

## 《SHOCK》2023年第11期新观点

颜诗帆(综译) 蒋宇(审核)

本期《休克》杂志共刊出11篇文章,其中包含1篇综述,5项临床研究和5篇基础研究。这些出色的研究帮助读者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。

血管升压药在脓毒性休克治疗中发挥着至关重要的作用。然而,对于升压药开始使用的最佳时机仍存在一些争议。作者通过检索PubMed、Cochrane、Embase和Web of Sciences等数据库中已发表的相关研究,进行系统回顾和荟萃分析。通过评估患者短期死亡率,以探究脓毒性休克患者升压药的最佳起始时机。本次分析共纳入23项研究,包括2项随机对照试验和21项队列研究。结果表明:早期组的短期死亡率低于晚期组(OR=0.775;95%CI:0.673~0.893, $P=0.000$ , $I^2=67.8\%$ )。亚组分析中,去甲肾上腺素和血管加压素较其他药物效果更显著。升压药每延迟1h与患者死亡率之间的关联没有显著差异(OR=1.02;95%CI:0.99~1.051, $P=0.195$ , $I^2=57.5\%$ )。早期组在达到目标平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)方面表现更佳( $P<0.001$ )、升压药使用时间更短( $P<0.001$ )、24h内血清乳酸水平更低( $P=0.003$ )、肾损伤发生率更低( $P=0.001$ )、使用肾脏替代疗法的比例较低( $P=0.022$ )以及无通气天数延长至28d( $P<0.001$ )。早期使用升压药的患者更快达到目标平均动脉压,使用升压药的时间更短,血清乳酸水平更低,肾损伤和肾脏替代疗法的使用率更低,无机械通气天数更长。因此,早期使用升压药,尤其是去甲肾上腺素和血管加压素,有助于降低短期死亡率,缩短治疗时间,减少并发症。研究建议脓毒性休克发作后1至6h内开始使用升压药。但该结论仍需更多研究以获得进一步验证<sup>[1]</sup>。

组织损伤和出血激活先天免疫系统。研究表明,炎症与凝血过程相互作用,与重大创伤后静脉血栓栓塞症(VTE)相关。Mankame的研究旨在验证血浆炎症介质是否为创伤患者VTE风险的独立预测指标。该研究对实用性随机最佳血小板和血浆比率(PRO/PPR)进行了二次分析,使用Bio-Plex技术检测了27种细胞因子/趋化因子的血浆水平。研究排除了因失血或24h内死亡的患者。通过Mann-Whitney检验比较了VTE组和无VTE组的差异,并用多变量logistic回归分析了炎症介质对VTE风险的影响。

结果显示,在575名患者中,86名(15%)出现VTE。IL-1ra、IL-6、IL-8、IL-10、嗜酸细胞趋化因子、G-CSF、INF- $\gamma$ 、MCP-1和CCL5等指标显著升高。多变量分析显示IL-6、IL-8、INF- $\gamma$ 和MCP-1与VTE独立相关。Cox比例风险模型进一步证实了这些因子是VTE快速发展的独立预测因子。研究揭示了炎症、凝血和内皮激活之间的显著相关性,指出持续的全身炎症是重大创伤后VTE风险的主要因素。未来治疗应考虑针对先天免疫激活的综合治疗策略,以预防VTE<sup>[2]</sup>。

