

《SHOCK》2020年第10期新观点

Marc Maegele Qiaobing Huang (唐轶珣译)

该期《休克》杂志汇编了关于改善不同类型休克预后的创新性研究。第一组的六篇文章聚焦于心源性休克。Ocak 等人评估了蛋白酶激活受体-2 (PAR-2) 在窒息性心脏骤停模型神经炎症的潜在治疗作用^[1]。这一结果证实了 PAR-2 介导的神经炎症与海马神经元变性损伤和神经认知功能下降有关, 而抑制 PAR-2 可减轻神经炎症、减少海马神经元变性进而改善神经功能。该神经保护作用可能部分通过 ERK1/2 信号通路介导。有待进一步研究这是否涉及主要机制(如血脑屏障的保护或抗神经元凋亡)。脑海马体是 Weihs 等人研究的重点^[2]。众所周知, 海马 CA1 区极易受到全身缺血的影响, 研究者认为组织病理学结果取决于检查的时间点。基于室颤致心跳骤停模型, 作者发现心跳骤停后 14d 所有实验动物的 CA1 区锥体细胞持续减少, 在 140d 内可观察到三分之二动物的锥体细胞再生。上述差异性可能成为潜在治疗靶点, 但机制尚未明确。尽管存在局限性, 但这项研究明确了缺血后长时间观察特定细胞群的重要性。

接下来的三篇文章基于一系列模型评估了不同的方法改善心脏骤停或使用心脏停搏液后的预后^[3~5]。Chen 等人证实全脑缺血再灌注 (IR) 后消退素 D1 (resolvin D1) 对重要器官的保护作用。消退素是由 ω -3 脂肪酸二十二碳六烯酸酶促生成的生物活性脂质介体, 可通过减轻组织炎症和氧化应激改善心脏和大脑预后, 并均呈剂量依赖性。Li 等人使用小鼠心肺复苏模型评估亚低温对不同时间点膈肌功能和微循环的影响^[4]。为更精确地模拟临床, 研究者设计复苏时采用低温治疗组 (IRH) 对应院内心脏骤停患者, 设计复苏后采用低温治疗组 (PRH) 对应院外心脏骤停患者, 后者是目前临床最常见的情况。复苏时低温组 (IRH) 即在 CPR 开始时立即快速降温至 33°C, 而复苏后低温组 (PRH) 是 ROSC 后 30min 进行快速降温; 两组均维持该温度达 12h。亚低温可维持复苏后长时间机械通气时膈肌的收缩力和纤维长度, 并降低氧化应激, 但并未改善微循环血液供应。早期干预可能比延迟干预更有效地预防膈肌功能障碍。Cong 等人首次为心肺转流后心脏停搏 bARKct 基因转染所带来的心肌保护作用提供了的宏观和微观证

据^[5]。bARKct 通过抑制心脏 G 蛋白偶联受体激酶 2, 活化 b1-AR-RyR2/SERCA2a 信号传导通路, 显著改善了心室收缩功能和血流动力学, 减少了线粒体损伤。

接下来的四项研究采用不同的方法改善不同类型脓毒症的存活率^[6~8]。Clavier 等人采用经典的腹腔内脂多糖 (LPS) 注射模型, 评估尾加压素 (UT) 拮抗剂 urantide 对 C57Bl/6 小鼠存活、全身炎症和心功能的影响^[6]。尾加压素 II 是一种有效的血管活性肽, 通过激活 G 蛋白偶联受体 UT 参与全身炎症和心血管功能。研究结果显示 UT 治疗显著提高了 1 周后小鼠的存活率, 同时降低肝脏和肾脏中的细胞因子谱和胞浆中 NF-kBp65, 改善了心输出量。这可能是脓毒症患者潜在的治疗靶点。Lee 等人在另一种经盲肠结扎穿刺法 (CLP) 诱发腹膜炎导致脓毒症的模型中评价了透明质酸 (HA) 的治疗效果^[7]。CLP 后 4h 腹腔内注射高分子量 HA 可显著改善血液氧合、肺组织学表现、腹腔灌洗液中细菌含量和存活率。

