

## • SHOCK 速递 •

## 《SHOCK》2021年第1期新观点

Michael T. Kemp Hasan B. Alam (童明译)

2021年伊始,人类正面对着肆虐全球的流行病、政治与社会动荡、金融的不确定性以及对科学和理性的强烈反思。同时,人们也见证了科学的奇迹——在创纪录的时间内用全新技术研制出挽救生命的新冠病毒疫苗。

2021年第1期《休克》杂志内容丰富,这一期共有18篇高水平论文,包括2封致编辑的信件、8篇基础科学研究、6篇临床研究、1篇荟萃分析综述和1篇叙述性综述,突出了世界各地科学家为推进这一领域所做的坚定贡献。

在2篇致编辑的信件中,研究者强调了硫化氢( $H_2S$ )在新型冠状病毒肺炎的急性肺损伤中的作用,通过概括性地回顾先前的一项研究<sup>[1]</sup>,发现在新型冠状病毒肺炎的幸存者中, $H_2S$ 水平较高<sup>[1~3]</sup>。然而,有学者对这项研究中 $H_2S$ 的高绝对水平提出了质疑,为此,作者提供了补充数据进一步支持他们的原始结论,即 $H_2S$ 的调节在这种病毒感染中起主要作用。

Xie等人的基础研究探讨了氢气( $H_2$ )治疗对脓毒症相关脑病(SAE)的影响<sup>[4]</sup>。作者用临床前小鼠盲肠结扎穿孔刺模型,证明了 $H_2$ 治疗与生存率、认知功能、线粒体功能和线粒体生物发生参数改善相关,同时证明了这些结果的改善是由于过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 共激活剂1a(PGC-1a)的激活。研究表明 $H_2$ 治疗是SAE患者的一种潜在治疗策略,值得继续研究。

在下一项基础研究中,Ye等人揭示了神经膜细胞(SCs)在脓毒症所致神经肌肉功能障碍中的作用<sup>[5]</sup>。作者通过脓毒症小鼠模型,报道了在SCs中脓毒症通过toll样受体4(TLR4)/MyD88通路促进巨噬细胞浸润的新发现。研究结果表明脓毒症激活了这一通路,并触发了IL-1B与巨噬细胞阳离子肽1(MCP-1)这2个炎症分子的分泌。IL-1B通过结合IL-1R进一步激活该通路;而MCP-1是一种巨噬细胞募集分子,其分泌增加反过来刺激巨噬细胞浸润,激活TLR4/MyD88/ERK通路,从而导致神经肌肉功能障碍。这一重要发现强调了抑制这一通路可防止脓毒症引起的神经肌肉功能障碍。

脓毒症可影响多系统功能,其潜在的后遗症是心肌功能障碍,称为脓毒症引起的心肌功能障碍(SIMD)。He等人进行了一项多中心、随机、双盲、平行对照试验<sup>[6]</sup>,评

估了心茂龙注射液(XMLI)对脓毒症患者SIMD心肌损害进展的影响。XMLI是一种具有生物活性的复合植物提取物,由于其对心脏功能的潜在益处,已在中国广泛用于治疗心力衰竭。作者确实证明了XMLI治疗可以降低舒张功能不全和脑利钠肽水平,但未显示其对死亡率的改善作用。在随访研究中,作者将继续观察XMLI对感染性休克患者的影响。

《休克》杂志曾发表过关于心源性休克的杰出研究。Debrabant等人的临床研究评估了蛋白质组学数据,以确定在入院时进行急性冠状动脉造影的患者中能预测ST段抬高型心肌梗死(STEMI)、心源性休克(CS)和死亡率的蛋白质,旨在提高预测急性心肌梗死发作的能力<sup>[7]</sup>。在最初的关联分析中,他们分别确定了4种与确定的STEMI相关、29种与全因死亡率相关的蛋白质。在进行预测建模时,作者发现蛋白质的加入确实改善了CS和死亡率的预测性能,但没有改善STEMI的预测性能。总的来说,这些发现令人兴奋,表明蛋白质组学可能改进现有的预测模型。扩大这项研究可以提高对患者的预测能力,能更有效、更准确地对需要立即进行冠状动脉介入治疗的患者进行分诊。

接下来的四项研究仍以心源性休克、心脏骤停为主题。Tabi等人的临床研究的院外心脏骤停患者进行了评估,并进行了针对性的体温管理<sup>[8]</sup>。具体来说,他们评估了乳酸水平、平均动脉压和血管升压药/促离子剂的剂量与死亡结局之间的关系。采用多变量logistic回归模型,作者证明休克程度越高(初始乳酸越高,24hMAP<70mmHg,24h内血管加压素需求量越大),死亡率越高。在进一步调整后,只有初始乳酸和24h以上的峰值血管活性离子评分被确定为死亡率的显著预测因子,表明这些是可用于早期预测的重要因素。尽管MAP不是一个重要的预测因子,但作者发现MAP<70mmHg的患者死亡率较高,这可能是早期复苏中一个合适的最低目标。因此,本研究对这一患者群体具有预后和治疗意义。

