

《SHOCK》2023年第10期新观点

唐轶珣^{1,2,3} (综译) 蒋宇³ (审核)

发生脓毒性休克时,去甲肾上腺素是首选的血管活性药物,而大剂量使用可能出现低反应性,因此特利加压素常成为联合使用的升压药。Mao 等系统回顾了特利加压素联合去甲肾上腺素治疗脓毒性休克的优势^[1]。两种药物的早期组合使用可增加肾灌注,改善微循环,并可提高心输出量。然而,微循环缺血等潜在不良事件的风险也增加。

正常剪切应力对于微循环的结构和功能至关重要。出血性休克发生后,由于组织灌注减少,剪切应力减少,而大容量复苏可恢复心输出量和血压,但也会导致血液稀释,进一步减少内皮剪切应力。Walsh 等通过一项综述总结目前的复苏方案导致内皮剪切应力降低的原因:①异常的血管功能和组织灌注导致持续的组织缺氧;②微血管内皮通透性增加,水肿的形成和器官功能受损^[2]。作者认为亟待探索快速恢复微循环中内皮剪切应力的复苏方案。

代偿性储备指数(compensatory reserve index, CRI)是一种非侵入性的持续监测手段,可监测血管内容量损失。CRI来自脉搏血氧饱和度和波形,通过监测血压震荡的幅度反应血流动力学失代偿前的生理储备。Latimer 通过一项前瞻性观察性院前队列研究,监测由紧急医疗服务(emergency medical services, EMS)运送受伤患者至创伤中心的CRI,并确定超过60s的CRI滚动平均值(CRI趋势(CRI trend, CRI-T))对院前或者住院前4h内诊断出血性休克的预测性能^[3]。结果显示,院前低CRI-T值可预测血制品输注,但预测效能低于血压或休克指数。CRI的评估价值在于严峻环境中可能有助于识别最需要医疗救助的受伤患者。此外,通过减少周围环境的振动和患者运动等方式过滤掉噪音可改善CRI的准确性。

血管内皮生长因子A(vascular endothelial growth factor A, VEGF-A)和B(VEGF-B)参与弥漫性内皮功能障碍和毛细血管渗漏,这是脓毒症重要的致病机制。因此,VEGF-A和VEGF-B随病程的演变可能为脓毒症进展提供重要线索。Rashid 等对儿童脑膜炎球菌脓毒症的纵向和横断面数据集进行了转录分析,以评估二者的时间动力学改变,随后研究者选择了多微生物感染数据集来评估更广泛病因的儿童脓毒症的促炎基因表达变化^[4]。结果显示,儿

童脑膜炎球菌脓毒症中VEGF-A与核因子 κ B1(nuclear factor κ B1, NF κ B1)一致上调,而VEGF-B下调,在横断面MSS数据集和多微生物感染脓毒症数据也观察到类似的趋势。此外,多微生物脓毒症数据集显示,脓毒性休克患儿第3天的样本表现出VEGF途径富集。上述发现从转录组学角度提供了对脓毒症重要机制的动态演变。

环状RNA(circRNA)与脓毒症相关急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)相关。既往研究显示, circ_0002131 会加重 AKI 的细胞炎症和氧化应激。Zhang 等研究 circ_0002131 在脓毒症相关 AKI 中的作用和潜在机制^[5]。结果显示,脂多糖(Lipopolysaccharides, LPS)抑制了 HK-2 细胞的生存能力,加剧了细胞凋亡。circ_0002131 在 LPS 干预 HK-2 细胞和脓毒症诱导 AKI 患者血液中高表达。沉默 circ_0002131 后, LPS 诱导的 HK-2 细胞凋亡、炎症和氧化损伤程度减弱。而 circ_0002131 靶向作用于 microRNAs(miR)-942-5p。研究显示, circ_0002131 沉默后, miR-942-5p 介导氧化应激反应-1(oxidative stress responsive 1, OXSR1)上调,促进了 LPS 所致 HK-2 细胞损伤。上述研究表明, circ_0002131/miR-942-5p/OXSR1 轴与脓毒症诱导的 AKI 进展有关。

血清钙水平紊乱与不同疾病的预后不佳有关,而目前血清钙与脓症患者预后之间联系的研究仍然有限。Yan 等调查脓症患者血清钙水平与 28d 死亡率之间的关系^[6]。在该回顾性研究中,研究者从重症监护医疗信息市场 III 数据库中纳入诊断为脓毒症的患者。按照血清钙水平,将患者分为 5 组。结果显示脓症患者血清钙水平与 28d 死亡率之间呈 U 形关联:血清钙 < 9.0mg/dL 时,血清钙与 28d 死亡风险呈负相关;血清钙 > 9.0mg/dL 时,呈正相关。上述结果提示,血清钙可以作为预测脓症患者短期死亡风险的一个因素,有助于脓毒症患者的风险分层和早期管理。

