

《SHOCK》2021年第2期新观点

Linda E. Sousse Teresa A. Zimmers (朱浙祥 译)

本期《休克》包括4篇综述、6篇临床研究论文和5篇基础研究论文,这些文章旨在更好地了解脓毒症、心肺病理生理学、免疫学和复苏方面的知识。

为描述中性粒细胞基本特征和功能,Wei等人对其在脓毒症中的作用进行了有力且具有高度可读性的研究。他们发现,中性粒细胞这些功能部分是通过形成中性粒细胞胞外陷阱(NETs)来实现的,包括吞噬和清除细菌。在经典的Jekyll和Hyde模式中,中性粒细胞的这些友好功能被其病理性反应所抵消,从而导致内皮细胞损伤、血栓形成、过度炎症反应和器官损伤。这篇精彩而又大量引用的入门介绍是对中性粒细胞的生动描述^[1]。

在脓毒症中细胞间的相互作用方面,Fu等人通过研究血小板功能随时间变化而变化及血小板与单核细胞之间的相互作用,对脓毒症中血小板-单核细胞聚集体进行了介绍。作者重点概述了目前对血小板-单核细胞直接相互作用在多种疾病过程中形成聚集体的理解,包括血液疾病、感染性疾病、创伤和心血管疾病。该综述还包括了血小板-单核细胞聚集在人类和小鼠研究中的机制和意义,并讨论了它们之间的相互作用,同时也强调了单核细胞通过暴露的磷脂酰丝氨酸吞噬血小板。此外,文中还特别强调了血小板-单核细胞聚集体在脓毒症中的作用。Fu等人最终提出了血小板-单核细胞聚集的模式:即血小板激活后上调P-选择素的表面表达,然后P-选择素与受体P-选择素糖蛋白配体-1结合,启动血小板和单核细胞的聚集,从而激活单核细胞并释放促炎细胞因子,导致脓毒症后炎症反应失调。考虑到血小板-单核细胞聚集研究所面临的挑战,包括血小板活化的难易程度、小鼠外周血中单核细胞的数量、使用流式细胞术时数据的变化等,这篇综述尤其有必要^[2]。

Zhou等人探讨了急性肺损伤(ALI)和急性呼吸窘迫综合征(ARDS)中肺实质细胞和免疫细胞之间相互作用的机制。他们以一种循序渐进的方式对这一机制进行了阐述,引导理解在内皮细胞作用下中性粒细胞的聚集和滞留,再到它们与调节其趋化性和坏死的肺泡巨噬细胞之间的相互作用。此外,中性粒细胞可增强巨噬细胞的炎症反应,包括通过网络介导的巨噬细胞焦亡和促进肺部炎症的进展。肺泡上皮细胞通过最新发现的IL-25介导的外切体释放调节机制,帮助肺在病原体面前维持完整性和呼吸功能,同

时也可抑制巨噬细胞炎症反应。他们还探讨了肺固有淋巴样细胞这一新发现的群体之间的相互作用,以及它们通过与肺泡上皮细胞相互作用在维持气道屏障完整性和肺内稳态中的作用,最终得出了恰当的结论^[3]。

Li等人总结了调控凋亡和坏死细胞胞葬作用的机制,并讨论了巨噬细胞胞葬作用在心脏病理生理和修复中的最新研究进展。他们详细介绍了许多因素,包括ATP、UTP、趋化因子、溶血磷脂酰胆碱和鞘氨醇-1-磷酸,这些因素能刺激巨噬细胞对受损部位的趋化作用,并促进炎症的消退,这决定了胞葬作用中个体“找到我”信号的相关性。他们还讨论了向巨噬细胞发出的“吃我”信号,包括磷脂酰丝氨酸、钙网、ICAM-3、脂质和修饰的碳水化合物。Li和Fan通过探索巨噬细胞胞葬作用对成人心脏稳态、心脏发育以及心脏损伤和修复的影响,提出探讨调控胞葬作用的方式可能成为减轻心脏炎症和损伤的一种很有前途的策略^[4]。

