

## 《SHOCK》2020年第7期新观点

Laura Heimann Marc Hanschen (朱浙祥译)

本期《休克》包括11项临床研究和7项基础研究,涵盖了微循环、创伤、脓毒症、休克以及急性呼吸窘迫综合征(ARDS)等主题。一部分研究者发现了一些有希望的、新的治疗靶点,这有助于更好地理解这些疾病,并探索新的治疗方案。而另一些研究者对评估患者病情的方法进行了改进,以便更准确地预测疾病的严重程度和预后。

首先,Deane等人对穿透性胸部创伤的损伤控制策略进行了回顾性创伤登记分析。该研究的目的是发现一些影响胸部手术损伤控制及其预后的生理因素。在该研究中,与非损伤对照组相比,66例接受胸部损伤控制的患者损伤严重程度评分、胸部简明损伤评分、乳酸水平和碱缺乏程度明显升高,pH值和体温则明显下降,两组患者入院时的收缩压或休克指数无显著差异。此外,胸部损伤组的死亡率(15.2%)明显高于非损伤对照组(4.3%),但低于先前水平。他们还发现大多数患者死亡于关胸前,关胸后患者存活率为95%。通过评估碱缺乏程度、pH值和乳酸水平早期识别休克,比专注于血压和休克指数识别休克更准确,并且胸部损伤控制性手术对这些患者是有益的<sup>[1]</sup>。

Bol等人利用自动图像分析软件GlycoCheck对暗视野下舌下侧流的微循环进行定量评估。着重于评估测量结果的可重复性,这使得危重病人微循环的无创床边评估成为可能。由于临床上采用糖萼厚度、红细胞充盈率和血管密度指导复苏,这些测量结果的可靠性和可重复性是必不可少的。采用一或两名观察者对60名患者进行研究,以评估观察者内和观察者间的变异性和组内相关系数(ICC<sub>s</sub>)。由于单次测量得到的糖萼厚度的ICC<sub>s</sub>较差,作者连续测量三次,并对结果取平均值<sup>[2]</sup>。

由于目前的标准方法在临床应用上受到限制,Wat-chorn等人利用床旁附带的暗视野显微镜来测定床旁微循环检查仪的操作重复性。该评估由两个独立的使用者在9个月内检查来自三个国家的65名成人气管插管患者,用以评估使用者内、使用者间和重测的可靠性。综上所述,由于结果重复性好,作者认为该方法和评分方法同样适用于实际应用<sup>[3]</sup>。但是该方法作为休克复苏工具的实用性仍有待进一步阐明。

Liu等人对134例小儿法洛四联症修补术后的灌注氧

合( $PpO_2$ )和急性肺损伤(ALI)风险进行了临床研究。研究结果显示, $PpO_2$ 升高的患者ALI风险显著增加,尤其是肺动脉环z积分低、McGoon比值小和主肺动脉侧支循环多的患者。除 $PpO_2$ 外,年龄小、 $SpO_2$ 低、主肺侧支动脉、跨环补片、大量输血、经肺后梯度大、体外循环时间长等也是ALI的独立危险因素<sup>[4]</sup>。

Rajaei等人阐述了长期血糖控制对糖尿病创伤患者预后的影响。他们分析了8年内26000多名糖尿病创伤患者入院时的HbA1c水平及其与预后的关系。研究结果显示,长期血糖控制较差的患者患有肺炎、肾功能衰竭、尿路感染和死亡的风险增加。因此,HbA1c可作为糖尿病创伤患者的预后标志物<sup>[5]</sup>。

由于Toll样受体(TLRs)在全身炎症反应综合征(SIRS)中起了至关重要的作用,探讨了中性粒细胞或单核细胞上TLR-2/-4/-9的表达模式是否与危重疾病的预后相关。对215例患者的外周血进行分析,并与APACHE II评分、简化急性生理学评分II或脓毒症相关器官衰竭评分进行相关性分析。发现中性粒细胞上TLR-2和TLR-9的表达水平可以单独用来预测患者死亡。这些结果有助于更深入地理解创伤后通过中性粒细胞激活的TLR依赖的天然免疫系统<sup>[6]</sup>。

Gocho等人探讨了多粘菌素B(PMX)血液灌流对脓毒症休克患者循环中性粒细胞胞外陷阱(NET)的影响,NET由中性粒细胞释放,且与脓毒症时的微循环障碍和组织损伤有关。此外,他们还在体外评估了佛波酯对脓毒症患者和健康志愿者中性粒细胞的影响。总之,PMX血液灌流确实去除了循环中的NET,这可能有助于预防或治疗脓毒症<sup>[7]</sup>。