连续肾替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)期间平均动脉压力(mean arterial pressure, MAP)的最佳目标尚不清楚。Matsuura 等回顾性地收集 2011-2019 年期间入住东京大学医院重症监护室需行 CRRT 的急性肾损伤患者的每小时 MAP 数据,将患者分为高 MAP (>75mmHg)和低 MAP 组 (<75mmHg)^[7]。结果显示,低 MAP 可能导致死亡率增加,而低 MAP 和延迟肾恢复之间尚未表现出相关性。

氧耗(oxygen consumption, VO₂)可反映机体外周组

译者单位:1. 湖南省人民医院(湖南师范大学附属第一医院)麻醉科;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 急危重症代谢组学湖南省重点实验室

织的摄取氧能力,通常由组织代谢状态决定。Hoeyer等评估了 VO_2 和其他代谢参数的变化对于机械通气患者临床恶化的早期预警能力^[8]。研究者通过一项前瞻性队列研究,观察患者病情恶化前 VO_2 、二氧化碳生成量(VCO_2)、呼吸商(respiratory quotient, RQ)和终末二氧化碳(end-tidal carbon dioxide, $EtCO_2$)的变化。结果显示,临床恶化之前的4h内, VO_2 、 VCO_2 和 $EtCO_2$ 无明显变化,而RQ显著增加。上述结果提示,RQ有可能成为组织灌注不足或线粒体功能障碍的早期标志,需要进一步的研究证实重症监护环境中RQ作为床旁监测手段的必要性。

血浆常用于凝血系统疾病患者,而对于脓毒症诱导凝血病(sepsis-induced coagulopathy, SIC)患者的作用尚不清楚。Wang等评估血浆输注对SIC患者预后的影响^[9]。此外,血浆输注与肺栓塞和深静脉血栓形成无明确关系。

心脏输出(cardiac output, CO)评估对管理循环衰竭患者至关重要。脉冲波多普勒测量CO(pulsed-wave doppler cardiac output, PWD-CO)是有效的评估工具,而通过左心室流出道直径(left ventricular outflow tract diameter LVOTd)评估CO存在不足,因此使用分钟距离(minute distance, MD)参数成为评估危重病人CO的一种简单而有效的方法。Villavicencio等评估PWD-CO和MD之间的相关性^[10]。结果显示,在普通人群中,PWD-CO和MD-CO之间存在显著相关性。当左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)低于60%时,这种相关性更显著。Bland-Altman分析显示,PWD-CO和MD-CO在普通人群和LVEF低于60%的患者中均取得良好的一致性。上述结果提示,LVOTd测量困难时,重症患者的MD参数可简单而准确评估CO。

下腔静脉内径是评估液体反应性的常用指标,而脓毒症休克腹部手术患者因切口因素不便于监测。Hasanin等探索经肝使用超声评估IVC替代的可行性^[11]。研究者通过将超声探头置于患者右腋中线第九或第十肋间水平,通过肝脏进行扫描,直到可见IVC。液体反应阳性定义为输注500mL液体后,心输出量增加 $>15\%$ 。该研究纳入52名患者,经肝脏评估IVC可用于所有的患者,而经剑突下评估仅能用于42名患者,且两种方法预测液体反应性的能力相当。上述结果提示,经肝脏评估IVC可行且准确率高。

circRNA可能参与脓毒症相关的急性肺损伤(sepsis-associated acute lung injury, SA-ALI)的进展。Song等使用LPS刺激BEAS-2B细胞建立SA-ALI细胞模型,探索circ_0001226对LPS干预BAAS-2B细胞的影响和机制^[12]。结果显示, circ_0001226通过结合miR-940和调节转化生长因子 β 受体II(transforming growth factor beta receptor II, TGFBR2)减轻了LPS介导的增殖抑制和炎症。该研究为治疗SA-ALI提供了新的治疗策略。

