

《SHOCK》2023年第9期新观点

谢远瞩(综译) 蒋宇(审核)

本期《SHOCK》杂志刊出了23篇文章,其中综述2篇,临床研究7篇,基础研究9篇。研究内容聚焦脓毒症、内皮细胞激活、心源性休克、过量院前失血等领域,在急性器官损伤、脓毒症免疫抑制和缺血再灌注的药物治疗方面提供了新观点。

过量院前失血(excessive blood loss in the prehospital)是造成美国人死亡的主要原因之一。氨甲环酸(tranexamic acid, TXA)和氯化钙(calcium chloride, CaCl₂)是治疗出血创伤的干预措施。氨甲环酸的作用是抑制凝血酶的形成并恢复止血平衡,而钙则在凝血级联中发挥关键作用。尽管在院前和医院环境中使用TXA和CaCl₂的情况越来越多,但有关这些药物在减少出血和改善患者预后方面的比较效果的文献资料仍然缺乏。印第安纳州摩根县急救中心最近将TXA和CaCl₂的施用纳入了他们的治疗方案,为研究者提供了一个宝贵的机会来收集相关信息,并根据以患者为中心的结果制定最新的指导原则^[1]。研究结果显示, TXA在受伤后头几个小时内服用最有效,其疗效会随着时间的推移而降低,但CaCl₂的最佳使用情况仍不清楚,需要进一步分析。此外,研究者对部分情况下CaCl₂的注射拟定了标准,包括严重出血、潜在严重出血和低钙血症等。

新冠肺炎疫情(COVID-19)对全球卫生系统和社会稳定构成了严重威胁。由于“细胞因子风暴”引起的过度炎症和组织损伤导致患者死亡率上升。体外血液吸附治疗(extracorporeal hemoadsorption therapy, HAT)可改善重症COVID-19患者器官功能,稳定血流动力学状态,然而,补充HAT的效果仍然存在争议。He等人通过对648例重症COVID-19患者的回顾性分析,发现HAT可以使重症COVID-19患者获益,推测可能与HAT去除细胞因子相关。但细胞因子吸附可能不能为需要体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)的严重COVID-19患者提供临床益处,应谨慎使用^[2]。

外周血B细胞的消耗与败血症期间的免疫抑制和预后不良有关,研究感染性休克患者免疫抑制期B细胞亚群选择性耗竭的机制,可以对脓毒症患者的临床治疗提供理论依据。通过对32例脓毒症休克患者和10名健康志愿者的外周血B细胞进行流式分析,发现caspase-1、caspase-3

caspase-8等蛋白的表达水平升高,而caspase-3抑制剂Z-DEVD-FMK和caspase-1抑制剂VX-765可以减轻B细胞的消耗,提示脓毒性休克患者循环B细胞亚群的减少可归因于内源性和外源性凋亡以及焦亡^[3]。但不同的B细胞亚群对内源性和外源性凋亡及焦亡具有不同的敏感性。未成熟B细胞(imature B cells, IM-B)的衰竭主要由焦亡引起,并伴有内源性或外源性凋亡。活化记忆B细胞(activated memory B cells, AM-B)的衰竭主要是由内在凋亡和焦亡引起的,而幼稚B细胞(naive B cells)的耗竭可能与凋亡或焦亡无关。

鲍曼不动杆菌(acinetobacter baumannii, Ab)的肺部感染在临床实践中很常见,早期识别Ab感染可增强抗生素使用的针对性,但临床缺乏区分细菌感染的客观实验室指标。通过对骨髓细胞上触发受体-1(myeloid cells-1, TREM-1)和溶血素协同调节蛋白(hemolysin coregulated protein)的表达情况进行动态,可以为临床Ab的感染诊断提供指导。Wang等将96名Ab感染患者分为感染组和定殖组,通过聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)和逆转录聚合酶链式反应(reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR)检测患者血液中hcp基因的表达水平^[4]。研究发现,感染组hcp基因携带率较高,提示生物标志物hcp基因对于确定Ab感染或定殖在肺部具有临床意义。