心脏骤停有很高的死亡率。即使在治疗后存活,也有很大的神经致残风险,而靶向性体温治疗已成为减轻心脏骤停后遗症的一项措施。Cui等人很好地研究了心脏骤停后不同的靶向温度如何从机制上影响临床前猪模型的结局<sup>[9]</sup>。他们将两个目标温度管理(TTM)方案(33℃和35℃)与常温对照进行评估。在两个目标温度组中生存率和神经功能均得到改善,且在33℃组中显示出最大益处。

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;急危重症代谢组学湖南省重点实验室

数据表明,这种改善可能是由于减少了促炎介质(MIF和IL-17F降低)、抑制了脑水肿途径(TIMP-1和TIMP-2升高)、促进了血管生成和血管稳定性/成熟度(VEGF和ANG-1升高)。同时,作者发现在33℃组这些生化标记物变化最显著。据此,作者敏锐地指出,目前可用的临床研究无法确定目标温度33℃和35℃之间临床结局的任何显著差异。因此,这项研究的结果强调应该继续研究,以确定心脏骤停后的最佳目标温度。

继续在心脏骤停的研究中,Xie等人评估了远程缺血后处理作为改善心脏骤停后神经功能预后的潜在治疗策略<sup>[10]</sup>。远端缺血后处理是一种发生在远端器官的短暂性缺血再灌注治疗,可产生远端效应。通过采用临床前大鼠模型来评价远端缺血后处理对神经元凋亡和有丝分裂吞噬的影响,作者证明了远程缺血后处理可减少神经元凋亡和改善神经功能缺损。确定远程缺血条件调节模型与靶向温度方案模型(如Cui等人所进行的研究)的结合是否具有协同效应,将是特别有趣的研究。

改善心脏骤停后的治疗是一个重要的研究领域,对如何预防心脏骤停的知识增进也具有重要意义。Madurska等人评估了导致随后心脏骤停的失血病例的心脏生理学<sup>[11]</sup>。该研究提供的关键信息深化了如何预防心脏骤停和抢救这些患者的理解。目前的失血性休克治疗,如复苏性血管内球囊阻断主动脉(REBOA)或血管内容量置换,主要针对后负荷和预负荷。然而,这项研究表明,在失血性休克的后期,后负荷和预负荷治疗可能无效,因为冠状动脉灌注减少会导致心肌无效收缩。因此,研究发现对于失血性休克患者的选择和恰当的治疗时机具有重要意义。例如,研究结果表明,REBOA应在早期出血阶段使用,而其他影响冠状动脉灌注的血管内治疗应优先考虑在后期阶段使用。

Duan等人的研究是一项很好的心源性休克荟萃分析<sup>[12]</sup>,评估不同干预措施对CS患者或接受高危经皮冠状动脉介入治疗(HS-PCI)患者的短期疗效和安全性。具体地说,评估了以下干预措施:药物治疗、体外膜肺氧合(ECMO)、主动脉内球囊反搏(IABP)、经皮机械循环支持装置(pMCS)和ECMO+IABP。最后,作者认为ECMO+IABP可能是CS患者或接受HS-PCI患者更合适的干预措施,并反对单独常规使用pMCS或ECMO,因为它们增加了出血的风险,对死亡率没有改善。因此,这些发现进一步为这些不同疗法选择合适的患者提供了信息。

Madurska等人的研究在血管内治疗(如REBOA)应用率增加的背景下尤其重要<sup>[11]</sup>。Bukur等人进行了一项回顾性多中心研究,与开放性主动脉闭塞对比,评估了REBOA使用模式和结果<sup>[13]</sup>。研究结果表明,随着REBOA的使用率逐渐增加,患者死亡率在过去几年中有所下降。作者认为,使用REBOA的阈值降低(在较高的MAP下部署)、操作人员经验的增加和导管技术的改进等可以解释死亡率的降低。有趣的是,在最初几年,100%的REBOA

部署在急诊室或手术室,而在最近的一年中这个数字只有78.1%,这可能意味着在院前急救中的部署率正在增加。考虑到Maduska等人的研究,该研究中观察到的死亡率改善可能是由于在出血的早期阶段早期使用REBOA,此时预负荷和后负荷支持是最有益的<sup>[11]</sup>。

