

《SHOCK》2021年第4期新观点

Julia K. Bohannon Edward R. Sherwood (唐轶珣译)

在本期《休克》综述中, Khosrojerdi 等人概述了间充质干细胞(MSCs)用于治疗脓毒症患者炎症反应导致组织和器官损伤的最新进展^[1]。目前, 脓毒症有效治疗策略是通过对症治疗和及时使用广谱抗生素来降低死亡率。慢性炎症在脓毒症的发病机制中起着重要作用。诸多研究认为 MSCs 因其抗炎作用, 可减轻组织和器官损伤, 是一种潜在的治疗方法。本文简要地综述脓毒症的病理生物学及继发终末器官受损, 并对 MSCs 的免疫调节作用及其在脓毒症治疗中的应用进行了详细综述。近来诸多基础和临床研究表明, MSCs 具有强大的抗炎、抗凋亡和抗微生物特性, 可阻止细菌扩散、减少促炎细胞因子分泌、修复组织和重要器官受损。此外, 作者简要回顾了 MSCs 外泌体的免疫调节作用及作为一种潜在的 MSC 衍生治疗策略。这篇综述强调 MSCs 在介导抗炎和器官保护方面的重要作用, 并强调需进一步的临床研究来充分评估这种颇具前景的治疗策略。

人类周围存在由共生细菌、真菌和病毒组成的庞大微生物群落。微生物群在人体中起着重要作用, 包括代谢调节、保持肠道黏膜屏障完整性及帮助抵御外来病原体的免疫调节功能。包括脓毒症在内的危重疾病可破坏微生物群, 进而出现肠道屏障功能受损、肠源性感染、肠道功能失调和器官功能障碍。Dawoodhoy 等人讨论了危重疾病(脓毒症和急性呼吸窘迫综合征)状态下肠道和肺部微生物群失调的病理生理学研究现状, 以及促进保护性防御机制恢复的调节治疗手段^[2]。靶向营养疗法(包括益生菌、益生元和粪便微生物移植)在肠道微生物群恢复、减轻炎症和降低感染方面前景广阔。在危重疾病和免疫功能低下的患者中, 通过恢复共生微生物群来减轻脓毒症和 ARDS 期间的炎症和器官损伤将成为一个令人兴奋的方向。该综述强调未来应着重于了解此类疗法恢复肠道菌群稳态的分子机制以及如何调整并实践此类疗法。

手术切除肿瘤病灶是许多实体肿瘤的主要治疗方式。然而, 手术会导致组织损伤、失血和炎症, 均可引起免疫抑制和肿瘤恶化。Pretzsch 等人回顾与肿瘤患者免疫功能改变相关的手术因素^[3]。术中大量失血会导致肿瘤恶化。

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; 湖南省急危重症代谢组学湖南省重点实验室

作者就术中失血对几种腹部肿瘤的进展和预后的影响做一综述。作者还概述术后免疫抑制的影响因素及其促进肿瘤进展的机制。外科创伤和出血会导致组织损伤和炎症, 并伴随着抗炎途径的激活。有证据表明, 术后免疫抑制导致细胞免疫功能低下, 抗原呈递受损, 自然杀伤细胞功能受到抑制。这些因素可能会损害肿瘤监视和遏制。作者讨论了减少手术创伤对肿瘤进展影响的策略, 包括优化围手术期管理和使用免疫调节方法来提高抗肿瘤免疫能力。

Mazzeffi 等人做了与 COVID-19 患者高凝状态相关的综述文献^[4]。文中概述了 COVID-19 相关高凝状态的临床表现以及促进该患者人群高凝状态的机制, 可能的机制包括炎症诱导的凝血级联激活, 导致凝血因子Ⅷ、纤维蛋白原、凝血酶、组织因子和 vonWillebrand 因子活性增加, 并伴有纤溶因子的消耗。文中还提到监测 COVID-19 患者凝血系统功能的最佳方法是血栓弹力图, 并评估其价值。本文最后提出了治疗 COVID-19 危重患者凝血紊乱的循证方法。

在本期临床研究中, 接触 COVID-19 患者的呼吸道气溶胶是病毒传播的主要途径, 医务人员也面临暴露风险。Loth 等人使用呼吸模拟器研究了气管切开术的气溶胶暴露^[5]。层流可大大减少了外科操作者接触气溶胶的机会, 而咳嗽和呼气大大增加了气溶胶向环境中的释放。在模拟气管切开术中, 气管插管会导致气溶胶的释放。作者认为, 在手术室的层流环境中行气管切开比床旁操作更可取, 使用肌松药物插管可尽量减少手术室人员的气溶胶感染风险。

