

《SHOCK》2020年第3期新观点

Daniel N. Darlington (董明译)

2020年3月期的《休克》杂志刊登了三篇优秀的综述、四篇临床报告和七篇基础研究,涵盖的主题广泛,如脓毒症、心肌梗死及心源性休克、缺血与失血性休克、急性胰腺炎。这些富有洞察力的研究将帮助读者理解在这些病理状态下遇到的问题,从临床和基础研究领域出发提出可能的临床解决方案。

首先是Cohen等人的一篇综述。研究组讨论了使用单核苷酸多态性(SNP)作为生物标志物研究脓毒症、烧伤和创伤等急性疾病与临床结局的相关性^[1]。基因关联研究最近开始使用SNP作为这些病理过程的新的生物标志物。然而,尽管在其他领域进行了相当广泛的研究,但由于缺乏结局预测的准确性,这些基因分析在急性疾病领域的应用一直滞后。作者认为,如果满足适当的质量控制,研究人群足够大,以及SNP通过二次技术验证,准确性的缺乏可能会得到显著改善。这是一篇关于一个全新领域的优秀综述,能激发读者的兴趣。

Ho等人在探讨远程缺血调理在改善缺血再灌注损伤预后中的作用的综述中,阐述了重要器官的血流被足够长时间的限制会导致再灌注损伤,这种损伤可能通过一种很有前景的新策略“远程缺血调理”来减轻,该策略包括对受影响肢体袖带进行重复充气和放气^[2]。这项实用技术简单、成本低、安全、有效,对急诊医生有很大的吸引力。该方法已被证明对ST段抬高心肌梗死有效,对急性缺血性卒中也可能有效。Stansfield等人对创伤后氨甲环酸(TXA)的院前使用情况进行了综述^[3]。作者回顾了具体的临床相关给药参数,包括用量、用药途径,以及最佳用药时间窗口;作者还回顾了院前环境中使用的安全性、有效性和可行性。这篇综述为救护车救助提供了一个强有力的方案,或者至少在到达创伤现场时考虑使用TXA作为其治疗方案的一部分。

临床研究方面,首先讨论了一种新的可以潜在地预测脓毒症结局的生物标志物。Feng等人鉴定了脓毒症存活和鞘氨醇-1-磷酸及其受体1蛋白(S1PR1)表达的基因特征^[4],然后作者鉴定了与生存相关的62个基因和16个S1PR1相关基因的特征。这两个遗传特征,特别是16个基因的特征,与结果中描述的信号通路和蛋白质相互作用

用有很强的关系。作者认为S1PR1相关的分子特征可以预测脓毒症患者的临床结局。急性胰腺炎通常是一种轻微的自限性疾病。然而,15%~25%的重症急性胰腺炎患者因感染并发症导致死亡率升高。Li等人的回顾性研究表明,在中国哈尔滨,重症急性胰腺炎患者中多重耐药病原体感染常见,主要病原菌为革兰氏阴性菌,其中鲍曼不动杆菌最为常见;作者还发现,碳青霉烯类药物的使用和手术干预都是急性胰腺炎发生多重耐药菌感染的危险因素^[5]。

心肌梗死和ST段抬高的患者是住院高死亡率的危险组。Klein等人研究了一个大队列的心肌梗死患者,发现入院时高水平中性粒细胞,中性粒细胞占白细胞的高比率与发生晚期心源性休克的风险增加和30d死亡率增加存在独立相关性^[6]。在患者出现暴发性心源性休克之前,入院时测定的白细胞计数可作为临床医生靶向治疗的一个简单指标。

在本期基础研究部分里,Fukuda等人的研究提示使用Toll样受体4(TLR4)能减轻多器官功能衰竭的发生,且具有临床意义^[7]。研究表明,预先用单磷酰脂A刺激TLR4可以减轻烧伤绵羊铜绿假单胞菌肺炎引起的急性肺损伤。研究表明,在烧伤绵羊中,预先输注单磷酰脂A有很好的耐受性,研究数据支持使用TLR4来减轻烧伤相关症状。

严重的烟雾吸入通常与急性肺损伤、炎症、水肿和高死亡率有关。杆状细胞蛋白10-kDa是一种有效的抗炎药,可降低早产儿呼吸窘迫时的气道炎症。Lopez等人发现重组杆状细胞蛋白10-kDa对重度烟雾吸入绵羊ARDS的进展、肺功能障碍和全身血管通透性均有明显的减轻作用^[8]。提示重组杆状细胞蛋白10-kDa是治疗烟雾吸入性疾病的一种新的治疗药物。

失控的出血、创伤可导致循环休克,与受伤第一小时内的死亡相关。急救人员面临着在院前环境中实施有效复苏的挑战。Koons等人的研究成果描述了一种新的非侵入性测量方法“代偿性储备测量”,该测量源于动脉波形的细微变化,可用于指导复苏^[9]。通过这项测量,使用较少的全血复苏即可恢复出血狒狒的氧合。作者认为,临床医生可以使用这种方法,以较小的输血量恢复氧合,并避免过度复苏。

Chen等人的论文主题是整合素 β_3 和TLR4之间的相互作用^[10]。整合素 β_3 是多种细胞(包括巨噬细胞)表面

译者单位:湖南省人民医院(湖南师范大学附属第一医院)感染科 急危重症代谢组学湖南省重点实验室

的跨膜受体。研究数据显示整合素 $\beta 3$ 通过调节 CD14 的表达与 TLR4 相互作用。CD14 是 TLR4 的辅助受体, 当脂多糖与 TLR4/CD14 复合物结合时, CD14 可以进行信号转导。研究组证明, 整合素 $\beta 3$ 敲除后 CD14 的表达松散, 脓毒症后存活率较高, 急性肝、肾和肺损伤的体征减轻。作者认为整合素 $\beta 3$ /TLR4 可能是脓毒症治疗的良好靶点。