休克时凝血障碍导致死亡率升高。Tang等人的一项重要的机制研究评估了血小板花生四烯酸依赖性途径的调节如何促进创伤诱导的凝血障碍<sup>[14]</sup>。作者使用多发性损伤的大鼠模型,证明了血小板抑制与损伤相关,这意味着抑制花生四烯酸依赖性途径是一个促进因素。作者还发现,血清前列腺素E2和前列环素水平的升高与此相关。因此,本研究为多发伤患者的凝血障碍提供了潜在的治疗靶点。

在创伤性出血的治疗中,氨甲环酸(TXA)是目前针对凝血途径的一种治疗方法。TXA主要协助稳定血凝块和抑制纤溶。然而,Richards等人指出,目前尚不清楚TXA在纤溶的三种表型(纤溶停止、生理性纤溶和过度纤溶)中的作用<sup>[15]</sup>。因此,作者具体评估了TXA在这三种表型背景下的效果。在该研究中,作者证明了服用具有纤溶停止和纤溶亢进表型的TXA实际上与更高的多器官衰竭发生率和更高的红细胞输注有关。虽然无法得出因果关系的结论,但他们的发现确实表明,还需要更多的研究来进一步为TXA治疗量身选择合适的患者。

继续创伤的主题,丙戊酸(VPA)和新鲜冰冻血浆(FFP)是很有前景的治疗策略,已经在创伤性脑损伤(TBI)的临床前模型中证明可以减轻神经损伤<sup>[16]</sup>。在Dekker等人在他们的研究中为此进行了机制上的解释<sup>[16]</sup>。利用临床前猪多发伤模型(失血性休克和TBI),评估了VPA和FFP对损伤后脑转录组的影响。研究结果表明,VPA的神经保护作用是由于产生了一个更“有利于生存”的转录组。这项研究进一步证实并补充了支持VPA作为一种准备进行临床试验的重要疗法的文献。

患者无论患上任何形式的休克,很可能被送往重症监护病房接受治疗。对于危重患者,可能发生腹内高压(IAH)这一严重并发症,导致肠屏障功能障碍和腹腔脓毒症。由于目前还没有很好的治疗IAH的方法,Leng等人利用临床前IAH大鼠模型进行一项新的研究,以确定微生物群是如何变化的,以及预先补充乳酸菌是否会影响到这些变化<sup>[17]</sup>。研究首先证明了用益生菌预处理可以减少IAH诱导的肠道屏障损伤,然后提供了益生菌如何调节大鼠微生物群的证据。最后,他们详细介绍了几种与这些发现相关的通路的理论,尽管最终需要进一步的研究评估。

虽然讨论了几项心脏骤停TTM的研究,但TTM也是中暑后的一种重要治疗方法,并可能改善预后。因此,Zhong等人描述了一项开创性的回顾性病例对照研究,以评估严重中暑后90d死亡率相关的危险因素<sup>[18]</sup>。作者最终认为,较低的存活率与较长的降温时间、较快的心率以及较高的序贯器官衰竭评分有关。作者特别强调,降温时间

少于 2h 的患者预后较好, 这表明在进行更多研究之前, 降温时间在 2h 内是一个合适的目标。

本期《休克》杂志的压卷之作是 Mu 等人的综述<sup>[19]</sup>。巨噬细胞被认为是炎症的重要贡献者, 作者对最近发现的组织驻留巨噬细胞 (TRM) 及其在介导炎症、组织修复和组织稳态中的特殊作用进行了详细和关键的讨论。他们在脾脏、心脏和肺组织分篇回顾, 讨论了维持稳定的 TRMs 群体可能是恢复损伤后内环境平衡的关键。最后, 作者有效地证明了 TRMs 是正在进行的研究重点, 因为与这些细胞群体相关的发现可能在涉及炎症和休克的情况下有广泛的应用。

