、创伤性休克、严重性贫血、心脏术后低心排、术中控制性降压、脓毒性休克^[9-10,15]等。Erikson等^[3]的研究显示,在脓症患者中心排血量的下降与视网膜损伤密切相关。

2.3 凝血功能障碍:脓毒性休克患者大多存在凝血时间延长、血小板减少,这明显增加了出血性事件的发生率,如消化道出血、咳血、颅内出血、皮肤黏膜出血等。Salvatori和Lantz^[16]报道了4例严重感染并发凝血时间明显延长患儿死亡后尸检存在明显的视网膜出血。Agrawal等^[11]研究表明,在危重症患儿中脓毒症[优势比(odds ratio, OR)=3.2, $P=0.018$]和凝血功能障碍($OR=2.8$, $P=0.025$)是急性视网膜出血的独立危险因素。

2.4 IOP的升高和眼灌注压的下降:研究显示,IOP持续升高会显著减少视网膜和脉络膜的血流量,即使IOP的小幅升高也会损伤对压力变化敏感的视网膜神经节细胞^[17]。Geijer和Bill^[18]观察了IOP增加对猴视网膜血流量的影响,当眼灌注压 >40 cmH₂O(1 cmH₂O=0.098 kPa)时,对视网膜血流量及视神经层前区影响较小;但如果眼灌注压 <40 cmH₂O视网膜血流受灌注压力的影响较大,血流优先分布于视神经后区。在Erikson等^[3]的研究中,有16%的脓症患者存在IOP升高(IOP >21 mmHg),基于目前指南推荐维持脓毒性休克患者平均动脉压 ≥ 65 mmHg的水平,提示小

部分患者的眼灌注压可能 $<40\text{ cmH}_2\text{O}$ 。但目前最佳的眼灌注压界值尚未明确。

2.5 液体复苏与颅内压升高:由于解剖关系,颅内压(intracranial pressure, ICP)的升高可能压迫颅内段视神经造成其缺血性损伤,这与视力减退存在明显相关性^[19]。Killer等^[20]从视神经蛛网膜下腔与腰椎穿刺分别检测脑脊液生化指标,发现蛋白比例差异有统计学意义,提示较高的脑脊液压力可导致眶内视神经受压致损伤。Pfister等^[21]研究发现,有46.7%(7/15)的脓毒症患者存在 $\text{ICP} > 15\text{ mmHg}$;而且也有研究显示,大量液体复苏可能会导致ICP的升高,而在脓毒症中液体复苏是普遍存在的;并且在理论上,晶体液可从血管外渗出导致局部腔室综合征,进而压迫损伤神经^[22]。Lee等^[23]研究发现,创伤性休克术后视力丧失患者平均接收9.7 L的晶体液复苏;心脏手术后失明患者的体质量较非失明患者明显增加^[24],提示存在水钠潴留。Cullinane等^[25]报道了350例创伤性休克患者24 h平均接收20 L的液体复苏,ION的发生率为2.6%(7/350)。但在脓毒症中大量液体复苏与ION的发生是否存在相关性目前尚不明确。

2.6 静脉回流障碍:有证据表明,静脉压力升高是视神经损伤的潜在危险因素,在头颈部手术结扎颈内静脉的病例中视神经损伤发生率明显增加^[26]。Marks等^[27]报道了1例双侧颈部淋巴结清扫+双侧颈内静脉结扎术后出现失明的患者,眼底镜检查显示双侧出血性视神经梗死,未发现栓塞或视网膜动脉阻塞的证据,主要考虑为高眼压和(或)静脉回流障碍致视网膜出血所致。部分学者推测,面部水肿预示脊柱手术后有IOP升高的风险;然而,在许多没有IOP升高的脊柱手术患者中亦出现面部水肿。因此,面部水肿是否为视力损害的一个危险因素尚未得到证实,其相关性尚不清楚。Lee等^[10]报道了4例危重症并发ION患者中3例中心静脉压(central venous pressure, CVP)维持在25~40 mmHg左右,并使用高呼气末正压(positive end-expiratory pressure, PEEP)。由于视网膜中央静脉位于视神经外,视神经可能发生内部“室间隔综合征”;另外CVP和胸腔内压升高可能导致眼静脉回流障碍,影响视网膜血供,可能是这类患者并发ION的重要原因。