尿路感染(urinary tract infections, UTIs)是全世界脓毒症的常见原因。由于非裔美国人/黑人成年人的发病率和病死率高于非西班牙裔白人成年人。但造成这种差异结果的原因尚不清楚。通过血浆蛋白质组学对来自早期感染性休克治疗方案队列的患者样本($n=166$)进行分析,发现122个与免疫有关的差异蛋白和47个与代谢有关的蛋白在继发性尿路感染脓症患者生存差异中发挥重要作用。此外,还有16种与翻译相关的蛋白与路感染脓症患者生存差异相关^[5]。这些数据可能有助于解释非洲裔美国人/黑人和非西班牙裔白人原发性尿路感染患者脓毒症生存结果的差异。

早期休克患者如不经治疗会持续保持休克的生理状态,并最终发展为终末期器官功能障碍甚至死亡。临床医生使用几种评分工具和分类系统来检测休克早期的患者,以防止急诊科患者向潜伏性休克的进展。然而,临床对患者生命体征的测量方式,很难检测到处于休克早期阶段的患者。Chang等通过对89 250名急诊患者就诊时的舒张压、收缩

译者单位: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

压、脉搏率、体温、呼吸率和周围毛细血管氧饱和度等信息数据进行建模和预测,其中包括逻辑回归(logistic regression, LR)、随机森林(random forest, RF)分类器、多层感知器(multilayer perceptron, MLP)和循环神经网络(recurrent neural network, RNN)等多个预测模型^[6]。该模型可以在一定程度上基于入院24h的生命体征数据对休克行为进行预测,为临床休克患者的早期预防和治疗提供信息支持。

内皮细胞激活是多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)的关键驱动因素。可溶性内啡肽(soluble endoglin, sENG)由成熟和祖内皮细胞表达,被认为具有血管生成特性。Atreya等人通过对306例感染性休克重症儿童患者血清sENG浓度和内皮生物标志物分析,发现sENG在MODS风险层表现出分级反应,并且与多个内皮生物标志物正相关,血清sENG与小儿感染性休克的复杂病程和急性肾功能障碍独立相关^[7]。下一步,需要进行机制研究来阐明内啡肽是否在脓毒症急性肾功能障碍的发生或消退中发挥器官特异性作用。

心源性休克(cardiogenic shock, CS)并发急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMICS)的临床结果仍然很差,尽管早期开始进行初级经皮冠状动脉介入治疗(acute myocardial infarction, PPCI),但其30d死亡率约为40%~45%。Luo等人通过对5343例患者的回顾性分析,旨在评估早期AMICS患者主动脉内球囊泵(intra-aortic balloon pump, IABP)与30d死亡率之间的关系。结果显示,主动脉内球囊泵可降低早期AMICS患者30d死亡率^[8]。心血管造影和介入学会(society for cardiovascular angiography and interventions, SCAI)休克分期为st段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)患者提供了风险分层,并有助于识别那些可能对IABP反应良好的患者。

肺炎是多发性外伤后常见的并发症,Vollrath等人通过对73例患者和16例健康人多个血清标志物分析,探究多重创伤合并胸部外伤(损伤严重程度评分 ≥ 16 ,胸部简明损伤定级 ≥ 3)患者与肺炎风险的关系。其中,血清标志物包括肺上皮细胞CYFRA 21-1角蛋白,内皮细胞Ang-2蛋白,以及PTX-3, sRAGE, IL-6, IL-10等炎症因子^[9]。结果发现,肺炎组与非肺炎组之间血清CYFRA 21-1、Ang-2、PTX-3、sRAGE、IL-6、IL-10水平无统计学差异,说明单纯检测血清标志物对多发创伤患者肺炎发生风险的鉴别作用不明显,而联合检测IL-6、IL-10、PTX-3和sRAGE可能有帮助,说明IL-6、IL-10、sRAGE和PTX-3的联合检测最终有助于识别肺炎发生风险的患者。

输血相关性急性肺损伤(transfusion-related acute lung injury, TRALI)是一种非常严重的输血并发症,可在输血期间或输血后6h内引起非心源性肺水肿和低氧血症,在各年龄段均与发生,死亡率为6%至10%,非抗体介导的输血相关性肺损伤占TRALI病例的25%,需要进一步研

