

## 《SHOCK》2023年第12期新观点

谢远瞩(综译) 蒋宇(审核)

本期(SHOCK)杂志刊出了6篇文章,其中临床研究3篇,基础研究3篇。研究内容聚焦脓毒性休克、重症COVID-19和致死性出血等领域,在缓激肽代谢、脓毒性休克患者的血管加压治疗和单核细胞对脓毒症预后的影响方面提供了新观点。

COVID-19进展为危重症并伴有多器官衰竭甚至死亡,可能是由炎症细胞因子过度产生的全身炎症反应引起。缓激肽是一种由激肽释放酶-激肽系统产生的活性肽,被认为是血管和肾功能以及神经调节因子。在过去几年中,失控性免疫反应和缓激肽风暴被认为是COVID-19的重要发病机制。然而,COVID-19患者在重症监护期间,对缓激肽及其代谢物des-Arg9-缓激肽或神经递质P物质(substance P)的临床研究尚有待完善。Sebastian团队采用前瞻性长时间队列研究方法,纳入44例COVID-19重症监护患者(2020年9月至2021年2月,流行野生型SARS-CoV-2)。在COVID-19幸存者( $n=21$ )和死亡患者( $n=23$ )中,住院期间每天通过ELISA测定血浆缓激肽、des-Arg9-缓激肽和P物质水平<sup>[1]</sup>。研究者发现与健康对照相比,COVID-19幸存者和死亡患者的血浆中des-arg9-缓激肽水平显著升高。此外,血浆des-Arg9-缓激肽水平较高,且与病情恶化、炎症临床指标(如白细胞计数、IL-6或乳酸脱氢酶)和转归显著相关。因此,与健康对照相比,COVID-19幸存者和死亡者的缓激肽和P物质血浆水平均显著降低。血浆P物质水平显著降低,而血浆缓激肽水平在COVID-19生存者和死亡者之间无显著差异。作者发现,des-Arg9-缓激肽在COVID-19重症患者中显著升高,并与疾病严重程度、临床炎症参数和生存率相关,表明des-Arg9-缓激肽,而不是缓激肽,是与致死性COVID-19加重和转归有关的关键肽之一。

限制性液体复苏和早期使用血管活性药物对感染性休克患者临床治疗的影响尚不清楚。Jiang等人通过对238例临床休克患者初始复苏阶段提供的液体管理,包括限制性液体管理组和标准液体管理组进行比较,并探讨院内死亡、器官功能障碍及其他不良事件。作者发现,59.2%的患者接受了限制性液体管理,而40.8%的患者接受了标准液体管理。限制性复苏与较低的院内死亡率(24.8% vs. 52.6%)和较短的中位重症监护病房住院时间(8.0d

vs. 11.0d)相关。限制性策略与较低的新发急性肾损伤患病率(25.5% vs. 51.5%)和肾脏替代治疗发生率降低(20.6% vs. 40.2%)相关。与限制组相比,标准组需要机械通气的风险较高,不使用呼吸机的中位天数显著较短。限制性组中不使用血管加压药的中位持续天数显著超过标准组(25.0 vs. 18.0)。限制性组的正性肌力药物给药率显著低于标准组。多变量logistic回归模型显示,限制性液体管理(OR=0.312; 95%CI: 0.098 ~ 0.994)和不使用血管升压药的天数(OR=0.807; 95%CI: 0.765 ~ 0.851)可预防院内死亡,而急性生理学和慢性健康评估评分(OR=1.121; 95%CI: 1.018 ~ 1.234)是院内死亡的独立危险因素。说明限制性液体复苏联合早期血管活性药物治疗脓毒性休克患者的预后较好,是一种安全可行的方案<sup>[2]</sup>。