### 参 考 文 献

- [1] 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 (3): 633-637.
- [2] Radermacher P, Calzia E, McCook O, et al. Letter to the editor. Shock [J]. 2021, 55 (1): 138-139.
- [3] Renieris G, Katrini K, Giamarellos-Bourboulis EJ. Reply to Radermacher et al. on " Serum Hydrogen Sulfide and Outcome Association in Pneumonia by the SARS-CoV-2 Coronavirus" [J]. Shock, 2020, 54 (1): 633-637.
- [4] Xie K, Wang Y, Yin L, et al. Hydrogen gas alleviates sepsis-induced brain injury by improving mitochondrial biogenesis through the activation of PGC- $\alpha$  in mice [J]. Shock, 2021, 55 (1): 100-109.
- [5] Ye W, Liu X, Bai Y, et al. Sepsis activates the TLR4/MYD88 pathway in schwann cells to promote infiltration of macrophages, thereby impeding neuromuscular function [J]. Shock, 2021, 55 (1): 90-99.
- [6] He J, Zhao X, Lin X, et al. The effect of Xinmailong infusion on sepsis-induced myocardial dysfunction; a pragmatic randomized controlled trial [J]. Shock, 2021, 55 (1): 33-40.
- [7] Debrabant B, Halekoh U, Soerensen M, et al. STEMI, cardiogenic shock, and mortality in patients admitted for acute angiography: associations and predictions from plasma proteome data [J]. Shock, 2021, 55 (1): 41-47.
- [8] Tabi M, Burstein BJ, Ahmed A, et al. Shock severity and hospital mortality in out of hospital cardiac arrest patients treated with targeted temperature management [J]. Shock, 2021, 55 (1): 48-54.
- [9] Cui H, Yang Z, Xiao P, et al. Effects of different target temperatures on angiogenesis and neurogenesis following resuscitation in a porcine model after cardiac arrest [J]. Shock, 2021, 55 (1): 67-73.
- [10] Xie B, Gao X, Huang Y, et al. Remote ischemic postconditioning inhibits hippocampal neuronal apoptosis and mitophagy after cardiopulmonary resuscitation in rats [J]. Shock, 2021, 55 (1): 74-82.
- [11] Madurska MJ, Abdou H, Leung LY, et al. The cardiac physiology underpinning exsanguination cardiac arrest: targets for endovascular resuscitation [J]. Shock, 2021, 55 (1): 83-89.
- [12] Duan J, Shi Y, Luo G, et al. Short-term efficacy and safety of different mechanical hemodynamic support devices for cardiogenic shock or high-risk PCI: a network meta-analysis of thirty-seven trials [J]. Shock, 2021, 55 (1): 5-13.
- [13] Bukur M, Gorman E, DiMaggio C, et al. and the AAST AORTA Study Group. Temporal changes in REBOA utilization practices are associated with increased survival: an analysis of AORTA registry. Shock [J]. Shock, 2021, 55 (1): 24-32.
- [14] Tang Y, Huang S, Lin W, et al. Arachidonic acid-dependent pathway inhibition in platelets: Its role in multiple injury-induced coagulopathy and the potential mechanisms [J]. Shock, 2021, 55 (1): 121-127.
- [15] Richards JE, Fedeles BT, Chow JH, et al. Is tranexamic acid associated with mortality or multiple organ failure following severe injury [J]. Shock, 2021, 55 (1): 55-60.
- [16] Dekker SE, Biesterveld BE, Bambakidis T, et al. Modulation of brain transcriptome by combined histone deacetylase inhibition and plasma treatment following traumatic brain injury and hemorrhagic shock [J]. Shock, 2021, 55 (1): 110-120.
- [17] Leng Y, Jiang C, Xing X, et al. Prevention of severe intestinal barrier dysfunction through a single-species probiotics is associated with the activation of microbiome-mediated glutamate-glutamine biosynthesis [J]. Shock, 2021, 55 (1): 128-137.
- [18] Zhong L, Wu M, Liu Z, et al. Risk factors for the 90-day prognosis of severe heat stroke: a case-control study [J]. Shock, 2021, 55 (1): 61-66.
- [19] Mu X, Li Y, Fan G-C. Tissue-resident macrophages in the control of infection and resolution of inflammation [J]. Shock, 2021, 55 (1): 14-23.

(收稿日期: 2021-01-05)

(本文编辑: 顾潇宵)

(上接第 52 页)

- [15] Nimmo FA, Absalom RA, Bagshaw, et al. Guidelines for the safe practice of total intravenous anaesthesia (TIVA): Joint Guidelines from the Association of Anaesthetists and the Society for Intravenous Anaesthesia [J]. Anaesthesia, 2019, 74: 211-224.
- [16] Cottron N, Larcher C, Sommet A, et al. The sevoflurane washout profile of seven recent anaesthesia workstations for malignant hyperthermia-susceptible adults and infants: a bench test study [J]. Anesthesia & Analgesia, 2014, 119 (1): 67-75.
- [17] Christian, Thoben, Nils, et al. Preparation of anaesthesia workstation for trigger-free anaesthesia: Activated charcoal filters and prolonged low-flow ventilation [J]. European journal of anaesthesiology, 2019, 36 (11): 851-856.
- [18] Anesthesiologists. JSA guideline for the management of malignant hyperthermia crisis 2016 [J]. Journal of Anesthesia, 2017, 31 (2): 1-11.

(收稿日期: 2020-12-27)

(本文编辑: 刘艳娟)