

## 《SHOCK》2020年第8期新观点

Daniel G. Remick (童明译)

2020年8月期的《休克》杂志将再次刊登一系列优秀的论文,覆盖广泛,从基础科学研究到临床研究。

Leonard等人描述了热休克蛋白70伴侣蛋白家族成员Mortalin/GRP75在急性肺损伤中的关键作用<sup>[1]</sup>。已知Mortalin/GRP75在帕金森症和阿尔茨海默症等神经退行性疾病中发挥作用,在患者大脑中呈低表达。而在癌症患者中发现了其不同的作用,在早期临床试验中发现mortalin/GRP75呈高表达,且其特异性抑制剂MKT-077有积极的治疗效果。利用雾化脂多糖(LPS)诱导的小鼠急性肺损伤模型,该小组研究了MKT-077能否减轻肺损伤。这项研究的一个重要设计是在LPS暴露前1h或之后1h给予该抑制剂治疗,并在暴露后16h处死小鼠。这两种给药方案都显著减轻了肺损伤。进一步的人内皮细胞体外研究对mortalin基因进行siRNA敲除证实,MKT-077减轻了炎症和内皮细胞损伤。其保护机制可能是通过降低NF- $\kappa$ B的活化来实现的。本文提供的数据量令人印象深刻。

脓毒症引起的脑损伤是一个新的重要研究领域。脓毒症患者的认知功能障碍分为短期(几天到几周)和长期(几个月)。这些障碍归因于自由基增加、微血管损伤等多种异常因素。Pang等人采用盲肠结扎穿孔刺(CLP)脓毒症模型,研究术后1d和4d的变化<sup>[2]</sup>。研究人员使用7.0特斯拉的MRI扫描仪对脓毒症小鼠的大脑成像,并将结果与传统技术进行比较。该研究中MRI扫描仪的类型很重要,是用于动物实验的高分辨率扫描仪,提供了更好的灵敏度。传统技术并未发现脑水肿有任何明显增加。相反,在CLP后第4天,几个提示细胞毒性水肿和细胞肿胀的MRI指数均升高,并观察到轴突肿胀或损伤的变化。损伤脑组织的免疫组织化学染色显示,CLP后第1天皮质、海马和丘脑出现小胶质细胞活化。这些数据为进一步研究脓毒症时中枢神经系统的变化提供了基础。未来的脓毒症后认知功能测试研究能与MRI的结果相关联,因为两者都可能以纵向方式进行研究。

Kondo等人也对大脑进行了研究<sup>[3]</sup>。研究表明,向实验动物体内注射单磷酸腺苷(AMP)会导致低代谢状态,体温、呼吸频率和心率都有所下降。这些变化在10min内迅速诱发,并在3h内恢复到基线水平。随后进行的体外研

究在神经细胞系中加入AMP,也降低了代谢率。接下来在一个细胞系或分化的小鼠神经干细胞进行研究,发现AMP降低线粒体膜电位,这与线粒体内钙的变化有关。在神经细胞系中,AMP抑制了AMP激活的蛋白激酶。由于AMP和ATP都有相似的作用,作者研究了是否是由于腺苷而不是AMP介导了这些线粒体变化,并令人信服地证明了就是AMP介导的变化。这些数据表明,AMP会增加神经元的需氧量,这可能对大脑有保护作用。为了验证这一点,给小鼠注射AMP后,再把它们放在低氧环境中(1%或6%的氧浓度)。结果表明,低氧暴露前2min予以AMP预处理可明显延缓死亡。降温是一种神经保护机制,但外部降温可能需要相当长的时间,而AMP降温处理可能在几分钟内达到类似的效果。

脓毒症3.0标准定义为脓毒症是一种由宿主对感染的反应失控而引起的危及生命的器官功能障碍,自从其发布以来,人们一直对定义器官损伤的参数感兴趣。Abraham等人进行了全面的文献综述,以确定在CLP脓毒症模型中可能观察到的器官功能障碍的指标<sup>[4]</sup>。表1中列出了心脏、肺、肝、肾、胃肠、神经和骨骼肌系统器官功能障碍的重要指标。在文中仔细讨论了每一项异常指标,并对应在实验动物进行的研究提出了建议。作者还提出了他们的建议的局限性和注意事项。脓毒症的研究者在计划他们的实验、选择适当的器官功能障碍参数时,应该仔细阅读该表。

