

## • SHOCK 速递 •

## 《SHOCK》2020年第9期新观点

Michael C · Cox Philip A · Efron Scott C · Brakenridge (童明译)

本期《休克》的16篇优秀论文增进了在休克、脓毒症、炎症和器官功能障碍领域的知识。虽然从研究的设计到研究的领域均很广泛,但在基础研究和转化研究的进步问题上有一个共同的主题。每一篇文章都有可能通过各种疾病状态来改进精准医学模型。首先是Komaru等人探讨重症监护病房(ICU)急性肾损伤(AKI)的发生率的系统综述<sup>[1]</sup>。该综述回顾了76项大型队列研究、超过50万名患者,并分析了AKI发病率与患者死亡率的相关性。他们令人惊讶地发现,在不同的医学机构/研究之间,随着AKI发病率的增加,AKI患者的死亡率下降,即使在按AKI严重程度分层后也是如此。作者推测,AKI发病率较高的医疗机构可能也增强了医护人员的警觉性及循证治疗能力,进行早期、全面的治疗从而改善了不良结局。

本期的第一篇临床研究是由Weiss等人撰写的对161名儿童脓毒症患者进行的一项前瞻性队列研究,研究线粒体功能障碍、免疫麻痹和全身炎症之间的关系<sup>[2]</sup>。他们在一系列时间点对血液样本进行了多项测试,包括外周血单核细胞线粒体呼吸检测、全血免疫功能检测(通过脂多糖刺激肿瘤坏死因子 $\alpha$ 和HLA-DR表达)以及多种炎症细胞因子水平检测。研究结果足以证明,免疫麻痹的脓毒症儿童的线粒体呼吸功能比没有免疫麻痹的儿童更低,这为未来新疗法的开发提供了诱人的机会。

Garnacho-Monteo等人着重对脓毒症的炎性小体的时间相关性和转归进行了评估<sup>[3]</sup>。他们分别检测了脓毒症和非脓毒症危重病患者一周内的转录表达(核苷酸结合域、富含亮氨酸重复序列的受体、吡咯结构域-3(NLRP3))和循环蛋白(白细胞介素-1b和半胱氨酸蛋白酶-1、3)水平。研究结果显示,通过上调NLRP3来延长炎性小体的激活可能对脓毒症有保护作用,而脓毒症幸存者(与死亡者相比)在caspase蛋白表达模式上存在差异。该研究中发现的脓毒症患者炎性小体的机制和时间观察为未来的治疗研究提供了希望。

线粒体功能障碍是脓毒症的常见现象。Huang等人通过检测ICU中脓毒症和危重非脓毒症患者血清UCP2水平,探讨了线粒体膜蛋白解偶联蛋白-2(UCP2)作为脓毒症生物标志物在脓毒症中的预后价值<sup>[4]</sup>。他们发现,脓毒

症患者的UCP2浓度更高,且随着脓毒症严重程度的增加而升高,并且在识别脓毒症和感染性休克方面优于连续器官衰竭评估评分等临床参数。此外,他们还发现,ICU入院时UCP2水平较高的患者有更高的28d死亡率。作者认为UCP2作为脓毒症的生物标志物可能具有早期诊断和预测预后的价值。

已在本期的开篇综述中强调过AKI在脓毒症中的重要性。Beunders等人撰文指出诊断肾功能障碍的能力有赖于肌酐清除率,而亦有其不足之处<sup>[5]</sup>。他们的初步研究评估了一种新的血清生物标志物—脑啡肽原—作为评估脓毒症患者肾小球滤过率(GFR)的可能性。他们将这种新的生物标志物和更常用的肌酐为基础的方法与GFR-碘已醇清除的金标准(但临床上繁琐)进行了比较。他们发现,基于肌酐的方法往往高估了GFR,而脑啡肽原与GFR-碘已醇显示出强烈的负相关( $R^2=0.90$ )。他们提出,应用这种生物标志物在确定非稳态肾功能方面是有希望的。

De Roquetaillade等人的临床研究评估了慢性抗高血压药物的使用对感染性休克结局的影响<sup>[6]</sup>。研究人员研究了700多名需要血管升压药维持的脓毒症患者,多变量分析发现既往使用抗高血压药物并不会增加早期(<24h)的血管升压药的总需求量,也与ICU死亡率升高无关。重要的是,他们进行了抗高血压类别的亚组分析,也没有发现差异。作者认为,这些发现与人们普遍认为的慢性降压药可能加重脓毒症早期血流动力学衰竭的观点相反。