在心血管和血液病理学、脓毒症和创伤这些主题中,尽管目前在液体复苏和治疗策略方面取得了进展,但与创伤引起的凝血障碍相关的出血仍然是创伤患者发病率和死亡率的重要驱动因素。具体地说,失血性休克可以诱导血小板聚集功能受损。鉴于目前还没有组织损伤和休克对体外血小板聚集影响的相关研究,Fields等人试图探讨男性创伤患者(20名)血浆治疗对健康男性供者(3名)血小板功能的影响。他们假设,用创伤并休克患者的血浆对健康血小板进行体外治疗会削弱血小板聚集,而用创伤患者的血浆治疗会增强血小板聚集,前提是后述的这些创伤患者有明显的创伤负担,但没有休克。根据损伤严重程度评分(ISS)和入院时血浆碱过量浓度对损伤严重程度进行分层后,他们发现,与未发生休克的创伤患者血浆相比,接受创伤休克患者血浆治疗的凝血酶刺激的血小板聚集率显著降低($P=0.002$),相反,用严重创伤但未休克的患者血浆治疗后,凝血酶刺激的血小板聚集率显著增加($P=0.030$)。总之,他们认为在低灌注状态下输注血小板可能效果较差^[5]。

心脏骤停的治疗包括心肺复苏、除颤、机械通气、血管升压剂、静脉输液(IVF)和目标温度管理。然而,静脉输液量的多少对机体的影响尚不清楚。因此,Gul等人回顾性分析并评价了静脉输液量对单个中心2年以上心脏骤停成人患者出院前存活率、30d死亡率、血管升压剂的

使用和剂量、机械通气天数和持续时间的影响。受试者在24h后按非限制性补液(>30 毫升/公斤; $n=64$)和限制性(<30 mL/kg; $n=300$)液体复苏策略进行分层。使用多元回归模型调整人口统计学因素、并发症和死亡率,值得注意的是,两组之间的年龄、不可电击节律百分比和缺氧时间之间没有差异。他们发现,两组患者30d的死亡率或出院后的存活率没有显著差异。然而,非限制性液体量复苏策略与血管升压药的使用显著增加($P=0.002$)和机械通气时间显著延长($P=0.03$)相关。这项研究对心脏骤停后静脉输液量的管理提供了有价值的见解^[6]。

在心血管病理学研究方面, Epstein等人对每搏输出量(SV)在早期诊断出血和低血容量中的应用进行了探讨。由于传统的生命体征在出血进展到血流动力学崩溃时才会出现持续变化,从而导致早期诊断出血比较困难。但早期诊断尤为重要,因为出血失控是导致军人死亡的首要可预防原因,也是导致平民死亡的主要可预防原因之一。因此,他们在一项非随机对照试验中,研究了基于全身生物阻抗的血流动力学分析系统(一种用于血流动力学监测的非侵入性方法)在成年男性双上肢中的使用情况:实验组(60例;在大约10分钟内抽出450 mL血液)和对照组(20例,无抽血)。失血导致血压(BP)和每搏输出量(SV)显著降低,临床可检测到的血压变化($\geq 10\%$)以及休克指数变化分别为15%和5%。虽然这项研究有部分局限性(如该技术尚未在目标患者群体中得到验证,缺乏正式的随机化),但 Epstein和 Furer提供的证据表明,持续监测SV可能比心率、血压或休克指数在识别早期急性失血患者方面更有用^[7]。

脓毒症患者经常患有贫血,血红蛋白的下降使血液携带的氧气减少,导致组织缺氧和微循环障碍。然而,脓毒症患者血红蛋白浓度与死亡率之间的关系尚不清楚。为此, Qi和 Peng设计了一项对在ICU入院时或ICU入院后被诊断为脓毒症至少48h的235名成年患者进行了为期2年的回顾性研究,并对幸存者进行1年的随访。受试者根据血红蛋白浓度被分成四组。观察结果包括死亡率、脓毒症并发症、血管升压药物的使用、ICU住院时间和连续性肾脏替代治疗的使用。他们发现死亡者的早期血红蛋白水平显著高于幸存者(≤ 80 g/L, $P=0.016$)。此外,随着入院后48h内早期血红蛋白水平的降低,1年死亡率增加。他们得出结论是,ICU入院后48h内血红蛋白水平 ≤ 80 g/L可能成功预测脓毒症患者的远期死亡率,但仍有必要进行更大样本量的进一步研究^[8]。

台湾长期照护机构多重耐药菌(MDROs)的检出率在28%至45%之间。选择合适的抗生素对ICU入院患者仍然是一个挑战,特别是在与肺炎相关的情况下。为此, Yiang等人对533名在ICU接受治疗的肺炎和疑似脓毒性休克的成人患者进行了单中心回顾性研究。根据MDROs危险表型和筛查完成时间在1h或6h内(ICU入院后6h内低危、