中心静脉氧饱和度(ScvO<sub>2</sub>)是循环休克治疗的重要评价指标,但其在严重低氧血症患者的评估和治疗中的作用尚需研究。Kanj Amjad N团队对低氧血症患者中ScvO<sub>2</sub>低值的发生率进行了评估,以探讨其与临床管理和患者预后的关系。研究通过回顾性分析重症监护病房中需机械通气超过24h的低氧血症患者数据,这些患者在PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>比值低于200的6h内至少进行了一次ScvO<sub>2</sub>测量。在442例机械通气的严重低氧血症患者中,有249例(56%)ScvO<sub>2</sub>低于70%。ScvO<sub>2</sub>低于70%的患者相比ScvO<sub>2</sub>≥70%的患者,全身氧合和血流动力学参数更差,更频繁需要红细胞输注(31.7% vs. 18.1%, $P=0.001$ )、肾上腺素(27.3% vs. 16.6%, $P=0.007$ )和血管扩张剂治疗。两组在重症监护室住院时间(7.5d vs. 8.3d, $P=0.337$ )和医院死亡率(39.8% vs. 35.7%, $P=0.389$ )上无显著差异。当考虑ScvO<sub>2</sub>与动脉CO<sub>2</sub>差异( $\Delta$ PCO<sub>2</sub>)时,发现ScvO<sub>2</sub>较低而 $\Delta$ PCO<sub>2</sub>正常的患者中位PaO<sub>2</sub>和血红蛋白水平较低,可通过输注红细胞进行治疗。而 $\Delta$ PCO<sub>2</sub>增加且脉压和心脏指数较低的患者,则需通过肾上腺素和米力农进行治疗。本研究揭示了机械通气的严重低氧血症患者中低ScvO<sub>2</sub>的普遍性,并指出这些患者需要采取不同的治疗策略。因此,临床医生应通过全面的供氧治疗来纠正低ScvO<sub>2</sub>,以改善患者的预后<sup>[3]</sup>。

创伤引起的低钙血症是一种常见并发症,与患者不良预后密切相关,但其具体机制尚不清楚。本研究通过比较正常血钙( $Ca^{2+}>1.0$ mmol/L)和低钙血症( $Ca^{2+}\leq 1.0$ mmol/L)创伤患者的代谢组学和蛋白质组学差异,旨在揭示导致低钙血症的病理生理和生化机制。研究共收集了36名患者的血浆样本(14例低钙血症,22例血钙正常),排除了孤立性颅脑损伤和穿透性损伤患者。分析发

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

现,低钙血症患者普遍存在线粒体功能障碍(如三羧酸循环中断和脂肪酸氧化障碍)、炎症失调(包括损伤相关分子模式升高和内皮细胞活化)、异常凝血和蛋白水解失衡(伴随组织破坏增加)。这些发现有助于理解创伤低钙血症患者的病理生理状态,为深入研究低钙血症的机制提供了新的视角<sup>[4]</sup>。

心脏骤停(CA)后的缺血再灌注激活了肽基精氨酸脱亚胺酶和瓜氨酸组蛋白H3(CitH3),导致中性粒细胞外陷阱(NETs)形成。本研究旨在探讨CA后患者NETs成分的变化及其与28d死亡率的关系。共纳入95例CA后恢复自主循环(ROSC)的患者,分为存活组(32例)和死亡组(63例),并设20名健康个体作为对照组。患者血液样本分别在ROSC后第1、3、7天采集。结果显示,ROSC后1周内患者血清NETs成分显著高于对照组( $P < 0.05$ ),且死亡组患者的NET成分高于存活组( $P < 0.05$ )。Spearman相关分析表明,NET成分与急性生理学和慢性健康评估II评分正相关( $P < 0.05$ )。二元逻辑回归分析显示,ROSC后第1天和第3天的血清cfDNA、CitH3和核小体是28d死亡率的独立预测因子,与疾病严重程度正相关。特别是,ROSC后第1天的血清CitH3、cfDNA和核小体对28d死亡率具有较好的预测价值<sup>[5]</sup>。

脓毒症是重症监护病房中常见的严重疾病,与高死亡率和发病率密切相关,构成全球性的健康挑战。由于患者的临床和生物学特征差异以及宿主免疫反应的动态变化,识别高风险患者仍具挑战性。黄敏的研究通过对重症监护室患者外周血基因表达数据进行二次分析,旨在发现脓毒症存活者和死亡者之间的特异性基因。研究利用支持向量机分类器建立了一个动态模型,用于准确预测脓毒症患者的死亡风险。研究发现了7个与脓毒症死亡率相关的潜在生物标志物(STAT5A、CX3CR1、LCP1、SNRPG、RPS27L、LSM5、SHCBP1)。其中,STAT5A涉及信号转导和转录激活,调节多种免疫细胞,已被认为与脓毒症存活相关。CX3CR1作为fractalkine的受体,在白细胞黏附和迁移中起重要作用,是潜在的治疗靶点。LCP1参与粒细胞生成和T细胞激活,而SHCBP1与CD8<sup>+</sup>T细胞功能相关。SNRPG、RPS27L和LSM5编码小核糖核蛋白,参与细胞转录和翻译调节。这些基因有望成为区分脓毒症存活者和死亡者的生物标志物,或作为治疗干预的潜在分子靶标<sup>[6]</sup>。