接下来的论文也探讨了 TLR4 的信号转导, 其通过革兰氏阴性菌释放的脂多糖进行。刺激 TLR4 可导致中性粒细胞在肺中迁移、肺泡内皮屏障破坏和肺水肿。Kasotakis 等人发现革兰氏阴性肺炎杆菌不仅调节上述病理改变, 而且对肺中组蛋白脱乙酰酶 (HDAC) 的表达也有调节作用^[11]。研究组发现选择性抑制 HDAC7 可以抑制促炎作用, 显著提高重症革兰氏阴性菌性肺炎的存活率。数据表明, 组蛋白脱乙酰酶可能是治疗由革兰氏阴性菌感染引起的 ARDS 的潜在治疗靶点。

关于改善失血性休克后转归的输血策略问题上, Williams 等人证明与传统储存的红细胞相比, 使用厌氧储存的红细胞复苏在恢复心脏、血流动力学和代谢功能的方面可以改善预后, 且体积更小^[12]。厌氧储存被认为能减少储存后发生的氧化变化, 如红细胞变形性、高铁血红蛋白形成、戊糖磷酸代谢上调, 并保持活性的一种方法。对失血性休克患者来说, 厌氧储存红细胞可以获得更好的输血效果。

Wang 等人讨论了一种通常在网质网中发现的多功能蛋白质“钙网蛋白”的功能^[13]。钙网蛋白调节许多细胞功能, 包括钙结合、调节蛋白质折叠、分子伴侣和调节细胞内的自噬通量。自噬很重要, 在细胞中促进营养循环, 并清除受损的蛋白质和细胞器。研究结果表明, 结扎左冠状动脉后腹腔注射钙网蛋白可抑制自噬小体的过度形成, 促进心肌组织自噬小体的清除, 从而改善自噬通量。这可以减少心脏缺血/再灌注后的心肌损伤。

3 月期《休克》的最后一篇文章是 Reynolds 博士关于 ARRIVE 指南误用和误解的深刻评论^[14]。指南设立的目的是为了改进动物研究报告, 以及作为在文稿中包含基本信息的准则。休克协会在 2012 年正式认可了 ARRIVE 指南。然而, 包括《休克》在内的大多数杂志对这些指南的遵守力度很小。这篇评论简要描述了这个问题, 并希望《休克》的作者和审稿人来解决这个问题。Reynolds 博士将在不久的将来发表对这个问题的全面描述。《休克》建议大家来阅读这篇文章, 为以后的改进努力。

参 考 文 献

- [1] Cohen M, Lamparello AJ, Schimunek L, et al. Quality control measures and validation in gene association studies: lessons for acute illness [J]. Shock, 2020, 53 (3): 256-268.
- [2] Ho AFW, Jun C, Ong MEH, et al. Remote ischemic conditioning in emergency medicine-clinical frontiers and research opportunities [J]. Shock, 2020, 53 (3): 269-276.
- [3] Stansfield R, Morris D, Jesuloia E. The use of tranexamic acid (TXA) for the management of hemorrhage in trauma patients in the prehospital environment: Literature review and descriptive analysis of principal themes [J]. Shock, 2020, 53 (3): 277-283.
- [4] Feng A, Rice AD, Zhang Y, et al. S1PR1-associated molecular signature predicts survival in patients with sepsis [J]. Shock, 2020, 53 (3): 284-292.
- [5] Li X, Li L, Liu L, et al. Risk factors of multidrug resistant pathogens induced infection in severe acute pancreatitis [J]. Shock, 2020, 53 (3): 293-298.
- [6] Klein A, Wiberg S, Hassager C, et al. Admission leukocyte count is associated with late cardiogenic shock development and all-cause 30-day mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction [J]. Shock, 2020, 53 (3): 299-306.
- [7] Fukuda S, Ihara K, Bohannon JK, et al. Monophosphoryl lipid A attenuates multiorgan dysfunction during post-burn pseudomonas aeruginosa pneumonia in sheep [J]. Shock, 2020, 53 (3): 307-316.
- [8] Lopez E, Fujiwara O, Nelson C, et al. Club cell protein, CC10, attenuates acute respiratory distress syndrome induced by smoke inhalation [J]. Shock, 2020, 53 (3): 317-326.
- [9] Koons NJ, Nguyen B, Suresh MR, et al. Tracking DO2 with compensatory reserve during whole blood resuscitation in baboons [J]. Shock, 2020, 53 (3): 327-334.
- [10] Chen Z, Wang S, Chen Y, et al. Integrin $\beta 3$ modulates TLR4-mediated inflammation by regulation of CD14 expression in macrophages in septic condition [J]. Shock, 2020, 53 (3): 335-343.
- [11] Kasotakis G, Kintsurashvili E, Galvan MD, et al. Histone deacetylase 7 inhibition in a murine model of gram-negative pneumonia-induced acute lung injury [J]. Shock, 2020, 53 (3): 344-351.
- [12] Williams AT, Jani VP, Nemkov T, et al. Transfusion of anaerobically or conventionally stored blood after hemorrhagic shock [J]. Shock, 2020, 53 (3): 352-362.
- [13] Wang JL, Li YZ, Tao TQ, et al. Postconditioning with calreticulin attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury and improves autophagic flux [J]. Shock, 2020, 53 (3): 363-372.
- [14] Reynolds PS. Improving reproducibility and transparency in SHOCK: the ARRIVE guidelines need better implementation and enforcement [J]. Shock, 2020, 53 (3): 373-374.

(收稿日期: 2020-01-30)

(本文编辑: 陈芳)