

· SHOCK 速递 ·

《SHOCK》2020年第2期新观点

Hiroyuki Hirasawa (朱浙祥译)

本期《休克》杂志的内容包含三篇获得2019年新调查者奖的论文^[1~3], 三篇临床研究^[4~6]以及八篇基础研究^[7~14]。

大面积烧伤引起的白色脂肪组织(WAT)脂解增加是烧伤后高代谢增强的并发症, 可导致高脂血症和肝脏脂肪变性。此外, 烧伤诱导的脂肪分解和随后的器官脂肪浸润导致的全身游离脂肪酸(FFAs)增加可能导致多器官功能障碍, 最终导致死亡。因此, Barayan 等人的一项假设认为, 减少WAT脂解以减少FFAs的动员可能是改善烧伤后预后的有效手段。在烫伤小鼠模型中, 他们发现用Acipimox(临床用的低脂烟酸衍生物)特异性地抑制激素敏感脂肪酶, 有效地抑制了烧伤诱导的腹股沟WAT的脂解, 从而降低了循环中FFAs的水平。他们进一步表明, Acipimox减少FFA动员显著减少肝脏重量和细胞内脂肪积累, 这表明它也可能改善烧伤后的器官功能。本研究的意义在于, 作者表明药物抑制脂解作用是一种潜在的有效的治疗策略, 可以抵消烧伤引起的有害代谢效应^[1]。由于Acipimox是一种临床使用的降血脂药物, 有关Acipimox对烧伤患者降脂作用的临床研究可能很快就会开始。

随着许多国家老龄人口的迅速增长, 老年创伤受害者的数量也在不断增加。而改善老年创伤患者的预后是创伤救治中非常重要的一个方面。另一方面, 衰老的个体遗传决定因素对老年创伤患者的不良临床结局和改变炎症介质网络特征的作用尚不清楚。因此, Lamparello 等人探讨了与衰老相关的核苷酸多态性是否会改变老年钝挫伤患者的临床结果和不同的炎症特征。他们发现, 与衰老相关的单核苷酸多态性(SNP) rs2075650可能会影响钝性创伤后老年患者的临床结果和炎症网络, 而且SNP可作为预测多发伤预后的生物标志物^[2]。这些发现对发展重症监护医学中的精准医学非常重要。

内皮高通透性, 即内皮病, 作为失血性休克等多种危重疾病的重要病理生理特征备受关注。而细胞相关突触蛋白-1(Sdc1)是一种重要的桥联蛋白, 是血管内皮细胞高通透性的重要组成部分, Sdc1的缺失是血管内皮细胞高通透性的关键因素。新鲜冰冻血浆(FFP)可保护Sdc1并降低失血性休克后的通透性, 但其中关键介质尚不清楚。抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)是一种具有很强的抗炎和内皮保护活性

的血浆蛋白。因此, Lopez 等人假设 FFP 对内皮细胞 Sdc1 和通透性的部分保护作用是通过 ATⅢ 介导的。他们测定了严重创伤患者 ATⅢ、Sdc1 的水平, 进而进行相关分析。Pearson 相关分析显示, 创伤患者血浆中 Sdc1 与 ATⅢ 水平呈显著负相关^[3]。此外, 在体外, FFP 和 ATⅢ 可预防 TN 诱导的血管内皮细胞高通透性。存在 ATⅢ 缺陷的 FFP 没有这个功能, 但可通过剂量依赖的方式修复 ATⅢ 以重建其保护作用。他们得出结论, ATⅢ 在 FFP 介导的内皮 Sdc1 表达和屏障功能的保护中起作用, 使其成为减轻失血性休克所致内皮功能障碍的潜在治疗靶点。由于目前临床上尚无治疗内皮细胞高通透性的有效方法, 因此本研究结果具有重要意义。

血乳酸水平作为危重患者预后生物标志物的有效性现在已被广泛接受, 一些论文也报道了它对创伤和危重患者的有效性, 甚至在院前环境中也是如此。Martin-Rodríguez 等人报道了院前乳酸水平对预测急性心血管疾病早期死亡率的预后价值。由于手持式乳酸分析仪已经商品化, 在包括日本在内的一些国家, 现在甚至可以在救护车上检测血乳酸水平, 而且据报道, 根据作者的这种测量对于在急症病人到达医院急诊科时给予适当的危重护理是非常有效的。循环衰竭的危重患者血管加压剂的选择已经被广泛讨论, 最近的指南建议对脓毒症患者使用去甲肾上腺素^[4]。van Loon 等人采用动脉导管参数和附加血压波形轮廓分析(PCA)监测大循环, 以及用手持视频显微镜监测舌下微循环密度和血流量, 通过对健康男性志愿者静脉注射 2ng/kg 脂多糖(LPS), 以比较 0.05 mg/kg·min 去甲肾上腺素、0.5 mg/kg·min 去氧肾上腺素和 0.04IU/min 血管加压素在 5h 输液内对大循环和舌下微循环的影响。他们发现小剂量去甲肾上腺素和去氧肾上腺素对 LPS 诱导的血压和全身血管阻力(SVR)的降低无效, 而且血管加压素对此作用较小。与安慰剂相比, 只有血管加压素通过稳定 SVR 和心输出量来减轻 LPS 引起的舒张压下降, 从而影响 PCA 参数。血管升压剂治疗不影响内毒素血症所致的微血管血流指数和微血管密度指数的下降。尽管本研究涉及人体志愿者静脉注射 LPS 的结果很有趣, 但我感到遗憾的是, 在本研究中, 这三种血管升压剂是在注射 LPS 之前 1h 静脉注射的, 这是一种不能模拟临床情况的预处理^[5]。在接受心脏瓣膜手术的患者中, 需要机械循环支持的心源性休克是一种严重的并发症。因此, 使用生物标记物预测此类并发