脓毒性休克是一种分布性休克,伴随全身血管阻力和平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)下降。感染性休克是重症监护病房中最常见的死亡原因。现行指南建议将去甲肾上腺素作为一线血管加压药,而医师也常使用肾上腺素能激动剂和血管加压素类似物。迄今为止,很少有研究对多种血管活性药物的效果进行综合比较。Jia团队旨在系统评价血管活性药物单独或联合治疗感染性休克的疗效,通过PubMed、MEDLINE、Embase、Central数据库检索,查找相关随机对照试验(检索时间截至2022年5月12日),并采用网状meta分析评价不同类型血管活性药物的效果<sup>[3]</sup>。主要结局是28d全因死亡率(28-day all-cause mortality),次要结局指标为ICU住院时间。不良事件定义为任何不良结局,包括心肌梗死、心律失常、外周缺血或卒中和脑血管事件。团队共纳入33项随机对照试验,包括4966例患者,评估了8种血管活性药物。血管活性药物在28d全因死亡率方面有效率从高到低依次为:去甲肾上腺素+多巴酚丁胺、肾上腺素、血管加压素、特利加压素、去甲肾上腺素、去甲肾上腺素+血管加压素、多巴胺和多巴酚丁胺。与去甲肾上腺素、特利加压素和血管加压素相比,多巴胺与显著较短的ICU住院时间相关,而其他血管活性药物在ICU住院时间方面无明确差异。在不良事件方面,去甲肾上腺素与最高的心肌梗死和外周缺血发生率相关。多巴胺与最高的心律失常发生率相关。肾上腺素和特

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

利加压素与最高的心肌梗死和外周缺血发生率相关。这项网状荟萃分析的结果提示,与其他血管活性药物相比,去甲肾上腺素联合多巴酚丁胺与较低的脓毒性休克患者 28d 死亡风险相关,与去甲肾上腺素、特利加压素和血管加压素相比,使用多巴胺与较高的脓毒性休克患者 28d 死亡风险相关。

梔子苷(Geniposide)是从梔子花中提取的环烯醚萜甙,具有多种生物活性,其干预脓毒症的疗效及主要生物学机制尚未阐明。Zhang 等人采用盲肠结扎穿孔术(cecal ligation and puncture, CLP)建立雄性 BALB/c 小鼠脓毒症模型。CLP 术后即刻和(或)24h 分别静脉注射不同剂量的梔子苷(20 或 40mg/kg),观察并记录各组存活率。此外,利用流式细胞术评估 CD16 和主要组织相容性抗原复合物 II 类(MHC-II)在单核细胞中的表达水平。ELISA 法检测血清 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-10 浓度;观察梔子苷对 RAW264.7 细胞 CD16 和 MHC-II 表达水平的影响及对 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞模型中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 IL-10 分泌的影响,western blot 检测 PPAR $\gamma$  的表达。结果显示在 CLP 术后 0h 静脉给予 40mg/kg 梔子苷显著改善脓毒症小鼠模型的生存结局,而低剂量(20 mg/kg)或延迟给药(24h)无显著效果。有效剂量的梔子苷显著降低脓毒症小鼠血清细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 IL-10 的浓度。值得注意的是,在体外实验中梔子苷特异性地增加了 IL-10 的水平。梔子苷显著降低 CD16 和单核细胞 MHC-II 表达增加。此外,梔子苷可提高单核细胞 PPAR $\gamma$  水平。作者发现,早期高剂量注射梔子苷可以通过调节单核细胞表型和细胞因子网络(IL-6/IL-10 水平),显著提高 CLP 小鼠脓毒症模型的生存率,并主要通过上调 PPAR $\gamma$  发挥作用<sup>[4]</sup>。

直肠结肠降温(transrectal intracolonic, TRIC)能否延长失血性休克(hemorrhagic shock, HS)的存活时间尚不明确。Arya 等人以 47% 血容量的致死性失血性休克大鼠为模型,将 TRIC 装置置于结肠内,以维持 HS 后结肠内温度为 37 $^{\circ}$ C (TRIC37)或 10 $^{\circ}$ C (TRIC10)。体表降温(surface cooling, SC)组大鼠的体温维持在与 TRIC10 组大鼠相同水平,TRIC10 大鼠于失血性休克后 90min 进行复苏。实验分为 6 组:TRIC37 假手术组(5 只)、TRIC10 假手术组(5 只)、HS TRIC37 手术组(5 只)、HS TRIC10 手术组(6 只)、HS SC 手术组(6 只)、HS TRIC10 90min 后复苏组(6 只)。HS TRIC10 组存活时间为(150.2  $\pm$  66.43) min。HS TRIC37 组和 HS SC 组大鼠伤后血钾水平明显升高,而 TRIC10 组大鼠伤后血钾水平无明显变化。HS TRIC37 组和 HS SC 组出现肠损伤,而 HS TRIC10 组未见肠损伤。伤后 90 min 复苏后,所有 HS TRIC10 大鼠均完全脱离致死性 HS。作者发现,所有 TRIC10 大鼠均于 HS 后 90min 成功复苏,进一步研究发现,TRIC10 可逆转