与其他可能塑造脓毒症未来治疗干预措施的有前景的研究一样,Chen等人探讨了使用组蛋白脱乙酰酶抑制剂(HDACi's)控制血小板激活和中性粒细胞胞外陷阱(NETs)形成的可能性<sup>[7]</sup>。通过一系列体外实验,他们建立了一种分离患者血小板和中性粒细胞的方法,然后适当地激活血小板并诱导NET形成。一旦确定,他们就能够证明HDACi's减弱了激活的血小板对NET形成的诱导作用。这套复杂的实验既扩展了对NET诱导的机制理解,也为NET相关器官损伤的干预提供了未来的治疗靶点。

在之前工作的基础上,Otani等人进行了一系列实验,以阐明预防肠道上皮细胞凋亡提高脓毒症小鼠存活率的机制<sup>[8]</sup>。经盲肠结扎和穿孔(CLP)诱导脓毒症,在野生型小鼠和肠上皮过表达抗凋亡蛋白Bcl-2的转基因小鼠中,作者能够证明转基因小鼠减少了脓毒症后的肠道细胞的凋亡、降低了肠道通透性,并在紧密连接的mRNA和蛋白表

达上存在着巨大的差异。作者认为,这些动物研究结果表明紧密连接改变可能部分解释了先前在脓毒症小鼠中显示的 Bcl-2 过表达的生存获益。

Fang 等人研究了染料木黄酮(Genistein)对烧伤模型小鼠心肌损伤的保护作用<sup>[9]</sup>。染料木黄酮是一种天然黄酮类化合物,具有多种药理作用。作者构建小鼠烧伤模型,经染料木黄酮治疗的小鼠射血分数保留,心肌坏死的标志物、氧化应激水平降低,证明了其改善了烧伤引起的心肌损伤。最重要的是,他们能够从机制上洞察这种保护作用,因为染料木黄酮治疗的小鼠增加了 Notch1 途径蛋白的表达,但在 Notch1 基因敲除小鼠中,染料木黄酮失去了心脏保护作用(在功能测试和氧化应激中)。作者认为,对这一途径的更多研究可能会带来治疗烧伤后心肌损伤的新疗法。

脓毒症相关性脑病(SAE)是脓毒症的常见并发症,难以与其他原因引起的脑病相鉴别。这在一定程度上是由于血清生物标志物难以跨越血脑屏障的限制,很难识别。Visitchanakun 等人对 SAE 患者血清 microRNAs(miRNA)的鉴定研究具有启发性<sup>[10]</sup>。通过 CLP 构建脓毒症小鼠模型或肾切除构建小鼠尿毒症模型诱导脑病后,对脑和血浆样本进行 miRNA 表达模式分析,作者发现了一种特殊的 miRNA, miR370-3p 在 SAE 患者中升高,而在尿毒症脑病中没有,随后发现人类 SAE 患者与健康对照组相比这种 miRNA 水平升高。他们建议将这种血浆 miRNA 作为未来研究中 SAE 的候选生物标志物。

容许性低血压已成为某些外伤的创伤性复苏的标准治疗。此外,为了在军事环境中维持低血压复苏,已经转向早期全血给药。然而,在大众的院前急救中,这并不总是可行的。Kheirabadi 等人在兔失血性休克模型中,在完全复苏和手术修复前的早期低血压复苏(持续 2h)比较了白蛋白溶液与全血或新鲜冰冻血浆的用量与效果<sup>[11]</sup>。作者确定,虽然全血复苏所需量较少,但白蛋白组除了出血时间延长外,各组之间没有其他临床上的显著差异,在长期器官功能障碍或存活率方面也没有差异。研究结果表明,当失血性休克患者无法获得全血时,使用 5% 的白蛋白复苏液可能是一种可行的院前复苏方案。