急性肾损伤(AKI)是危重症 COVID-19 患者的常见并发症。Watchorn 等人利用超声造影和超声心动图评估了危重症 COVID-19 患者和健康志愿者的肾血流量和心输出量^[6]。结果显示, 尽管两组患者的心输出量差异很小, 但危重症 COVID-19 患者肾灌注和肾动脉血流明显减少。尽管脓症患者群体中的改变是具有一定的异质性, 但在 COVID-19 患者中观察到的结果与脓症患者中相似, 作者认为 COVID-19 相关的 AKI 可能是通过肾血管机制介导的。

氢化可的松通常用于治疗感染性休克患者, 但结果不尽相同, 可能与氢化可的松治疗开始的时间相关。Sacha 等人的一项回顾性队列研究探讨了氢化可的松的治疗时机与脓症患者血管升压药需求和死亡率的关系^[7]。这是一项三级医疗中心的单一中心研究, 该研究纳入 1 470 名入

住重症监护室的患者,评估了氢化可的松治疗与感染性休克的关系。多元线性回归分析显示,与感染性休克超过48h后开始使用氢化可的松治疗相比,24小时内使用可降低血管加压素的需要量和死亡率。作者认为对于需要氢化可的松治疗的患者,应在感染性休克后12h内开始治疗,以优化使用效益。

血浆乳酸和碱缺失可作为创伤患者重要的预后指标。Huh等人研究儿童创伤患者入院乳酸和碱缺失的预测价值。该回顾性研究探讨了入院乳酸和碱缺失与死亡率、输血需求和早期手术干预的关系^[8]。作者确定了与死亡率增加、输血和外科手术相关的血浆乳酸和碱缺失的临界值。他们得出,血浆乳酸升高(>5.1mmol/L)与死亡率的关系更密切,而碱缺失可能更能预测输血或外科手术的需

要。脓毒症仍然是危重患者最常见的死亡原因之一,部分原因是诊断和治疗不当。Shimoyama等人研究了血浆前蛋白酶(CD14N末端截短的13kD片段)浓度作为脓毒症患者器官损伤和休克预测标志物的价值^[9]。这项前瞻性观察研究纳入了83例脓症患者。经过ROC曲线分析后,脓症患者诊断后前2d血浆前蛋白酶的升高与急性肾损伤、急性呼吸窘迫综合征和弥散性血管内凝血(DIC)的发生有关。前蛋白酶测定和Glasgow预后评分两者相结合可提高预测DIC的特异性。作者认为,在脓症患者中,前蛋白酶浓度的测定有助于预测器官损伤。

本期杂志报道了涵盖从动物脓毒症和创伤模型到液体复苏和血液替代策略的基础和转化研究文章。探索更标准化的方法来评估脓毒症的生物标志物,以提供极具价值的临床信息。Goswami等人评价CD69、CD64和CD25作为CLP小鼠脓毒症模型盲肠浆液中生物标记物的有效性^[10]。在这项研究中,作者分别使用年轻和老年小鼠来阐明脓毒症诊断的及时性和特异性。既往临床研究表明,CD69、CD64和CD25在脓毒症期间升高,但其在脓毒症期间的表达动力学尚不清楚,也很难确定患者何时发生脓毒症。该研究还试图评估附加的因素(如医源性或共病)对这些生物标志物表达水平的影响。结果表明,小鼠脓毒症期间白细胞CD69、CD64和CD25的表达升高,单独手术后CD64和CD25也会短暂升高。CD69和CD64是脓毒症早期检测的有效生物标志物,两者相结合可提高术后脓毒症的诊断率。最佳的生物标志物或其组合取决于诊断时间、使用的方法(FACs或微流体)、年龄以及是否进行手术。这些结果表明在多临床相关变量下可成功地利用小鼠脓毒症模型验证脓毒症生物标志物。

老年脓症患者死亡风险更高。与年轻群体相比,老年脓症患者经历更严重和更持久的免疫功能障碍(持续性炎症、免疫抑制和分解代谢综合征)。肠道微生物群随着年龄的增长而改变,在脓毒症致相关的死亡中发挥作用。Mankowski等人基于老年小鼠脓毒症模型评估肠道微生物群的变化^[11]。为评估PICS,作者通过对老年和年轻小鼠