目前评估脓毒症对妊娠期心血管功能或免疫应答影响的研究较少。妊娠期母体对脓毒症的反应可能会发生改变, 导致更高的死亡率, 但仍不了解潜在机制。针对该问题, Zolner 等人评估内源性一氧化氮 (NO) 合成酶抑制剂的代谢抑制是否会改善他们小鼠妊娠期 CLP 模型的预后^[9]。二甲精氨酸二甲氨基水解酶 1 选择性抑制剂 (L-257) 可减少血管 NO 合成, 但不损害免疫细胞功能, 联合广谱抗生素亚胺培南可显著提高小鼠的存活率 (达 50%), 防止心血管衰竭, 并使代谢指标下降。值得注意的是, 联合治疗既没有抑制炎症细胞转运至肺部, 也未增加循环或肺组织中的细胞因子水平, 这表明上述因素对妊娠期脓毒症结局的影响可能不那么重要。肺是脓毒症的靶器官, Yang 等人通过气管内感染铜绿假单胞菌制备肺炎脓毒症模型, 并评估人类表面活性蛋白 B (hSP-B) 基因变异对肺损伤的调节作用^[9]。表面活性剂蛋白 B (SP-B) 是宿主防御和维持肺泡表面张力的关键蛋白, 单核苷酸多态性改变了 N-连接的糖基化, 从而可能影响其功能。人源化转基因 SP-B-T 和 SP-B-C 小鼠表达 hSP-B-C 或者 T 等位基因, 其体内不含鼠源性 SP-B 基因。该转基因小鼠显示出更高的生物发光活性和 CFUs, 以及更严重的肺损伤, 并使 II 型细胞的板层体数量减少。转染小鼠的肺泡最小表面张力显著增加, 且转染 SP-B-C 小鼠肺组织细胞因子水平升高, 这证实 hSP-B 变异体可能通过调节表面活性物质的表面活性、细胞死亡和

译者单位: 湖南省人民医院/湖南师范大学附属第一医院 麻醉医学中心, 湖南省围术期加速康复麻醉临床医学研究中心, 危重症代谢组学湖南省重点实验室

脓毒症中的炎症信号传导来差异性地调节易感性。

本期的第二部分是关于失血性休克后的器官-细胞反应和治疗方法的选择。Loftus 等人假设腹腔内注射 β 受体阻滞剂联合抑制交感神经传出可减少创伤(包括出血和慢性应激)后造血祖细胞的动员^[10]。在他们的实验模型中,该治疗方式通过降低骨髓 MMP-9 和血浆皮质酮水平表达、减少 HPC 动员以及增加血红蛋白水平来减弱神经内分泌反应。Li 等人表明,严重失血性休克后应用亚哌啶羟胺(SAHA)治疗可通过逆转组蛋白乙酰化降低,抑制 NF- κ B 通路,从而减轻肺损伤^[11]。乙酰化组蛋白已被确定为影响染色质结构和功能的重要表观遗传调控形式,与基因表达密切相关。众所周知,失血性休克和复苏(HS/R)下调组蛋白乙酰化的程度。Zhou 等人已发现联合应用肽基精氨酸脱氨酶 PAD2/PAD4 抑制剂(YW356)可减轻炎症,提高失血性休克的存活率,但两种 PAD 亚型之间并无区别^[12]。研究小组利用选择性 Pad 基因敲除小鼠来评估 Pad2 基因敲除小鼠在特定环境下是否能提高存活率。PAD2 基因功能缺失提高存活率的机制可能与激活细胞存活途径、改善心脏缺血耐受性和改善缺血期间的心功能有关。最后但并非最不重要的是, Li 等人通过建立大鼠肾脏缺血再灌注(IRI)模型,验证了肾脏 IRI 前 30min 应用 URB602 进行预处理可通过限制氧化应激和炎症缓解肾脏损伤和相关远隔器官损伤^[13]。事实上,越来越多的证据表明,内源性大麻素系统为治疗 IRI 相关的急性肾损伤提供了一个有前景的途径。结果表明,URB602 潜在地充当了活性氧清除剂和抗炎介质,这主要取决于大麻素受体 2 (CB2) 的激活。