心肌缺血/再灌注(IR)损伤后常伴发神经系统异常,右美托咪定(Dex)作为 $\alpha_2$ 激动剂,具有镇痛、镇静和抗炎效果。杨雪等人研究了Dex对心肌IR后脑损伤的影响及其机制。研究中,C57BL/6小鼠被随机分为假手术组、IR组和IR+Dex组,建立心肌IR模型。使用ELISA评估Dex对心肌IR引起的脑损伤影响;伊文思蓝评估血脑屏障通透性;苏木精-伊红染色检测脑病理损伤;免疫荧光检测大脑中小胶质细胞激活;莫里斯水迷宫评估认知功能;蛋白质印迹法检测大脑中HIF-1 $\alpha$ 、occludin、cleaved caspase-

3、NF- $\kappa$ B p65和p-NF- $\kappa$ B p65的表达。此外,使用HIF-1 $\alpha$ 敲除小鼠验证Dex的神经保护作用是否与HIF-1通路相关。结果表明,Dex能减轻心肌IR引起的脑损伤,包括减少炎症因子分泌、保护血脑屏障、减轻神经元水肿、抑制小胶质细胞激活和改善急性认知功能障碍。Dex的这些保护作用在HIF-1 $\alpha$ 敲除小鼠中减弱,表明其神经保护作用可能与HIF-1通路相关<sup>[7]</sup>。

脓毒症导致的急性肝损伤是一种生命威胁性疾病,与炎症、氧化应激和内皮功能障碍相关。本研究使用盲肠结扎穿孔(CLP)诱导的大鼠脓毒症模型,比较了白藜芦醇(RV)和负载RV的银纳米粒子(AgNPs+RV)对脓毒症引起的肝损伤的预防效果。实验将大鼠分为四组:假手术组、CLP组、RV组和AgNPs+RV组。通过测量促炎因子(TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6)、NF- $\kappa$ B激活、Presepsin、PCT、8-OHDG、VEGF和SIRT1水平评估治疗效果。结果显示,与CLP组相比,AgNPs+RV显著降低了促炎因子、NF- $\kappa$ B激活、Presepsin、PCT、8-OHDG和VEGF水平,表明其对脓毒症引起的肝损伤具有保护作用。RV和AgNPs+RV治疗均提高了SIRT1水平,提示SIRT1激活在其保护作用中发挥潜在作用。因此,AgNPs+RV通过调节炎症、氧化应激和内皮功能障碍(可能通过SIRT1激活)有效减轻脓毒症引起的肝损伤。本研究首次评估了AgNPs+RV对脓毒症的影响,其作为治疗脓毒症引起的肝损伤的潜在策略值得进一步探索<sup>[8]</sup>。

重症监护病房获得性无力(ICUAW)是脓毒症患者常见的神经肌肉并发症。ICUAW中线粒体钙摄取1(MICU1)和线粒体钙单向转运蛋白(MCU)的作用尚未完全明确。李学欣团队研究发现,ICUAW可能与MICU1:MCU蛋白质比率的降低和线粒体钙摄取功能障碍有关。研究中,通过CLP手术诱导C57BL/6J小鼠脓毒症,并使用LPS(5 $\mu$ g/mL)诱导成肌细胞炎症。结果表明,脓毒症通过降低MICU1:MCU蛋白比例,导致线粒体钙摄取障碍,进而引发骨骼肌无力和肌纤维萎缩。然而,MICU1的过度表达通过提高MICU1:MCU蛋白比率,减轻了这些症状。因此,ICUAW与MICU1:MCU蛋白比率的降低和线粒体钙摄取受损有关,MICU1的过表达可能通过改善线粒体钙摄取障碍来减轻脓毒症引起的骨骼肌无力和萎缩<sup>[9]</sup>。