脓毒症不成比例地影响着非常年轻和非常年老的人,所以研究这些年龄段的脓毒症的论文值得仔细阅读。之前的研究已表明,正常心率变异性的丧失可以预测死亡率。Eftekhari等人进行了复杂的实验,以测试负责自主神经功能的大脑部分-孤束核-在新生儿败血症时能否正常工作<sup>[5]</sup>。利用14日龄大鼠盲肠浆液模型的研究表明脓毒症增加了NTS脑神经元的兴奋性。

Peetermans等人的综述是在新冠肺炎大流行期间撰写的,当时人们正在积极讨论为患者提供足够支持的问题。虽然许多问题与世界上可用的呼吸器的数量有关,但体外膜氧合(ECMO)也可能是一些患者合适的治疗方法。他们的研究成果描述了静脉注射免疫球蛋白(IVIG)在产毒素细菌引起的严重肺损伤的ECMO患者中的应用<sup>[6]</sup>。共有34名ECMO患者接受了研究,其中15人感染了产毒素细菌。总体死亡率为30%,低于预测的90%。这项小规模研究表明,静脉注射免疫球蛋白在ECMO患者中的使用是安

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,危急重症代谢组学湖南省重点实验室

全的, 并可能降低死亡率。

著名哲学家 Yogi Berra 曾经说过, 很难做出预测, 特别是对未来的预测。预测急诊科的脓毒症患者的死亡率是复杂的, 目前已经提出了几种评分系统。Cleek 等人将快速序贯器官衰竭评分 (qSOFA) 与急诊医生的预测能力进行比较<sup>[7]</sup>。这些医生预测了 28d 的死亡率, 并将这些预测与 qSOFA 评分进行了比较。有经验的临床医生应该不会对急诊医生比 qSOFA 更准确地预测死亡率感到惊讶。

人们早就认识到, 衰老会增加几种致命性疾病的发病率, 如动脉粥样硬化性心脏病、癌症和脓毒症。Joseph 和 Scalea 回顾了衰老对创伤反应的影响<sup>[8]</sup>。除了糖尿病、肺部疾病和其他重大疾病等合并症的积累外, 老年人还会出现许多生理变化。他们讨论了虚弱的概念, 这是一种多维综合症, 生理储备耗尽、应对压力的能力减弱。免疫衰老是对创伤反应减弱的一个因素, 与炎症这一术语一起出现——炎症随着年龄的增长而下降。这是对衰老这个主题的一个很好的综述。

源于革兰阴性菌的内毒素被认为是脓毒症的驱动因素, 尽管人们认为它不是脓毒症的唯一原因。无论如何, 血液中存在大量的内毒素可能不会给宿主带来任何益处。Lipsey 等人研究了内毒素清除装置对脓毒症住院患者的影响<sup>[9]</sup>。只有 15 名患者入选, 由于招募人数较少而研究终止。内毒素的含量非常低, 内毒素清除装置并没有显著降低其含量, 也没有改变任何炎症标志物。发表这些负面数据的作者 (以及“休克”杂志) 应该受到表扬。

先前的研究表明, 血型与创伤结局之间存在关联, 具体地说, 与 O 型血有关。Griffin 等人的一篇文章研究了血型与创伤和预后之间的潜在联系<sup>[10]</sup>。在一项对来自阿拉巴马伯明翰大学的近 4 000 名创伤患者的研究中, 不同血型与全因死亡率之间无差异。这项研究做得很好, 但由于其结论与其他论文有冲突, 仍然值得进一步深入研究。

补体系统在创伤和感染的先天免疫反应中起着重要作用。Cheng 等人研究了感染性休克患者 C3 $\alpha$  低水平是否能预测死亡率<sup>[11]</sup>。许多之前的研究使用 ELISA 来测量补体的各种成分, 可能无法区分不同的补体片段。该研究小组使用更费力但更特异的 Western blot 技术来测量 C3 的  $\alpha$  链。结果证明 C3 $\alpha$  低水平患者生存率显著降低。这些数据表明, 在非幸存者中, 要么过量消耗 C3, 要么替代失败。

