

《SHOCK》2022年第4期新观点

唐轶珣¹ (综译) 蒋宇² (审核)

本期的《休克》杂志刊出17篇高质量文章,其中包含1篇综述、6篇临床研究和10篇基础研究。这些创新性研究涵盖脓毒症的脏器功能障碍、创伤性失血、ARDS等领域,从疾病机制和治疗策略方面开阔了读者的视野。

挤压综合征(crush syndrome, CS)不仅包括外力因素导致的软组织损伤,还包括随后的缺血及再灌注损伤。合适的动物模型为了解CS的病理生理机制以及寻找治疗方法提供了研究平台。本期的综述文章由Liu等对CS动物模型进行系统评价^[1],重点介绍了不同的CS动物模型,并确定了模型的关键参数,如动物类型、挤压方法以及挤压重量/动物体重比、挤压时间和挤压的解剖位置等,为CS研究提供全面的参考。小动物模型适合于探索疾病机制或药物疗效的研究,而大动物模型则更适合临床应用相关的研究,同时重物压迫动物的某些肌肉更容易引起创伤相关的横纹肌溶解症状。此外,由于挤压伤对动物的损伤很大,应关注动物福利,选择合适的镇痛镇静药物。

脓毒症患者常出现免疫失调,可影响急性肾损伤的修复机制。阿奇霉素是一种大环内酯类抗生素,具有免疫调节作用,使脓毒症急性肾损伤(sepsis-associated acute kidney injury, SA-AKI)患者受益。Behal等通过一项单中心回顾性队列研究,发现SA-AKI患者早期使用阿奇霉素治疗可降低出院时不良肾脏事件的发生率^[2]。考虑到潜在的混杂因素多,该研究纳入的样本量大,并进行了敏感性分析,确定了肾脏不良事件发生时肾小球滤过率的阈值。研究中也存在一些回顾性研究常见的不足,如存在信息偏差和选择偏差、缺少与结果相关的重要检验结果(如血清肌酐值),也期待研究者能进一步开展前瞻性的研究。

脓毒症患者出现血小板减少时常接受血小板输注治疗,但输注的阈值和输注标准仍缺乏高质量证据。Zhou等人从Medical Information Mart for Intensive Care IV(MIMIC-IV)数据库中提取数据,对入住ICU并接受血小板输注的脓毒症患者进行回顾性队列研究,旨在分析不同血小板输注阈值($<20\ 000/\mu\text{L}$ 和 $20\ 000\text{--}50\ 000/\mu\text{L}$)与患者预后的关系^[3]。结果显示,较高阈值的血小板输注可降低28d和90d的死亡率。该结果与《拯救脓毒症运动指南》推荐的

的血小板输注阈值(无明显出血时,血小板输注阈值 $<10\ 000/\mu\text{L}$;若伴有活动性出血或需侵入性操作时,血小板输注阈值分别 $<20\ 000/\mu\text{L}$ 或 $<50\ 000/\mu\text{L}$)并不一致。因此,脓症患者出现血小板减少时,可能需要更积极的治疗策略,期待高质量的前瞻性临床研究来验证上述结果。

目前认为烧伤患者早期血小板减少是严重烧伤患者不良结局的独立危险因素。但由于外源性血小板的输注、液体复苏时的血液稀释等因素,血小板数目用于预测中烧伤患者的预后的准确性值得商榷。结合多个独立风险因素建立风险预测模型可明显提高预后价值。Lin等探讨重度烧伤患者早期血小板分布宽度(platelet distribution width, PDW)和PDW/血小板的比值(PDW-to-platelet ratio, PPR)预测预后的价值^[4]。结果显示重度烧伤患者第3天和第7天的PDW和PPR是120d内死亡率的独立危险因素。同时,研究者还发现PPR或PDW联合简明烧伤严重程度指数(abbreviated burn severity index score, ABSI)评分预测严重烧伤患者不良后果的能力高于单独使用ABSI评分,尤其是在提高预测特异性方面。该研究的意义更在于基于PDW和PPR指标,可以在临床实践中以较小的成本帮助临床医师快速识别高危烧伤患者。我们也期待通过PDW和PPR指标能建立新的预测模型以此来改善此类患者的预后。

肾阻力指数(renal resistive index, RRI)不仅可评估肾脏血流量,也可用于识别急性肾损伤高风险患者。RRI影响因素很多,包括非肾脏因素(如血流动力学和外周循环状态)。Georgia等评估ICU机械通气患者RRI与组织低灌注指数的关系^[5]。结果显示,患者入住ICU 24h内RRI与组织低灌注指数相关,提示组织灌注不足时,肾脏血管系统可以通过调节血管张力应对血氧供给不足。上述研究结果也为超声技术评估危重患者脏器灌注提供了可行性依据,丰富了临床医师的监测窗口。此外,RRI结合组织灌注指数比单独使用RRI更能预测临床结局。我们也期待作者在未来的工作中能纳入更多影响RRI的重要参数,如患者大血管功能状态、肾静脉流量测定等。