心肌梗死(myocardial infarction, MI)后,具有不同极化表型的心肌巨噬细胞调节心室重构和新生血管形成。

膜联蛋白A2(ANXA2)促进巨噬细胞向修复表型极化并调节新生血管形成。然而,ANXA2是否在心肌梗死后重构中发挥作用及其潜在机制尚不清楚。Zhang等观察到ANXA2在小鼠心肌梗死后的表达水平呈现动态变化,并在心肌梗死后第2天达到峰值。使用腺相关病毒载体介导的心脏ANXA2过表达或沉默手段,发现梗死心肌中ANXA2的升高可以显著改善心功能,减少心脏纤维化,并促进梗死周围血管生成;而降低ANXA2则表现出相反的作用。在体外共培养体系中,作者发现ANXA2修饰的巨噬细胞促进了心脏微血管内皮细胞(CMEC)增殖、迁移和血管生成。机制上,作者发现ANXA2在巨噬细胞中与yes相关蛋白(YAP)相互作用,并通过抑制YAP活性使巨噬细胞向促血管生成表型发展。此外,ANXA2在CMECs中直接与整合素 $\beta 3$ 相互作用,并促进其生长、迁移和小管形成。总的来说,ANXA2的表达增加可以通过促进梗死区域的新生血管生成来保护MI诱导的损伤,其机制部分是抑制巨噬细胞中的YAP和激活内皮细胞中的整合素 $\beta 3$,为心肌梗死损伤治疗提供了新的治疗方案^[13]。

老龄烧伤患者神经认知下降程度更明显,死亡率更高。Walrath探索上述现象的年龄相关性及其机制^[14]。与年轻小鼠烧伤模型相比,老年烧伤小鼠结肠淋巴聚集、炎症和促炎性趋化因子表达增加,肠道保护细菌分类群(包括Akkermansia)显著减少,肠道通透性增加,大脑神经炎症标志物mRNA表达上调,Akkermansia丰度提高可改善上述现象。上述结果提示,老年患者烧伤后补充肠道保护性细菌(如Akkermansia)可能是一种潜在的治疗策略。

肠道缺血/再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)损伤引起的肠道屏障功能障碍与死亡率增加相关。Jia等研究miRNA在调节肠道I/R损伤中的作用^[15]。通过miRNA测序分析临床缺血和正常肠道样本,研究者筛选出上调最显著的miR-379-5p。进一步的动物和细胞实验证实抑制miR-379-5p增加上皮细胞增殖,并改善I/R损伤后的屏障功能。随后的生物信息学预测并验证了miR-379-5p靶向真核翻译起始因子4 gamma 2(eukaryotic translation initiation factor 4 gamma 2, EIF4G2)改善肠道上皮细胞增殖和屏障功能。

脓毒症ALI患者的肺泡巨噬细胞(alveolar macrophages, AMs)线粒体动力学不平衡,而其功能意义及是否调节AMs的极化表型仍未知。Sun等发现脓毒症临床患者和动物模型AMs的线粒体动力学不平衡主要表现为线粒体融合受损、裂变增加和线粒体嵴重构,而抑制Mdivi-1的过度线粒体裂变或促进与PM1的线粒体融合可抑制AMs向促炎表型的极化,减轻ALI^[16]。上述研究提示,可从AMs的线粒体动力学的角度寻找治疗SA-ALI的药物靶点。

AKI可导致严重的慢性并发症,而可治疗方法有限。细胞外冷诱导RNA结合蛋白(extracellular cold-inducible RNA-binding protein, eCIRP)可加重I/R损伤后炎症。研究显示,miRNA 130b-3p是eCIRP的内源性抑制剂,但其缺乏稳定性,目前已开发了一种稳定的模拟miRNA,称为

PS-OME miR130。Vazquez 观察 PS-OME miR130 对 AKI 小鼠模型中的炎症和损伤^[17]。结果显示, PS-OME miR130 治疗可减轻肾脏损伤, 降低血清中炎症标志物, 减少细胞凋亡, 提高动物的生存率。上述研究提示, PS-OME miR130 具有成为 AKI 的新型治疗方法的潜力。

动态动脉弹性 (dynamic arterial elastance, EaDyn) 主要用来评估低血压患者血流变化时压力的动态变化, 反映了心室-动脉耦联状态。目前仍不清楚内毒素休克动物模型中动态动脉弹性 EaDyn 变化。Alvarado 等使用双元素 Windkessel 模型评估脓毒症动物动脉弹性动态变化与血压的脉动成分和稳定成分的相关性^[18]。结果显示, EaDyn 显示与 Cart 有关, 而脉压变化与脉动和稳定组件有关, 每搏变异度仅与稳定成分有关。此外, 使用去甲肾上腺素后, EaDyn 增加。上述结果提示, EaDyn 变量有助于识别动脉血压脉动成分的变化, 为心功能管理提供指导。