Abe 等人的文章还研究了补体对激活凝血系统的作用<sup>[12]</sup>。该研究小组测量了补体系统的不同成分, 特别是膜攻击复合物的可溶性成分 C5b-C9 (SC5a9) 以及 C3 水平。本研究的主要目的是探讨补体活化与弥散性血管内凝血 (DIC) 发生发展的关系。这篇论文没有具体说明 C3 的检测技术, 但确实使用了酶免疫分析 (EIA, ELISA 的另一个名称) 来测量 SC5b9 水平。DIC 患者的 C3 水平较低, SC5b9 水平较高, 表明补体系统被激活。这两项研究都表明, 补体系统的过度激活与不良结局有关。

这两篇论文都为 Ball 等人对烧伤引起的凝血病 (BIC) 的综述奠定了基础<sup>[13]</sup>。这篇综述涵盖了凝血、纤溶和炎症之间的相互作用, 包括补体激活。本文首先回顾了 BIC 的历史, 包括 BIC 的检测方法。进一步详细剖析了凝血途径, 包括识别促凝血和抗凝成分。

外伤患者有发生低血容量性休克的危险。McGreevy 等人对 74 名患者进行了临床研究, 评估了主动脉腔内复球囊闭塞术 (REBOA) 的潜在应用<sup>[14]</sup>。来自 13 个国家的 25 个机构参与了这项国际多中心研究。在 COVID-19 大流行期间, 看到医护人员一起工作是非常令人欣慰的。气囊的插入和充气使收缩压升高到 90mmHg。接受 REBOA 治疗的病人中有 37% 存活了下来。

Caldastal 探讨了创伤患者心血管反应的脑自我调节受损的概念<sup>[15]</sup>。这项研究包括 25 名休克患者和 28 名健康对照, 并计算了每个受试者的自我调节指数 (ARI)。ARI 降低被认为是大脑自动调节受损的证据。与健康对照组相比, 休克患者的 ARI 较低。此外, 更多证据表明: ARI 的降低与器官损伤有关。

尽管动物模型被用来研究人类疾病, 但必须承认, 研究结果并不总是能转化为有效的人类治疗方法。Dobson 等人的评论引发了人们对使用无病原体动物的担忧<sup>[16]</sup>。肠道微生物群在免疫系统的发育过程中扮演着重要的角色。无特定病原体的动物可能没有复制人类异质性的肠道微生物群, 使得将啮齿动物研究成果转化为人类疗法变得困难。

#### 参 考 文 献

- [1] Leonard A, Su PY, Yule DI, et al. Critical role of mortalin/GRP75 in endothelial cell dysfunction associated with acute lung injury [J]. Shock, 2020, 54 (2) : 245-255.
- [2] Pang D, Wu YL, Alcamo AM, et al. Early axonal injury and delayed cytotoxic cerebral edema are associated with microglial activation in a mouse model of sepsis [J]. Shock, 2020, 54 (2) : 256-264.
- [3] Kondo Y, Sueyoshi K, Zhang J, et al. Adenosine 5'-monophosphate protects from hypoxia by lowering mitochondrial metabolism and oxygen demand [J]. Shock, 2020, 54 (2) : 237-244.
- [4] Abraham MN, Kelly AP, Brandwein AB, et al. Use of organ dysfunction as a primary outcome variable following cecal ligation and puncture: recommendations for future studies [J]. Shock, 2020, 54 (2) : 168-182.
- [5] Eftekhari G, Shojaei A, Raoufy MR, et al. Neonatal sepsis alters the excitability of regular spiking cells in the nucleus of the solitary tract in rats [J]. Shock, 2020, 54 (2) : 265-271.
- [6] Peetermans M, Wan RYY, Camporota L, et al. Use of intravenous immunoglobulins in patients with suspected toxin-mediated shock requiring extracorporeal membrane oxygenation [J]. Shock, 2020, 54 (2) : 209-212.
- [7] Cleek WR, Johnson NJ, Watsjold BK, et al. Comparing mortality prediction by quick sequential organ failure assessment with emergency physician judgment [J]. Shock, 2020, 54 (2) : 213-217.

- [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)