脓毒性休克常表现出高心输出量和全身血管阻力低,与儿茶酚胺分泌过度有关。全身血管阻力低时,心动过速是维持高心输出量的代偿机制,与舒张期心室充盈受限、心脏缺血和钙超载导致的心肌细胞毒性相关。既往研究显示,脓毒性休克患者接受 β_1 肾上腺素受体拮抗剂艾司洛尔

译者单位:1.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;2.湖南省急救医学研究所,危重症代谢组学湖南省重点实验室

治可控制心率,并降低30%的死亡率。Michael等评估感染性休克患者接受艾司洛尔24h输注治疗的血流动力学效果^[6]。结果显示艾司洛尔未能减少血管活性药物的使用量,也不能缩短逆转休克的事件,但能降低CRP的水平。

早期识别脓毒症风险可改善患者不良结局,因此开发合适的诊断工具尤为重要。肝素结合蛋白(heparin-binding protein, HBP)储存于中性粒细胞分泌囊泡,在感染早期释放,与感染引起的器官功能障碍相关。Konstantinos等在一项前瞻性、非干预性、多中心临床研究中,评估患者入住急诊科72h内使用HBP诊断脓毒症和预测预后的临床有效性^[7]。结果显示HBP可能是早期诊断脓毒症、入院后72h危险分层和早期死亡风险的生物标志物。此外,整合HBP与降钙素原可能是预测长期预后的重要生物标志物组合。该研究提示急诊科医师可考虑结合HBP和降钙素原识别高危患者。同时,考虑到HBP随着疾病的进展而表达改变,因此可能需要重复测量该指标,尤其是对于需要使用血管活性药物的脓毒症休克患者。

失血性休克是外伤和战伤死亡的重要原因,而热环境下失血性休克的病理生理特征和潜在机制尚不清楚。Zhu等通过制备热环境失血性休克大鼠模型,探讨重要器官的线粒体功能、内环境、应激和炎症因子水平的变化^[8]。结果显示,与室温相比,34℃热环境中的大鼠失血性休克时死亡率高,这可能与内环境紊乱、炎症和应激因素增加有关。进一步研究表明,34℃高温环境下的失血性休克大鼠心脏、肝脏和肾脏的线粒体功能受损更严重。液体复苏作为失血性休克早期的重要治疗措施,使用低温(10℃)液体复苏可显著提高热环境下失血性休克大鼠的存活率。

炎症是急性肺损伤(acute lung injury, ALI)的重要发病机制。既往研究表明,microRNA(miRNA)可改善各种炎症引起的疾病。然而,miRNA调节炎症的作用机制以及在ALI中对II型肺泡上皮(type II alveolar epithelial, ATII)细胞的影响仍然未知。Shen等通过脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导小鼠ALI模型,并分离ATII细胞,证明miR-541-5p是ALI的关键效应物。随后的荧光素酶测定表明HMGB1是miR-541-5p的靶标。研究结果显示miR-541-5p通过调节HMGB1表达来调节ATII细胞的增殖和活性,这种作用可能与JNK/ERK/p38信号通路的过度激活有关^[9]。该研究结果的意义在于调节miR-541-5p/HMGB1/JNK/ERK/p38的活性可能是ALI的潜在治疗靶点。

脓毒性心肌病(sepsis-induced cardiomyopathy, SIC)是脓毒症相关心血管功能不全的一种急性但可逆的并发症,常表现出收缩功能障碍,导致心室扩大、收缩力下降、低血压等,可增加脓毒症患者的死亡率。本期报道了三篇关于SIC的基础研究。Temiz等开创性地报道了CellDrum技术的优势和特点,并使用LPS诱导小鼠胚胎干细胞分化的心肌细胞[mouse embryonic stem cell (mESC)-derived

