

## · SHOCK 速递 ·

## 《SHOCK》2024年第2期新观点

刘协红(综译) 蒋宇(审核)

本期《休克》杂志刊登了一系列优秀的论文,覆盖广泛,从基础科学研究到临床研究,包括9篇临床研究、9篇基础研究和2篇综述。研究发现了一些新的治疗靶点,有助于更好地理解疾病并探索新治疗方案。研究者对评估患者病情的方法进行了改进,以便更准确地预测疾病的严重程度和预后。

褪黑素参与调节睡眠-觉醒周期,具有肾脏保护作用。关于褪黑素与AKI关系的临床研究较少,且现有临床研究得出的结论仍不一致。Yue等系统回顾并评估了褪黑素预防急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的效果,结果表明褪黑素可提高估算肾小球滤过率,能有效抑制AKI的发生<sup>[1]</sup>。细菌源性细胞外囊泡(bacterial extracellular vesicles, BEVs)在哺乳动物细胞和宿主-微生物相互作用中发挥着多样化的作用,BEVs包括革兰阴性菌释放的外膜囊泡和革兰阳性菌产生的膜囊泡。最近,BEVs作为生物标志物和治疗工具的潜力引发关注,Liu等从BEVs对宿主细胞(免疫细胞、内皮细胞和上皮细胞)、炎症与感染性疾病的角度综述其刺激促炎或抗炎反应的机制,讨论了BEVs调节宿主-微生物相互作用的机制及其对免疫系统的影响,并分析了BEVs在脓毒症及脓毒症休克中的潜在作用<sup>[2]</sup>。

发生脓毒性休克时凝血功能激活可导致以微血管血栓形成成为特征的弥散性血管内凝血。血管性血友病因子(von willebrand factor, VWF)和ADAMTS13是凝血的两个重要调节因子,与ICU脓毒症死亡率有重要关联。作者回顾了目前对VWF和ADAMTS13在脓毒症和其他危重疾病中的认识,并讨论其作用、作为重症标志物的应用及潜在的治疗靶点<sup>[3]</sup>。

对危重症患者早期持续性淋巴细胞减少与住院生存率的关系进行研究,评估其是否作为可治疗的特征。作者收集分析2015年1月至2018年12月入住重症监护病房的患者资料<sup>[4]</sup>,结果表明,早期持续性淋巴细胞减少在危重症患者中十分常见,并与脓毒症/非脓毒症患者死亡风险增加相关。虽然这一关联在脓毒症患者中更强,但淋巴细胞减少是一个可治疗的特征。作者建议逆转淋巴细胞减少的药物可在危重患者中进行试验。

对于院内心脏停搏(in-hospital cardiac arrest, IHCA)的昏迷患者,在自主循环恢复后,建议目标体温管理至少

持续24h;然而,延长72h是否会带来更好的神经系统结局尚不确定。作者采用倾向性评分匹配法比较了接受血管内降温(72h)或常温治疗的自主循环恢复持续20min的无意识患者的出院存活率和良好的神经系统存活率<sup>[5]</sup>。COX回归分析显示,延长血管内降温时间是IHCA患者生存的独立影响因素。研究者认为,对于IHCA复苏后昏迷的患者,72h血管内降温可能提高存活出院率。

院外心脏停搏(out-of-hospital cardiac arrest, OHCA)可能是心力衰竭的第一体征,但也有大部分患者仅表现为不同程度的血流动力学不稳定(non-OHCA)。因此,研究者探讨了OHCA和non-OHCA的急性心肌梗死合并心源性休克(AMICS)患者院前管理的差异以及存活和死亡患者的特征<sup>[6]</sup>。研究表明,non-OHCA患者入院时乳酸水平达到7mmol/L时,其病死率几乎翻倍;乳酸水平>7mmol/L时,non-OHCA患者的死亡率保持不变,而OHCA患者的死亡率继续增加。non-OHCA患者早期气管插管与较好的预后相关。

