

《SHOCK》2022年第6期新观点

唐轶珣^{1,2} (综译) 蒋宇³ (审核)

本期《SHOCK》杂志刊出了18篇文章,其中综述2篇、临床研究6篇和基础研究10篇。上述研究报道聚焦休克领域的前沿,涵盖创伤性休克、心脏骤停和脓毒症等疾病的机制、诊断与治疗,拓展读者的学术视野。

脓毒症是重症患者主要的死亡原因。尽管临床实践中脓毒症的诊断与治疗有所进展,但其发病率和死亡率仍比较高,且许多临床研究并未达到预期效果。近年来,细胞调节性死亡机制在脓毒症中的作用受到了关注。这些细胞死亡机制会导致炎症反应并使脓毒症病情恶化,上述机制的阐明有助于临床医师制定治疗策略。Qu等综述了脓毒症中调节性细胞死亡方式,包括坏死性凋亡、铁死亡、细胞焦亡等^[1]。作者认为靶向调节性细胞死亡机制在脓毒症治疗中具有广阔的前景。

去甲肾上腺素是脓毒性休克患者的首选血管活性药物,但高剂量使用会增加不良反应和死亡率,因此许多学者建议使用非肾上腺素能血管加压素。Selepressin是一种选择性加压素1A型(vasopressin type 1A, V1A)受体激动剂,它可以降低脓毒性休克患者对去甲肾上腺素的需求并减少高剂量儿茶酚胺带来的副作用。Antonucci等从血管低反应性的病理生理学特征、selepressin的临床或基础研究进展做一综述,阐明selepressin在脓毒性休克中的应用前景^[2]。基于selepressin临床应用的证据不够翔实,未来临床随机对照试验应侧重于基于 α 受体和V1A受体的多模式受体激活的早期干预。

Leligdowicz等人研究脓毒症早期血液对内毒素反应的异质性^[3]。研究者采集40名脓毒症早期(24h内)患者的血液,通过检测血清中的细胞因子、肺内皮细胞通透性和RNA表达来评估血细胞对内毒素的反应。结果显示,机体对内毒素的反应不同,与免疫抑制、白细胞数量和致病病原体无关。血细胞产生高浓度的细胞因子与肺内皮细胞通透性增加、体内宿主炎症反应降低相关。作者还通过功能转录组学研究检测出与内毒素反应有关的四个特征性基因。上述结果提示,在脓毒症早期,内毒素反应降低与机体内炎症反应更重及更差的临床结果相关。

儿童脓毒症患者的动态病理生理表现复杂。Lindell等研究儿童脓症患者免疫失调的细胞学、蛋白质组学、生

物能量学和代谢组学标志物与病原体类型之间的关联^[4]。结果显示,小儿脓症患者表现出与病原体类型相关的T细胞功能受损和免疫失调。代谢组学结果显示脓毒症期间尿苷和2-脱氢葡萄糖酸盐升高以及瓜氨酸耗尽。

需要体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)治疗的心源性休克患者常表现出严重的微循环障碍,然而目前与微循环和临床结果相关的生物标志物却很少。Li的研究显示,接受ECMO的心源性休克患者幸存者中小血管密度、存在灌注的小血管密度(perfused small vessel density, PSVD)和微血管流量指数均高于非幸存者^[5]。此外,研究者还鉴定出生物标志物circUBAP2(hsa_circ_0007367),其可抑制巨噬细胞的迁移,且相对表达量与微循环参数、30d的住院死亡率相关。同时,还开发出一个纳入了年龄、从休克到ECMO的时间、circUBAP2表达和PSVD的多变量模型。

生长分化因子15(growth differentiation factor-15, GDF-15)几乎在机体所有组织中表达,参与机体对炎症等防御性反应。已有研究显示,GDF-15与全身炎症反应综合征等多种疾病的发病率和死亡率有关。Onishi等通过一项回顾性、观察性、单中心研究,观察不同时间点烧伤患者血液中GDF-15表达水平与临床重要指标的相关性^[6]。结果显示,GDF水平与SOFA评分、烧伤的严重程度和死亡率正相关。

脓症患者存在持续的免疫抑制,表观遗传改变可能是造成上述现象的主要原因。Wisler等通过使用LPS刺激单核细胞产生含有DNA甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)mRNA的外泌体,发现外泌体可有效地将DNMT mRNA转移到受体单核细胞。通过药物抑制外泌体摄取和靶向siRNA介导DNMT基因沉默可有效阻止DNMT mRNA表达增加,其中后者还可抑制TNF- α 的表达^[7]。上述结果提示药物摄取外泌体抑制或靶向siRNA介导的DNMT基因沉默可阻止了DNMT mRNA转移并维持了细胞响应LPS表达TNF- α 的能力。上述研究揭示了靶向上述外泌体介导的表观遗传改变在脓毒症期间可维持宿主免疫反应的潜在治疗价值。