脓毒症引起的弥散性血管内凝血(DIC)评估了适当血栓调节蛋白 $\alpha$ (TM)的浓度。将49例脓症患者按治疗DIC时有效血浆TM $\alpha$ 浓度分为低浓度组和高浓度组。研究结果显示,TM血浆浓度高于600ng/mL(高浓度组)时,90d存活率显著高于对照组<sup>[8]</sup>。

Bosch等人对31例腹腔感染的脓症患者进行了一项前瞻性研究,探讨Presepsin和内毒素作为血液标志物预测脓毒症预后的可能性。他们将实验结果与已有的血液标志物(如C反应蛋白、降钙素原、白细胞介素6、白细胞计数)进行了比较,发现Presepsin和内毒素与临床病程和死亡率相关。研究还发现Presepsin适用于预测腹腔感染手术

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,急危重症代谢组学湖南省重点实验室

患者脓毒症的发展和死亡。同时,他们进一步发现内毒素并不能作为脓毒症预后的标记物,但这些研究结果还需扩大样本量进行证实<sup>[9]</sup>。

Meijer 等人评估了脓毒症和非脓毒症等一般疾病的潜在预后标记物:即调节免疫反应的细胞外基质蛋白 Tenascin C (TNC)。更确切地说,他们评估了这两类患者 ICU 入院当天、入院后第 2 天、第 4 天以及出院前外周血血浆中的 TNC 水平及其预测价值和特异性。事实上,与非感染性对照组相比,脓毒症和非脓毒症危重病患者血浆 TNC 水平持续升高。血浆 TNC 水平对确定疾病严重程度具有一定意义,但却不能用来预测患者死亡率。因此,不建议将 TNC 作为区分脓毒症和非感染性危重疾病的独立生物标志物<sup>[10]</sup>。

Duan 等人探讨了由滤泡辅助 T 淋巴细胞 (Tfh) 介导的 B 细胞成熟功能受损是否与脓毒症患者体内 B 细胞数量减少有关。为此,对影响脓毒症预后的淋巴细胞数进行了回顾性分析。此外,还采用流式细胞术和酶联免疫吸附试验 (ELISA) 对脓毒症 28d 存活患者和 28d 死亡患者进行血液分析。他们发现,淋巴细胞数低于  $0.4 \times 10^9/L$  的患者死亡风险更高,死亡组患者外周血中成熟 B 细胞和循环 Tfh (cTfh) 细胞数量明显减少。同时,他们还观察到循环 Tfh 数与成熟 B 细胞数、免疫球蛋白浓度呈正相关。存活组与死亡组患者外周血中成熟 B 细胞的细胞死亡数差异无统计学意义<sup>[11]</sup>。

第一项基础研究描述了一种用抗生素治疗的新的克雷伯杆菌肺炎小鼠模型,并评估了其相关免疫反应和远期并发症。在人类中,肺炎是脓毒症和休克最常见的病因,且幸存者经常遭受神经认知功能障碍等远期并发症的困扰。Denstaedt 等人小鼠脑组织中发现有炎症基因的持续性表达和髓样细胞浸润,并伴有探索性运动行为障碍。这是第一次在非手术、抗生素治疗的肺炎模型中观察到这些现象,这可以简化小鼠脓毒症的研究<sup>[12]</sup>。

第二项基础研究聚焦的主题还是脓毒症。Rutai 等人大鼠模型中探讨缺氧敏感型血管收缩剂内皮素 A (ETA) 和血管扩张剂 ETB1 受体是否为微循环-线粒体治疗的潜在靶点。分别用 ETA-R 拮抗剂、ETB1-R 激动剂或两者联合治疗粪性腹膜炎小鼠,并检查其氧动力学、肠系膜微循环和线粒体呼吸。脓毒症通常合并有血浆内皮素-1 水平升高、低血压,回肠毛细血管灌注和线粒体复合体氧化磷酸化水平减少。他们发现单一 ETB1-R 激动剂治疗可改善低血压、氧气摄入和毛细血管灌注情况。联合治疗不仅可降低血浆 ET-1 水平,改善肠微循环 (>41%),还可逆转线粒体功能障碍<sup>[13]</sup>。

Smith 等人关注了脓毒症的不同后果:心肌病和相关的心功能不全。在此背景下,该研究小组对 SIRT1 进行了研究,SIRT1 是 NAD<sup>+</sup> 依赖的蛋白脱乙酰化酶 sirtuin 家族成员,它是脓毒症的重要免疫代谢调节因子,SIRT1 水平

高的患者预后较差,并与器官功能障碍相关。此外,他们还采用 SIRT1 抑制剂 EX-527 分别在体外(心肌细胞)和体内(盲肠结扎和穿孔小鼠模型)抑制 SIRT1 的表达,用以评估 SIRT1 在脓毒症心功能不全中的作用。他们发现在脂多糖刺激的心肌细胞和 CLP 小鼠的心脏组织中,SIRT1 表达水平明显升高。同时他们还发现 SIRT1 抑制剂 EX-527 可明显改善脓毒症小鼠的心肌功能。因此,SIRT1 有可能成为潜在的治疗靶点<sup>[14]</sup>。