cardiomyocytes, mESC-CM]制备体外脓毒症模型,通过对细胞的机械特性进行高精度测量,评估心肌细胞收缩功能障碍^[10]。作者还发现人重组APC(recombinant human activated protein C, rhAPC)可逆转该体外模型的收缩功能障碍。该研究成果丰富了脓毒症领域的体外模型的种类,但我们也应该注意mESC-CM与人类心肌细胞存在生理差异,同时还应了解LPS诱导CM的机械顺应性变化所涉及的病理生理机制。Shimada等通过蛋白质组学技术鉴定小鼠心脏665种线粒体蛋白,其中脓毒症小鼠有35种差异表达。这些差异表达的线粒体蛋白涉及能量代谢途径,包括丙酮酸脱氢酶活性、丙酮酸驱动的氧化磷酸化、电子传递链的亚基、脂肪酸分解代谢和碳水化合物氧化代谢^[11]。上述结果揭示了SIC线粒体生物功能中受干扰的代谢途径,为探索SIC中线粒体功能障碍的机制提供了分子框架。作者还发现,当供给底物丙酮酸时,脓毒症小鼠的线粒体耗氧量明显降低。既往脓毒症的治疗流程中缺乏心肌生物能量相关的治疗方法,该研究结果提示改善SIC的线粒体能量供应可成为新的治疗思路。值得注意的是,文章中的线粒体呼吸实验中,丙酮酸的底物使用率是饱和的,而在脓毒症患者体内的生物利用度可能会受到影响。Teng等发现核因子红细胞2相关因子(nuclear factor erythroid 2-related factor, Nrf2)与C1q肿瘤坏死因子相关蛋白1(C1q/tumor necrosis factor-related protein 1, CTRP1)启动子结合,并促进其表达,抑制心肌细胞焦亡,从而减轻脓毒症小鼠的心肌损伤^[12]。该结果可证实CTRP1可作为SIC的新型治疗靶点。目前SIC越来越受到了重视,上述三项研究拓展了读者对SIC的认知,为进一步的机制研究或者临床转化提供了新的思路。

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)的病理生理学特点为肺泡-毛细血管屏障的通透性增加和肺泡液清除受损。Resolvin E1(RvE1)是一种omega-3-多不饱和脂肪酸中来源的促分解介质。Luo等发现RvE1激活PI3K/AKT/SGK1通路,上调Na⁺-K⁺-ATP酶和肺泡上皮细胞钠通道的表达,从而改善LPS诱导的ARDS大鼠肺水肿和肺损伤^[13]。结果表明,RvE1可能是一种潜在有效的ARDS治疗药物。

复苏后心肌功能障碍(post-resuscitation myocardial dysfunction, PRMD)可能与心肌细胞的能量底物利用障碍、能量产生障碍有关。Wang等发现自主循环恢复(resuscitation of spontaneous circulation, ROSC)后早期(2h)葡萄糖代谢的关键限速酶己糖激酶和丙酮酸激酶的活性降低,能量产生受损,但在24h内部分恢复^[14]。该研究提示旨在增强糖代谢关键限速酶活性的治疗策略可能改善PRMD。鉴于糖代谢的大多数代谢酶处于乙酰化状态,限速酶的翻译后修饰为后续的研究提供了方向。

Poloxamer 188(P188)是一种非离子型表面活性剂,有聚氧丙烯的中央疏水链和聚氧乙烯的两个亲水侧链。既

往研究报道 P188 可促进受损细胞膜的重新密封、改善微循环并减少氧化应激。Martini 等制备股骨骨折合并失血 55% 的猪创伤性失血模型, 观察 P188 对循环容量、血流动力学和凝血因子的影响。结果显示, 复苏时使用 P188 治疗可改善循环血容量、动脉平均压力和酸碱状态, 但会损害凝血功能^[15]。

近来, 骨骼肌对在免疫反应中的作用逐渐受到关注。LPS 可激活骨骼肌纤维中的 Toll 样受体 (toll-like receptor, TLR), 使离体肌肉或者肌管分泌细胞因子。然而, 骨骼肌纤维的病原体识别和信号传导仍存在诸多尚未解决的问题。Mattingly 等探讨血浆、LPS 结合蛋白 (LPS binding protein, LBP) 或可溶性 CD14 (sCD14) 的存在对骨骼肌的 LPS 敏感性的影响, 以及慢肌和快肌对 LPS 的反应是否不同^[16]。结果显示仅低浓度的血浆存在时 (1%), 小鼠慢肌和快肌对 LPS 表现出相似的细胞因子/趋化因子分泌效应。这些结果说明了肢体肌肉通过分泌大量的各种细胞因子和趋化因子来感知和响应病原体相关分子模式的能力。细胞因子和趋化因子可能充当肌免疫轴的信使。目前肌免疫轴对感染的反应仍是免疫学和生理学领域的前沿。骨骼肌的免疫细胞被视为先天免疫系统的储备库, 只有当感染程度较高时才会激活, 而一旦激活时, 可产生接近循环系统免疫细胞的潜力。

脓毒症可导致 ARDS, 与内皮细胞 (endothelial cell, EC) 损伤有关。EC 生长因子、血管生成素 (Angiopoietin, Ang) -1 和 Ang -2 通过与 EC 上表达的酪氨酸激酶受体 Tie2 的竞争性作用来维持血管稳态。Zhu 等发现脓毒性休克小鼠的 Tie1 表达增加, 抑制 Ang 与 Tie2 相互作用, 导致 EC 功能障碍, 从而发展为 ARDS^[17]。