1h内低危、6h内高危、1h内高危)将研究人群分为4个亚组。观察结果包括ICU和住院死亡率、ICU住院时间、呼吸机使用时间和药物治疗率。他们发现,6h的高危MR-DO组显著增加了重症监护病房的死亡率($P<0.001$)以及多种药物的联合使用($P=0.003$),而且建议对有肺炎和早期脓毒性休克的ICU入院患者在1h内进行MDRO筛查^[9]。

Lam等人对脓毒症患者休克恢复期血管加压素(AVP)的使用情况进行了评估。在脓毒性休克恢复期幸存的患者中,临床医生对停止AVP的最佳方法缺乏共识,也不清楚理想的停药方式是突然停止还是逐渐减量。在一项为期5年的多中心回顾性研究中,纳入休克恢复期幸存的成人脓毒症患者为研究对象,其中958名为突然停止使用儿茶酚胺类血管升压药和AVP,360名为逐步减少使用儿茶酚胺类血管升压药和AVP。研究结果包括从ICU出院到AVP逐渐减少/突然停止的时间、低血压发生率和死亡率。他们发现,两组到ICU出院的中位时间相似,而且在ICU或住院死亡率方面没有差异。但值得注意的是,逐步减量组患者需要增加AVP剂量使用的频率较高($P<0.001$),而突然停药组患者的AVP持续作用时间较短($P<0.001$)。虽然进一步的前瞻性研究是有必要的,但在脓毒症患者中突然停止AVP使用可能与逐渐减量使用一样安全,而且有可能缩短AVP持续作用时间^[10]。

脓毒症对于各个年龄段和各个国家仍然是一个主要的临床挑战。早产儿和低出生体重儿特别容易患脓毒症,这可能是因为他们的免疫系统不成熟。此外,由于这种疾病的复杂性和异质性,几乎没有标准化的治疗指南可用。通过免疫佐剂刺激宿主非特异性免疫已成为一种潜在的治疗方法。为此, Rincon等人用长期用作佐剂的铝盐(明矾)对新生儿多菌体腹腔内脓毒症模型进行预处理试验。通过给出生后第5~7天的小鼠注射0.9 mg/g~1.2 mg/g盲肠浆液,使用Myd88、Trif或Nlrp3的基因定位,以及氯磷酸钠或抗体介导的去髓细胞和Gr1+细胞进行研究,他们发现,明矾预给药通过激活NLRP3炎症小体提高小鼠存活率,这种方式依赖于髓系细胞、非粒细胞Gr1阳性细胞和MyD88信号转导。这项研究稳健而彻底,样本量大(在各种研究中为20~83例),并有多细胞和分子观测终点。因此他们得出结论,虽然合适剂量的确定仍需要进一步的研究,但明矾可能是预防新生儿脓毒症,特别是早产儿脓毒症的一种有用的临床辅助药物^[11]。

Zhang等人研究了木犀草素预防脓毒症肺损伤的效用,它是一种在芹菜和青椒等植物中发现的抗多酚黄酮类化合物。通过在新生小鼠腹腔注射0.525 mg/g盲肠浆液后1h给予木犀草素,他们发现木犀草素可减少肺损伤和肺裂解产物中的凋亡标志物,同时可降低肺中冷诱导RNA结合蛋白(CIRP)mRNA、血清和腹腔巨噬细胞中冷诱导RNA结合蛋白(CIRP)的表达。此外,肺和腹腔巨噬细

胞 HIF1 α 和 NLRP3 蛋白表达也有所降低。尽管血液和组织中 C1RP 在这一病理过程中的作用机制尚不明确,但这些结果提示木犀草素可能具有治疗新生儿脓毒症的潜力^[12]。

