

## 《SHOCK》2020年第11期新观点

Li Tao Liu Liangming (朱浙祥 译)

脓毒症和感染性/脓毒性休克是重症监护病房(ICU)患者死亡的主要原因。虽然已经制定了一系列的治疗措施,但近十年来世界各地的患者数量仍在大幅增加,这种危及生命的疾病急需新的治疗方法。如今,新冠肺炎疫情正在全球蔓延,对人民生命安全构成了严重威胁。为此,本期提供了14篇关于脓毒症和新冠肺炎的文章,其中6篇与脓毒症和脓毒性休克的发病机制及治疗有关,另外8篇与新冠肺炎的防治有关。此外,本期还包括2篇关于复苏性主动脉腔内球囊阻断术在腹腔和盆腔出血中的应用以及癌症手术患者术中失血性休克的死亡率分析,1篇关于非可电击心律心脏骤停的靶向温度管理,1篇关于常压低温等离子体对Ⅱ型糖尿病患者伤口杀菌和消毒的有益作用。

由于对新冠肺炎的病理生理认识不足,缺乏有效的治疗方法,新冠肺炎的发病率和病死率较高。基于独特的B淋巴细胞亚群、B-1a细胞在先天免疫和免疫调节中的关键作用,Aziz等分析了B-1a细胞在新冠肺炎治疗中的潜在作用。B-1a细胞可自发产生天然IgM、白细胞介素-10和粒细胞-单核细胞集落刺激因子,继而改善流感病毒感染、脓毒症和肺炎的预后。由于这些疾病的细胞因子风暴与新冠肺炎相似,因此B-1a细胞可能是治疗新冠肺炎的重要途径。本综述为治疗新冠肺炎及相关疾病提供了重要的研究兴趣和新的治疗手段<sup>[1]</sup>。

大量研究证据表明,人和小鼠感染性脓毒症均可激活补体系统。脓毒症的主要补体激活产物包括C5a过敏毒素及其受体(C5aR1和C5aR2)。Fattahi等指出激活的补体可通过激活中性粒细胞和巨噬细胞,并诱导NLRP3的形成,从而导致强烈的炎症反应、血栓反应以及器官损伤。因此,抑制补体活化对脓毒症所致的器官功能障碍有良好的治疗作用。目前针对C5aRs的小分子阻滞剂正在开发中,有望成为脓毒症治疗的新希望<sup>[2]</sup>。

吞噬作用是细胞清除病原体和细胞碎片的复杂过程,而脓症患者过度的全身炎症反应可能与细胞吞噬、清除病原体不足密切相关。Hortova-Kohoutkova等分析了脓毒症中吞噬-炎症串扰的现象。研究系统地概述了吞噬作用的主要特征,包括与吞噬过程相关的主要受体和信号标志物,同时也详细介绍了吞噬过程,包括吞噬小体的形成、细胞骨架重塑以及可能的机制。根据吞噬作用的机制和重要调

控靶点,将开发新的脓毒症治疗措施<sup>[3]</sup>。

腹腔、盆腔出血的控制是创伤外科的难点问题。急诊外科医生多年来一直使用复苏性主动脉腔内球囊阻断术(REBOA)来暂时性治疗腹腔、盆腔以及其交界处的出血,但这种方法的生理机能和预后尚不确定。Brenner等对近些年来REBOA技术的发展及其生理效应和并发症进行了分析,需要更多的多中心临床研究来获得关于REBOA的操作细节、适应证和并发症的数据<sup>[4]</sup>。

心脏骤停的患者面临非常高的死亡风险和严重的神经损伤,自主循环的成功恢复以及复苏后阶段都至关重要。Barbarawi等人对初始非可电击心律(NSR)的心脏骤停患者进行靶向温度管理(TTM)的治疗效果进行了系统性回顾和Meta分析。研究结果显示,在这些心脏骤停患者中,有TTM治疗的心脏骤停患者存活率更高,且神经功能预后更好。但这些结果仅来自观察性研究,而非随机对照试验,因此需要更多的随机对照试验来证实这一结论<sup>[5]</sup>。

脓毒症是一种多因素调控的综合征。这种综合征不太可能通过单一的靶向干预而得到改善。目前使用小鼠模型进行的针对单一靶点的临床试验已花费了数百万美元,但研究成果却不尽人意,人们将责任归咎于动物模型的使用,特别是这些啮齿动物的使用。De Maio提出了一个合理的观点,不同于人类的遗传背景和生活环境,啮齿动物模型系统不能完全代表人类的病理生理,所以不能将脓毒症治疗的失败归咎于啮齿动物。但由于这些啮齿动物具有很强的繁殖力和基因调节能力,不能否认啮齿动物在包括脓毒症在内的人类疾病研究中有不可替代的价值<sup>[6]</sup>。

