

《SHOCK》2021年第3期新观点

Steven J. Schwulst Isaiah Turnbull (朱浙祥 译)

本期《休克》杂志带来了精彩的综述、临床和基础研究论文。在综述方面,首先是对有关 SARS-CoV-2 的管理方法和治疗策略以及 SARS-CoV-2 和流感病毒混合感染的潜在协同效应的现有最佳证据进行了批判性分析,然后,对主动血管内球囊闭塞术(REBOA)的应用进展进行了综述,最后关于对创伤后血管生成背后的相关文献进行了深入研究。本期临床研究则主要集中在更好地了解创伤后功能紊乱的凝血级联反应,也扩展到创伤后出血和器官系统功能障碍的一些临床预测指标,以及及时地研究 SARS-CoV-2 感染中的纤溶失活和血栓形成机制。与此同时,在基础科学方面,本期涵盖了各种各样的研究,包括脓毒症引起的急性肺损伤的细胞机制,出血和心脏骤停的大型动物模型的神经功能预后,最新关注的创伤损伤的啮齿动物建模,使用 REBOA 控制出血的新技术,以及脑损伤后外周免疫细胞代谢模式的新观点。

Madurska 等人重点介绍了 REBOA 在出血控制方面的发展,突出支持该技术最新使用的相关证据以及围绕 REBOA 这些新应用的一些争议^[1]。Pecoraro 等人全面回顾了目前对于创伤后血管生成、新生血管形成的细胞机制,以及开发新的干预措施促进损伤后愈合潜力的理解^[2]。

Hatton 等人开展了一项针对存活超过 24h 的严重创伤患者的单中心队列研究,他们以血清可溶性血栓调节蛋白(sTM)和 syndecan-1 水平作为内皮功能障碍标志物,对近 500 名患者进行了研究发现,sTM 和 syndecan-1 水平的升高都与急性肾损伤(AKI)的发生率高、AKI 严重程度增加以及 AKI 持续时间延长有关。根据 sTM 和 syndecan-1 与 AKI 之间的联系,研究者得出结论:稳定内皮的治疗在严重损伤后 AKI 的治疗中可能有很好的前景^[3]。

Creel-Bulos 等人采用旋转血栓弹性测定法(ROTEM)及时检测新冠肺炎阳性危重患者纤溶失活的发生率。他们发现,这些患者中超过 50% 符合纤溶失活的标准。此外,这些患者中近乎一半在病程中被发现有静脉血栓栓塞事件。虽然样本规模不大,但这项研究是第一批建议使用 ROTEM 来确定哪些新冠肺炎阳性患者可能从使用纤溶剂中受益的研究之一^[4]。

MacArthur 等人在一项前瞻性队列研究中将创伤患者进行分层,以评估凝血酶生成动力学,包括需要 3 个单位

以上的红细胞(PRBC)的患者、接受部分 PRBCs 但少于 3 个单位的患者以及不接受 PRBCs 的患者。研究发现,凝血酶生成加速与输血需求密切相关。这一分析提供的证据表明,与 PT/INR 等更传统的检测方法相比,凝血酶检测可能提供更动态的凝血观察^[5]。在另一项关于出血预测因素的研究中,Ushida 等人对 30 000 多名经阴道分娩的妇女进行多中心回顾性研究。他们评估了休克指数(SI)(心率除以收缩压)预测产后出血的价值,发现 SI 比其他生命体征能更好地预测产后出血^[6]。

Barea-Mendoza 等人根据西班牙创伤 ICU 登记处(RET-TRAUCI)的相关数据展开研究,以确定创伤后早期(< 72h)和晚期(> 72h)多系统器官衰竭(MOF)的危险因素。研究者将近 10 000 名创伤 ICU 患者纳入其分析,早期 MOF 与创伤严重程度评分 > 16 分、血流动力学不稳定、凝血障碍和急性肾损伤(AKI)相关。而晚期 MOF 与年龄 > 65 岁、血流动力学不稳定、急性肾损伤和医院感染有关。故得出结论:早期的多器官功能衰竭主要与损伤严重程度和出血相关的并发症有关,而晚期多器官功能衰竭与高龄和感染的相关性最大^[7]。