目前创伤性脑损伤是全球主要的死亡和残疾原因,约 20%至 25%的重型 TBI 患者可发生 ALI,死亡率为 30%。Saber 等人采取不同的策略测试了远程缺血调节(RIC)的潜力,以减轻由创伤性脑损伤(TBI)引起的 ALI。在临床中,作为肢体远端血流的重复阻断和再灌注方式,RIC 已经被证明在治疗 24h 后可降低 TBI 诱导的生物标志物。在这里,他们在雄性 CD1 小鼠进行了 4 次 RIC 预处理,即在轻度撞击损伤前 1 小时开始,进行每次 5min 的后肢缺血,然后开始 5min 的再灌注。研究发现,在伤后 1h 肺组织损伤明显减轻,肺液中 TBI 诱导的中性粒细胞减少,同时肺组织中 S1PR3 和鸢尾素含量出现下降。在伤后 7d, RIC 预处理组小鼠的肺组织学变化仍显示有改善。他们讨论了肺保护和鸢尾素之间的潜在联系,即运动诱导并受 ALI 和 RIC 调节的肌动因子,但机制联系仍有待确定。值得注意的是,这项研究从开始的 72 例样本到最终的 51 例样本进行了数据分析,非常详细地描述了动物研究的结果。总体而言,这项研究的特点是使用 RIC 进行预处理设计,这在大多数 TBI 的背景下很难被理解,但他们强调最终的目标是药物干预^[13]。

机械通气是一种挽救生命的干预措施,能允许 ARDS 患者进行足够的气体交换,但也可能导致肺损伤,这一过程被称为呼吸机诱导的肺损伤(VILI)。Zhang 等人通过使用 COX-2 抑制剂帕瑞昔布研究了环氧化酶-2(COX-2)在 ARDS 和 VILI 两次打击模型中的作用。他们通过给小鼠腹腔注射 LPS,然后给予帕瑞昔布或不给予帕瑞昔布治疗 1h,再进行气管插管机械通气 2h,他们发现给予帕瑞昔布组可改善肺组织结构和血氧分压,同时减少肺 Ly6Chi 单核细胞的聚集和炎性细胞因子的产生,但对肺泡巨噬细胞无明显影响。因此,他们最终得出结论,单核细胞在肺内的聚集介导了 ARDS/VILI 的肺损伤,这一过程可以被帕瑞昔布预处理所阻断^[14]。

目前缺氧性肺动脉高压(HPH)属于不治之症,部分原因是肺动脉平滑肌细胞(PASMCs)病理性过度增殖,造成肺血管重塑和阻力增加,导致肺动脉压升高、右心衰竭,甚至死亡。Qin 等人对一长链非编码 RNA(LncRNA)在患者的 PASMC 培养细胞增殖中的作用提出了质疑,其中该 RNA 被命名为 AC068039.4。他们发现在低氧(1% O₂)条件下可诱导细胞增殖和 AC068039.4 表达,此外,AC068039.4 基因敲除后可抑制细胞增殖。而 miRNA mir-26a-5p 与 AC068039.4 作用相反,由 Qin、Zhu 等人的研究提出 AC068039.4 可抹除 mir-26a-5p 的作用以诱导 TRPC6 表达,从而促进增殖和潜在的 HPH,其中 TRPC6 是一种已知的调节反应性纤维化和生长信号的非选择性受体操控

的阳离子通道。然而,这篇文章中的所有研究都是在细胞中进行的,因此该途径在组织重塑中的潜在作用仍有待确定^[15]。

综上所述,本期《休克》的 15 篇文章在脓毒症、心肺病理生理学、免疫学和复苏等领域的基础研究和转化研究领域提供了一系列严谨且令人信服的研究,同时也提供了一系列的研究方法和视角。无论通过回顾文献和提出新的范例进行大规模临床试验以评估当前的治疗标准,还是在动物和细胞模型中测试潜在的机制和治疗方法,这些研究都深化了对这些疾病状态的理解,同时也为临床研究和转化性研究指引了方向。