Renieris等人探讨了血清硫化氢(H<sub>2</sub>S)在新冠肺炎预后中的作用。研究发现,在入院后的第1天和第7天,幸存者的H<sub>2</sub>S水平明显升高。在严重呼吸综合征冠状病毒-2引起的肺炎中,H<sub>2</sub>S可以作为一种潜在的严重程度和最终结局的标志物,它与IL-6的相关性提示其具有抗炎作用<sup>[7]</sup>。Song等人评估了糖皮质激素在新冠肺炎患者中的作用。研究发现,糖皮质激素在非重症病例中不仅没有益处,反而存在潜在的危害,因此建议糖皮质激素应该只应用于新冠肺炎的危重患者<sup>[8]</sup>。Zhou等人对195例新冠肺炎危重病患者的临床病程进行了分析,发现危重病患者以年龄大、APACHEⅡ评分高的患者为主。此外,92.8%的患者需要机械通气和循环支持。急性呼吸窘迫综合征、休克、急性肾损伤、继发感染是危重新冠肺炎的常见并发症。APACHEⅡ评分高、PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>低是死亡的独立危险因素。

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

该研究为新冠肺炎患者的早期识别、分诊和合理分配医疗资源提供了重要依据<sup>[9]</sup>。

Tatum 等人探讨了路易斯安那州 125 例新冠肺炎患者中性粒细胞/淋巴细胞比值 (NLR) 与预后的关系。研究结果显示, 大多数患者 (88.6%) 是非洲裔美国人, 在所有已评估的预后中, 那些持续高 NLR 水平的患者预后更差。NLR 是入院时气管插管的良好预后因子, 也是新冠肺炎患者随后住院日死亡风险的独立预测因子。此研究提示, 抑制 NLR 升高可能是治疗新冠肺炎的一种有益措施<sup>[10]</sup>。

围手术期失血性休克仍然是手术中和术后的主要并发症。Hamon 等人对 84 例肿瘤手术患者术中失血性休克后 30d 死亡率和长期生存的影响因素进行了评价。他们发现, 与短期预后相关的是 ICU 入院时初始临床状态的严重程度、ICU 入院后 3d 内器官功能障碍的恶化, 以及术中凝血功能障碍。远期死亡率还与早期器官功能障碍、凝血功能障碍的加重有关, 尤其与术后即刻出现肝功能障碍及并发症的权重有关。因此, 在这种情况下, 围手术期应及早采取集束化治疗, 以提高患者的生存率<sup>[11]</sup>。

多粘菌素 B-血液灌流 (PMX-HP) 是脓毒症或脓毒性休克的辅助治疗。然而, 在针对所有脓毒症患者的随机试验中, PMX-HP 的预期结果很少实现。Nakat 等对严重脓毒症 (脓毒症-2) 进行了前瞻性的全国队列分析, 以确定脓毒症患者中适合 PMX-HP 治疗的最佳人群。结果显示, PMX-HP 治疗与所有患者的全因住院死亡率没有显著差异。然而, 利用治疗、严重程度评分和年龄这三个因素的多重交互作用进行的额外分析显示, PMX-HP 治疗可能会使年龄较高、疾病严重程度较高的部分人群受益。这项研究确定了脓毒症患者中适合接受 PMX-HP 治疗的人群<sup>[12]</sup>。

优化的生物标志物可以极大地提高对包括严重脓毒症在内的临床疾病的诊断和判断预后能力。Vassalli 等通过对 958 例 ICU 脓毒症患者正五聚蛋白 3 (PTX3)、肌钙蛋白 T (hsTnT)、N-末端 B 型利钠肽 (NT-proBNP) 的检测, 探讨其在脓毒症中的诊断和预后预测价值。研究结果表明, 不同的生物标志物反映了不同的机制和临床表现。PTX3 主要反映脓毒症的严重程度, 与血乳酸水平及病死率密切相关。hsTnT 主要反映氧转运受损, 与 ScvO<sub>2</sub> 水平有关。而 NT-proBNP 既反映了氧转运受损, 也反映了脓毒症的严重程度, 同时也可能反映了不适当的液体补充。这些生物标志物的临床应用价值有待进一步证实<sup>[13]</sup>。