已有研究表明环状RNA参与调控脓毒症及脓毒症相关损伤的进展。作者采用脂多糖(LPS)刺激的人肺成纤维细胞MRC-5体外模拟脓毒症急性肺损伤(sepsis-ALI)细胞模型,探讨CIRC\_0033530在sepsis-ALI过程中的作用及机制<sup>[7]</sup>。结果表明,敲低CIRC\_0033530通过miR-1184/TLR4轴减轻LPS诱导的肺成纤维细胞增殖阻滞、凋亡和炎症,为CIRC\_0033530在sepsis-ALI发病机制中的作用提供了分子理论依据。

先天性和适应性免疫功能的抑制是烧伤患儿发生感染的预测因素,但其机制尚不清楚。循环线粒体DNA在天然免疫中有核心作用,并可能促成炎症疾病。

本文作者研究了免疫正常(IC)和免疫麻痹(IP)烧伤患儿循环线粒体DNA(mtDNA)的数量和mtDNA突变情况<sup>[8]</sup>。IC患者外周血mtDNA含量随时间推移显著增加,提示mtDNA释放增加与烧伤患者的促炎表型有关。IP患者mtDNA突变负荷显著升高,可能代表氧化损伤程度。综上所述,这些数据进一步揭示了儿童烫伤后的促发炎症和免疫机制。

肝脏缺血再灌注损伤(HIRI)是原位肝移植(OLT)术后影响患者预后的主要并发症。近年来,虽然越来越多

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

的科学家在动物和细胞模型上研究了 HIRI 的分子生物学,但利用来自人体标本的全面和高质量测序结果筛选关键分子的研究仍然缺乏。本研究作者旨在人体标本中通过 RNA 测序和相关生物信息学分析技术,探索与原位肝移植 HIRI 相关的分子生物学通路和关键分子<sup>[9]</sup>。功能富集分析显示,免疫相关术语显著富集,如炎症、防御反应、对细胞因子的反应、免疫系统过程和细胞活化。此外, cyto-Hubba 筛选后的核心基因富集分析提示肝脏再灌注损伤可能与翻译相关元件作为通路和蛋白质翻译过程相关。机器学习结合加权相关网络分析筛选方法鉴定出 PTGS2、IRF1 和 CDKN1A 为再灌注损伤过程中的关键基因。

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 从病情迅速好转到接受长期机械通气 (sustained mechanical ventilation, PMV) 的发展轨迹。作者试图估计 PMV 的患病率和死亡率的时间趋势,并确定与接受 PMV 的 ARDS 患者的死亡率相关的危险因素<sup>[10]</sup>。作者对 ARDS 网络进行的 6 项随机对照临床试验中的个体患者数据进行了二次分析。结果表明,虽然 ARDS 网络试验中 PMV 的患病率逐渐下降,但病死率没有变化。与死亡相关的危险因素大多是不可改变的。

Jentzer 等研究目的是观察休克严重程度的一系列评估对重症监护病房 (ICU) 患者预后准确性的潜在影响<sup>[11]</sup>。研究者通过心血管造影和介入学会 (SCAI) 将 ICU 24h 内的休克患者每隔 4h 划分休克阶段,即分为 SCAI 休克 C、D 或 E。结果表明,与入院时的单一评估相比,SCAI 休克分级的连续应用改善了死亡风险分层,有利于动态预测预后。

