

• SHOCK 速递 •

《SHOCK》2022年第2期新观点

唐轶珣¹ (综译) 蒋宇² (审核)

本期的《休克》杂志刊出19篇文章,其中包含7篇临床研究和12篇基础研究。这些出色的研究帮助读者们更深入地了解脓毒症、多发创伤和缺血再灌注等疾病的危险因素、诊断和病理生理机制,也为临床转化研究提供了新思路。

胆红素水平是肝功能障碍的常用生物标志物之一,但先前研究报道的危重病患者高胆红素血症的发病率差异很大。Juschten等采用前瞻性研究分析脓毒症患者分子诊断和风险分层的多中心队列,发现早期出现高胆红素血症的危重病患者病情严重程度更高,且脓毒症、器官功能障碍的发生率更高^[1]。而早期高胆红素血症与危重病患者死亡率的关联仅存在于血小板减少症患者。

弥散性血管内凝血(Disseminated intravascular coagulation, DIC)是脓毒性休克时危及生命的并发症。血栓弹力图(Thromboelastography, TEG)可以反映早期标准凝血功能监测无法检测到的非典型DIC状态。Kim Sang-Min等回顾性分析入院时存在非典型DIC的脓毒性休克患者并检测其国际血栓和止血协会(International Society on Thrombosis and Hemostasis, ISTH)评分、TEG和28d死亡率,结果提示DIC更常发生于入院ISTH评分 ≥ 3 的患者,并与较高的死亡率相关。非典型DIC组TEG的最大幅度(MA)较高,且MA < 64 mm与脓毒性休克患者的DIC发展独立相关^[2]。

合并损伤会增加严重腹盆腔创伤患者的死亡率。Patel等通过回顾性分析腹盆腔严重创伤患者的创伤质量改进计划(Trauma Quality Improvement Program, TQIP)数据库,发现合并损伤部位的增加并不会增加严重腹盆腔损伤患者死亡率,无法控制的出血则是该类患者死高死亡率的主要原因^[3]。

老年患者更容易患脓毒症和脓毒症休克,因此早期使用广谱抗生素是脓毒症集束化治疗的关键。Liang等开展一项单中心回顾性病例对照研究,旨在观察抗生素给药时机与老年患者脓毒性休克不良风险之间的关系^[4]。结果显示抗生素的首次给药时间与脓毒性休克的不良结局无显著相关性,而血乳酸水平和感染来源则是此类患者的独立预

后因素。

创伤性脑损伤(Traumatic brain injury, TBI)可引起患者继发性感染,增加致死致残的风险,因此通过寻找合适的生物标志物有助于早期识别住院并发症和死亡风险。Campbell等回顾性分析TBI患者入院时淋巴细胞减少与预后的关系。结果显示,淋巴细胞减少增加院内早期死亡的风险,并与肺炎、尿路感染和增加住院时间相关^[5]。亚组分析结果显示淋巴细胞减少与TBI合并其他损伤的死亡率相关。该研究结果提示入院时淋巴细胞计数可作为潜在的预后工具,有助于识别预后不良的高风险患者。

新生儿休克死亡率高,评估其危险因素至关重要。Saini等回顾性分析2018~2019年所在医院新生儿休克的数据^[6]。结果显示,该医院新生儿休克发生率为12%,显著高于发达国家,以脓毒性休克最为常见。其中早产、小于胎龄儿、母体因素和不动杆菌脓毒症是新生儿休克死亡率的独立预测因素。因此,在缺乏完善检测设施的中低收入国家,早期识别上述因素、密切的监测及更积极的治疗对改善高危新生儿生存尤为重要。

可溶性髓样细胞-1上表达的触发受体(soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1, sTREM-1)是重要的先天免疫标志物,在脓毒症中有预后判断价值,而尚无与年龄相关差异的研究。Sathe等纳入因脓毒症、创伤及术后的老年危重患者,研究高龄与sTREM-1之间及sTREM-1与死亡率之间的关系^[7]。结果显示,sTREM-1在重症老年人中升高,并且与患者死亡和持续性器官功能障碍密切相关。与sTREM-1相关的免疫反应可能导致ICU结局的年龄相关差异,值得作为老年人的潜在治疗目标进行进一步研究。