参 考 文 献

- [1] Mao F, Liang D, Tang Z, et al. Terlipressin combined with norepinephrine in the treatment of septic shock: a systematic review [J]. Shock, 2023, 60 (4): 479-486.
- [2] Walsh D, Cuning C, Lee G, et al. Capillary leak and edema after resuscitation: the potential contribution of reduced endothelial shear stress caused by hemodilution [J]. Shock, 2023, 60 (4): 487-495.
- [3] Latimer Aj, Counts Cr, Van Dyke M, et al. The compensatory reserve index for predicting hemorrhagic shock in prehospital trauma [J]. Shock, 2023, 60 (4): 496-502.
- [4] Rashid A, Brusletto Bs, Al-Obeidat F, et al. A transcriptomic appreciation of childhood meningococcal and polymicrobial sepsis from a pro-inflammatory and trajectorial perspective, a role for vascular endothelial growth factor a and b modulation? [J]. Shock, 2023, 60 (4): 503-516.
- [5] Zhang P, Yin J, Xun L, et al. Circ_0002131 contributes to LPS-induced apoptosis, inflammation, and oxidative injury in hk-2 cells via inhibiting the binding between mir-942-5p and oxsr1 [J]. Shock, 2023, 60 (4): 517-524.
- [6] Yan D, Xie X, Fu X, et al. U-shaped association between serum calcium levels and 28-day mortality in patients with sepsis: a retrospective analysis of the mimic-iii database [J]. Shock, 2023, 60 (4): 525-533.
- [7] Matsuura R, Komaru Y, Hamasaki Y, et al. Benefit of higher blood pressure target in severe acute kidney injury treated by continuous renal replacement therapy [J]. Shock, 2023, 60 (4): 534-538.
- [8] Hoeyer-Nielsen Ak, Holmberg Mj, Grossestreuer Av, et al. oxygen consumption as an early warning system in the critically ill [J]. Shock, 2023, 60 (4): 539-544.
- [9] Wang R, Liu R, Xu Z. Association between plasma transfusion and in-hospital mortality in critically ill patients with sepsis-induced coagulopathy [J]. Shock, 2023, 60 (4): 545-552.
- [10] Villavicencio C, Daniel X, Cartanyà M, et al. Cardiac output in critically ill patients can be estimated easily and accurately using the minute distance obtained by pulsed-wave doppler [J]. Shock, 2023, 60 (4): 553-559.
- [11] Hasanin A, Karam N, Mostafa M, et al. The accuracy of inferior vena cava distensibility through the transhepatic approach to predict fluid responsiveness in patients with septic shock after emergency laparotomy [J]. Shock, 2023, 60 (4): 560-564.
- [12] Mo S, Yi Q, Bei X, et al. Interfering hsa_circ_0001226 mitigates LPS-induced beas-2b cell injury by regulating mir-940/tgfr2 pathway [J]. Shock, 2023, 60 (4): 565-572.
- [13] Zhang Y, Wang Y, Li J, et al. Annexin a2 facilitates neovascularization to protect against myocardial infarction injury via interacting with macrophage yap and endothelial integrin β 3 [J]. Shock, 2023, 60 (4): 573-584.
- [14] Walrath T, Najarro Km, Giesy Le, et al. Remote burn injury in aged mice induces colonic lymphoid aggregate expansion and dysbiosis of the fecal microbiome which correlates with neuroinflammation [J]. Shock, 2023, 60 (4): 585-593.
- [15] Jia ZR, Wang YH, Gao JC, et al. MiR-379-5P inhibition enhances intestinal epithelial proliferation and barrier function recovery after ischemia/reperfusion by targeting EIF4G2 [J]. Shock, 2023, 60 (4): 594-602.
- [16] Sun M, Zeng Z, Xu G, et al. Promoting mitochondrial dynamic equilibrium attenuates sepsis-induced acute lung injury by inhibiting proinflammatory polarization of alveolar macrophages [J]. Shock, 2023, 60 (4): 603-612.
- [17] Vazquez G, Sfakianos M, Coppa G, et al. Novel ps-ome mir-na130b-3p reduces inflammation and injury and improves survival after renal ischemia-reperfusion injury [J]. Shock, 2023, 60 (4): 613-620.
- [18] Alvarado SáNCHEZ Ji, Caicedo Ruiz Jd, Diaztagle FernáNDEZ Jj, et al. Unveiling the significance of dynamic arterial elastance: an insightful approach to assessing arterial load in an endotoxin shock model [J]. Shock, 2023, 60 (4): 621-626.

(收稿日期: 2023-09-14)

(本文编辑: 顾潇宵)