2.7 俯卧位治疗:俯卧位被认为会增加IOP, Kelly和Farrell^[28]研究发现,初始俯卧位时IOP由13 mmHg上升至27 mmHg,5 h后进一步上升至40 mmHg,这在脊柱手术后发生ION的患者中较为常见;IOP升高会减少视网膜动脉灌注,导致视神经乳头局部缺血,加之术中失血、低血压和眼球受压,均可能是脊柱手术后发生ION的重要原因^[29]。对于中重度急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS),俯卧位已被证明可以改善其预后,并为指南所推荐,因此,俯卧位的使用率逐年增加,但目前并发ION的报道较少^[30]。然而,如果关于ION发病机制的理论是正确的,对于脓毒性休克并发ARDS的这类高危患者,在进行俯卧位时可能需要更加关注患者的视力情况。

2.8 使用血管活性药物:血管加压素常见的严重不良反应

为急性心肌缺血/心肌梗死、肠系膜缺血、肢体末端缺血、脑缺血/梗死、快速心律失常^[31],较大累积剂量的血管加压素与器官功能障碍和病死率密切相关。但血管活性药物对视网膜血供的影响目前报道较少,由于大部分此类患者均死亡,少数存活患者亦未行视力、眼底镜相关检测,但鉴于对其他器官均可导致缺血、坏死等严重并发症,推测亦可造成视网膜或视神经缺血,严重者可导致视力下降或丧失。Shapira等^[24]的研究显示,在心脏外科手术中肾上腺素使用时间越长、剂量越大,发生视神经缺血的概率越高。Lee等^[10]报道患者长时间大剂量使用血管加压素和正性肌力药物后失明4例,但其机制尚不明确,因为在视神经上并无肾上腺素能受体,而且由于血-视网膜屏障的存在,去甲肾上腺素不易进入视神经区域。研究显示,大剂量去甲肾上腺素可增加健康者脑血管阻力,从而减少脑血流,在正常的啮齿动物中给予大剂量去甲肾上腺素可造成血脑屏障的破坏^[32-33]。健康狒狒全身注射大剂量血管加压素会导致血脑屏障破坏和缺血性脑损伤^[34]。因此,推测大剂量血管活性药物导致脓毒症患者视神经损伤的机制可能是内毒素或药物导致血-视网膜屏障的破坏或血管过度收缩引起缺血所致。

2.9 内毒素的损伤作用:脓毒性休克患者体内内毒素水平明显升高,内毒素的清除可明显降低脓毒性休克患者的病死率^[35]。在细胞和动物实验中内毒素可成功诱导视网膜炎症模型^[36]。但尚无关于内毒素水平与视网膜损伤程度相关性的临床研究。Wang等^[37]报道了116例眼内注射内毒素污染的贝伐珠单抗致患者80例出现急性眼内炎,其中21例患者最终接受玻璃体切除术,切除的玻璃体镜检和培养均未见微生物生长,内毒素检测阳性,并将内毒素诱导的眼内炎命名为内毒素致眼毒性综合征(endotoxin-induced ocular toxic syndrome, EOTS),经治疗后78.75%(63/80)的患者视力迅速恢复至药物使用前,但仍有21.25%(17/80)的患者存在不同程度的视力下降和玻璃体混浊。

3 合并基础疾病

视网膜病变是糖尿病常见的微血管并发症,是工作年龄段人群不可逆性失眠的最重要原因之一^[38]。高血压、冠状动脉或脑血管疾病导致ION改变的报道并不少见。Shillingford等^[39]报告,在出院的脊柱侧弯手术患者中,合并高血压、周围血管疾病或糖尿病患者发生ION的比例明显增加。Rubin等^[15]报告,在开胸手术中并发ION的危险因素包括颈动脉狭窄、卒中、糖尿病视网膜病变、高血压视网膜病变、黄斑变性、青光眼和白内障。Kim等^[40]发现,即使在调整了性别、年龄和基础疾病后,动脉病变和ION之间仍存在关联。但在其他研究中得出不一致的结论, Holy等^[41]报道围手术期ION与高血压、冠状动脉疾病、糖尿病或卒中无明显相关性。另一项危险因素为阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)的研究显示,OSAS患者发生ION的比例从30%到89%不等^[42],考虑因为OSAS导致的缺氧、二氧化碳潴留介导的血管舒张功能降低。所有这些因素都可能导致视神经血流自动调节异

