

## 《SHOCK》2021年第5期新观点

Klemens Horst Frank Hildebrand (朱浙祥译)

为了阐明严重创伤和脓毒症后的病理生理变化以及诊断和治疗的方法,本期《休克》带来了基础科学和临床研究的最新相关知识。在这些领域的专家们重点评论了未来对于这些患者的治疗方向。

对于基础科学来说,动物模型仍然特别重要。为提高执行实验和报告结果的质量,休克协会于2012年发布了《ARRIVE指南》(研究中的动物:活体实验中的报告)。然而,到目前为止还没有对研究报告质量进行过任何系统的评估,Reynolds和Garvan指出了这一缺点,将2014~2018年期间发表的100篇随机选择的基于动物模型的研究论文与40篇根据ARRIVE指南进行研究的论文进行比较。他们发现最常见的伦理监督信息和基本动物描述信息存在缺失(>50%),而且,这些研究不仅没有根据随机化原则得出结论(57%),也没有符合随机化方法(93%)、盲法(77%)或样本量校对(90%)而得出结论。对社会福利相关信息(麻醉、止痛、人道终点、安乐死)的不充分结论是最令人不安的。他们的结论是,在ARRIVE指南被认可近十年后,研究报告中的缺陷仍然存在,且几乎没有纠正的迹象。由于准确和透明的研究报告是严谨和道德科学中不可或缺的一部分,他们敦促整个研究界能提高研究报告执行的质量<sup>[1]</sup>。

Wu等人在一项离体研究实验中提出了一种研究小鼠肺内皮细胞屏障完整性的新途径。他们证实了纤维蛋白原可通过激活PAK1信号激活/去磷酸化丝切蛋白,从而导致应力纤维解体以及降低内皮通透性<sup>[2]</sup>。

Schroeder等人通过一个大鼠模型探讨了心脏骤停(CA)和休克对神经炎症状态的影响。他们利用示踪剂(18F)DAA1106通过体内极电子发射断层扫描对18kD转位蛋白(TSPO)进行了6个月的显像追踪。研究发现,TSPO的表达持续时间较长。因此,他们得出的结论是,进一步的干预性研究应该集中在抗炎治疗方案上,以有益于调节CA后的神经炎症反应和改善神经认知功能的预后<sup>[3]</sup>。

Ji等人对解偶联蛋白-2(UCP-2)调控有氧糖酵解在脓毒症肾损伤小鼠线粒体损伤中的作用提出了新的见解。他们证实了脓毒症时肾小管上皮细胞的有氧糖酵解作用增强。糖酵解抑制剂2-脱氧葡萄糖可部分恢复线粒体膜电位,而

且可以减少活性氧的产生。此外,UCP-2的消除与有氧糖酵解水平降低和线粒体损伤增加有关。因此,靶向有氧酵解治疗脓毒症急性肾损伤是未来研究的一个潜在热点<sup>[4]</sup>。由于肠道屏障衰竭在导致脓毒症多器官衰竭的病理生理机制中起着核心作用,Assimakopoulos等人对脓毒症大鼠的肠道屏障功能进行重点研究。通过注射氢化可的松(HC)和粪便微生物区系移植(FMT),他们发现,FMT和应激剂量HC注射可诱导肠道机械和免疫屏障的多因素改善,从而预防内毒素血症,提高存活率<sup>[5]</sup>。

Laitano等人探讨了骨骼肌源性IL-6在脓毒症小鼠先天免疫反应中的作用。他们将诱导性骨骼肌IL-6基因敲除(skmIL-6KD)的小鼠暴露于盲肠浆液多菌腹膜炎模型中,并分别比较了感染后3、6和12h该组与匹配对照组的反应。他们得出结论,在脓毒性休克中,skmIL-6在免疫转运和细胞因子调节中发挥着重要的、以前未被认识到的作用<sup>[6]</sup>。Crowell和Lang对脓毒症病灶消除后肌肉质量、功能以及功能障碍的恢复进行研究。脓毒症恢复后,肌原纤维蛋白合成与对照组相比无明显差异,而肌浆蛋白合成明显增加(60%)。因此,他们认为在脓毒症恢复期存在固有的肌肉收缩功能缺陷,这可能会对康复产生不良影响<sup>[7]</sup>。

由于失血性休克(HS)是严重创伤后早期死亡的主要原因之一,有关这一问题的研究集中在包括HS在内的大型动物模型上。在一项绵羊HS动物模型中,研究者观察了全身性低温对微循环的影响。虽然肾微循环比肠和舌下微循环更易受HS的影响,但总体来说,他们发现低温并不会额外阻碍HS引起的微循环障碍<sup>[8]</sup>。Shi等人在猪多发伤合并HS模型中,探讨线粒体与肝功能损害的关系。他们观察到线粒体功能受损的同时,伴有肝组织中抗炎白细胞的激活。因此他们指出,以上这些发现可能是创伤和HS后肝脏自噬和凋亡的触发因素之一<sup>[9]</sup>。

HS及其相关的微循环障碍一直是临床研究的重点。Holley等人研究了非均一性休克人群创伤后早期(24h内)的微循环。休克的标准化治疗可使灌注血管百分比和微血管管腔指数均有显著改善,这些变化可通过器官再灌注的生物标志物反映出来。然而,早期全身血流动力学的改变并不明显,微循环的改善也不能预测临床预后<sup>[10]</sup>。严重的HS常常需要大量输血,最近发表的数据表明女性在创伤后常处于高凝状态,Taghavi等人对这种与性别相关的凝血差异是否与大量输血情况下存活率的提高有关进行了