人参皂甙Rd(GSRd)具有多种药理作用,然而其在急性肺损伤(acute lung injury, ALI)中的潜在作用尚不明确。Yang等使用计算方法构建GSRd-target-ALI的相关基因集,并使用生物信息学工具来探索潜在的机制^[8]。GO分析和KEGG分析显示基因主要集中于免疫-炎症系统,其中PI3K-Akt信号通路排名最高。并在随后的动物实验证实GSRd改善内毒素诱导脓毒症小鼠的存活率并减轻ALI, GSRd也降低p-PI3K和p-Akt的表达。这表明GSRd可通过抑制PI3K-Akt信号通路有效保护小鼠免受LPS诱导的ALI。

失血性休克和复苏与氧化应激和全身炎症密切相关。

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, 急危重症代谢组学湖南省重点实验室

萝卜硫素(sulforaphane, SFN)具有抗氧化和抗炎作用,是核因子红样2相关因子2(nuclear factor-erythroid factor 2 related factor 2, Nrf2)通路的有效激活剂。Liang等发现SFN增强肺Nrf2活性并促进Nrf2在AMs细胞核中的积累^[9]。这不仅可发挥局部保护作用,还可通过下调促炎细胞因子发挥全身作用。失血性休克/复苏后Nrf2激活剂可能作为一种新的治疗策略。

酒精中毒常常使烧伤变得复杂化,常出现继发感染和多器官功能衰竭,增加死亡率。胃肠系统中的免疫细胞功能障碍在烧伤后的主要并发症中尤为重要。Luck等通过制备烧伤合并酒精中毒的小鼠模型,发现小肠固有层和Peyer斑块中表达CD4和Foxp3阳性的调节性T细胞(Regulatory T cells, Treg)的比例增加、Tregs释放的IL-10水平升高^[10]。体外实验显示,从模型小鼠中分离的Treg细胞抑制T细胞的能力更强。该研究突出了烧伤合并酒精中毒状态下Tregs的重要性,进一步探索以Treg为靶点有效恢复肠道T细胞功能的机制。

持续性炎症、免疫抑制和分解代谢综合征(Persistent inflammation, immunosuppression, catabolism syndrome, PIICS)是ICU所面临的严峻挑战,PIICS会导致高死亡率,但目前缺乏PIICS的动物模型用于研究其病理生理机制和治疗策略。Chen等通过改良盲肠结扎和穿刺(cecal ligation and puncture, CLP)小鼠模型,并辅以脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导加重炎症,重现PIICS特征,并通过分解代谢、炎症和免疫抑制的标志物分析,评估发现该动物模型模拟出临床上PIICS患者的病理生理和病程特征,并有重复性高的特点,为研究PIICS的机制和治疗提供动物平台^[11]。

肝脏缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion, I/R)常出现无菌性炎症,与损伤相关的分子模式(DAMPs)是主要的炎症介质,以DAMP为靶点可为肝脏I/R寻找新的治疗方法。Borjas等鉴定出细胞外的冷诱导型RNA结合蛋白(extracellular cold-inducible RNA-binding protein, eCIRP)是肝脏I/R的一种新DAMP,髓样细胞-1上表达的触发受体(triggering receptor expressed on myeloid cells-1, TREM-1)是eCIRP的新型受体,两者的结合后,促进炎症因子和趋化因子的释放,而新型TREM-1肽抑制剂M3表现出治疗损伤、炎症和改善实验动物存活的潜力^[12]。

Syndecan-1(SDC-1)位于细胞表面的硫酸乙酰肝素蛋白聚糖,可连接细胞外基质与细胞内细胞骨架蛋白,有助于稳定上皮细胞形态并维持细胞极性。急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)早期常出现细胞极性的消失。Guo等研究肾I/R小鼠模型,发现肾小管SDC-1脱落,细胞极性破坏,细胞发生凋亡。GM6001抑制SDC-1脱落后,SDC-1表达恢复,而I/R诱导的细胞凋亡减少^[13]。AKI患者的pSDC-1水平显著高于非AKI患者。ROC曲线显示pSDC-1对AKI预测的准确度为0.769。总之,抑制I/R诱导的

SDC-1脱落可以通过恢复细胞极性的丧失和减轻肾小管上皮细胞的凋亡来促进肾脏保护。

创伤后过度的交感神经兴奋可导致心功能障碍、炎症、凝血障碍和不良预后。因此,创伤系统假说(Systems Hypothesis of Trauma, SHOT)认为在创伤期间若能维持心血管偶联的中枢神经系统控制,维持血液运输氧和线粒体的能量供应,内皮细胞的功能良好,则能将炎症和凝血功能障碍控制在最小的限度。这也解释了尽管严重出血性创伤患者接受了高质量的治疗,但出现心脏的中枢神经系统失调后仍会死亡的现象。不可压迫的出血大鼠模型常出现“系统性崩溃”,这与心脏自主神经系统的剧烈变化(交感神经过度兴奋)、心脏泵功能降低、心肌缺血再灌注损伤和心肌炎症有关。在既往的研究中,研究者发现小剂量腺苷-利多卡因-镁合剂(adenosine, lidocaine, magnesium, ALM)的使用能提高不可压迫出血性休克大鼠的存活率。在本研究中,作者研究该治疗方式下心脏的交感神经和副交感神经的受体表达、心率变异性、血流动力学特征等^[14]。复苏时小剂量的ALM可时心脏转换为副交感神经支配状态,保留心肌功能并减少炎症,以此提高动物的存活率。