中施加7d慢性应激(DCS)制备新的CLP模型,来确定脓毒症和脓毒症恢复后微生物群的差异。初步结果表明,老年小鼠的肠道微生物群不同于年轻小鼠,年轻小鼠的微生物群多样性更丰富。此外,DCS合并脓毒症的老年小鼠7d后其微生物群未能稳定。脓毒症期间肠道微生物群的不稳定越明显,恢复更慢,可致老年脓毒症动物更严重的病理状态。这项研究聚焦于脓症患者肠道微生物群,稳定老年患者的肠道微生物群将提供一个可行的治疗靶点。

Pulliam等人对目前全血储存有效期提出质疑,认为出血后输血长期储存的全血不会引起严重的炎症反应^[12]。与分离的血液成分储存相比,全血储存不太稳定,因此,全血的一个使用限制是保质期。然而,研究表明,失血性休克后输注全血比输注血液制品益处更大。研究者使用小鼠失血性休克复苏模型,研究了全血长期保存对红细胞保存损伤的影响。结果表明,与浓缩红细胞相比,过期全血的红细胞膜和功能均完整,红细胞微粒减少和无细胞血红蛋白增加,并且具有与浓缩红细胞相似的凝血潜能。与接受浓缩红细胞输注的小鼠相比,复苏时使用过期全血的小鼠炎症细胞因子减少。上述研究表明,全血保质期可延长至超过FDA建议的时间,这可能对失血性休克的复苏策略产生潜在影响,需待进一步研究。

接下来继续创伤后液体治疗的课题。我们来看看如何确定良好的复苏策略来处理多发性创伤。多发性创伤的情况下,复苏策略往往与单纯的创伤相矛盾。本期的两项篇文章研究如何应对烧伤合并创伤性脑损伤(TBI)以及失血性休克合并TBI时的挑战。目前,烧伤和出血性休克与TBI的复苏策略相矛盾,因此合并上述创伤的患者复苏策略复杂。严重烧伤患者以及失血性休克患者需要更积极的高容量液体复苏,以补充烧伤或严重失血后导致的容量丢失。然而,TBI患者需要更严格的输液,以避免脑水肿和潜在的继发性损伤。Guenther等人利用烧伤/创伤性脑损伤的猪模型,比较了基于Parkland公式的积极液体复苏策略与基于改良Brooke公式的限制性复苏策略的影响^[13]。结果表明两种策略对颅内压或脑损伤程度方面没有差异,且血流动力学结果相似。Bailey等人基于穿透性TBI后出血的大鼠模型,研究早期全血复苏与晶体(乳酸林格氏溶液)复苏是否能改善水肿和颅内压,同时最小化液体负荷^[14]。研究者观察到动物脑水肿减轻和平均动脉压改善,同时也注意到院前复苏时液体需求减少。这两项研究为管理合并创伤性脑损伤在内的多发性损伤患者(多见于战争环境中)提供了依据。

接下来继续讨论创伤性脑损伤合出血性休克的内容。但目前大多数的创伤性脑损伤动物模型都通过控制性皮质撞击或液体撞击来模拟原发性脑挫伤或混合性脑损伤,难以完全复现人类创伤性脑损伤中最常见的加速性致闭合性脑损伤。此外,与临床实践相比,控制性出血的动物模型往往表现出较高的死亡率。为评估上述损伤类型的可行治

疗策略,开发临床相关的动物模型非常重要,在这种模型中,减少干预有利于更准确地确定存活率。Mayer等人利用加速致TBI和不同程度出血的组合猪模型,评估其存活率、血流动力学参数和生物标记物,试图复现各种临床情况中出现的损伤类型^[15]。研究者观察到,与TBI合并40%失血相比,TBI合并55%失血的动物死亡率明显更高,这表明后者模型较好地复现了需要立即治疗的严重创伤,而前一种模型则更好地应用于由于现场救护延迟的情景。虽然这些结果只是初步的,但奠定了与临床紧密相关的TBI合并出血动物模型的发展,以期解决战争环境中多发创伤且不能得到及时救治的问题。