参 考 文 献

- [1] Liu Y, Yu M, Chen L, et al. Systemic Review of Animal Models Used in the Study of Crush Syndrome [J]. Shock, 2022, 57 (4): 469-478.
- [2] Behal ML, Nguyen JL, Li X, et al. Azithromycin and Major Adverse Kidney Events in Critically Ill Patients With Sepsis-Associated Acute Kidney Injury [J]. Shock, 2022, 57 (4): 479-485.
- [3] Zhou W, Fan C, He S, et al. Impact of Platelet Transfusion Thresholds on Outcomes of Patients With Sepsis: Analysis of the MIMIC-IV Database [J]. Shock, 2022, 57 (4): 486-493.
- [4] Lin J-C, Wu G-H, Zheng J-J, et al. Prognostic Values of Platelet Distribution Width and Platelet Distribution Width-to-Platelet Ratio in Severe Burns [J]. Shock, 2022, 57 (4): 494-500.
- [5] Fotopoulou G, Poularas I, Kokkoris S, et al. Renal Resistive Index on Intensive Care Unit Admission Correlates With Tissue Hypoperfusion Indices and Predicts Clinical Outcome [J]. Shock, 2022, 57 (4): 501-507.
- [6] Cocchi MN, Dargin J, Chase M, et al. Esmolol to Treat the Hemodynamic Effects of Septic Shock; A Randomized Controlled Trial [J]. Shock, 2022, 57 (4): 508-517.
- [7] Katsaros K, Renieris G, Safarika A, et al. Heparin Binding Protein for the Early Diagnosis and Prognosis of Sepsis in the Emergency Department: The Prompt Multicenter Study [J]. Shock, 2022, 57 (4): 518-525.
- [8] Zhu Y, Ma S, Deng H-Y, et al. The Characteristics of Organ Function Damage of Hemorrhagic Shock in Hot Environment and the Effect of Hypothermic Fluid Resuscitation [J]. Shock, 2022, 57 (4): 526-535.
- [9] Shen J, Yan J, Wang Q, et al. MicroRNA-541-5p REgulates Type II Alveolar Epithelial Cell Proliferation and Activity by Modulating the HMGB1 Expression [J]. Shock, 2022, 57 (4): 536-543.
- [10] Temiz Artmann A, Kurulgan Demirci E, Frat IS, et al. Recombinant Activated Protein C (rhAPC) Affects Lipopolysaccharide-Induced Mechanical Compliance Changes and Beat Frequency of mESC-Derived Cardiomyocyte Monolayers [J]. Shock, 2022, 57 (4): 544-552.
- [11] Shimada BK, Boyman L, Huang W, et al. Pyruvate-Driven Oxidative Phosphorylation is Downregulated in Sepsis-Induced Cardiomyopathy: A Study of Mitochondrial Proteome [J]. Shock, 2022, 57 (4): 553-564.
- [12] Teng Y, Li N, Wang Y, et al. NRF2 Inhibits Cardiomyocyte Pyroptosis Via Regulating CTRP1 in Sepsis-Induced Myocardial Injury [J]. Shock, 2022, 57 (4): 590-599.
- [13] Luo J, Zhang W-Y, Li H, et al. Pro-Resolving Mediator Resolvin E1 Restores Alveolar Fluid Clearance in Acute Respiratory Distress Syndrome [J]. Shock, 2022, 57 (4): 565-575.
- [14] Wang L, Wu L, Fu Y, et al. Changes of Key Rate-Limiting Enzyme Activity in Glucose Metabolism After Cardiopulmonary Resuscitation [J]. Shock, 2022, 57 (4): 576-582.
- [15] Martini WZ, Xia H, Terrazas I, et al. Autoresuscitation of Poloxamer 188 in Pigs With Traumatic Severe Hemorrhage [J]. Shock, 2022, 57 (4): 583-589.
- [16] Mattingly AJ, Laitano O, Garcia CK, et al. Lipopolysaccharide-Induced Cytokine Secretion from In Vitro Mouse Slow and Fast Limb Muscle [J]. Shock, 2022, 57 (4): 600-607.
- [17] Zhu J, Li J, Chung C-S, et al. Patho-Mechanisms for Hemorrhage/Sepsis-Induced Indirect Acute Respiratory Distress Syndrome: A Role for Lung TIE1 and Its Regulation by Neutrophils [J]. Shock, 2022, 57 (4): 608-615.

(收稿日期: 2022-02-15)

(本文编辑: 蒋宇)