

## 《SHOCK》2020年第1期新观点

Umar F. Bhatti Hasan B. Alam (唐轶珣 译)

本期《休克》杂志秉承着 Malcolm Forbes: “多样性: 一起独立思考的艺术”这一理念, 共刊出了15篇来自不同国家和地区的高质量学术文章, 涵盖了从基础科学到临床转化的多个主题。以下是对本期文章的简析。

在本文中, 来自德国的两项优秀研究讨论了脓毒症和创伤后免疫细胞的变化。人体受到上述损伤后, 免疫细胞会发生根本性的变化。研究这些变化对于理解免疫反应在脓毒症和创伤疾病发生发展过程中的作用至关重要。在本期的第一篇文章中, Schenz 等描述了单核细胞和 B 淋巴细胞的胞内代谢变化导致脓毒症相关的免疫抑制<sup>[1]</sup>。这项前瞻性观察研究(脓毒症患者和健康志愿者, 每组  $n = 10$ ) 发现, 脓毒症后, 白细胞表现出 HLA-DR 表达降低、无氧呼吸增加、TCA 循环缺陷和炎症反应受损。在另一项研究里, Ruhrmann 等人研究了重大创伤事件 6 个月后人体 T 细胞和单核细胞的变化<sup>[2]</sup>。他们发现创伤患者的细胞表面受体表达呈现出显著的差异, 在 LPS 刺激后 IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平也呈现出下降的趋势。总体而言, 这些研究结果共同填补了一系列重要空白, 即关于脓毒症和创伤引起机体促炎和抗炎反应之间微妙平衡的破坏从而导致免疫抑制的机制。

组织损伤会引发全身反应, 从而间接损伤其他的器官。众所周知, 先天免疫反应在创伤所致多器官功能障碍中起着至关重要的作用。补体系统的激活是对这种现象可能的一种解释。在本期中, 哈佛医学院的研究人员描述了补体激活的作用<sup>[3]</sup>。他们发现, 在创伤患者中, 补体因子 C3d、C4d 和 C5b-9 可以附着在红细胞表面, 导致循环中一氧化氮(NO)的产生; 反之, NO 会影响血管张力, 降低红细胞通过毛细血管的能力, 进而影响组织的氧传递。更有趣的是, 红细胞上补体因子的沉积与损伤严重程度评分(ISS) 显著相关。这一发现扩展了对之前相关问题的认识, 即红细胞上的补体活化和沉积不仅可以作为创伤严重程度的生物标志物, 还可以影响抑制补体活化药物的有效性。

创伤性脑损伤(TBI) 每年影响到数百万人。TBI 很少单独发生, 常与多发性创伤相关。目前对多发伤合并 TBI (TBI 组) 与单纯多发伤(多发伤组) 炎症反应的差异认识

有限。Rowland 等的研究对这些组之间的细胞因子表达数据进行了网络分析<sup>[4]</sup>。研究发现损伤 6h 后, TBI 组患者的炎症反应增强, IL-6、IL-8 和 CCL2 水平升高, 30d 死亡率升高; 研究还发现, 在入院 6h 内, TBI 组和单纯多发伤组中患者的细胞因子变化趋势不同。然而, 这些分析基于血浆样本。未来, 期待看到两类患者在中枢神经系统炎症反应以及脑脊液的差别(和相似之处)。因为 TBI 可以破坏 BBB (血脑屏障), 所以确定循环中的生物标记物如何真实地反映大脑的实际变化是很重要的。

Lindholm 等人对著名的 Cardschock 研究进行了二次分析, 探讨心源性休克时机体乳酸水平的变化及对预后的影响<sup>[5]</sup>。组织灌注不足和肾上腺素能应激会导致乳酸在体内广泛产生。乳酸在心源性休克中的作用是一个发展迅速的热点研究领域。作者发现, 对于心源性休克患者, 其基线乳酸水平是 30d 死亡率的有力预测因子。在入院后的 6、12 和 24h 时间点的测量中, 乳酸水平与 30d 死亡率显著相关性。研究者还注意到, 在进入 ICU 后的头 24h 内, 乳酸的相对变化与死亡率的降低显著相关。这些信息对于确定乳酸监测的作用及其预测心源性休克死亡率的可靠性至关重要。尽管研究中招募的患者群体呈异质性, 而且治疗个体化, 但可以认为这拓展了对于相关问题的认知, 可以帮助针对这些具有挑战性的患者做出临床决策。