大鼠 HS 后的高血钾水平,预防肠道损伤,延长存活时间至常温组的 6 倍、SC 组的 2 倍,提示 HS 患者可能从 TRIC 中获益<sup>[5]</sup>。

肺纤维化是影响严重脓毒症急性肺损伤患者预后的重要因素,Su 等人探究了去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)和  $\alpha$ 2 肾上腺素受体(adrenoreceptor, AR)对脓毒症相关性肺纤维化的影响及其机制,发现盲肠结扎穿孔手术小鼠的肺纤维化改变,肺组织中 NE 生成和  $\alpha$ 2A-AR 表达增加。利血平(Reserpine)和育亨宾(yohimbine)分别通过消耗肺肾上腺素能神经来源的 NE 和阻断  $\alpha$ 2A-AR 减轻脓毒症小鼠肺纤维化。3 种  $\alpha$ 1-AR 亚型的表达差异无统计学意义。育亨宾抑制 NE 促进肺成纤维细胞分化的作用。LPS 刺激肺成纤维细胞后, $\alpha$ 2A-AR 的蛋白和 mRNA 表达水平均升高。可乐定,一种选择性的  $\alpha$ 2-AR 激动剂,增强了 LPS 诱导的肺成纤维细胞的分化,表现为  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白和 I/III 型胶原增加,这一作用被 PKC 和 p38 抑制。体内实验结果进一步表明,育亨宾减轻了 LPS 暴露 4 周小鼠的肺纤维化,并抑制了肺组织中 PKC、p38 和 Smad2/3 的磷酸化。可乐定的作用与育亨宾相反,可加重 LPS 诱导的肺纤维化。这些结果表明,脓毒症诱导的 NE 增加通过激活  $\alpha$ 2-AR 促进成纤维细胞分化。阻断  $\alpha$ 2-AR 通过阻断 NE 诱导的肺成纤维细胞分化和抑制 PKC-p38-Smad2/3 通路,并有效改善脓毒症相关肺组织纤维化<sup>[6]</sup>。

#### 参 考 文 献

- [1] Zinn S, Talbot SR, Rajapakse D, et al. Evidence from fatal covid-19 for targeting the bradykinin metabolism—a single-center cohort study [J]. Shock, 2023, 60 (6): 727-738.
- [2] Jiang Z, Luo F, Liu Y, et al. Restrictive fluid resuscitation in septic shock patients has lower mortality and organ dysfunction rates than standard therapy [J]. Shock, 2023, 60 (6): 739-745.
- [3] Jia L, Wang P, Li C, et al. The efficacy and safety of vasopressors for septic shock patients: a systemic review and network meta-analysis [J]. Shock, 2023, 60 (6): 746-752.
- [4] Zhang D, He J, Ding X, et al. Geniposide improves clp-induced sepsis model prognosis by upregulating ppar $\gamma$  to modulate monocyte phenotype and cytokine network [J]. Shock, 2023, 60 (6): 753-761.
- [5] Arya A K, Hu K, Chen A, et al. Intracolonic cooling increases survival rate in the rat model of lethal hemorrhage [J]. Shock, 2023, 60 (6): 762-770.
- [6] Su X, Lu F, Chen Y, et al.  $\alpha$ 2-adrenoreceptor antagonist ameliorates sepsis-associated pulmonary fibrosis by suppressing norepinephrine-mediated fibroblast differentiation via inhibiting pkc activation [J]. Shock, 2023, 60 (6): 771-780.

(收稿日期: 2023-11-14)

(本文编辑: 顾潇宵)