虽然有关肠道微生物组的研究在前几年有了大幅增长,但 GM 在烧伤患者中的作用却知之甚少。McIntyre 等人研究了猪烧伤模型中液体复苏对肠道微生物组的影响<sup>[12]</sup>。在 40% 烧伤建模后,随机分成不同数量的复苏组,在安乐死后连续采集粪便拭子和肠道标本。他们发现,整体上烧伤导致了肠道微生物组  $\beta$ -多样性的显著变化,但液体复苏的变化(以剂量依赖的方式)改变了几个门类以及小肠中的蛋白质表达。作者认为,这是第一个大面积烧伤后猪肠道微生物组改变的研究,鉴于烧伤治疗中液体复苏策略的广泛争论,对烧伤后肠道微生物组的进一步研究可以为烧伤生理和烧伤复苏提供有用的见解。

血管内皮细胞糖萼(EG)损伤在休克时的循环系统调

节中起关键作用,EG 损伤可导致血管通透性和微血管张力增加。Tamura 等人在他们之前工作的基础上证明氢气( $H_2$ )可以稳定失血性休克的血流动力学<sup>[13]</sup>。在大鼠失血性休克和复苏模型中提供进一步的机械学见解。除了吸入  $H_2$  对平均动脉压的影响外,他们还研究了两种不同的通路,即黄嘌呤氧化还原酶(XOR)抑制剂或抗肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )抗体。结果表明, $H_2$  对血流动力学的影响与 XOR 活性无关,但确实抑制了 TNF- $\alpha$  的释放和 EG 的降解。因此他们提出,在失血性休克中, $H_2$  可能有助于减少炎症细胞因子和内皮功能障碍。

EG 的破坏也发生在其他炎症和休克状态,包括脓毒症。Fukuta 等人研究了脓毒症的心肌损伤是否由中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)激活引起的 EG 改变所致<sup>[14]</sup>。通过比较野生型和粒细胞集落刺激因子(G-CSF)基因敲除小鼠的内毒素注射模型,结果显示 G-CSF 基因敲除小鼠的心肌损伤和 EG 结构损伤较轻。随后,他们在内毒素模型中将去甲肾上腺素抑制剂处理的小鼠与对照组进行了比较,发现去甲肾上腺素抑制剂处理的小鼠心肌损伤较少,并且保留了 EG 的结构。作者认为,去甲肾上腺素抑制可能是减轻内毒素介导的心肌损伤的一种手段。

前列腺素 E2(PGE2)及其产生酶环氧合酶-2(COX-2)在肠道保护和损伤中起着重要作用,但这些复杂联系背后的机制尚未完全阐明。Golden 等人使用两种培养细胞和三种不同的脓毒症小鼠模型(LPS、CLP、坏死性小肠结肠炎 NEC)检测 PGE2 受体(EP1、EP2)在肠道炎症过程中的作用<sup>[15]</sup>。结果证明,阻断 EP2 可以阻止肠道炎症过程中 COX-2(以及随后的 PGE2 的产生)的正反馈调节,而 EP2 拮抗剂可以减少 NEC 的肠道损伤。作者认为 EP2 受体的调节在 NEC 中屏障功能障碍的治疗中可能具有一定的疗效。

最后,Yang 等人的研究探索了呼吸道上皮细胞肝素在肺炎中的作用<sup>[16]</sup>。基于肝脏产生的肝素下调铁和预防感染的先前知识,他们使用肝素基因敲除小鼠来证明,呼吸道上皮中缺乏肝素会恶化肺炎存活率、增加细菌负荷。他们还通过巨噬细胞铁蛋白基因敲除小鼠表明,肝素并不直接与细菌相互作用,而是通过与巨噬细胞蛋白相互作用。此外,通过增加局部肝素表达,他们能够将小鼠从致死性肺炎中解救出来。综合考虑,作者提出操纵呼吸道上皮细胞肝素可能提供一种对抗细菌性肺炎的替代方法。

综上所述,本期《休克》刊登了过多令人信服的论文,涵盖了各种基础、转化和临床研究。作者加深了对休克的理解。无论是深入了解病理机制,提供新的预后标记物,还是建议未来的新疗法,这些研究都有可能指导未来的研究,并有可能改善患者的治疗。