本期《休克》带来了一系列基础科学文章,将增进对休克相关的病理生理状态的整体理解,包括从炎症调节机制的详细分析到出血控制和复苏的生理学研究。这些研究例证了《休克》杂志已发表的那些归类于基础科学和临床医学交界处的研究。

本期有两项研究描述了 LPS 调节炎症反应的不同机制。第一种是通过调节中性粒细胞坏死性凋亡。坏死性凋亡是一种高度炎症性的细胞死亡形式,其特征是细胞内内容物的释放,这些内容物可以放大急性炎症反应。以 Dr Fan 为首的多国研究小组阐明了 LPS 通过 NF κ B 途径介导的负反馈途径下调中性粒细胞坏死性凋亡的机制。鉴于新的数据显示了坏死性细胞凋亡在新冠肺炎肺部炎症中的作用,那么这些研究结果提示了一条调节坏死性凋亡的治疗途径^[8]。Dr Wong 等人介绍了第二种 LPS 介导的内皮细胞调控途径。在内毒素敏感组织中,ERK 激活是 LPS 受体 TLR4 的主要下游途径。为了明确 LPS 对血管内皮细胞的特殊影响,Wong 等人对此进行了研究。他们使用 siRNA 敲除和药物抑制剂的组合来确定 LPS 诱导的 ERK 在原代人内皮细胞上的激活作用。研究发现,ERK 活性与包括 IL-6 和 VCAM 在内的可溶性炎症介质的产生增加有关。然

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

而, LPS 诱导的 ERK 也与内皮通透性降低和细胞间黏附的维持有关。综上所述, 这些结果表明内皮细胞有细微差别的免疫反应, 即释放可溶性介质以发出感染信号, 同时加强细胞间的相互作用以加强内皮屏障^[9]。

本期还有两项研究对普通止痛和镇静方法对危重疾病模型预后的影响进行了评估。昆士兰州詹姆斯·库克大学的一个研究小组扩展了他们对使用腺苷、利多卡因和镁(ALM)的小容量复苏方案的研究, 以评估麻醉剂丁丙诺啡镇痛和 ALM 复苏治疗失血性休克之间的相互作用。与他们既往研究的成果一致, ALM 复苏与失血性休克预后的改善有关。但令人惊讶的是, 他们发现, 与兽医使用非甾体抗炎药卡普利韦的镇痛相比, 丁丙诺啡镇痛与心血管抑制有关, 并显著增加了死亡率。这些数据表明, 丁丙诺啡对休克血流动力学研究可能有混淆作用, 应谨慎使用, 而且非甾体抗炎药可以提供足够的镇痛, 减少心血管并发症的发生^[10]。Dr Shen 等人评估了右美托咪啶治疗对猪心脏骤停后心血管和神经预后的影响。研究表明, 在心脏骤停后, 使用右旋美托咪啶治疗与改善预后有关, 并且大剂量的治疗方案可以增强这些良好的作用^[11]。

Akama 等人在脓毒症所致急性肺损伤盲肠结扎穿孔模型中, 描述了第 2 组固有淋巴样细胞(ILC2s)的时间变化。ILC2s 现在被认为是肺内免疫调节和动态平衡的关键细胞类型, 然而, 还未能很好阐明其在急性肺损伤中的作用。目前研究表明, 在脓毒症诱导的急性肺损伤后, ILC2s 减少了 IL-13 的产生, 增加了程序性细胞死亡 1 受体(PD-1)的表达。此外, 通过利用 IL-33 基因敲除的小鼠进行研究, 表明 IL-33 可能通过调节受损肺中 PD-1 的表达和信号来调节 ILC2s 中 IL-13 的产生。这些数据为了解免疫稳态和对脓毒症所致急性肺损伤的反应提供了新的视角^[12]。