氨甲环酸(TXA)能有效降低创伤患者死亡率,肌肉注射(IM)在有限的资源环境中具备优势。本研究评估了不同部位TXA肌内注射的剂量,探讨剂量增加是否能达到IV注射的血清浓度。紧急止血的挪威地方猪( $n=29$ )在手术1h后接受TXA治疗,分别在0~85min内多次抽血检测。研究发现IM剂量增加至30mg/kg可达到与IV相当的TXA血清浓度。在两个不同部位进行肌注不影响血清浓度。因此,建议将30mg/kg作为IM注射的标准剂量。在临床应用中,30mg/kg的TXA肌肉注射可能更快、更简便,使其成为某些情况下静脉注射的有效替代方法<sup>[10]</sup>。

研究显示高血压可导致心脏重塑并增加死亡率。本研

究探讨了 CCAAT/增强子结合蛋白  $\delta$  (CEBPD) 在高血压引起的心脏重塑中的作用, 特别是其在氧化应激和炎症中的分子机制。通过注射血管紧张素-II, 建立了高血压小鼠模型, 并对小鼠进行 CEBPD 过表达处理, 随后进行心脏功能和组织学变化评估。同样, 使用血管紧张素-II 和 CEBPD 过表达载体构建细胞模型。结果表明, 在高血压小鼠中, 心脏组织 CEBPD 水平降低, 而 CEBPD 过表达可改善心脏功能, 减轻纤维化和肥大, 并降低活性氧、乳酸脱氢酶、丙二醛、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 水平, 同时增加 SOD 和 IL-10。CEBPD 在 miR-96-5p 启动子上富集, 促进 miR-96-5p 表达, 而 CEBPD 和 miR-96-5p 共同负调节 IP3R。miR-96-5p 的沉默或 IP3R 的过表达可逆转 CEBPD 过表达在高血压小鼠中的效果。因此, CEBPD 通过促进 miR-96-5p 负调节 IP3R 表达, 抑制氧化应激和炎症, 减轻高血压引起的心脏重塑<sup>[11]</sup>。

### 参 考 文 献

- [1] Ye E, Ye H, Wang S, et al. Initiation timing of vasopressor in patients with septic shock: a systematic review and meta-analysis [J]. Shock, 2023, 60 (5): 627-636.
- [2] Mankame AR, Sanders KE, Cardenas JC. Time-dependent changes in proinflammatory mediators are associated with trauma-related venous thromboembolism [J]. Shock, 2023, 60 (5): 637-645.
- [3] Kanj AN, Rovati L, Castillo Zambrano C, et al. Exploring the role of central venous oxygen saturation in the evaluation and management of severe hypoxemia in mechanically ventilated patients [J]. Shock, 2023, 60 (5): 646-651.
- [4] Schaid TRJ, LaCroix I, Cohen MJ, et al. Metabolomic and proteomic changes in trauma-induced hypocalcemia [J]. Shock, 2023, 60 (5): 652-663.
- [5] Li P, Liang S, Wang L, et al. Predictive value of neutrophil extracellular trap components for 28-day all-cause mortality in patients with cardiac arrest: a pilot observational study [J]. Shock, 2023, 60 (5): 664-670.
- [6] Huang M, Atreya MR, Holder A, et al. A machine learning model derived from analysis of time-course gene-expression datasets reveals temporally stable gene markers predictive of sepsis mortality [J]. Shock, 2023, 60 (5): 671-677.
- [7] Yang X, Wu J, Cheng H, et al. Dexmedetomidine ameliorates acute brain injury induced by myocardial ischemia-reperfusion via upregulating the hif-1 pathway [J]. Shock, 2023, 60 (5): 678-687.
- [8] Üstündağ H, Kalindemirtaş FD, Doğanay S, et al. Enhanced efficacy of resveratrol-loaded silver nanoparticle in attenuating sepsis-induced acute liver injury: modulation of inflammation, oxidative stress, and sirt1 activation [J]. Shock, 2023, 60 (5): 688-697.
- [9] Li X, Sun B, Li J, et al. Sepsis leads to impaired mitochondrial calcium uptake and skeletal muscle weakness by reducing the micu1: mcu protein ratio [J]. Shock, 2023, 60 (5): 698-706.
- [10] Lynghaug T, Bakke HK, Fuskevåg OM, et al. How should tranexamic acid be administered in hemorrhagic shock? continuous serum concentration measurements in a swine model [J]. Shock, 2023, 60 (5): 707-712.
- [11] Zhao J, Hu J, Zhang R, et al. Cebpd regulates oxidative stress and inflammatory responses in hypertensive cardiac remodeling [J]. Shock, 2023, 60 (5): 713-723.