循环中的细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)不仅可以作为疾病过程或损伤反应的介质,还可以相关疾病的生物标志物。Yang等对烧伤患者和健康者的血浆EVs进行了全面分析,检测其大小分布、浓度、时间变化、细胞来源和运载蛋白含量^[8]。结果显示,烧伤可导致循环中

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;2. 湖南省围术期加速康复麻醉临床医学研究中心;3. 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

EVs显著增加,入院时达到峰值,并在疾病恢复过程中下降。EVs的产生与损伤严重程度相关,如烧伤面积和深度、重症监护停留时间、住院时间、伤口感染和并发脓毒症。其中吸入性损伤烧伤患者的EVs水平高于其他类型的烧伤患者。此外,此类患者EVs中含有高水平的zona-occludens-1(ZO-1)蛋白。上述结果显示,烧伤患者产生的EVs与损伤严重程度及临床结局相关,其含有的独特蛋白能有效减轻内皮屏障功能的障碍。

选择性主动脉弓灌注(selective aortic arch perfusion, SAAP)可促进心脏骤停(exanguination cardiac arrest, ECA)后自主循环(return of spontaneous circulation, ROSC)的恢复并增加存活率。Madurska等使用SAAP对猪出血性心脏骤停模型进行复苏,评估心肌对心脏骤停持续时间的耐受性^[9]。结果显示,即便心脏骤停时间长达10min,SAAP完成ROSC的成功率也比较高(75%),较短的心脏骤停时间与较高的ROSC率和1h生存率相关。该研究提示SAAP可作为ECA的复苏技术很有前景,但仍需优化及临床试验证明。

创伤性脑损伤(TBI)幸存者经常出现长期神经认知缺陷,导致神经退行性疾病。新近研究表明,肠脑轴可能参与此过程。Davis等观察粪便微生物群转移(fecal microbiota transfer, FMT)对TBI小鼠的神经认知、解剖和病理缺陷的影响^[10]。结果显示,接受FMT治疗后的TBI小鼠肠道菌群失调恢复到正常水平,且神经认知行为缺陷改善、脑室扩大和白质连通性丧失均明显减弱。上述结果显示,肠道微生物群落结构恢复到创伤前状态可成为TBI后治疗方式。

钝性胸外伤患者常接受保守治疗,目前的治疗方法仍以免疫调节为主。基于成体干细胞和祖细胞(stem and progenitor cells, SPC)的免疫调节疗法具有一定的有效性,然而确定该治疗方法的介入时间点及效果仍未确定。Vogel等观察不同时间点使用AMD3100动员内源性SPC至钝性胸部外伤(blunt chest trauma, TXT)小鼠损伤部位对创伤结果的影响^[11]。结果显示,尽管短时间动员剂AMD3100有效地动员了TXT动物中的造血干细胞和祖细胞(hematopoietic stem and progenitor cells, HSPCs)、内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)、中性粒细胞和单核细胞,但并不能减轻肺部的炎症反应,也不能改善肺部创伤的结果。作者认为,扩大样本量可能会出现阳性结果。

目前仍不清楚如何通过免疫生物学定义脓毒症表型。Stolarski等人制备革兰阴性杆菌肺炎和盲肠结扎穿孔的脓毒症小鼠模型,观察在脓毒症早期通过非侵入性生理参数(体温、脉搏、心律等)来识别脓毒症的表型,并以此区别不同的炎症状态^[12]。结果显示,脓毒症感染后6h和24h即可通过非侵入性的生命体征参数来识别不同的脓毒症表型。早期识别脓毒症的不同分型将有助于研究新治疗策略。

铁死亡是一种以铁依赖性脂质过氧化为特征的程序性

细胞死亡,铁代谢异常是铁死亡最重要的原因。Jiao等观察铁调素是否可以抑制脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)大鼠铁死亡的发生^[13]。结果显示:铁调素可减轻肺部炎症和LPS诱导的ARDS的损伤;铁调素可发挥类似于铁死亡抑制剂ferrostatin-1的作用,抑制铁死亡的发生;铁调素可上调铁蛋白重链的表达,降低铁摄入、增加铁储备。上述结果提示,铁调素可增加的铁蛋白重链表达抑制铁死亡,从而改善LPS诱导的ARDS。