来自中国的 Wu 等人的 meta 分析评估了两种常用的血管加压缩(去甲肾上腺素(NE)和血管加压素(VP))在脓毒性休克治疗中的作用<sup>[6]</sup>。在脓毒性休克的治疗中, 以平均动脉压(MAP)为目标来维持组织灌流是一种常规的治疗方法, 这通常需要使用血管活性药物(如 NE 和 VP)。最近 Surviving Sepsis Campaign (SSC) 的指南鼓励迅速达到目标 MAP, 这通常需要积极的液体复苏并联合使用这两种血管活性剂(NE 和 VP)。然而, 这些指南并没有强调休克状态得到纠正后, 哪一种血管升压药应该首先停用。通过这项研究, 作者试图解决这个简单而令人深思的问题。在该 meta 分析中, 其主要结果指标是低血压的发生率, 次要结果是总死亡率、ICU 死亡率和住院时间(LOS)。研究发现, 当先停用 NE 时, 低血压的发生率显著降低{比值比(OR), NE vs VP=0.3, 95% CI, 0.10-0.86,  $P=0.02$ }, 但总死亡率、ICU 死亡率、LOS 无显著性差异。然而, 值得注意的是, 此 meta 分析包括了 7 项回顾性队列研究, 但仅有一项前瞻性试验, 且总样本量太小,

译者单位: 湖南省人民医院(湖南师范大学附属第一医院)麻醉医学中心 湖南省围术期加速康复麻醉临床医学研究中心 湖南省急危重症代谢组学湖南省重点实验室

无法提供足够的证据得出结论。还应指出的是,较高的MAP并不一定意味着更好的组织灌注(血流)。将欧姆定律和血流动力学联系起来可知,阻力和压力一样重要。因此,虽然血管活性药物可以产生更高的MAP,但理论上,由于小动脉/毛细血管阻力增加,组织可能仍为低血流量状态(或更差的组织灌注)。此外,应认识到NE具有正性肌力作用,但VP并不能直接增加心搏量。因此,除了MAP,还需要评估组织灌注参数来回答应先停哪种药物的问题。

接下来有两篇关于必需微量元素硒(Se)的文章。硒是谷胱甘肽过氧化物酶等抗氧化酶的组成部分,在氧化应激过程中对活性氧的清除起着至关重要的作用。体内的大部分硒以硒蛋白P(SelP)的形式运输和储存。心肌梗死(MI)动物模型的研究表明,Se可以降低ROS的产生,减轻缺血/再灌注(I/R)后的心肌损伤。Büttner等人探讨了SelP水平与急性心肌梗死预后的关系<sup>[7]</sup>。在对心源性休克患者行主动脉内球囊反搏术(IABP-Shock II)的随访研究中,作者发现:心肌梗死后第1天和第3天,SelP水平显著升高(第1天:增加2.7倍,第3天:增加5.7倍, $P < 0.0001$ )。配对样本分析显示,心肌梗死后第1天至第3天,SelP水平显著升高:第一天6.1mg/mL(IQR 3.5-12.3)、第三天22.5mg/mL(IQR 13.4-27.5), $P < 0.0001$ 。心肌梗死后第一天和第三天,急性期反应物C反应蛋白与SelP水平也成正比。作者还注意到,在第三天时,SelP最高的患者有较高的死亡率,但是多变量分析显示这种关联性是无效的,这表明可能还有其他更重要的致死因素。总之,在心源性休克的研究中,对Se和SelP的监测显示出良好的前景,其应用将在未来的前瞻性研究中得到验证。

硒缺乏与创伤后的全身炎症反应综合征有关。Braunstein等人描述了Se和SelP与危重创伤患者预后的关系<sup>[8]</sup>。研究者对创伤患者入院后72h内连续采集血样,并将Se、SelP与多个临床各项指标比较。作者发现,创伤后患者血液中Se和SelP水平迅速下降,并且始终低于健康受试者,且在1h时间点,Se和SelP水平较低者的30d死亡率较高,在Se及SelP水平和临床常用的死亡率预测指标APACHE II评分之间也发现了类似的联系。然而,需要注意的是,入院时,这些创伤患者接受的个体化液体复苏可能影响了结果。期待未来在针对创伤患者的相关研究中,探讨早期的硒补充是否能产生更好的临床结果。

在关于老龄化和烧伤死亡率的研究方向,Kovacs博士带领团队使用了小鼠烫伤烧伤模型来确定肠道微生物群差异的年龄相关性<sup>[9]</sup>。在损伤后24h收集幼龄和老龄小鼠粪便,并行16SrRNA基因测序,分析细菌菌落。作者发现,与幼龄小鼠相比,老龄小鼠肠道微生物群失调更严重。该研究首次发现了幼龄和老龄小鼠回肠AMP表达谱的差异,显示了宿主对细菌清除差异的年龄相关性。因此认为,在