译者单位: 湖南省人民医院(湖南师范大学附属第一医院)急诊科

症的发生将具有临床意义。Duchnowski 等人研究发现, 手术后立即测量的高敏感性肌钙蛋白 T 仍然是主要终点的独立预测指标, 而且术后高敏感性肌钙蛋白 T 可以用来预测需要机械循环支持的术后心源性休克。这是一个重要的发现, 然而, 这是一项衍生研究, 可能不久就会进行验证研究^[6]。

军队对出血的院前急救通常以使用止血带 (TQ) 和使用晶体液或胶体液进行允许性低血压复苏 (PHR) 为特征, 但这些治疗方法之前还没有在动物模型中结合使用。虽然已经对白蛋白复苏溶液进行了测试, 但未在体内评估与白蛋白结合的非酯化脂肪酸 (NEFAs) 的潜在作用, 很少有研究探讨浓缩白蛋白溶液以减少液体需求。Penn 等人用 TQ 和 PHR 建立了军事上相关的创伤和失血性休克 (T/HS) 大鼠模型 (出血量为 27mL/kg), 并研究了用浓缩白蛋白溶液 (250mg/mL) 进行复苏, 然后根据需要需要使用 Plasmalyte 来维持 PHR, 以减少液体量的能力 (与单独使用 Plasmalyte 相比)。白蛋白不含非酯化脂肪酸或饱和脂肪酸。他们的发现表明, 在 T/HS 模型中合并 TQ 和 PHR 可能会导致高死亡率和液体过量需求, 而且油酸饱和的白蛋白, 可能会对早期存活和复苏容量提供好处, 而不是不含 NEFA 的白蛋白或单独的 Plasmalyte。然而, 他们也提出溶血机制可能会在以后产生后果, 因此建议谨慎行事^[7]。由于这是一项使用小型动物 (老鼠) 的实验研究, 在这种治疗方法应用于临床之前, 可能有必要使用更大型的动物进行进一步的临床前研究。

Hiengrach 等人研究了在 3% 硫酸葡聚糖溶液 (DSS) 诱导的小鼠结肠炎模型中, 反复口服白色念珠菌对慢性结肠炎肠道真菌的影响。他们得出结论, 酵母菌通过肠道菌群失调 (肠道菌群选择), 增强肠道渗漏诱导的菌血症, 并诱导全身炎症反应, 提高了 DSS 结肠炎的严重程度。他们还得出结论, 白色念珠菌对胃肠小鼠模型的影响可能对未来的模型开发很重要, 而口服白色酵母菌的 DSS 模型可能是一个有用的补充模型, 深入了解肠道真菌负荷和/或肠道通透性可能为炎症性肠道疾病提供新的生物标志物或新的治疗策略。近年来, 人们强调了维持肠道内正常微生物群的重要性, 本病态组 (微生物组排列紊乱) 的病理学意义, 本研究可能为研究人员开发新的病态组动物模型提供有意义的信息^[8]。

Zöllner 等人在他们之前的工作中报告指出, 怀孕会加剧对感染和 LPS 的降压反应。与妊娠相关的高水平孕酮 (P4) 被认为是妊娠引起的心血管对感染反应变化的原因。因此, 他们测试了补充 P4 会加剧孕妇心血管系统对 LPS 的降压反应的假设。他们使用植入无线电遥测探针的 CD1 雌性小鼠来非侵入性地测量血流动力学功能, 同时给小鼠腹腔注射 LPS (10mg 0111:B4 型血清)。作者指出, 目前的研究表明, 补充 P4 可以通过减少心肌炎性细胞因子基因的表达来预防 LPS 诱导的妊娠小鼠低血压, 这些观察