#### 参 考 文 献

- [1] Komaru Y, Inokuchi R, Iwagami M, et al. Inverse correlation

- between incidence and mortality of acute kidney injury in critically ill patients: a systematic review [J]. Shock, 2020, 54 (3) : 280-284.
- [2] Weiss SL, Zhang D, Bush J, et al. Mitochondrial dysfunction is associated with an immune paralysis phenotype in pediatric sepsis [J]. Shock, 2020, 54 (3) : 285-293.
- [3] Garnacho-Montero J, Palacios-García, Diaz-Martín A, et al. Sequential changes in NLRP3 inflammasome activation in sepsis and its relationship with death [J]. Shock, 2020, 54 (3) : 294-300.
- [4] Huang W, Wang X, Zhang H, et al. The value of serum uncoupling protein-2 level for the patients with sepsis [J]. Shock, 2020, 54 (3) : 301-307.
- [5] Beunders R, van Groenendaal R, Leijte GP, et al. Proenkephalin compared to conventional methods to assess kidney function in critically ill sepsis patients [J]. Shock, 2020, 54 (3) : 308-314.
- [6] de Roquetaillade C, Jamme M, Charpentier J, et al. Hemodynamic impact of cardiovascular antihypertensive medications in patients with sepsis-related acute circulatory failure [J]. Shock, 2020, 54 (3) : 315-320.
- [7] Chen Z, Liu C, Jiang Y, et al. HDAC inhibitor attenuated NETs formation induced by activated platelets in vitro, partially through downregulating platelet secretion [J]. Shock, 2020, 54 (3) : 321-329.
- [8] Otani S, Oami T, Joseph BP, et al. Overexpression of BCL-2 in the intestinal epithelium prevents sepsis-induced gut barrier dysfunction via altering tight junction protein expression [J]. Shock, 2020, 54 (3) : 330-336.
- [9] Fang Z, Wu G, Zhang D, et al. Genistein protects against burn-induced myocardial injury via Notch1-mediated suppression of oxidative/nitrative stress [J]. Shock, 2020, 54 (3) : 337-346.
- [10] Visitchanakun P, Tangtanatakul P, Trithiphen O, et al. Plasma miR-370-3P as a biomarker of sepsis-associated encephalopathy, the transcriptomic profiling analysis of microRNA-arrays from mouse brains [J]. Shock, 2020, 54 (3) : 347-357.
- [11] Kheirabadi BS, Miranda N, Terrazas IB, et al. Should albumin be considered for prehospital resuscitation in austere environments? A prospective randomized survival study in rabbits [J]. Shock, 2020, 54 (3) : 358-367.
- [12] McIntyre MK, Winkler CJ, Gómez BI, et al. The effect of burn resuscitation volumes on the gut microbiome in a swine model [J]. Shock, 2020, 54 (3) : 368-376.
- [13] Tamura T, Sano M, Matsuoka T, et al. Hydrogen gas inhalation attenuates endothelial glycocalyx damage and stabilizes hemodynamics in a rat hemorrhagic shock model [J]. Shock, 2020, 54 (3) : 377-385.
- [14] Fukuta T, Okada H, Takemura G, et al. Neutrophil elastase inhibition ameliorates endotoxin-induced myocardial injury accompanying degradation of cardiac capillary glycocalyx [J]. Shock, 2020, 54 (3) : 386-393.
- [15] Golden J, Illingworth L, Kavarian P, et al. EP2 receptor blockade attenuates COX-2 upregulation during intestinal inflammation [J]. Shock, 2020, 54 (3) : 394-401.
- [16] Yang Y, Zeng CL, Yang SY, et al. Airway epithelial hepcidin coordinates lung macrophages and immunity against bacterial pneumonia [J]. Shock, 2020, 54 (3) : 402-412.

(收稿日期: 2020-08-05)

(本文编辑: 陈芳)

(上接第 304 页)

- [9] Zeymer U, Hohlfeld T, Vom Dahl J, et al. Prospective, randomised trial of the time dependent antiplatelet effects of 500mg and 250mg acetylsalicylic acid i. V. And 300 mg p. O. In ACS (acute) [J]. Thromb Haemost, 2017, 117 (3) : 625-635.
- [10] Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. Eur Heart J, 2018, 39 (2) : 119-177.
- [11] Noc M, Fajadet J, Lassen JF, et al. Invasive coronary treatment strategies for out-of-hospital cardiac arrest: A consensus statement from the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) /stent for life (sfl) groups [J]. EuroIntervention, 2014, 10 (1) : 31-37.

(收稿日期: 2020-08-20)

(本文编辑: 顾潇宵)