探讨了内质网应激信号通路在中暑中的作用以及抑制剂 (4-PBA) 是否可以预防小鼠中暑相关肠道损伤。研究发现内质网应激蛋白在肠道中的表达明显升高,并伴有肠损伤和上皮细胞凋亡,4-PBA 可抑制应激内质网相关蛋白的表达,减轻肠损伤,抑制上皮细胞凋亡。因此,4-PBA 有可能成为治疗中暑的新策略<sup>[15]</sup>。

Tang 等人关注了内质网应激在 ARDS 中的作用。他们首先构建了 LPS 诱导的 ARDS 小鼠模型,并将 ARDS 小鼠体内含有外泌体或外泌体缺失的血清注入初始小鼠(即首次接受试验的小鼠)体内,观察其对小鼠肺损伤、支气管肺泡灌洗液和内质网应激的影响。他们发现 ARDS 小鼠循环中的外泌体能够诱导肺组织内质网应激,促进肺泡内皮功能紊乱<sup>[16]</sup>。

研究探讨了肾上主动脉阻断 (SRACC) 和再灌注后急性肺动脉高压与多器官衰竭等问题。比较了 PDNO (一氧化氮供体、肺血管扩张剂和终末器官损伤/炎症减弱剂) 与硝酸甘油或无机亚硝酸盐静脉输注的效果。从平均肺动脉压、肺血管、每搏量和血清肌酐/肿瘤坏死因子  $\alpha$  水平这几个方面比较,PDNO 的保护作用优于硝酸甘油和无机亚硝酸盐。此外,还发现 PDNO 组未出现明显的全身性低血压、动脉氧合受损或高铁血红蛋白形成<sup>[17]</sup>。

在 ARDS, 细胞凋亡、坏死等可导致肺泡上皮细胞 (AEC) 死亡,这有可能成为潜在的治疗靶点。Tamada 等人脂多糖诱导的小鼠肺损伤模型中,研究了细胞凋亡和坏死对肺泡上皮细胞的相关作用。通过对支气管肺泡灌洗液、肺组织和 AEC 细胞系的研究,他们发现 AEC 坏死多于细胞凋亡,并证明在脂多糖诱导的肺损伤中,程序性坏死作为一种调节坏死的途径参与了 AEC 的死亡。因此,重点关注坏死可能会促进治疗方式的改变,从而在以后的 ARDS 治疗中更好地保护肺泡上皮细胞<sup>[18]</sup>。

## 参 考 文 献

- [1] Deane M, Galvagno SM, Moran B, et al. Shock, Not Blood Pressure or Shock Index, Determines the Need for Thoracic Damage Control Following Penetrating Trauma [J]. Shock, 2020, 54 (1): 4-8.
- [2] Bol ME, Beurskens DMH, Delnoij TSR, et al. Variability of Microcirculatory Measurements in Critically Ill Patients [J]. Shock, 2020, 54 (1): 9-14.

(下转第 246 页)

- [8] Joseph B, Scalea T. The consequences of aging on the response to injury and critical illness [J]. Shock, 2020, 54 (2) : 144-153.
- [9] Lipcsey M, Tenhunen J, Pischke SE, et al. Endotoxin removal in septic shock with the ALTECO LPS adsorber was safe but showed no benefit compared to placebo in the double-blind randomized controlled trial—the asset study [J]. Shock, 2020, 54 (2) : 224-231.
- [10] Griffin RL, Jansen JO, Bosarge PL, et al. The association between ABO blood type and mortality among severely injured trauma patients [J]. Shock, 2020, 54 (2) : 205-208.
- [11] Cheng TH, Puskarich M, Li X, et al. Circulating complement C3-alpha chain levels predict survival of septic shock patients [J]. Shock, 2020, 54 (2) : 190-197.
- [12] Abe T, Kubo K, Izumoto S, et al. Complement activation in human sepsis is related to sepsis-induced disseminated intravascular coagulation [J]. Shock, 2020, 54 (2) : 198-204.
- [13] Ball RL, Keyloun JW, Brummel-Ziedins K, et al. Burn-induced coagulopathies: a comprehensive review [J]. Shock, 2020, 54 (2) : 154-167.
- [14] McGreevy DT, Abu-Zidan FM, Sadeghi M, et al. Feasibility and clinical outcome of REBOA in patients with impending traumatic cardiac arrest [J]. Shock, 2020, 54 (2) : 218-223.
- [15] Caldas JR, Passos RH, Ramos JGR, et al. Dynamic autoregulation is impaired in circulatory shock [J]. Shock, 2020, 54 : 183-189.
- [16] Dobson GP, Morris JL, Biros E, et al. Specific pathogen-free animals for civilian and military trauma: a cautionary note in the translation of new drug therapies [J]. Shock, 2020, 54 (2) : 232-236.