常,并且无创机械通气治疗的不耐受或不配合也可明显增加 ION 的发生率^[43],所以对于伴有其他可能导致 ION 高危因素的脓毒症患者在使用无创机械通气时可能需要监测视力。

4 预防和治疗

目前尚无研究显示何种治疗方案能确切治疗视网膜出血和 ION,营养神经药物和降低 IOP 药物对于视力的改善亦无证据支持,因此早期识别对防止病情进展和促进康复尤为重要。近期美国感染病学会发布的念珠菌病管理指南推荐,对于播散性念珠菌病患者应常规进行眼底检查^[12],但是否应对细菌性脓毒症患者或存在视网膜损伤高危因素的患者常规进行眼底镜检查目前尚无结论,需要进一步研究。

当 ION 与灌注压和血红蛋白显著降低有关时,增加眼灌注压或血红蛋白水平可能是合理的。在少数病例报告中,提高动脉灌注压、血红蛋白水平或给予高压氧治疗,可改善视力,但目前红细胞压积最低水平的界值尚未明确。如果怀疑存在眼静脉回流障碍/眼静脉压升高,保持仰卧位、抬高床头可能是有利的;同时可通过降低 CVP、PEEP 和腹腔内压促进眼静脉回流,但必须与氧输送的减少相平衡。对于存在血压控制不佳、明显或疑似动脉粥样硬化的患者,适当提高平均动脉压似乎是有益的^[44]。血管加压素的使用可能与组织缺血有关,故大剂量使用血管加压素或去甲肾上腺素时可以调整为联合使用,减少单个药物的剂量,减少相关并发症;同时综合评估患者容量、心脏功能,不断调整,逐渐降低血管活性药物使用剂量。乙酰唑胺可降低 IOP,并可改善流向视神经乳头和视网膜的流量,但无确切证据显示可以改善 ION。糖皮质激素既有直接的神经保护作用,又有调节炎症和减轻水肿的作用,但是在临床试验中并未得出阳性结论^[45],所以需要慎重使用。

5 展望

在 Erikson 等^[3]研究显示,在脓毒症患者中有 16% 存在 IOP 升高,51.2% 的患者存在视网膜损伤,脓毒症患者 IOP 升高和视网膜病变是否会影响患者视力,目前尚无相关研究报道。在上述研究中,存活患者住院治疗 3~6 个月后,异常视网膜血流基本恢复,提示脓毒症对视网膜的损伤是轻微、可逆的。但在项研究中是否对患者视力造成影响并未进行相关报道。脓毒症休克患者可并发永久性的失明,而且由于重症患者的死亡,可能导致实际失明发生率被低估。随着医疗技术的进步,脓毒症治愈率的提高,脓毒症导致永久性视力损害的发生率也可能会逐渐增加,所以需要在更高风险组患者中进一步研究。此外,除了脓毒症,如缺氧或缺血等其他病理过程也可能破坏视网膜毛细血管中正常的血-视网膜屏障,这值得进一步研究,以观察其他高危 ICU 患者视网膜病变的发生率。