Nrf2可通过Nrf2-抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE)信号通路激活关键抗氧化酶和细胞保护酶的表达,影响氧化应激。Audi等首次使用Nrf2敲除的高氧浓度诱发ALI大鼠(HALI)模型评估Nrf2-ARE信号通路在预防ALI中的作用^[15]。结果显示,Nrf2-ARE通路通过对调节GSH氧化还原通路产生肺保护作用。

骨髓间充质干细胞来源的细胞外囊泡(Extracellular vesicle, EV)可改善TBI、中风、失血性休克动物模型的神经功能预后,但其潜在的细胞和基因机制仍然不清楚。Bambakidis等使用重度TBI合并失血性休克的猪模型,比较EV治疗后的脑组织转录组学差异^[16]。结果显示,5273个基因表达差异显著,表达上调的基因富集于参与突触传递和神经元发育与分化,表达下调的基因富集于炎症。KEGG分析显示差异基因富集于谷氨酸能和GABA能系统。这些转录组学变化结果可以解释EV的神经保护功能相关机制。

院前使用主动脉内复苏性血管内球囊封堵术(Resuscitative Endovascular Balloon Occlusion of the Aorta, REBOA)逐渐增多,但急性心包填塞是禁忌证。由于REBOA在院前和院内使用时均可能会出现ACT,因此了解ACT时使用REBOA时的血流动力学影响至关重要。McGreevy等在猪模型中评估由于心脏损伤和心包腔出血引发的ACT时使用REBOA的血流动力学表现^[17]。结果显示,REBOA可以提高血压和颈动脉血流量,并延长生存期。基于该结果,作者认为ACT不应成为REBOA的禁忌证,既往存在ACT的患者可能因REBOA获益。同时,作者也很谨慎地认为紧急经皮穿刺引流和开放性的心包减压仍是ACT

的最佳治疗方法。

机械通气常导致呼吸机相关的肺损伤 (Ventilator-induced lung injury, VILI) 可能危及生命, 预防其发生发展非常重要, 目前还不清楚俯卧位对肺部中性粒细胞炎症的影响。Nakahashi 等使用氟-18 标记的脱氧葡萄糖 (2-deoxy-2-[¹⁸F] fluoro-D-glucose, 18F-FDG) -PET/CT 评估不同体位 (仰卧位和俯卧位) 下 VALI 兔模型的肺部炎症^[18]。结果显示, 俯卧位可改善肺的不均一性分布并减小机械刺激, 从而抑制低通气量状态下 VILI 相关的肺局部中性粒细胞炎症的进展。因此, 俯卧位对肺组织的病理生理机制和外部的物理影响因素都有积极的作用。

许多疾病可出现微血管通透性过度、组织水肿, 最终导致多器官功能障碍和死亡。红细胞转化特异性相关基因 (erythroblast-transformation specific related gene, ERG) 大量存在于血管内皮细胞中, 在维持血管稳定性方面具有重要作用, 而目前还不清楚 ERG 对维持微血管屏障功能和通透性的影响。Tharakan 等发现 ERG 可有效调节人肺微血管内皮细胞中屏障完整性和通透性, 内源性或外源性增强 ERG 可保留黏附连接和细胞骨架, 保护屏障功能^[19]。