究以充分了解抗体介导之外的病理生理机制。Liu团队采用创伤-失血-大量输血法建立TRALI大鼠模型,通过测量肺部组织病理学变化以及Evans染色和支气管肺泡灌洗液蛋白质泄漏量来检查肺水肿的严重程度^[10]。研究结果表明,TRALI增加了炎症细胞因子,并引发了TRALI。此外,TRALI模型组大鼠高迁移率族蛋白B1(high-mobility group box 1, HMGB1)/受体相互作用蛋白激酶3(receptor-interacting protein kinase 3, RIP3)、凋亡蛋白和mRNA水平升高,TRALI激活了toll受体4/核因子 κ B(toll-like receptor 4/nuclear factor kappa B)和有丝裂原激活的蛋白激酶信号通路,这部分调节了TRALI大鼠的炎症反应。在TRALI的早期阶段,观察到炎症介质HMGB1和RIP3显著增加,这表明这些介质可以用作TRALI的诊断标志物。此外,HMGB1和RIP3通过刺激大鼠肺组织中的toll样受体4/核因子 κ B和丝裂原激活的蛋白激酶信号通路来促进炎症反应。这些发现为HMGB1和RIP3提供了临床使用的强大理论和实验基础。

环状RNA(circular RNAs, circRNAs)的异常表达在心血管疾病的病理过程中起着至关重要的作用。Wang等人通过PCR、western blot、ELISA等手段探讨了circ_0001379在缺氧/复氧(hypoxia/reoxygenation, H/R)诱导的心肌细胞损伤中的作用及机制,和在急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)中的潜在作用^[11]。结果显示, circ_0001379在AMI小鼠模型和H/R诱导的心肌细胞中高表达, circ_0001379可以通过miR-98-5p调控SOX6的表达, miR-98-5p的抑制逆转了circ_0001379沉默对H/R诱导的心肌细胞的保护作用。此外, miR-98-5p过表达可消除H/R诱发的心肌细胞凋亡和炎症反应,而SOX6可减轻这种情况,说明circ_0001379沉默可通过miR-98-5p/SOX6轴保护心肌细胞免受H/R诱导的凋亡和炎症反应,提示一种新的AMI预防治疗策略。

来自脂肪干细胞来源的外泌体(exosome from adipose-derived stem cells, ADSCs-Exo)已被证明可以抑制败血症相关急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)。CircVMA21被认为是脓毒症相关AKI的重要调节因子。然而, ADSCs-Exo是否通过递送circVMA21影响脓毒症诱导的AKI尚不清楚。研究者通过透射电镜、纳米颗粒跟踪分析、western blot和免疫荧光分析验证了ADSCs-Exo,发现ADSCs-Exo可以抑制脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的HK-2细胞凋亡、炎症和有氧糖酵解^[12]。敲低来自ADSCs的外泌体circVMA21可增强LPS诱导的HK-2细胞损伤。提示ADSCs衍生的外泌体circVMA21通过靶向miR-16-5p缓解LPS诱导的AKI,为治疗脓毒症相关AKI提供了潜在的分子靶点。

Li等人通过构建猪心脏骤停复苏后全身缺血再灌注肺损伤模型,探讨萝卜硫素(sulforaphane, SFN)对心脏骤停复苏后全身缺血再灌注肺损伤的影响^[13]。结果显示,与心肺复苏组(cardiopulmonary resuscitation group, CPR)

相比, SFN 的干预可以显著降低肺损伤评分, 改善氧化失衡, 降低焦亡相关促炎因子 (IL-1 β 、IL-18), 下调焦亡相关蛋白, 如 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor pyrin domain 3, NLRP3), 激活的含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 1 (cysteine-specific proteinase, caspase 1), 与细胞焦亡相关的 D 蛋白 (gasdermin D, GSDMD), 此外 SFN 还可以激活 Nrf2/HO-1 通路, 减轻猪肺焦亡, 具有复苏后肺保护作用。