氧化还原反应不平衡是危重症疾病的重要的病理生理过程。Daniels等研究猪创伤性休克模型血液和尿液中氧化还原电位(redox potential, RP)与代谢物浓度的时间相关性^[14]。该研究鉴定了一些特征性的代谢产物,其功能与清除细胞外过氧化物(丙酮酸)、抑制活性氧并激活细胞抗氧化防御(牛磺酸)、抗氧化应激(甘氨酸)、反映肾羟基自由基捕获(马尿酸)相关。研究结果还显示实时测量RP结果与上述代谢产物显著相关。上述结果提示RP作为一种可行的氧化应激生物标志物,可用于指导处于氧化应激状态下疾病的诊断和治疗。

创伤性内皮病是创伤后导致的内皮功能障碍,与严重的血流动力学紊乱和凝血障碍相关。Wallen等人确定血清生物标志物与复合小鼠多发伤模型(复合中度脑震荡、失血性休克、颌面部出血和剖腹手术)中内皮病变严重程度的相关性^[15]。结果显示,该多发伤小鼠模型血清中Syndecan-1水平和透明质酸在不同的时间点均增加。上述研究结果提示该模型可用于评估创伤导致的内皮病变且血清中的Syndecan-1水平和透明质酸可作为内皮病变的生物标志物。

亚硝化应激可通过诱导多种蛋白质的硝化修饰从而广泛参与细胞损伤。Wang等研究抑制亚硝化应激是否能减轻心脏骤停大鼠心肌损伤^[16]。结果显示抑制亚硝化应激可降低心肌细胞凋亡和线粒体损伤、减轻心肌功能障碍、提高心脏骤停大鼠的存活率。上述研究结果提示,抑制亚硝化应激是减轻心脏骤停心肌损伤和改善预后的新分子靶标。

内皮屏障功能障碍和随后的毛细血管渗漏在脓毒症引起的多器官功能障碍中起重要作用。无氧糖酵解是脓毒症的主要代谢模式,丙酮酸脱氢酶复合物(pyruvate dehydrogenase complex, PDHC)是能量调节的关键枢纽。Mao通过LPS诱导人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)和小鼠制备脓毒症细胞和动物模型,观察PDHC在脓毒症内皮屏障功能障碍发展过程中的作用^[17]。体外研究显示:LPS诱导后脐静脉内皮细胞的糖酵解水平增加,激活PDHC可逆转LPS诱导的糖酵解,从而防止乳酸产生和HUVECs单层屏障功能障碍。LPS诱导的脓毒症小鼠体内研究也产生类似的结果。上述研究提示,PDHC的激活可作为治疗LPS诱导的内皮屏障功能障碍的新靶点。

脓毒症常导致心肌病,可增加死亡风险。Melusin是一种心肌特异性伴侣蛋白,可通过激活AKT通路发挥心

脏保护功能。Arina 等人研究 Melusin 在 LPS 诱导的小鼠心脏功能障碍发病机制中的作用^[18]。结果显示, LPS 可使野生型小鼠心脏功能出现明显障碍, 而对过表达 Melusin 小鼠心脏功能的影响有限。Akt 抑制剂 Arq092 和靶向 L 型钙通道 (L-type calcium channel, LTCC) 的模拟肽 R7W-MP 可改善野生型小鼠的心脏功能并提高存活率。上述结果提示, AKT / Melusin 是脓毒症期间保护心脏功能的关键途径。细胞可渗透模拟肽 (R7W-MP) 可能会成为脓毒症心肌病的特异性治疗药物。