烧伤后,这种宿主反应的差异可能被放大。尽管现阶段为假设验证,但这些发现为今后研究确定导致老年烧伤患者死亡率较高的具体因素提供了方向。

微泡(Microvesicles, MVs)是一个新兴的、快速发展的研究领域。来自德国的Qiao等测试了MVs(来源于小鼠股骨骨折模型)在成骨细胞功能中的作用<sup>[10]</sup>。研究发现,MVs以一种时间依赖的方式融入成骨细胞(在新生大鼠颅骨中培养)。有趣的是,MVs的刺激作用与骨折后时间呈正相关。虽然MV提高了成骨细胞的活性,但其对成骨细胞分化的影响微乎其微。这些发现认识到MV具有作为调节骨折愈合药物的潜力。

脓毒症急性呼吸窘迫(ARDS)时常出现中度高碳酸血症。脓毒性休克时,高碳酸血症可改善肠道微循环,减轻肠道缺氧。同时,更多证据表明,常用于治疗高甘油三酯血症和心脏病的他汀类药物可以改善脓毒症患者的肠道循环。然而,最近的一项meta分析显示,他汀类药物的这种治疗效果在伴有中度高碳酸血症的ARDS患者中消失了。Schulz等人通过升结肠支架置入致腹膜炎脓毒症模型(CASP)的研究表明,普伐他汀预处理在不改变微循环的情况下改善了肠道微血管氧合,并且当接受普伐他汀治疗的大鼠处于高碳酸血症状态时,这种作用被消除<sup>[11]</sup>。该研究表明他汀类药物在脓毒症ARDS患者中的作用有限;然而,从这项基础研究得出的任何临床推断都应谨慎。在更具转化性、更大的动物模型中验证这些发现是非常重要的。

来自中国的DR. Chen团队描述了早期腹膜透析(PD)在减轻冲击伤中的作用<sup>[12]</sup>。作者发现,在生物微管致冲击伤的小鼠模型中,接受早期PD和PD+糖皮质激素(GC)的大鼠肺水肿和组织病理学肺损伤评分明显低于对照组。PD与GC之间未发现协同作用。PD组和PD+GC组肺功能参数(如 $PO_2/FiO_2$ 、肺活量、功能残存量)也明显好于对照组。考虑到本研究基于小动物模型,因此研究结果的临床价值有限。期待未来的研究能证实早期腹膜透析在冲击伤中的具有良好的作用。

Liu等论证了酮戊二酸( $\alpha$ -KG)减轻脓毒症引起ALI/ARDS的可能机制<sup>[13]</sup>。在健康个体中,肺内M1(促炎)和M2(抗炎)巨噬细胞维持良好的平衡,这种平衡受到脓毒症诱发ALI/ARDS的干扰。 $\alpha$ -KG通过增加M2表型的巨噬细胞极化来减轻炎症。在目前的研究中,作者证明, $\alpha$ -KG可以减轻LPS诱导脓毒症大鼠的ALI,发现 $\alpha$ -KG通过多种途径(包括MTOR和PPARY途径)使MH-S细胞系(鼠肺泡巨噬细胞的一个细胞系)中的巨噬细胞极化,向M2表型转移。这些新颖的研究颇具意义,可为脓毒症引起ALI/ARDS的药物提供靶点。期待该研究团队能在其他细胞系和大型动物模型中验证这些成果。

脓毒症会损害中性粒细胞趋化性。Tan等发现,在小鼠盲肠结扎和穿孔(CLP)模型中,糖酵解抑制剂2-脱氧

葡萄糖(2-DG)通过改善中性粒细胞迁移和细菌清除, 从而提高小鼠的生存率<sup>[14]</sup>。2-DG通过抑制脓毒症G蛋白相关受体激酶2(GRK2)表达, 从而可以对抗脓毒症时常出现的趋化因子受体2(CXCR-2)表达下调。中性粒细胞CXCR-2表达增加可逆转中性粒细胞趋化性的损害, 并改善中性粒细胞迁移和细菌清除。目前有越来越多的文献报道脓毒症引起的中性粒细胞功能障碍, 此项研究是对该领域一项有价值的补充。