复苏球囊闭塞主动脉 (resuscitative balloon occlusion of the aorta, REBOA) 是一种新的血管内止血方法, 用于辅助治疗外伤性腹腔和盆腔出血。1 区 REBOA 可以控制外伤性出血, 维持近端血压, 保证血液流向心脏和大脑。治疗性低温 (therapeutic hypothermia, TH) 包括控制核心温度的降低, 以减轻原发性损伤后发生的继发性器官损伤。轻度低温 (32 $^{\circ}$ C~35 $^{\circ}$ C) 可保护脑神经功能并减轻肝脏和肾脏等器官损伤。通过构建猪 REBOA 低温治疗模型, 发现轻度治疗性低温提供了非常好的远端器官保存和减少代谢性酸中毒, 延长了 1 区 REBOA 干预猪穿透性肝损伤致失血性休克模型的生存时间^[14]。

脓毒症的特点是对感染的免疫反应失调。恒定自然杀伤 T 细胞 (invariant natural killer T cells, iNKT cells) 是一种多能淋巴细胞亚群, 能够影响和协调败血症的免疫反应。脾脏是免疫系统对感染反应的重要部位。研究发现, 脾 iNKT 细胞群在脓毒症诱导后迅速下降, 在野生型中, 败血症诱导脾脏 IL-6 和 IL-10 升高, 而在 iNKT 去除的小鼠中, IL-6 水平升高没有变化, IL-10 表达明显下降。此外, 在脓毒症后期, 脾脏 iNKT 细胞上 PD-1 的表达增加^[15]。结果提示, iNKT 细胞在脾脏对败血症的反应中发挥着独特的作用, 这种作用是由检查点蛋白 PD-1 介导的, 这为脓毒症诱导的免疫功能障碍提供了潜在的治疗靶点。

中性粒细胞凋亡在脓毒症期间被抑制, 这可能导致中性粒细胞老化, 加剧炎症和组织损伤。细胞外冷诱导 RNA 结合蛋白 (extracellular cold-inducible RNA-binding protein, eCIRP) 作为一种损伤相关的分子模式, 在败血症中促进炎症和组织损伤。Serp1B2 是一种丝氨酸蛋白酶抑制剂, 已被证明可以抑制细胞凋亡。研究发现, eCIRP 通过提高脓毒症中 SerpinB2 的表达, 抑制中性粒细胞凋亡, 增加衰老表型^[16]。因此, 靶向 eCIRP 可能是一种新的治疗策略, 可以改善脓毒症中性粒细胞老化引起的炎症。

脓症患者血浆乳酸水平升高可能是由于氧输送不足、线粒体功能障碍或糖酵解等原因造成。Von 等通过在脓毒症模型中使用微透析研究后者对肌肉代谢的影响, 分析脓症患者血浆乳酸水平变化的原因^[17]。结果显示, 脓毒症和电子传递链抑制导致乳酸与丙酮酸比值 (lactate to pyruvate ratio, LPR) 升高, 提示早期脓毒症线粒体功能下降。

大约 50% 的脓症患者会发生急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI), 这预示着不良的预后, 死亡率高达 70%。内皮细胞是预防脓毒症并发症治疗的主要靶点。

Ramos 等人发现人脐带源性间充质干细胞 (human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells, hUC-MSCs) 可以下调 P-选择素 (P-selectin)、血栓调节素 (thrombomodulin, TM) 和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 等, 此外, hUC-MSCs 还可以通过 TLR4/NF- κ B 信号通路保护脓毒症诱导 AKI 中的内皮细胞和小管细胞^[18]。因此, hUC-MSCs 干预可能是一种有效的败血症性 AKI 的治疗手段。