包括生物膜的形成在内的伤口微生物污染水平是伤口感染的重要影响因素。Cooney 等在动物创面消毒方面对一种新型常压等离子体装置—间接低温等离子体 (INTP) 装置的有效性和安全性进行了研究。结果表明, 间接对流技术在体外和糖尿病小鼠伤口创面上对铜绿假单胞菌生物被膜均表现出良好的杀菌能力。INTP 设备可能是感染性伤口的一种有前途的辅助治疗措施<sup>[14]</sup>。

近年来, 由于许多有希望的临床前研究未成功转化到临床应用上, 脓毒症小鼠模型的临床相关性受到了严格的

关注。盲肠结扎穿刺 (CLP) 作为最常用的手术模型, 也需要改进以提高其临床应用价值。Carpenter 等比较了 22℃ 和 30℃ 环境温度对 CLP 小鼠存活率的影响。该研究表明, 30℃ 环境温度下可改善 CLP 小鼠的存活预后, 并通过增强吞噬功能降低细菌负荷。这些结果强调了记录环境温度和 相关因素 (如房屋密度、筑巢材料和相对湿度) 的重要性, 以提高动物模型的可重复性。此外, 在解释目前小鼠研究结果的同时, 必须考虑冷应激的影响。因此, 环境温度必须作为动物模型临床前研究和重症监护环境中脓毒症患者治疗的重要参考因素<sup>[15]</sup>。

由于对新的 SARS-CoV-2 毒株的了解不断升级, 对潜在治疗方法的猜测继续超过所知, 而且 SARS-CoV-2 在很大程度上依赖于血管紧张素转换酶 (ACE) 2 途径, 导致许多研究人员试图扩大这一系统作为一种潜在的治疗选择, 但临床结果并不令人满意。根据血管紧张素转换酶和血管紧张素转换酶 2 在新冠肺炎发生发展中的作用和调控机制, 以及血管紧张素转换酶抑制剂在新冠肺炎患者中的应用研究结果, Ferreira 和 Cearcy 等对此进行了简要的评析, 他们指出 Ang II 对新冠肺炎患者有害, 不适合新冠肺炎患者。这为在治疗新冠肺炎中应用或不应用血管紧张素 II 提供了理论和实验依据<sup>[16]</sup>。

细胞因子风暴是新冠肺炎的主要临床特征之一。目前还没有有效的措施来控制细菌或病毒诱导的细胞因子风暴, 包括严重的新冠肺炎。Napp 和 Bauersachs 推荐将体外血液吸附用于治疗新冠肺炎相关细胞因子风暴。这一建议是合理的, 也是有价值的。现有的临床数据已经证明体外血液吸附 (CytoSorb) 可以有效地清除循环中过量的疏水小分子, 并且已经在中国和欧洲的新冠肺炎患者中使用<sup>[17]</sup>。根据临床试验和基础研究结果, Bertolini 和 Noera 提出黑皮质素 (ACTH1-24 和  $\alpha$ -MSH) 可用于新冠肺炎患者的治疗。他们发现, 在失血性休克、呼吸骤停和心脏骤停动物模型中, ACTH1-24 和  $\alpha$ -MSH 可以逆转低血压, 去除呼吸抑制, 并恢复心输出量, 且这些作用呈剂量依赖性。临床试验表明, ACTH1-24 在 32 例 A 型主动脉夹层合并主动脉破裂、心脏压塞、严重休克患者和 100 例危重休克患者的 II、III 期临床研究中均取得了挽救生命的效果。基于这些结果, Bertolini 和 Noera 提供了 ACTH1-24 治疗新冠肺炎的详细方案<sup>[18]</sup>。何时以及如何使用这一方案, 特别是如何与新冠肺炎的危急严重度相结合, 还需要进一步的研究证实。

## 参 考 文 献

- [1] Aziz M, Brenner M, Wang P. Therapeutic potential of B-1A cells in COVID-19 [J]. Shock, 2020, 54 (11): 586-594.
- [2] Fattahi F, Zetoune FS, Ward PA. Complement as a major inducer of harmful events in infectious sepsis [J]. Shock, 2020, 54 (11): 595-605.

(下转第 379 页)

(9): 2094-2102.