(收稿日期: 2023-10-10)

(本文编辑: 顾潇宵)

(上接第 353 页)

- [2] 袁玉丰, 范树虹. 脉搏指示连续心排量测定监测回阳救逆汤对脓毒性心肌病的疗效观察 [J]. 中国中医急症, 2023, 32 (7): 1196-1199.
- [3] 白鹭, 张健铖, 何涛, 等. 左西孟旦治疗急性心肌梗死合并原发性休克对患者脉搏指示连续心排量监测血流动力学参数及疗效的影响 [J]. 中国医师进修杂志, 2021, 44 (10): 935-939.
- [4] Gonzalo, Ramirez-guerrero, Rocio, et al. Subarachnoid hemorrhage and extracorporeal blood purification with ha-380 and high-volume hemofiltration: a new therapeutic challenge at the neurocritical care unit? a case report [J]. Blood purification, 2022, 51 (1): 87-90.
- [5] 章艺, 蒋文, 赵雪, 等. 尼可地尔对脓毒症心肌病患者的疗效及预后影响 [J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2021, 20 (6): 419-424.
- [6] 谢友军, 莫武桂, 韦跃, 等. 乳酸动态监测对连续血液净化治疗儿童脓毒性休克过程中精准容量管理的指导作用 [J]. 中国妇幼保健, 2021, 36 (19): 4602-4605.
- [7] 张玲, 孙媛, 高春华, 等. 红芪多糖对脂多糖诱导小鼠脓毒症心肌病的保护作用 [J]. 中成药, 2022, 44 (11): 3488-3492.
- [8] Gianluca, Villa, Antonio, et al. A role of circuit clotting and strategies to prevent it during blood purification therapy with oxiris membrane: an observational multicenter study [J]. Blood purification, 2022, 51 (6): 503-512.
- [9] 董照刚, 郑喜胜, 冯永利, 等. 左西孟旦联合重组人脑利钠肽治疗重症脓毒症心肌病的疗效及其对血清 Lac、sCD14、sCD163 水平的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19 (2): 311-315.
- [10] 蒲昆鹏, 刘辉, 张贺, 等. PICCO 监测下液体复苏治疗脓毒症休克合并重度急性呼吸窘迫综合征的价值研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33 (1): 71-75.
- [11] 王婵, 董道然, 荆程桥, 等. 心型脂肪酸结合蛋白对脓毒性心肌病的早期诊断价值 [J]. 中国急救医学, 2023, 43 (3): 169-174.
- [12] Zuccari, Samuele, Damiani, et al. Changes in cytokines, haemodynamics and microcirculation in patients with sepsis/septic shock undergoing continuous renal replacement therapy and blood purification with cytosorb [J]. Blood purification, 2020, 49 (1/2): 107-113.
- [13] 齐梦影, 万磊, 方业香, 等. 体外膜肺氧合联合血液净化治疗吉兰-巴雷综合征并发 Takotsubo 心肌病一例的护理 [J]. 军事护理, 2023, 40 (1): 112-114.
- [14] 阙丽丽, 颜培娥, 韩亮. 连续性血液净化治疗重症脓毒症合并急性心肌病的效果 [J]. 中国当代医药, 2023, 30 (1): 71-75.
- [15] 中国医师协会急诊医师分会, 中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南 (2018) [J]. 临床急诊杂志, 2018, 19 (9): 567-588.

(收稿日期: 2023-10-23)

(本文编辑: 刘艳娟)