综上所述,脓毒症可并发视网膜和视神经损伤,轻度损伤可无症状或仅表现为 IOP 升高,严重者可出现失明。但其确切发病机制和发病率目前尚未明确。鉴于眼球对日常生活质量的重要作用,人们应更加关注脓毒症对眼球的影响。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Cecconi M, Evans L, Levy M, et al. Sepsis and septic shock [J]. *Lancet*, 2018, 392 (10141): 75-87. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30696-2.
- [2] 田洪成, 周建芳, 杜斌. 新旧脓毒症诊断标准的流行病学比较: 基于北京市公共卫生信息中心数据库的回顾性队列研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31 (9): 1072-1077. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.09.003.
- [3] Tian HC, Zhou JF, Du B. Epidemiological comparison between the new and the old diagnostic criteria for sepsis: a retrospective cohort study based on the database of Beijing Public Health Information System [J]. *Chin Crit Care Med*, 2019, 31 (9): 1072-1077. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.09.003.
- [4] Erikson K, Liisanantti JH, Hautala N, et al. Retinal arterial blood flow and retinal changes in patients with sepsis: preliminary study using fluorescein angiography [J]. *Crit Care*, 2017, 21 (1): 86. DOI: 10.1186/s13054-017-1676-3.
- [5] Cernea D, Răscăanu A, Bărjoveanu F, et al. Retinopathy in severe acute pancreatitis [J]. *Oftalmologia*, 2009, 53 (3): 123-129. DOI: 10.1097/00006676-200405000-00007.
- [6] Dinakaran S, Chan TK, Rogers NK, et al. Retinal hemorrhages in meningococcal septicemia [J]. *J AAPOS*, 2002, 6 (4): 221-223. DOI: 10.1067/mpa.2002.124648.
- [7] Neudorfer M, Barnea Y, Geyer O, et al. Retinal lesions in septicemia [J]. *Am J Ophthalmol*, 1993, 116 (6): 728-734. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)73473-7.
- [8] Meyers SM. The incidence of fundus lesions in septicemia [J]. *Am J Ophthalmol*, 1979, 88 (4): 661-667. DOI: 10.1016/0002-9394(79)90661-5.
- [9] Rodríguez-Adrián LJ, King RT, Tamayo-Derat LG, et al. Retinal lesions as clues to disseminated bacterial and candidal infections: frequency, natural history, and etiology [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2003, 82 (3): 187-202. DOI: 10.1097/01.md.0000076008.64510.f1.
- [10] Elhamamsy SM, Al-Qadi MO, Minami T, et al. Right in front of our eyes: evolution of streptococcal toxic shock syndrome with ischemic optic neuropathy [J]. *R I Med J* (2013), 2016, 99 (12): 47-49. DOI: 10.1164/ajrcm-conference.2012.185.1_MeetingAbstracts.A4594.
- [11] Lee LA, Nathens AB, Sires BS, et al. Blindness in the intensive care unit: possible role for vasopressors? [J]. *Anesth Analg*, 2005, 100 (1): 192-195. DOI: 10.1213/01.ANE.0000139345.85653.AB.
- [12] Agrawal S, Peters MJ, Adams GG, et al. Prevalence of retinal hemorrhages in critically ill children [J]. *Pediatrics*, 2012, 129 (6): e1388-1396. DOI: 10.1542/peds.2011-2772.
- [13] Acharya S, Diamond M, Anwar S, et al. Unique case of central retinal artery occlusion secondary to COVID-19 disease [J]. *IDCases*, 2020, 21: e00867. DOI: 10.1016/j.idcr.2020.e00867.
- [14] Herren JL, Kunzelman KS, Vocelka C, et al. Angiographic and histological evaluation of porcine retinal vascular damage and protection with perfluorocarbons after massive air embolism [J]. *Stroke*, 1998, 29 (11): 2396-2403. DOI: 10.1161/01.str.29.11.2396.
- [15] Lumsden AB, Davies MG, Peden EK. Medical and endovascular management of critical limb ischemia [J]. *J Endovasc Ther*, 2009, 16 (2 Suppl 2): II 31-62. DOI: 10.1583/08-2657.1.
- [16] Rubin DS, Matsumoto MM, Moss HE, et al. Ischemic optic neuropathy in cardiac surgery: incidence and risk factors in the united states from the national inpatient sample 1998 to 2013 [J]. *Anesthesiology*, 2017, 126 (5): 810-821. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001533.
- [17] Salvatori MC, Lantz PE. Retinal haemorrhages associated with fatal paediatric infections [J]. *Med Sci Law*, 2015, 55 (2): 121-128. DOI: 10.1177/0025802414527077.
- [18] Bui BV, Edmunds B, Cioffi GA, et al. The gradient of retinal functional changes during acute intraocular pressure elevation [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005, 46 (1): 202-213. DOI: 10.1167/iops.04-0421.
- [19] Geijer C, Bill A. Effects of raised intraocular pressure on retinal, prelaminar, laminar, and retrolaminar optic nerve blood flow in monkeys [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1979, 18 (10): 1030-1042. DOI: 10.1016/0014-4835(79)90074-5.
- [20] Le JT, Rouse B, Gazzard G. Iridotomy to slow progression of visual field loss in angle-closure glaucoma [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 6 (6): CD012270. DOI: 10.1002/14651858.CD012270.pub2.
- [21] Killer HE, Jaggi GP, Flammer J, et al. Cerebrospinal fluid dynamics between the intracranial and the subarachnoid space of the optic nerve. Is it always bidirectional? [J]. *Brain*, 2007, 130 (Pt 2): 514-520. DOI: 10.1093/brain/awl324.
- [22] Pfister D, Schmidt B, Smielewski P, et al. Intracranial pressure in

patients with sepsis [J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2008, 102: 71–75. DOI: 10.1007/978-3-211-85578-2_14.