参 考 文 献

- [1] Wei Y, Kim J, Ernits H, et al. The septic neutrophil -friend or foe [J]. Shock, 2021, 55 (2): 147-155.
- [2] Fu G, Deng M, Neal MD, et al. Platelet-monocyte aggregates: understanding mechanisms and functions in sepsis [J]. Shock, 2021, 55 (2): 156-166.
- [3] Zhou H, Fan EK, Fan J. Cell-cell interaction mechanisms in acute lung injury [J]. Shock, 2021, 55 (2): 167-176.
- [4] Li Y, Li Q, Fan GC. Macrophage efferocytosis in cardiac pathophysiology and repair [J]. Shock, 2021, 55 (2): 177-188.
- [5] Fields AT, Matthay ZA, Nunez-Garcia B, et al. Good platelets gone bad; the effects of trauma patient plasma on healthy platelet aggregation [J]. Shock, 2021, 55 (2): 189-197.
- [6] Gul F, Peterson E, Dejoy R, et al. Association between intravenous fluid resuscitation and hospital mortality in post cardiac arrest patients; a retrospective study [J]. Shock, 2021, 55 (2): 224-229.
- [7] Epstein D, Guinzburg A, Sharon S, et al. A noninvasive stroke volume monitoring for early detection of minimal blood loss; a pilot study [J]. Shock, 2021, 55 (2): 230-235.
- [8] Qi D, Peng M. Early hemoglobin status as a predictor of long-term mortality for sepsis patients in intensive care units [J]. Shock, 2021, 55 (2): 215-223.
- [9] Yiang GT, Tzeng IS, Shui HA, et al. Early screening of risk for multidrug-resistant organisms in the emergency department in patients with pneumonia and early septic shock: single-center, retrospective cohort study [J]. Shock, 2021, 55 (2): 198-209.
- [10] Lam SW, Sacha GL, Duggal A, et al. Abrupt discontinuation versus down-titration of vasopressin in patients recovering from septic shock [J]. Shock, 2021, 55 (2): 210-214.
- [11] Rincon JC, Hawkins RB, Hollen NM, et al. Aluminum adjuvant improves survival via NLRP3 inflammasome and myeloid non-granulocytic cells in a murine model of neonatal sepsis [J]. Shock, 2021, 55 (2): 274-282.
- [12] Zhang Y, Zhang J, Ren Y, et al. Luteolin suppresses sepsis-induced cold-inducible RNA-binding protein production and lung injury in neonatal mice [J]. Shock, 2021, 55 (2): 268-273.

(下转第 64 页)

References

- [1] Fan CB, Lu W, Li K, et al. ACE2 expression in kidney and testis may cause kidney and testis infection in COVID-19 patients [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 7: 563893.
- [2] Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8 (4): 420-422.
- [3] Martinez-Rojas MA, Vega-Vega O, Bobadilla NA. Is the kidney a target of SARS-CoV-2? [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2020, 18 (6): F1454-F1462.
- [4] Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19 [J]. *Kidney Int*, 2020, 97 (5): 829-838.
- [5] Fan Z, Chen L, Cheng X, et al. Clinical Features of COVID-19-Related Liver Functional Abnormality [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18 (7): 1561-1566.
- [6] Kidney Disease Improving Global Outcomes. Acute Kidney Injury Work Group: KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury [J]. *Kidney Int*, 2012, Suppl 2, 1-138.
- [7] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10223): 497-506.
- [8] Eckerle I, Muller MA, Kallies S, et al. In-vitro renal epithelial cell infection reveals a viral kidney tropism as a potential mechanism for acute renal failure during Middle East Respiratory Syndrome (MERS) Coronavirus infection [J]. *Journal of Virology*, 2013, 10 (1): 359-363.
- [9] W Li, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus [J]. *Nature*, 2003, 426 (6965): 450-454.
- [10] Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin [J]. *Nature*, 2020, 579 (7798): 270-273.
- [11] Chu KH, Tsang WK, Tang CS, et al. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome [J]. *Kidney Int*, 2005, 67 (2): 698-705.
- [12] Arabi YM, Arifi AA, Balkhy HH, et al. Clinical Course and Outcomes of Critically Ill Patients With Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection [J]. *Ann Intern Med*, 2014, 160 (6): 389-397.
- [13] Rudragouda C, Stanley P. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology [J]. *Semin Immunopathol*, 2017, 39 (5): 529-539.

(收稿日期: 2020-12-25)

(本文编辑: 刘艳娟)

(上接第 58 页)

- [13] Saber M, Rice AM, Christie I, et al. Remote ischemic conditioning reduced acute lung injury after traumatic brain injury in the mouse [J]. *Shock*, 2021, 55 (2): 256-267.
- [14] Zhang C, Hu S, Zosky GR, et al. Paracoxib alleviates ventilator-induced lung injury through functional modulation of lung-recruited CD11b/ly6Chi monocytes [J]. *Shock*, 2021, 55 (2): 236-243.
- [15] Qin Y, Zhu B, Li L, et al. Overexpressed lncRNA

AC068039.4 contributes to proliferation and cell cycle progression of pulmonary artery smooth muscle cells via sponging miR-26a-5p/TRPC6 in hypoxic pulmonary arterial hypertension [J]. *Shock*, 2021, 55 (2): 244-255.

(收稿日期: 2021-01-05)

(本文编辑: 顾潇宵)