来自捷克共和国的Chvojka等人的一项的猪实验研究<sup>[15]</sup>。通过在猪腹腔内接种粪便制备血管扩张难治性休克(RVS)动物模型, 测试通过ECMO治疗时机械通气在RVS中是否有益处。由于RVS的高死亡率和缺乏替代治疗, 其治疗非常具有挑战性。ECMO辅以机械通气是最近的热点, 但目前成人RVS中并无研究。由于没有令人信服的指南指导意见, 在脓毒症时使用ECMO治疗RVS存在巨大的分歧。在目前的研究中, 作者证明, 使用ECMO治疗RVS的猪液体明显增加, ECMO vs 对照组( $\text{mL/kg} \cdot \text{h}^{-1}$ ): 21 (20-25) vs 10 (10-16),  $P=0.0103$ , 且血管紧张素需要量增大, 但死亡时间无差异, ECMO vs 对照组(h): 7.1 (5.9-9.6) vs 7.9 (7.1-8.7),  $P=0.10$ 。ECMO组的肾脏和颈动脉血流延迟恶化。经过详细的器官功能测试, 作者没有发现ECMO组和对照组之间的区别。该研究通过使用临床转化脓毒症模型RSV, 填补了一项空白, 但仍需要更多的研究来验证这些发现。此外, 也期待更多关于RVS患者使用ECMO后, 血管舒张状态恶化的机制的研究。

### 参 考 文 献

- [1] Schenz J, Tamulyte S, Nussbag C, et al. Population-specific metabolic alterations in professional antigen-presenting cells contribute to sepsis-associated immunosuppression [J]. Shock, 2020, 53 (1): 5-15.
- [2] Ruhrmann S, Schneck E, Markmann M, et al. Trauma-induced long-term alterations of human T cells and monocytes—results of an explorative, cross-sectional study [J]. Shock, 2020, 53 (1): 35-42.
- [3] Satyam A, Andreo K, Lapchak PH, et al. Complement deposition on the surface of RBC after trauma serves a biomarker of moderate trauma severity: a prospective study [J]. Shock, 2020, 53 (1): 16-23.
- [4] Rowland B, Savarraj JPJ, Karri J, et al. Acute inflammation in traumatic brain injury and polytrauma patients using network analysis [J]. Shock, 2020, 53 (1): 24-34.
- [5] Lindholm MG, Hongisto M, Lassus J, et al. Serum lactate and a relative change in lactate as predictors of mortality in patients with cardiogenic shock—results from the CardShock study [J]. Shock, 2020, 53 (1): 43-49.
- [6] Wu Z, Zhang S, Xu J, et al. Norepinephrine vs. vasopressin: which vasopressor should be discontinued first in septic shock? A meta-analysis [J]. Shock, 2020, 53 (1): 50-57.
- [7] Büttner P, Obradovic D, Wunderlich S, et al. Selenoprotein P in myocardial infarction with cardiogenic shock [J]. Shock, 2020, 53 (1): 58-62.
- [8] Braunstein M, Kusmenkov T, Zuck C, et al. Selenium and selenoprotein P deficiency correlates with complications and adverse outcome after major trauma [J]. Shock, 2020, 53 (1): 63-70.
- [9] Wheatley EG, Curtis BJ, Hulsebus HJ, et al. Advanced age impairs intestinal antimicrobial peptide response and worsens fecal microbiome dysbiosis following burn injury in mice [J]. Shock, 2020, 53 (1): 71-77.
- [10] Qiao Z, Wang W, Luo P, et al. The impact of plasma-derived microvesicles from a femoral fracture animal model on osteoblast function [J]. Shock, 2020, 53 (1): 78-87.
- [11] Schulz J, Vollmer C, Truse R, et al. Effect of pravastatin pretreatment and hypercapnia on intestinal microvascular oxygenation and blood flow during sepsis [J]. Shock, 2020, 53 (1): 88-94.
- [12] Chen K, Yang J, Xiao F, et al. Early peritoneal dialysis ameliorates blast lung injury by alleviating pulmonary edema and inflammation [J]. Shock, 2020, 53 (1): 95-102.
- [13] Liu M, Chen Y, Wang S, et al.  $\alpha$ -Ketoglutarate modulates macrophage polarization through regulation of PPAR $\gamma$  transcription and MTORC1/P70S6K pathway to ameliorate ALI/ARDS [J]. Shock, 2020, 53 (1): 103-113.
- [14] Tan C, Gu J, Chen H, et al. Inhibition of aerobic glycolysis promotes neutrophil to influx to the infectious site via CXCR2 in sepsis [J]. Shock, 2020, 53 (1): 114-123.
- [15] Chvojka J, Martinkova V, Benes J, et al. Mechanical circulatory support in refractory vasodilatory sepsis shock: a randomized controlled porcine study [J]. Shock, 2020, 53 (1): 124-131.

(收稿日期: 2019-11-24)

(本文编辑: 刘协红)