结果表明, 在母体对脓毒症的心血管反应上, 补充 P4 并非不是有害的, 反而具有保护作用^[9]。这是一个有趣的发现。然而, 我对模型有一点担心。近年来, 静脉或腹腔注射 LPS 所建立的脓毒症模型备受关注。因此, 我希望作者采用其他脓毒症模型, 如盲肠结扎穿孔模型或腹腔注射粪浆模型进行同样的实验研究。

缺氧诱导因子-1a (HIF-1a) 作为一种转录因子, 在组织对缺氧和炎症的适应中起着至关重要的作用, 它的重要性已经得到越来越多的认识。Li 等人曾指出在癌症中常氧激活 HIF-1a 涉及代谢酶琥珀酸脱氢酶 (SDH) 的抑制或突变。他们还发现, 局部抑制 HIF-1a 可以改善 T/HS 诱导的大鼠急性肺损伤 (ALI)。在目前的研究中, 他们发现在 T/HS 诱导的大鼠 ALI 过程中存在肺内 HIF-1a 被激活、SDH 被抑制以及在体外通过 SDH 途径由 T/HS 淋巴诱导的 ALI 过程中存在 HIF-1a 的转录激活。他们还发现药理上抑制 HIF-1a 可减轻 T/HS 所致 ALI 时肺部炎症和肺水肿, HIF-1a 的激活对 T/HS 所致的 ALI 是不利的。因此, 他们的研究结果表明, T/HS 激活 HIF-1a 在 T/HS 诱导的肺损伤中是必然的, 而且 SDH 在 ALI 后急性炎症反应的启动中起着关键作用^[10]。然而, 由于这是一项临床前研究, 我们应该谨慎考虑本研究结果的临床应用。

Sun 等人的研究旨在探讨失血性休克 (HS) 时肝脏胆汁酸的变化及其通过激活去乙酰化酶 1 法尼醇 X 受体 (SIRT1-FXR) 信号通路减轻肝损伤的可能性。他们使用 Sprague-Dawley 大鼠 HS 模型, 而 HepG2 细胞在体外低氧培养以模拟 HS。结果发现, HS 后肝组织中牛磺酸脱氧胆酸 (TUDCA) 含量明显降低, SIRT1 和 FXR 的表达受 HS 或缺氧条件的影响呈时间依赖性下调。他们还观察到, TUDCA 可上调 SIRT1-FXR 的活性, 抑制 NF- κ B 和 p53 的表达和乙酰化, 增加 FoxM1 的表达, 以减轻炎症反应和凋亡, 增强肝细胞增殖能力, 从而减轻肝损伤^[11]。如上所述, 老年人群中的危重疾病是现代危重病护理的一个非常重要的方面, 并指出与年轻人相比, 老年人的预后较差。而老年人群中的免疫抑制, 有时被称为免疫衰老, 被认为是老年脓毒症人群预后不良的原因。有研究认为, T 细胞耗竭是脓毒症引起免疫抑制的主要原因。然而, T 细胞耗竭的趋势、影响和机制仍不清楚。另一方面, 曾有研究指出白细胞介素-15 (IL-15) 通过对 T 细胞的抗凋亡作用来提高脓毒症小鼠的存活率。然而, IL-15 如何逆转老年脓毒症小鼠长期的 T 细胞衰竭仍不清楚。因此, Saito 等人探讨了这项研究, 以澄清脓毒症诱导的 T 细胞耗竭的趋势, 以及 IL-15 是否可以防止脓毒症小鼠因衰老而持续的 T 细胞耗竭。他们使用了腹腔注射保存的盲肠浆液的脓毒症模型, 发现脓毒症引起的 T 细胞耗竭在老年小鼠中更为严重且持续时间更长。他们还发现, IL-15 可以改善脓毒症所致的 T 细胞衰竭, 其机制是增加老年脓毒症小鼠 NK 细胞、巨噬细胞和吞噬细胞的吞噬活性, 增加原始 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞

胞分布的频率,降低 T 细胞和 Treg 群 PD-1 表达的比例,从而改善脓毒症小鼠的 T 细胞耗竭。根据这些有趣的结果,他们认为 IL-15 可能会在较长时间内潜在地改善 T 细胞的耗竭。因此,这项有趣的实验研究表明,在目前还没有有效治疗的老年人群中,用 IL-15 有效治疗免疫抑制是可能的^[12]。目前已有许多实验研究探讨了药理药物对脓毒症的治疗作用。