参 考 文 献

- [1] Bell KT, Salmon CM, Purdy BA, et al. Evaluation of tranexamic acid and calcium chloride in major traumas in a prehospital setting: a narrative review [J]. Shock, 2023, 60 (3): 325-332.
- [2] He J, Lin Y, Cai W, et al. Efficacy of supplemental hemoadsorption therapy on severe and critical patients with covid-19: an evidence-based analysis [J]. Shock, 2023, 60 (3): 333-344.
- [3] Dong X, Tu H, Bai X, et al. Intrinsic/extrinsic apoptosis and pyroptosis contribute to the selective depletion of b cell subsets in septic shock patients [J]. Shock, 2023, 60 (3): 345-353.
- [4] Wang X, Jiang J, Wei C, et al. Utility of strem-1 biomarker and hep gene for identification of acinetobacter baumannii colonization and infection in lung [J]. Shock, 2023, 60 (3): 354-361.
- [5] Kapp KL, Choi MJ, Bai K, et al. Pathways associated with positive sepsis survival outcomes in african american/black and non-hispanic white patients with urinary tract infection [J]. Shock, 2023, 60 (3): 362-372.
- [6] Chang H, Jung W, Ha J, et al. Early prediction of unexpected latent shock in the emergency department using vital signs [J]. Shock, 2023, 60 (3): 373-378.
- [7] Atreya MR, Cvijanovich NZ, Fitzgerald JC, et al. Serum soluble endoglin in pediatric septic shock-associated multiple organ dysfunction syndrome [J]. Shock, 2023, 60 (3): 379-384.
- [8] Luo D, Huang R, Wang X, et al. Intra-aortic balloon pump reduces 30-day mortality in early-stage cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction according to scai classification [J]. Shock, 2023, 60 (3): 385-391.
- [9] Vollrath JT, Schindler CR, Herrmann E, et al. Evaluation of cyfra 21-1, angiopoietin-2, pentraxin-3, srage, il-6, and il-10 in polytraumatized patients with concomitant thoracic trauma-helpful markers to predict pneumonia? [J]. Shock, 2023, 60 (3): 392-399.
- [10] Liu S, Lin R, Zhang X, et al. The alarmin effect of hmgb1/rip3 on transfusion-related acute lung injury via tlr4/nf- κ b or mapk pathway [J]. Shock, 2023, 60 (3): 400-409.
- [11] Wang K, Wang H, Zhang Q, et al. Knockdown of circ_0001379 attenuates hypoxia/reoxygenation-induced cardiomyocyte apoptosis and inflammatory response by mir-98-5p/sox6 axis [J]. Shock, 2023, 60 (3): 410-418. (下转第 314 页)

水肿、神经系统并发症、电解质紊乱及酸中毒)等甚至加重病情导致患者死亡^[7]。

参附注射液源自中医药方《参附汤》，其中记载的参附汤原方的组成为人参皂苷、附子、生姜、大枣^[8]。参附注射液主要由人参皂苷和附片组成，其中人参皂苷具有双向调节血压、抗氧化、抗应激、强心、改善心肌缺血的作用；附片具有扩张血管、镇痛、抗炎、增强免疫力、抗缺氧等作用^[9]。现代临床研究证实参附注射液治疗急性失血性休克患者能够帮助迅速恢复血流动力学稳定^[10,11]。本研究结果显示，治疗 12h、24h、48h 后，观察组 SBP、DBP、Vp、Vd 显著高于对照组，HR、RI、PI 显著低于对照组 ($P < 0.05$)，失血性休克患者 SBP、DBP 与循环血量、心排血量及生命体征恢复效果密切相关，Vp、Vd、HR、RI、PI 主要反映患者血流动力学，上述结果证实参附注射液辅助治疗妇科急性失血性休克患者血压回升更迅速，升高幅度更理想、心率恢复平稳，促使血流动力学稳定。同时，研究结果显示治疗 12h、24h、48h 后，观察组脑动脉-静脉血氧含量差显著低于对照组，颈静脉球血氧饱和度指标显著高于对照组 ($P < 0.05$)，上述指标主要用于反映脑氧总体供需状态，表明参附注射液可迅速纠正休克，改善脑氧代谢。住院期间，两组患者的 MODS 发生率、ARDS 发生率以及病死率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，提示参附注射液辅助治疗不影响患者短期预后，推测与本研究样本量较少有关，相关结论有待进一步论证。

综上所述，参附注射液辅助治疗妇科急性失血性休克患者能够迅速恢复血流动力学稳定，改善脑

氧代谢和组织代谢。

参 考 文 献

[1] 孙许宝, 方坚, 赵秋生. 参附注射液联合多巴胺注射液对急性失血性休克患者围术期血流动力学和组织代谢的影响 [J]. 河北中医, 2006, 28 (11): 809-811.