- [5] 王华, 黄骧, 钱伟强, 等. 坏死性筋膜炎研究进展 [J]. 中国矫形外科杂志, 2015, 23 (17): 1594-1596.
- [6] 赵素斌, 李守霞, 张文娴, 等. 持续封闭负压引流技术在坏死性筋膜炎治疗中的应用价值 [J]. 中国医学装备, 2017, 14 (12): 75-77.
- [7] 李靖, 陈绍宗, 李学拥, 等. 封闭负压引流对创面微循环超微结构影响的实验研究 [J]. 中国美容整形外科杂志, 2006, 17 (001): 75-77.
- [8] Leiblein M, Marzi I, Sander AL, et al. Necrotizing fasciitis: treatment concepts and clinical results [J]. European Journal

of Trauma & Emergency Surgery, 2018, 44 (2): 279-290.

- [9] Al-Waili NS, Butler GJ, Lee BY, et al. Possible application of hyperbaric oxygen technology in the management of urogenital and renal diseases [J]. Journal of Medical Engineering & Technology, 2009, 33 (7): 507-515.
- [10] 李小林. 高压氧应用于肛周坏死性筋膜炎术后的疗效观察 (附12例报告) [J]. 结直肠肛门外科, 2012, 18 (004): 243-244.

(收稿日期: 2020-10-15)

(本文编辑: 刘晓亮)

(上接第 375 页)

- [3] Hortova-Kohoutkova M, Tidu F, De Zuani M, et al. Phagocytosis-inflammation crosstalk in sepsis: new avenues for therapeutic intervention [J]. Shock, 2020, 54 (11): 606-614.
- [4] Brenner M, Moore L, Dubose J, et al. Resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta (REBOA) for use in temporizing intra-abdominal and pelvic hemorrhage: physiologic sequelae and considerations [J]. Shock, 2020, 54 (11): 615-622.
- [5] Barbarawi M, Alabdouh A, Barbarawi O, et al. Targeted temperature management in cardiac arrest patients with an initial non-shockable rhythm: a systematic review and metaanalysis [J]. Shock, 2020, 54 (11): 623-630.
- [6] De Maio A. Do not blame the rodent for the failure of developing sepsis therapies [J]. Shock, 2020, 54 (11): 631-632.
- [7] Renieris G, Katrini K, Damoulari C, et al. Serum hydrogen sulfide and outcome association in pneumonia by the SARS-CoV-2 coronavirus [J]. Shock, 2020, 54 (11): 633-637.
- [8] Yuan M, Xu X, Xia D, et al. Effects of corticosteroid treatment for non-severe COVID-19 pneumonia: a propensity score-based analysis [J]. Shock, 2020, 54 (11): 638-643.
- [9] Zhou S, Yang Y, Zhang X, et al. Clinical course of 195 critically ill COVID-19 patients: a retrospective multicenter study [J]. Shock, 2020, 54 (11): 644-651.
- [10] Tatum D, Taghavi S, Houghton A, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and outcomes in Louisiana COVID-19 patients [J]. Shock, 2020, 54 (11): 652-658.
- [11] Hamon A, Mokart D, Pouliquen C, et al. Intraoperative hemorrhagic shock in cancer surgical patients: short and long-term mortality and associated factors [J]. Shock, 2020, 54 (11):

659-666.

- [12] Nakata H, Yamakawa K, Kabata D, et al. Identifying septic shock populations benefiting from polymyxin B hemoperfusion: a prospective cohort study incorporating a restricted cubic spline regression model [J]. Shock, 2020, 54 (11): 667-674.
- [13] Vassalli F, Masson S, Meessen J, et al. Pentraxin-3, troponin T, N-terminal proB-type natriuretic peptide in septic patients [J]. Shock, 2020, 54 (11): 675-680.
- [14] Cooley CR, McLain JM, Dupuy SD, et al. Indirect, non-thermal atmospheric plasma promotes bacterial killing in vitro and wound disinfection in vivo using monogenic and polygenic models of type 2 diabetes (without adverse metabolic complications) [J]. Shock, 2020, 54 (11): 681-687.
- [15] Carpenter KC, Zhou Y, Hakenjos JM, et al. Thermoneutral housing temperature improves survival in a murine model of polymicrobial peritonitis [J]. Shock, 2020, 54 (11): 688-696.
- [16] Ferreira JA, Mcmanus J, Jankowski CA, et al. Why the use of angiotensin II may be a fatal mistake in COVID-19 [J]. Shock, 2020, 54 (11): 697-699.
- [17] Napp LC, Bauersachs J. Extracorporeal hemoabsorption: an option for COVID-19-associated cytokine storm syndrome [J]. Shock, 2020, 54 (11): 700-701.
- [18] Bertolini A, Noera G. ACTH 1-24 and other melanocortins for COVID-19 treatment [J]. Shock, 2020, 54 (11): 701-702.

(收稿日期: 2020-10-05)

(本文编辑: 刘协红)