Morgan 等人和 Necsoiu 等人为寻求改善失血性休克的急诊治疗展开了研究。首先, 着眼于重症监护领域的下一代个性化医学, Morgan 等人在研究中将近红外光谱和经颅多普勒超声相结合作为测量脑氧合以指导失血性休克期间复苏的工具, 并评估了该方法的有效性。他们采用了失代偿性休克的灵长类动物模型, 并将按监测标准的侵入性监测方法与他们的非侵入性监测方法进行了比较, 发现非侵入性方法和黄金标准的侵入性监测之间只有微弱到中度的一致性。尽管这些结果并不支持放弃有创监测, 但其数据确实表明, 在资源匮乏的情况下, 例如长期的现场监测, 无创监测可能是帮助指导复苏和在现场提供个性化监测的强大工具^[13]。其次, Necsoiu 等人。描述一种新的双球囊 REBOA 导管, 它既有一个非顺应性球囊, 用于完全阻断主动脉, 也有第二个顺应性球囊, 允许部分主动脉闭塞, 同时保持一定的远端灌注。与完全阻断相比, 部分阻断与提高存活率有关, 同时与单独进行复苏的动物相比, 还可以保持良好的球囊上方灌注压。研究指出, 部分 REBOA 可以协调失血性休克患者体内同等重要的几处环节: 即维

持中心血压和中枢神经系统灌注, 降低下半身 MAP 以控制出血, 以及最小化下半身热缺血时间^[14]。

Dr Zink 等人对急性脑损伤对新陈代谢的影响进行了方法学上的深入研究。他们使用一个大型动物(猪)的急性硬膜下血肿模型来评估颅内血液对循环白细胞代谢的影响。在仔细分析损伤后白细胞内的代谢流后, 尽管没有检测到任何单一代谢物的显著差异, 但通过使用主成分因子减少法整合数据, 能够检测到代谢流中显著的相互作用, 这表明急性硬膜下血肿诱导了不同的代谢表型。重要的是, 作者在本研究中利用的是血流动力学稳定的蛛网膜下腔出血模型。因此, 他们研究得到的关于白细胞代谢的改变很可能是颅内间隙急性出血的直接结果, 并因此可能揭示常见轻至中度颅内出血的并发症^[15]。

本期《休克》提供了一系列高质量的临床和基础科学研究论文, 从出血控制到肺损伤的细胞机制, 再到最近两篇关于 SARS-CoV-2 的管理方法和治疗策略的文章, 每一篇新的研究和综述都提供了对损伤、炎症和感染生理机制的新见解。

参 考 文 献

- [1] Madurska MJ, Ross JD, Scalea TM, et al. State-of-the-art review-endovascular resuscitation [J]. Shock, 2021, 55 (3): 288-300.
- [2] Pecoraro AR, Hosfield BD, Li H, et al. Angiogenesis; a cellular response to traumatic injury [J]. Shock, 2021, 55 (3): 301-310.
- [3] Hatton GE, Isbell KD, Henriksen HH, et al. Endothelial dysfunction is associated with increased incidence, worsened severity, and prolonged duration of acute kidney injury after severe trauma [J]. Shock, 2021, 55 (3): 311-315.
- [4] Creel-Bulos C, Auld SC, Caridi-Scheible M, et al. Fibrinolysis shutdown and thrombosis in a Covid-19 ICU [J]. Shock, 2021, 55 (3): 316-320.
- [5] MacArthur TA, Spears GM, Kozar RA, et al. Thrombin generation kinetics are predictive of rapid transfusion in trauma patients meeting critical administration threshold [J]. Shock, 2021, 55 (3): 321-325.
- [6] Ushida T, Kotani T, Imai K, et al. Shock index and postpartum hemorrhage in vaginal deliveries; A multicenter retrospective study [J]. Shock, 2021, 55 (3): 332-337.
- [7] Barea-Mendoza JA, Chico-Fernández M, Molina-Díaz I, et al. On behalf of the Neurointensive Care and Trauma Working Group of the Spanish Society of Intensive Care Medicine (SEMICYUC). Risk factors associated with early and late posttraumatic multiorgan failure; an analysis from RETRAUCI [J]. Shock, 2021, 55 (3): 326-331.
- [8] Wang J, Luan Y, Fan EK, et al. TBK1/IKKε negatively regulate LPS-induced neutrophil necroptosis and lung inflammation [J]. Shock, 2021, 55 (3): 338-348.
- [9] Wong E, Xu F, Joffre J, et al. ERK1/2 has divergent roles in LPS-induced microvascular endothelial cell cytokine production and permeability [J]. Shock, 2021, 55 (3): 349-356.