(收稿日期: 2020-07-15)

(本文编辑: 刘协红)

(上接第 243 页)

- [3] Watchorn JC, Fargaly H, Gilani M, et al. The Reproducibility of the Point of Care Microcirculation (POEM) Score When Used to Assess Critically Ill Patients: A Multicenter Prospective Observational Study [J]. Shock, 2020, 54 (1) : 15-20.
- [4] Liu H, Zheng SQ, Zeng ZH, et al. Association Between Perfusion Oxygenation and Acute Lung Injury in Tetralogy of Fallot Surgery [J]. Shock, 2020, 54 (1) : 21-29.
- [5] Rajaei M, Bosarge PL, Griffin RL, et al. Impact of Glycemic Control on Risk of Mortality and Complications in Trauma Patients [J]. Shock, 2020, 54 (1) : 30-34.
- [6] Lenz M, Draxler DF, Zhang C, et al. Toll-like receptor 2 and 9 expression on circulating neutrophils is associated with increased mortality in critically ill patients [J]. Shock, 2020, 54 (1) : 35-43.
- [7] Gocho T, Mori H, Islam MM, et al. Removal of Circulating Neutrophil Extracellular Trap Components With an Immobilized Polymyxin B Filter: A Preliminary Study [J]. Shock, 2020, 54 (1) : 44-49.
- [8] Imaura M, Tsumori M, Nagas S, et al. Therapeutic and Adverse Effects of Thrombomodulin Alfa to Treat Sepsis-Induced Disseminated Intravascular Coagulation [J]. Shock, 2020, 54 (1) : 50-55.
- [9] Bosch F, Schallhorn S, Miksch RC, et al. The Prognostic Value of Presepsin for Sepsis in Abdominal Surgery: A Prospective Study [J]. Shock, 2020, 54 (1) : 56-61.
- [10] Meijer MT, Uhel F, Cremer OL, et al. Tenascin C Plasma Levels in Critically Ill Patients with or Without Sepsis: A Multicenter Observational Study [J]. Shock, 2020, 54 (1) : 62-69.
- [11] Duan S, Jiao Y, Wang J, et al. Impaired B-Cell Maturation Contributes to Reduced B Cell Numbers and Poor Prognosis in Sepsis [J]. Shock, 2020, 54 (1) : 70-77.
- [12] Denstaedt SJ, Spencer-segal JL, Newstead EW, STEA M, et al. Persistent Neuroinflammation and Brain-Specific Immune Priming in a Novel Survival Model of Murine Pneumosepsis [J]. Shock, 2020, 54 (1) : 78-86.
- [13] Rutai A, Fejes R, Juhasz L, et al. Endothelin A and B Receptors: Potential Targets for Microcirculatory-Mitochondrial Therapy in Experimental Sepsis [J]. Shock, 2020, 54 (1) : 87-95.
- [14] Smith LM, Yoza BK, Hoth JJ, et al. SIRT1 Mediates Septic Cardiomyopathy in a Murine Model of Polymicrobial Sepsis [J]. Shock, 2020, 54 (1) : 96-101.
- [15] Cao Y, Liu Z, Xiao W, et al. 4-Phenylbutyrate Prevents Endoplasmic Reticulum Stress-Mediated Apoptosis Induced by Heatstroke in the Intestines of Mice [J]. Shock, 2020, 54 (1) : 102-109.
- [16] Tang X, Yu Q, Wen X, et al. Circulating Exosomes From Lipopolysaccharide-Induced Ards Mice Trigger Endoplasmic Reticulum Stress in Lung Tissue [J]. Shock, 2020, 54 (1) : 110-118.
- [17] Nilsson KF, Gozdzik W, Zielinski S, et al. Pulmonary Vasodilation by Intravenous Infusion of Organic Mononitrites Of 1, 2-Propanediol in Acute Pulmonary Hypertension Induced by Aortic Cross Clamping and Reperfusion: A Comparison With Nitroglycerin in Anesthetized Pigs [J]. Shock, 2020, 54 (1) : 119-127.
- [18] Tamada N, Tojo K, Yazawa T, et al. Necrosis Rather Than Apoptosis is the Dominant form of Alveolar Epithelial Cell Death in Lipopolysaccharide-Induced Experimental Acute Respiratory Distress Syndrome Model [J]. Shock, 2020, 54 (1) : 128-139.

(收稿日期: 2020-07-05)

(本文编辑: 刘艳娟)