[2] 程济玲. 参附注射液联合甘露醇、HSH40 对急性颅内高压合并失血性休克患者脑氧代谢、脑血流动力学、炎症反应及预后的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28 (22): 2416-2424.

[3] 吴鉴今, 向斌, 柏骏, 等. 颈部血管大出血分型与救治方法分析 [J]. 中华医学杂志, 2021, 101 (29): 2283-2287.

[4] 张梅. 分析限制性液体复苏在失血性休克患者中的临床价值 [J]. 健康大视野, 2021 (7): 262.

[5] 李青霞, 牛少雄. 参附注射液配合西医治疗失血性休克患者术后的临床疗效及对微循环的影响 [J]. 甘肃医药, 2019, 38 (2): 147-152.

[6] 吕虎, 范从华, 左文, 等. 血必净联合山莨菪碱治疗对多发伤伴失血性休克患者炎症因子、免疫功能及凝血功能的影响 [J]. 西部医学, 2022, 34 (8): 1226-1229.

[7] 柯慧娟, 吴爽, 马琴琴, 等. 重症超声引导下液体复苏与早期目标导向治疗对复苏效果血流动力学和氧代谢指标的影响 [J]. 中国急救医学, 2021, 41 (8): 676-682.

[8] 熊梦晨, 张国强, 汤阿玲, 等. 参附注射液对心肌缺血再灌注损伤保护作用的临床疗效 Meta 分析 [J]. 中日友好医院学报, 2022, 36 (2): 121-123.

[9] 张浩然, 叶安琪, 张跃伟, 等. 人参皂苷衍生化及生物活性研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53 (14): 4554-4567.

[10] 于武华, 钟凌云, 叶协滔, 等. 附子不同炮制品对慢性心力衰竭大鼠 β_1 、 β_2 肾上腺素受体表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36 (6): 3138-3141.

[11] 武杰. 参附注射液联合甘露醇、HSH40 治疗急性颅内高压合并失血性休克的效果观察 [J]. 医学理论与实践, 2022, 35 (4): 586-588.

(收稿日期: 2023-08-04)

(本文编辑: 蒋宇)

(上接第 307 页)

[12] He Y, Li X, Huang B, et al. Exosomal circvma21 derived from adipose-derived stem cells alleviates sepsis-induced acute kidney injury by targeting mir-16-5p [J]. Shock, 2023, 60 (3): 419-426.

[13] Li Y, Yang M, Xie L, et al. Sulforaphane alleviates post-resuscitation lung pyroptosis possibly via activating the nrf2/ho-1 pathway [J]. Shock, 2023, 60 (3): 427-433.

[14] Zhao Y, Gao J, Li C, et al. Mild therapeutic hypothermia reduces ischemia-reperfusion injury after zone 1 reboas in a swine hemorrhagic shock model [J]. Shock, 2023, 60 (3): 434-442.

[15] Heffernan DS, Chung CS, Ayala A. Splenic invariant natural killer t cells play a significant role in the response to polymicrobial sepsis [J]. Shock, 2023, 60 (3): 443-449.

[16] Shimizu J, Murao A, Aziz M, et al. Extracellular circvma21 inhibits neutrophil apoptosis to promote its aging by upregulating serpinb2 in sepsis [J]. Shock, 2023, 60 (3): 450-460.

[17] von Seth M, Hillered L, Otterbeck A, et al. Early decreased respiratory chain capacity in resuscitated experimental sepsis is a major contributor to lactate production [J]. Shock, 2023, 60 (3): 461-468.

[18] Ramos Maia DR, Otsuki DA, Rodrigues CE, et al. Treatment with human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in a pig model of sepsis-induced acute kidney injury: effects on microvascular endothelial cells and tubular cells in the kidney [J]. Shock, 2023, 60 (3): 469-477.

(收稿日期: 2023-08-22)

(本文编辑: 顾潇宵)