参 考 文 献

- [1] Qu M, Wang Y, Qiu Z, et al. Necroptosis, Pyroptosis, Ferroptosis in Sepsis and Treatment [J]. Shock, 2022, 57 (6): 161-171.
- [2] Antonucci E, Giovini M, Agosta S, et al. Selepressin in Septic Shock [J]. Shock, 2022, 57 (6): 172-179.
- [3] Lelidowicz A, Kamm J, Kalantar K, et al. Functional Transcriptional Studies of Immune Responses and Endotoxin Tolerance in Early Human Sepsis [J]. Shock, 2022, 57 (6): 180-190.
- [4] Lindell RB, Zhang D, Bush J, et al. Impaired Lymphocyte Responses in Pediatric Sepsis Vary by Pathogen Type and are Associated with Features of Immunometabolic Dysregulation [J]. Shock, 2022, 57 (6): 191-199.
- [5] Li J, Yu Z, Zeng J, et al. Circular RNA UBAP2 (hsa_circ_0007367) Correlates with Microcirculatory Perfusion and Predicts Outcomes of Cardiogenic Shock Patients Undergoing Extracorporeal Membrane Oxygenation Support [J]. Shock, 2022, 57 (6): 200-210.
- [6] Onishi S, Ebihara T, Togami Y, et al. Growth Differentiation Factor-15 Correlates with Mortality and Severity in Severe Burns [J]. Shock, 2022, 57 (6): 211-217.
- [7] Wisler JR, Singh K, McCarty A, et al. Exosomal Transfer of DNA Methyl-Transferase mRNA Induces an Immunosuppressive Phenotype in Human Monocytes [J]. Shock, 2022, 57 (6): 218-227.
- [8] Yang X, Chatterjee V, Zheng E, et al. Burn Injury-Induced Extracellular Vesicle Production and Characteristics [J]. Shock, 2022, 57 (6): 228-242.
- [9] Madurska MJ, Abdou H, Elansary NN, et al. Whole Blood Selective Aortic Arch Perfusion for Exsanguination Cardiac Arrest: Assessing Myocardial Tolerance to the Duration of Cardiac Arrest [J]. Shock, 2022, 57 (6): 243-250.
- [10] Davis BTI, Chen Z, Islam MBAR, et al. Fecal Microbiota Transfer Attenuates Gut Dysbiosis and Functional Deficits After Traumatic Brain Injury [J]. Shock, 2022, 57 (6): 251-259.
- [11] Vogel M, Möhrle B, Sakic V, et al. A Limited Role for AMD3100 Induced Stem Cell Mobilization for Modulation of Thoracic Trauma Outcome [J]. Shock, 2022, 57 (6): 260-267.
- [12] Stolarski AE, Kim J, Nudel J, et al. Defining Sepsis Phenotypes-Two Murine Models of Sepsis and Machine Learning [J]. Shock, 2022, 57 (6): 268-273.
- [13] Jiao Y, Yong C, Zhang R, et al. Hecpudin Alleviates LPS-Induced ARDS by Regulating the Ferritin-Mediated Suppression of Ferroptosis [J]. Shock, 2022, 57 (6): 274-281.
- [14] Daniels RC, Tiba MH, Cummings BC, et al. Redox Potential Correlates with Changes in Metabolite Concentrations Attributable to Pathways Active in Oxidative Stress Response in Swine Traumatic Shock [J]. Shock, 2022, 57 (6): 282-290.
- [15] Wallen TE, Singer KE, Elson NC, et al. Defining Endotheliopathy in Murine Polytrauma Models [J]. Shock, 2022, 57 (6): 291-298.
- [16] Wang F, Yuan Q, Cao S, et al. Inhibition of Nitrosative Stress Attenuates Myocardial Injury and Improves Outcomes after Cardiac Arrest and Resuscitation [J]. Shock, 2022, 57 (6): 299-307.
- [17] Mao L, Sun M, Chen Z, et al. The Pyruvate Dehydrogenase Complex Mitigates LPS-Induced Endothelial Barrier Dysfunction by Metabolic Regulation [J]. Shock, 2022, 57 (6): 308-317.
- [18] Arina P, Sorge M, Gallo A, et al. Modulation of LTCC Pathways by a Melusin Mimetic Increases Ventricular Contractility During LPS-Induced Cardiomyopathy [J]. Shock, 2022, 57 (6): 318-325.

(收稿日期: 2022-05-10)

(本文编辑: 陈芳)

(上接第 175 页)

- [20] Fecher A, Stimpson A, Ferrigno L, et al. The Pathophysiology and Management of Hemorrhagic Shock in the Polytrauma Patient [J]. J Clin Med, 2021, 10 (20): 4793.
- [21] Wilcox GC. Management of haemorrhage and haemorrhagic shock [J]. Nurs Stand, 2020, 35 (11): 74-82.
- [22] Hong A, Villano N, Toppen W, et al. Shock Management Without Formal Fluid Responsiveness Assessment: A Retrospective Analysis of Fluid Responsiveness and Its Outcomes [J]. J ACUTE MED, 2021, 11 (4): 129-140.
- [23] Song X, Liu X, Evans KD, et al. The order of vasopressor discontinuation and incidence of hypotension: a retrospective cohort analysis [J]. Sci Rep, 2021, 11 (1): 16680.
- [24] Stolz A, Efendy R, Apte Y, et al. Safety and efficacy of peripheral versus centrally administered vasopressor infusion: A single-centre retrospective observational study [J]. AUST CRIT CARE, 2021, S1036-7314 (21) 00131-4.
- [25] Frapard T, Darmon M, Fadlallah J, et al. Acute circulatory failure in critically ill patients with hemophagocytic syndrome [J]. J CRIT CARE, 2022, 70: 154064.
- [26] Davies K, Thomas K, Barton L, et al. Idiopathic systemic capillary leak syndrome (Clarkson's disease) presenting with recurrent hypovolemic shock [J]. Acute Med, 2021, 20 (1): 74-77.
- [27] Jesani S, Elkattawy S, Noori MAM, et al. Vasopressor-Induced Digital Ischemia [J]. Cureus, 2021, 13 (7): e16595.

(收稿日期: 2022-02-15)

(本文编辑: 陈芳)