[22] King DR, Cohn SM, Proctor KG. Changes in intracranial pressure, coagulation, and neurologic outcome after resuscitation from experimental traumatic brain injury with hetastarch [J]. *Surgery*, 2004, 136 (2): 355–363. DOI: 10.1016/j.surg.2004.05.011.

[23] Lee LA, Roth S, Posner KL, et al. The American Society of Anesthesiologists Postoperative Visual Loss Registry: analysis of 93 spine surgery cases with postoperative visual loss [J]. *Anesthesiology*, 2006, 105 (4): 652–659. DOI: 10.1097/0000542-200610000-00007.

[24] Shapira OM, Kimmel WA, Lindsey PS, et al. Anterior ischemic optic neuropathy after open heart operations [J]. *Ann Thorac Surg*, 1996, 61 (2): 660–666. DOI: 10.1016/0003-4975(95)01108-0.

[25] Cullinane DC, Jenkins JM, Reddy S, et al. Anterior ischemic optic neuropathy: a complication after systemic inflammatory response syndrome [J]. *J Trauma*, 2000, 48 (3): 381–386. DOI: 10.1097/00005373-200003000-00003.

[26] Crockett AJ, Trinidad A, Kothari P, et al. Visual loss following head and neck surgery [J]. *J Laryngol Otol*, 2012, 126 (4): 418–420. DOI: 10.1017/S0022215111002854.

[27] Marks SC, Jaques DA, Hirata RM, et al. Blindness following bilateral radical neck dissection [J]. *Head Neck*, 1990, 12 (4): 342–345. DOI: 10.1002/hed.2880120412.

[28] Kelly DJ, Farrell SM. Physiology and role of intraocular pressure in contemporary anesthesia [J]. *Anesth Analg*, 2018, 126 (5): 1551–1562. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002544.

[29] Shah SH, Chen YF, Moss HE, et al. Predicting risk of perioperative ischemic optic neuropathy in spine fusion surgery: a cohort study using the national inpatient sample [J]. *Anesth Analg*, 2020, 130 (4): 967–974. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004383.

[30] 韩进海, 马四清, 孙斌, 等. 持续俯卧位通气在高原重度急性呼吸窘迫综合征患者救治中的应用 [J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33 (2): 161–164. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200707-00502.

Han JH, Ma SQ, Sun B, et al. Continuous prone position ventilation in patients with severe acute respiratory distress syndrome at high altitude [J]. *Chin Crit Care Med*, 2021, 33 (2): 161–164. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200707-00502.

[31] Nagendran M, Russell JA, Walley KR, et al. Vasopressin in septic shock: an individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *Intensive Care Med*, 2019, 45 (6): 844–855. DOI: 10.1007/s00134-019-05620-2.

[32] King BD, Sokoloff L, Wechsler RL. The effects of l-epinephrine and l-norepinephrine upon cerebral circulation and metabolism in man [J]. *J Clin Invest*, 1952, 31 (3): 273–279. DOI: 10.1172/JCI102603.

[33] Tuor UI, Edvinsson L, McCulloch J. Catecholamines and the relationship between cerebral blood flow and glucose use [J]. *Am J Physiol*, 1986, 251 (4 Pt 2): H824–833. DOI: 10.1152/ajpheart.1986.251.4.H824.

[34] MacKenzie ET, McGeorge AP, Graham DI, et al. Effects of increasing arterial pressure on cerebral blood flow in the baboon: influence of the sympathetic nervous system [J]. *Pflugers Arch*, 1979, 378 (3): 189–195. DOI: 10.1007/BF00592735.

[35] Monard C, Rimmelé T, Ronco C. Extracorporeal blood purification therapies for sepsis [J]. *Blood Purif*, 2019, 47 Suppl 3: 1–14. DOI: 10.1159/000499520.

[36] Ren JL, Yu QX, Liang WC, et al. Green tea extract attenuates LPS-induced retinal inflammation in rats [J]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1): 429. DOI: 10.1038/s41598-017-18888-5.