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

探讨。尽管创伤后凝血情况有潜在优势,但在大量输血的情况下,没有发现女性与性别相关的生存优势<sup>[11]</sup>。

由于髓系来源的抑制细胞(MDSCs)与不良的临床长期预后呈独立相关,Darden等人发现MDSCs在晚期脓毒症中维持一种免疫抑制的转录模式。他们指出,慢性危重疾病的这种情况在一定程度上取决于最初的脓毒症损害。此外,他们还假设脓毒症中的MDSCs可能与其他慢性病的人群表型相似;无论如何,MDSCs应该具有多样化和独特的转录表达模式。他们得出结论,MDSCs的免疫调节可能是改善脓毒症后预后的治疗目标<sup>[12]</sup>。脂肪组织被认为是炎症和凝血介质的主要来源。Zwischenberger等人对腹部手术后内脏脂肪组织(VAT)的促炎和促凝血介质亚群进行检测,并与健康对照组进行比较。研究发现,脓毒症患者急性肾损伤的发生与血浆PAI-1水平升高有关,而PAI-1很可能来源于VAT内的驻留细胞<sup>[13]</sup>。

Burstein等人证明了乳酸水平与CA和休克后的住院死亡率密切相关。由于目前的预后评分没有重点考虑乳酸,因此这一独立的评估方法应该能支持临床医生评估重症监护病房CA后患者的预后<sup>[14]</sup>。为了防止器官灌注不足,使用Impella(左心室微轴辅助装置)进行再灌注治疗可能会改善心输出量。然而,由于Impella并不优于其他装置(如主动脉球囊反搏),Wernly等人建议不要在选定的临床试验患者之外使用Impella<sup>[15]</sup>。

Huang等人对新冠肺炎引起的成人呼吸窘迫综合征危重患者胸腔内激素的使用进行了探讨。他们发现,胸腔内使用激素可以改善氧合,并在治疗5d后提高存活率<sup>[16]</sup>。

#### 参 考 文 献

- [1] Reynolds PS, Garvan CW. Preclinical research reporting in SHOCK: room for improvement [J]. Shock, 2021, 55 (5): 573-580.
- [2] Wu F, Chipman A, Dong JF, et al. Fibrinogen activates PAK1/cofilin signaling pathway to protect endothelial barrier integrity [J]. Shock, 2021, 55 (5): 660-665.
- [3] Schroeder DC, Popp E, Rohleder C, et al. Positron emission tomography imaging of long-term expression of the 18 kDa translocator protein after sudden cardiac arrest in rats [J]. Shock, 2021, 55 (5): 620-629.
- [4] Ji R, Chen W, Wang Y, et al. The Warburg effect promotes mitochondrial injury regulated by uncoupling protein-2 in septic acute kidney injury [J]. Shock, 2021, 55 (5): 640-648.
- [5] Assimakopoulos SF, Papadopoulou I, Bantouna D, et al. Fecal microbiota transplantation and hydrocortisone ameliorate intestinal barrier dysfunction and improve survival in a rat model of cecal ligation and puncture-induced sepsis [J]. Shock, 2021, 55 (5): 666-675.
- [6] Laitano O, Robinson GP, Garcia CK, et al. Skeletal muscle interleukin-6 contributes to the innate immune response in septic mice [J]. Shock, 2021, 55 (5): 676-685.
- [7] Crowell K, Lang CH. Contractility and myofibrillar content in skeletal muscle are decreased during post-sepsis recovery, but not during the acute phase of sepsis [J]. Shock, 2021, 55 (5): 649-659.
- [8] Eguillor JFC, Ferrara G, Edul VSK, et al. Effects of systemic hypothermia on microcirculation in conditions of hemodynamic stability and in hemorrhagic shock [J]. Shock, 2021, 55 (5): 686-692.
- [9] Shi Y, Greven J, Guo W, et al. Trauma-hemorrhage stimulates immune defense, mitochondrial dysfunction, autophagy, and apoptosis in pig liver at 72h [J]. Shock, 2021, 55 (5): 630-639.
- [10] Holley AD, Dulhunty J, Udy A, et al. Early sequential microcirculation assessment in shocked patients as a predictor of outcome: a prospective observational cohort study [J]. Shock, 2021, 55 (5): 581-586.
- [11] Taghavi S, Tatum D, Reza T, et al. Sex differences in the massively transfused trauma patient [J]. Shock, 2021, 55 (5): 607-612.
- [12] Darden DB, Bacher R, Brusko MA, et al. Single-cell RNA-seq of human myeloid-derived suppressor cells in late sepsis reveals multiple subsets with unique transcriptional responses: a pilot study [J]. Shock, 2021, 55 (5): 587-595.
- [13] Zwischenberger BA, Balasuriya BK, Harris DD, et al. Adipose-derived inflammatory and coagulant mediators in patients with sepsis [J]. Shock, 2021, 55 (5): 596-606.
- [14] Burstein B, Vallabhajosyula S, Ternus B, et al. The prognostic value of lactate in cardiac intensive care unit patients with cardiac arrest and shock [J]. Shock, 2021, 55 (5): 613-619.
- [15] Wernly B, Bhatt DL, Thiele H, et al. Impella in cardiogenic shock: is it time to hit the break [J]. Shock, 2021, 55 (5): 693-694.
- [16] Huang PM. Intraleural steroid instillation for critically ill patients with COVID-19 severe adult respiratory distress syndrome [J]. Shock, 2021, 55 (5): 695-696.

(收稿日期: 2021-04-10)

(本文编辑: 顾潇宵)