过去已证明以血红蛋白(Hb)为基质的氧载体可以替代经典的红细胞输注,但不良影响比想象中多。潜在的副作用与它们的分子大小有关。大分子直径聚合血红蛋白(PolyHb)通过尺寸排斥作用和正常的 Hb 清除途径促进 PolyHb 的清除进而防止肾损害和外渗。Williams 等人在临床工作中验证长期贮存是否影响高分子量聚合牛血红蛋白(PolybHb)的安全性和有效性^[14]。他们的研究表明, PolybHb 在恢复失血性休克后的心脏功能方面可能与新鲜血液一样有效,并证实长期储存 PolybHb 的安全性或有效性没有降低。Nie 等人总结重度发热伴血小板减少综合征的临床特点。这是一种由携带布尼亚病毒引起、在亚洲和美国传播的传染病^[15]。正如目前由 SARS-CoV-2 引起大流行中所观察到的,基于临床症状和体征的早期风险分层从而重症监护和干预可挽救生命。作者指出,老龄、乳酸和肌酐水平升高预示着患者预后差、需要尽快进行加强医疗干预以降低死亡率。

参 考 文 献

- [1] Ocak U, Ocak PE, Huang L, et al. Inhibition of PAR-2 attenuates neuroinflammation and improves short-term neurocognitive functions via ERK1/2 signaling following asphyxia-induced cardiac arrest in rats [J]. Shock, 2020, 54 (4) : 539-547.
- [2] Weihs W, Warenits A-M, Ettl F, et al. CA1 hippocampal pyramidal cells in rats, resuscitated from 8 minutes of ventricular fibrillation cardiac arrest, recover after 20 weeks of survival; a retrospective pilot study [J]. Shock, 2020, 54 (4) : 531-538.
- [3] Chen W, Wang H, Wang Z, et al. Chen Q: Resolvin D1 improves postresuscitation cardiac and cerebral outcomes in a porcine model of cardiac arrest [J]. Shock, 2020, 54 (4) : 548-554.
- [4] Li SP, Zhou XL, Li Q, et al. Effect of mild hypothermia on the diaphragmatic microcirculation and function in a murine cardiopulmonary resuscitated model [J]. Shock, 2020, 54 (4) : 555-562.
- [5] Cong M, Fan Y, Zhu F, et al. Adenoviral bARKCT cardiac gene therapy ameliorates cardiac function following cardiopulmonary bypass in a swine model [J]. Shock, 2020, 54 (4) : 563-573.
- [6] Clavier T, Besnier E, Maucotel J, et al. Urantide improves cardiac function, modulates systemic cytokine response, and increases survival in a murine model of endotoxic shock [J]. Shock, 2020, 54 (4) : 574-582.
- [7] Lee JH, Liu A, Park J-H, et al. Therapeutic effects of hyaluronic acid in peritonitis-induced sepsis in mice [J]. Shock, 2020, 54 (4) : 488-497.
- [8] Zölner J, Lambden S, Nasri NM, et al. Inhibition of dimethylarginine dimethylaminohydrolase 1 improves the outcome of sepsis in pregnant mice [J]. Shock, 2020, 54 (4) : 498-506.
- [9] Yang F, Zhang J, Yang Y, et al. Regulatory roles of human surfactant protein B variants on genetic susceptibility to pseudomonas aeruginosa pneumonia-induced sepsis [J]. Shock, 2020, 54 (4) : 507-509.
- [10] Loftus TJ, Kannan KB. Modulation of the HGF/c-Met axis impacts prolonged hematopoietic progenitor mobilization following trauma and chronic stress [J]. Shock, 2020, 54 (4) : 482-487.
- [11] Li W, Gao X, Liu W, et al. Suberoylanilide hydroxamic acid alleviates acute lung injury induced by severe hemorrhagic shock and resuscitation in rats [J]. Shock, 2020, 54 (4) : 474-481.
- [12] Zhou J, Biesterveld BE, Li Y, et al. Peptidylarginine deiminase 2 knockout improves survival in hemorrhagic shock [J]. Shock, 2020, 54 (4) : 458-463.
- [13] Li XH, Liu YQ, Gong DY, et al. The critical role of cannabinoid receptor 2 in URB602-induced protective effects against renal ischemia-reperfusion injury in the rat [J]. Shock, 2020, 54 (4) : 520-530.
- [14] Williams AT, Lucas A, Muller CR, et al. Resuscitation from hemorrhagic shock with fresh and stored blood and polymerized hemoglobin [J]. Shock, 2020, 54 (4) : 464-473.
- [15] Nie Q, Wang D, Ning Z, et al. Analysis of severe fever with thrombocytopenia syndrome in critical ill patients in central China [J]. Shock, 2020, 54 (4) : 451-457.

(收稿日期: 2020-08-15)

(本文编辑: 刘艳娟)