[37] Wang F, Yu S, Liu K, et al. Acute intraocular inflammation caused by endotoxin after intravitreal injection of counterfeit bevacizumab in Shanghai, China [J]. *Ophthalmology*, 2013, 120 (2): 355–361. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.07.083.

[38] 彭清华. 糖尿病视网膜病变中西医结合研究现状 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2021, 41 (6): 660–662. DOI: 10.7661/j.cjcm.20210510.077.

Peng QH. Research status of integrated chinese and western medicine in diabetic retinopathy [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2021, 41 (6): 660–662. DOI: 10.7661/j.cjcm.20210510.077.

[39] Shillingford JN, Laratta JL, Sarpong NO, et al. Visual loss following spine surgery: what have we seen within the scoliosis research society morbidity and mortality database? [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2018, 43 (17): 1201–1207. DOI: 10.1097/BRS.0000000000002592.

[40] Kim MS, Jeong HY, Cho KH, et al. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy is associated with cerebral small vessel disease [J]. *PLoS One*, 2019, 14 (11): e0225322. DOI: 10.1371/journal.pone.0225322.

[41] Holy SE, Tsai JH, McAllister RK, et al. Perioperative ischemic optic neuropathy: a case control analysis of 126,666 surgical procedures at a single institution [J]. *Anesthesiology*, 2009, 110 (2): 246–253. DOI: 10.1097/ALN.0b013e318194b238.

[42] Aptel F, Khayi H, Pépin JL, et al. Association of nonarteritic ischemic optic neuropathy with obstructive sleep apnea syndrome: consequences for obstructive sleep apnea screening and treatment [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2015, 133 (7): 797–804. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2015.0893.

[43] Chang MY, Keltner JL. Risk factors for fellow eye involvement in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy [J]. *J Neuroophthalmol*, 2019, 39 (2): 147–152. DOI: 10.1097/WNO.0000000000000715.

[44] 朱晓雯, 侯金珍, 张奇, 等. 不同目标平均动脉压治疗对合并高血压的脓毒性休克患者胃肠功能的影响 [J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33 (5): 517–522. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200713-00515.

Zhu XW, Hou JZ, Zhang Q, et al. Effects of treatment based on different target mean arterial pressure on gastrointestinal function in septic shock patients with hypertension [J]. *Chin Crit Care Med*, 2021, 33 (5): 517–522. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200713-00515.

[45] Saxena R, Singh D, Sharma M, et al. Steroids versus no steroids in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: a randomized controlled trial [J]. *Ophthalmology*, 2018, 125 (10): 1623–1627. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.03.032.

(收稿日期: 2021-09-10)

• 科研新闻速递 •

依托咪酯与氯胺酮用于紧急气管插管前镇静

—— 一项随机临床试验

依托咪酯和氯胺酮是对血流动力学影响较小的麻醉诱导剂,常用于危重症患者紧急气管插管前的镇静。美国一家大型医院的质量改进数据表明,危重症患者在急诊插管期间避免使用依托咪酯可提高 7 d 生存率。为此,有学者进行了一项前瞻性、随机、开放标签、平行分配、单中心临床试验,旨在评价氯胺酮和依托咪酯对紧急气管插管患者生存率的影响。受试对象为 801 例需要紧急插管的危重症患者。研究人员将受试者随机分为依托咪酯组(400 例)和氯胺酮组(401 例),分别接受依托咪酯(0.2 ~ 0.3 mg/kg)和氯胺酮(1 ~ 2 mg/kg)用于插管前的镇静。主要评价指标为患者 7 d 生存率;次要评价指标为患者 28 d 生存率。结果:在纳入的 801 例患者中,依托咪酯组 396 例患者纳入了最终分析,氯胺酮组 395 例纳入了最终分析。依托咪酯组患者 7 d 存活率明显低于氯胺酮组[77.3% 比 85.1%, 95% 可信区间(95% confidence interval, 95%CI)为 -13 ~ -2.4, P=0.005]。依托咪酯组与氯胺酮组 28 d 存活率比较差异无统计学意义(64.1% 比 66.8%, 95%CI 为 -9.3 ~ 3.9, P=0.294)。研究人员据此得出结论:虽然氯胺酮组患者的 7 d 生存率更高,但两组患者 28 d 生存率差异无统计学意义。

罗红敏, 编译自《Intensive Care Med》, 2022, 48(1): 78–91