- [10] Letson HL, Dobson GP. Buprenorphine analgesia reduces survival with ALM resuscitation in a rat model of uncontrolled hemorrhage: concerns for traumarelated research [J]. Shock, 2021, 55 (3): 379-387.
- [11] Shen R, Pan D, Wang Z, et al. The effects of dexmedetomidine post-conditioning on cardiac and neurological outcomes after cardiac arrest and resuscitation in swine [J]. Shock, 2021, 55 (3): 388-395.
- [12] Akama Y, Park EJ, Satoh-Takayama N, et al. Sepsis induces deregulation of IL-13 production and PD-1 expression in lung group 2 innate lymphoid cells [J]. Shock, 2021, 55 (3): 357-370.
- [13] Morgan CG, Neidert LE, Stigall KS, et al. Noninvasive cerebral perfusion and oxygenation monitoring augment prolonged field care in a nonhuman primate model of decompensated hemorrhage and resuscitation [J]. Shock, 2021, 55 (3): 371-378.
- [14] Necsoiu C, Jordan BS, Choi JH, et al. Mitigating ischemia-reperfusion injury using a bilobed partial REBOA catheter: controlled lower-body hypotension [J]. Shock, 2021, 55 (3): 396-406.
- [15] Zink F, Vogt J, Wachter U, et al. Effects of acute subdural hematoma-induced brain injury on energy metabolism in peripheral blood mononuclear cells. [J]. Shock, 2021, 55 (3): 407-417.

(收稿日期: 2021-02-10)

(本文编辑: 顾潇宵)

(上接第 112 页)

- [13] Barber CA, Wyckoff MH. Use and efficacy of endotracheal versus intravenous epinephrine during neonatal cardiopulmonary resuscitation in the delivery room [J]. Pediatrics, 2006, 118: 1028-1034.
- [14] Laptook AR, Bell EF, Shankaran S, et al. Admission temperature and associated mortality and morbidity among moderately and extremely preterm infants [J]. J Pediatr, 2018, 192: 53-59.
- [15] Amadi HO, Olateju EK, Alabi P, et al. Neonatal hyperthermia and thermal stress in low-and middle-income countries: a hidden cause of death in extremely low-birthweight neonates [J]. Paediatr Int Child Health, 2015, 35: 273-281.
- [16] Fogarty M, Osborn DA, Askie L, et al. Delayed vs early umbilical cord clamping for preterm infants: a systematic review and meta analysis [J]. Am J Obstet Gynecol, 2018, 218 (1): 1-18.
- [17] Chen X, Li X, Chang Y, et al. Effect and safety of timing of cord clamping on neonatal hematocrit values and clinical outcomes in term infants: A randomized controlled trial [J]. J Perinatol, 2018, 38: 251-257.
- [18] Foster JP, Dawson JA, Davis PG, et al. Routine oro/nasopharyngeal suction versus no suction at birth [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 4 (4): CD010332.
- [19] Ersdal HL, Mduma E, Svendsen E, et al. Early initiation of basic resuscitation interventions including face mask ventilation may reduce birth asphyxia related mortality in low-income countries: a prospective descriptive observational study [J]. Resuscitation, 2012, 83: 869-873.
- [20] te Pas AB, Wong C, Kamlin CO, et al. Breathing patterns in preterm and term infants immediately after birth [J]. Pediatr Res, 2009, 65: 352-356.
- [21] Voogdt KG, Morrison AC, Wood FE, et al. A randomised, simulated study assessing auscultation of heart rate at birth [J]. Resuscitation, 2010, 81: 1000-1003.
- [22] Halling C, Sparks JE, Christie L, et al. Efficacy of Intravenous and Endotracheal Epinephrine during Neonatal Cardiopulmonary Resuscitation in the Delivery Room [J]. J Pediatr, 2017, 185: 232-236.
- [23] American College of Obstetricians and Gynecologists; Society for Maternal-Fetal M. Obstetric Care Consensus No. 6: periviable birth [J]. Obstet Gynecol, 2017, 130: e187-e199.
- [24] Wyckoff MH, Aziz K, Escobedo MB, et al. Part 13: neonatal resuscitation; 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care [J]. Circulation, 2015, 132 (suppl 2): S543-S560.

(收稿日期: 2021-02-06)

(本文编辑: 邹联洪)