本期转化研究聚焦于心脏骤停患者的高死亡率以及应用体外膜肺氧合辅助心肺复苏(ECPR)是否可以降低难治性心脏骤停猪模型的器官损伤和死亡率。Ölander等人研究了呼气末二氧化碳(ETCO₂)是否可作为心肺复苏后脏器损伤的预后标志,并是否能指导需要进一步启动ECPR^[16]。ETCO₂水平通常与心肺复苏术后的心输出量相关,常被用作自发循环恢复的指标。在该模型中,作者证实CPR后ETCO₂较高的动物血液循环改善,EPCR启动后大脑和肾损伤的标志物降低。这些数据提示ETCO₂水平可确定是否启动EPCR的预后工具。

参 考 文 献

- [1] Khosrojerdi A, Soudi S, Hosseini AZ, et al. Immunomodulatory and therapeutic effects of mesenchymal stem cells on organ dysfunction in sepsis [J]. Shock, 2021, 55 (4): 423-440.
- [2] Dawoodbhoy FM, Patel BK, Patel K, et al. Gut microbiota dysbiosis as a target for improved post-surgical outcomes and improved patient care; a review of current literature [J]. Shock, 2021, 55 (4): 441-454.
- [3] Pretzsch E, Bösch F, Renz B, et al. Operative trauma and blood loss-impact on tumor growth and recurrence [J]. Shock, 2021, 55 (4): 455-464.
- [4] Mazzeffi MA, Chow JH, Tanaka K. COVID-19 associated hypercoagulability: manifestations, mechanisms, and management [J]. Shock, 2021, 55 (4): 465-471.
- [5] Loth AG, Guderian DB, Haake B, et al. Aerosol exposure during surgical tracheotomy in SARS-CoV-2 positive patients [J]. Shock, 2021, 55(2021),: 472-478.
- [6] Watchorn J, Huang DY, Joslin J, et al. Critically ill Covid-19 patients with acute kidney injury have reduced renal blood flow and perfusion despite preserved cardiac function: a case-control study using contrast-enhanced ultrasound [J]. Shock, 2021, 55 (4): 479-487.
- [7] Sacha GL, Chen AY, Palm NM, et al. Evaluation of the initiation timing of hydrocortisone in adult patients with septic shock [J]. Shock, 2021, 55 (4): 488-494.
- [8] Huh Y, Ko Y, Hwang K, et al. Admission lactate and base deficit in predicting outcomes of pediatric trauma [J]. Shock, 2021, 55 (4): 495-500.
- [9] Shimoyama Y, Umegaki O, Kadono N, et al. Presepsin values predict septic acute kidney injury, acute respiratory distress syndrome, disseminated intravascular coagulation, and shock [J]. Shock, 2021, 55 (4): 501-506.
- [10] Goswami DG, Garcia LF, Dodoo C, et al. Evaluating the timeliness and specificity of CD69, CD64, and CD25 as biomarkers of sepsis in mice [J]. Shock, 2021, 55 (4): 507-518.
- [11] Mankowski RT, Thomas RM, Darden DB, et al. Septic stability? Gut microbiota in young adult mice maintains overall stability after sepsis compared to old adult mice [J]. Shock, 2021, 55 (4): 519-525.
- [12] Pulliam KE, Joseph B, Veile RA, et al. Expired but not yet dead: Examining the red blood cell storage lesion in extended-storage whole blood [J]. Shock, 2021, 55 (4): 526-535.
- [13] Guenther TM, Spruce MW, Bach LM, et al. High versus low volume fluid resuscitation strategies in a porcine model (Sus Scrofa) of combined thermal and traumatic brain injury [J]. Shock, 2021, 55 (4): 536-544.
- [14] Bailey ZS, Leung LY, Yang X, et al. Prehospital whole blood resuscitation reduces fluid requirement while maintaining critical physiology in a model of penetrating traumatic brain injury and hemorrhage: implications of resource-limited combat casualty care [J]. Shock, 2021, 55 (4): 545-553.
- [15] Mayer AR, Dodd AB, Ling JM, et al. Survival rates and biomarkers in a large animal model of traumatic brain injury combined with two different levels of blood loss [J]. Shock, 2021, 55 (4): 554-562.
- [16] Ölander C-H, Vikholm P, Schiller P, et al. End-tidal carbon dioxide impacts brain and kidney injury in experimental extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (ECPR) [J]. Shock, 2021, 55 (4): 563-569.

(收稿日期: 2021-03-10)

(本文编辑: 顾潇宵)