Irhara 等人的一项研究在研究非药理性电刺激 (ENMs) 对小鼠内毒素模型能量底物代谢和存活的影响方面具有独到之处。他们此前证明,内毒素休克急性期的低强度运动通过刺激过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅活化子 (PGC) -1 α 的表达,具有改善脂质代谢、延长生存期等治疗作用。然而,在临床环境中,脓毒症急性期的患者进行锻炼可能是不安全的。NMES 具有与运动相似的效果,并被证明是重症监护病房中脓毒症患者的一种早期康复策略。在目前的研究中,他们表明,即使在血流动力学不稳定的患者中,ENMS 也是一种有效的早期干预措施。此外,他们还表明, NMES 通过上调 PGC-1 α 和抑制炎症,在诱导能量代谢从葡萄糖温和转变为以脂质为主的代谢的条件下发挥治疗作用^[13]。我希望作者在不久的将来继续进行 ENMs 的临床研究,因为这种方法即使在危重病人身上似乎也是安全的。

近年来,肠黏膜屏障功能障碍作为脓毒症的重要病理生理特征备受关注。脓毒症与肠道黏膜的原发性损伤有关,继而导致细菌移位和高通透性。胆囊收缩素 (CCK) 是一种由多种细胞合成的多肽,其免疫调节活性在炎症实验模型中曾被发现。考虑到这些先前的研究结果, Saia 等人提出研究假设,假设 CCK 治疗对内毒素血症大鼠炎症反应有调节作用,并能保护肠屏障的完整性。与他们研究小组以前的发现相似,他们证明 CCK 保持了肠黏膜的完整性,它可能是治疗脓毒症的一种有前途的激素辅助疗法^[14]。本研究结果有望很快推广到临床应用。

参 考 文 献

- [1] Barayan D, Vinaik R, Auger C, et al. Inhibition of lipolysis with acipimox attenuates postburn white adipose tissue browning and hepatic fat infiltration [J]. Shock, 2020, 53 (2): 137-145.
- [2] Lamparello AJ, Namas RA, Schimunek L, et al. An aging-related single-nucleotide polymorphism is associated with altered clinical outcomes and distinct inflammatory profiles in aged blunt trauma patients [J]. Shock, 2020, 53 (2): 146-155.
- [3] Lopez E, Peng Z, Kozar RA, et al. Antithrombin III contributes to the protective effects of fresh frozen plasma following hemorrhagic shock by preventing syndecan-1 shedding and endothelial barrier disruption [J]. Shock, 2020, 53 (2): 156-163.
- [4] Martín-Rodríguez F, López-Izquierdo R, Villamor MAC, et al. The prognostic value of prehospital blood lactate levels to predict early mortality in acute cardiovascular disease [J]. Shock, 2020, 53 (2): 164-170.
- [5] Van Loon LM, Stolk RF, Van der Hoeven JG, et al. Effect of vasopressors on the macro- and microcirculation during systemic inflammation in humans in vivo [J]. Shock, 2020, 53 (2): 171-174.
- [6] Duchnowski P, Hryniewiecki T, Kusmierczyk M, et al. High-sensitivity troponin T predicts postoperative cardiogenic shock requiring mechanical circulatory support in patients with valve disease [J]. Shock, 2020, 53 (2): 175-178.
- [7] Penn AH, Williams CE, Walters TJ, et al. Fatty acid-saturated albumin reduces high mortality and fluid requirements in a rat model of hemorrhagic shock plus tourniquet and hypotensive resuscitation [J]. Shock, 2020, 53 (2): 179-188.
- [8] Hiengrach P, Panpetch W, Worasilchai N, et al. Administration of candida albicans to dextran sulfate solution treated mice causes intestinal dysbiosis, emergence and dissemination of intestinal pseudomonas aeruginosa and lethal sepsis [J]. Shock, 2020, 53 (2): 189-198.
- [9] Zöllner J, Howe LG, Edey LF, et al. LPS-induced hypotension in pregnancy: the effect of progesterone supplementation [J]. Shock, 2020, 53 (2): 199-207.
- [10] Li M, Li G, Yu B, et al. Activation of hypoxia-inducible factor-1 α via succinate dehydrogenase pathway during acute lung injury induced by trauma/ hemorrhagic shock [J]. Shock, 2020, 53 (2): 208-216.
- [11] Sun S, Zhao B, Qi M, et al. TUDCA ameliorates liver injury via activation of SIRT1-FXR signaling in a rat hemorrhagic shock model [J]. Shock, 2020, 53 (2): 217-227.
- [12] Saito M, Inoue S, Yamashita K, et al. IL-15 improves aging-induced persistent T cell exhaustion in mouse models of repeated sepsis [J]. Shock, 2020, 53 (2): 228-235.
- [13] Irahara T, Sato N, Otake K, et al. Neuro-muscular electrical stimulation improves energy substrate metabolism and survival in mice with acute endotoxic shock [J]. Shock, 2020, 53 (2): 236-241.
- [14] Saia RS, Ribeiro AB, Giusti H. Cholecystokinin modulates the mucosal inflammatory response and prevents the lipopolysaccharide-induced intestinal epithelial barrier dysfunction [J]. Shock, 2020, 53 (2): 242-251.

(收稿日期: 2019-12-30)

(本文编辑: 刘协红)