参 考 文 献

- [1] Juschten J, Bos LDJ, de Grooth HJ, et al. Incidence, Clinical Characteristics and Outcomes of Early Hyperbilirubinemia in Critically Ill Patients: Insights From the MARS Study [J]. Shock, 2022, 57 (2): 161-167.
- [2] Kim SM, Kim SI, Yu G, et al. Which Septic Shock Patients With Non-Overt DIC Progress to DIC After Admission? Point-of-Care Thromboelastography Testing [J]. Shock, 2022, 57 (2): 168-174.
- [3] Patel N, Harfouche M, Stonko DP, et al. Factors Associated With Increased Mortality in Severe Abdominopelvic Injury [J]. Shock, 2022, 57 (2): 175-180.
- [4] Liang C-Y, Yang Y-Y, Hung C-C, et al. Prognostic Values of the Timing of Antibiotic Administration and the Sepsis Bundle Component in Elderly Patients With Septic Shock: A Retrospective Study [J]. Shock (Augusta, Ga), 2022, 57 (2): 181-188.
- [5] Campbell B, Budreau D, Williams-Perez S, et al. Admission Lymphopenia Predicts Infectious Complications and Mortality in Traumatic Brain Injury Victims [J]. Shock (Augusta, Ga), 2022, 57 (2): 189-198.
- [6] Saini SS, Shrivastav AK, Kumar J, et al. Predictors of Mortality in Neonatal Shock: A Retrospective Cohort Study [J]. Shock, 2022, 57 (2): 199-204.
- [7] Sathe NA, Bhatraju PK, Mikacenic C, et al. Relationships Between Age, Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 (sTREM-1), and Mortality Among Critically Ill Adults: A Cohort Study [J]. Shock, 2022, 57 (2): 205-211.
- [8] Yang B, Wang R, Ji L-L, et al. Exploration of the Function of Ginsenoside RD Attenuates Lipopolysaccharide-Induced Lung Injury: A Study of Network Pharmacology and Experimental Validation [J]. Shock, 2022, 57 (2): 212-220.
- [9] Liang W, Greven J, Fragoulis A, et al. Sulforaphane-Dependent Up-Regulation of NRF2 Activity Alleviates Both Systemic Inflammatory Response and Lung Injury After Hemorrhagic Shock/Resuscitation in Mice [J]. Shock, 2022, 57 (2): 221-229.
- [10] Luck ME, Li X, Herrnreiter CJ, et al. Ethanol Intoxication and Burn Injury Increases Intestinal Regulatory T Cell Population and Regulatory T Cell Suppressive Capability [J]. Shock, 2022, 57 (2): 230-237.
- [11] Chen X, Li X, Lu H, et al. Mouse Model of Critical Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome [J]. Shock, 2022, 57 (2): 238-245.
- [12] Borjas T, Jacob A, Yen H, et al. Inhibition of the Interaction of TREM-1 and eCIRP Attenuates Inflammation and Improves Survival in Hepatic Ischemia/Reperfusion [J]. Shock, 2022, 57 (2): 246-255.
- [13] Guo M, Xu J, Zhao S, et al. Suppressing Syndecan-1 Shedding to Protect Against Renal Ischemia/Reperfusion Injury by Maintaining Polarity of Tubular Epithelial Cells [J]. Shock, 2022, 57 (2): 256-263.
- [14] Letson HL, Biros E, Morris JL, et al. ALM Fluid Therapy Shifts Sympathetic Hyperactivity to Parasympathetic Dominance in the Rat Model of Non-Compressible Hemorrhagic Shock [J]. Shock, 2022, 57 (2): 264-273.
- [15] Audi SH, Jacobs ER, Taheri P, et al. Assessment of Protection Offered By the NRF2 Pathway Against Hyperoxia-Induced Acute Lung Injury in NRF2 Knockout Rats [J]. Shock, 2022, 57 (2): 274-280.
- [16] Bambakidis T, Dekker SE, Williams AM, et al. Early Treatment With a Single Dose of Mesenchymal Stem Cell Derived Extracellular Vesicles Modulates the Brain Transcriptome to Create Neuroprotective Changes in a Porcine Model of Traumatic Brain Injury and Hemorrhagic Shock [J]. Shock, 2022, 57 (2): 281-290.
- [17] McGreevy DT, Björklund J, Nilsson KF, et al. Hemodynamic Effect of Resuscitative Endovascular Balloon Occlusion of the Aorta in Hemodynamic Instability Secondary to Acute Cardiac Tamponade in a Porcine Model [J]. Shock, 2022, 57 (2): 291-297.
- [18] Nakahashi S, Imai H, Shimojo N, et al. Effects of the Prone Position on Regional Neutrophilic Lung Inflammation According to 18F-FDG Pet in an Experimental Ventilator-Induced Lung Injury Model [J]. Shock, 2022, 57 (2): 298-308.
- [19] Tharakan B, Hunter FA, Muthusamy S, et al. ETS-Related Gene Activation Preserves Adherens Junctions and Permeability in Microvascular Endothelial Cells [J]. Shock, 2022, 57 (2): 309-315.

(收稿日期: 2022-01-10)

(本文编辑: 陈芳)