研究者为了探讨早期平均动脉压 (MAP) /去甲肾上腺素当量剂量 (NEQ) 指数与使用血管加压药的休克患者死亡风险的关系,并进一步确定高死亡风险的 MAP/NEQ 指数折点值<sup>[12]</sup>,利用重症监护医学信息数据库 IV,采用 Cox 比例风险模型分析不同 MAP/NEQ 指数对死亡风险的影响,采用受试者工作特征曲线评估 MAP/NEQ 指数的预测能力,采用限制性立方样条拟合 MAP/NEQ 指数与死亡风险的灵活相关性,进一步采用分段回归确定 MAP/NEQ 指数对高死亡风险的断点值。多变量 Cox 分析显示,高 MAP/NEQ 指数与死亡风险降低独立相关。MAP/NEQ 指数预测不同死亡结局的受试者工作特征曲线下面积接近 0.7。MAP/NEQ 指数与死亡结局或死亡风险呈 I 形关联。探索 MAP/NEQ 指数的折点值提示,MAP/NEQ 指数 < 183 可能与死亡风险显著增加相关。以上结果表明,早期低 MAP/NEQ 指数提示使用血管活性药物的休克患者预后不良。

本文研究者的目的是比较发生与未发生 ARDS 的脓毒症患者以及存活患者的胆固醇和脂蛋白水平变化<sup>[13]</sup>。研究结果提示,脓毒症性 ARDS 与非 ARDS 患者总胆固醇的变化存在差异。ARDS 死亡组的总胆固醇、LDL-C 和载脂蛋白 A-I 水平低于存活组。未来需要对脓毒症性 ARDS 患者

失调的胆固醇代谢进行研究,以了解生物学和潜在治疗的联系。

腹部提压心肺复苏 (AACD-CPR) 对于合并多发肋骨骨折的心搏骤停 (CA) 生存率和神经系统结局的影响尚不清楚。研究旨在评估 AACD-CPR 是否改善窒息性 CA 合并多发肋骨骨折大鼠模型的生存率和神经功能预后<sup>[14]</sup>。结果表明,与标准心肺复苏 (STD-CPR) 相比,AACD-CPR 可获得与多发肋骨骨折大鼠窒息性 CA 后相似的生存率和更好的神经功能预后。

本研究旨在构建可重复的标准化大鼠挤压综合征 (CS) 模型,并在此基础上模拟特定的临床场景<sup>[15]</sup>。作者利用自主研发的多通道智能小动物挤压伤平台,对 8 周龄 (280~300g) 大鼠后肢施加 5kg 的力,持续压迫 12h,建立 CS 模型。作者认为他们开发并迭代完善了一个新的数字平台,解决了困扰之前模型的多个不可控变量,本研究验证了平台的稳定性,定义了标准化建模条件,成功建立了批量重复性良好的 CS 模型。此外,作者的创新方法建立了具有临床挑战性的情景,即 UNx-CS 大鼠模型。这为研究者提供了更深入了解预先存在的肾脏损伤和创伤性损伤综合影响的机会。标准化、可复制的大鼠挤压综合征模型的建立是挤压综合征研究的一个重要里程碑。本研究推进了 CS 模型的标准化,为后续相关领域特别是 CS-急性肾损伤 (AKI) 的研究奠定了坚实的基础,具有重要意义。

有氧糖酵解与脓毒症相关性肺纤维化 (pulmonary fibrosis, PF) 有很强的相关性。但目前其机制及发病机制尚不明确。研究者旨在验证一磷酸腺苷活化的蛋白激酶 (AMPK) 活化和抑制缺氧诱导因子 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) 诱导的有氧糖酵解在脓毒症肺纤维化发生中是否起核心作用<sup>[16]</sup>。细胞实验表明,脂多糖通过 AMPK 失活、HIF-1 $\alpha$  诱导以及有氧糖酵解增强成纤维细胞活化。相反,激活 AMPK 或抑制 HIF-1 $\alpha$  可逆转上述作用。此外,AMPK 激活剂二甲双胍预处理可抑制 HIF-1 $\alpha$  表达,减轻小鼠脓毒症时有氧糖酵解引起的 PF。低氧诱导因子 1 $\alpha$  敲低在体内也表现出类似的保护作用。二甲双胍靶向 AMPK 活化和 HIF-1 $\alpha$  诱导的有氧糖酵解可能是治疗脓毒症相关 PF 的一种实用的替代方案。

研究者评估了下丘脑室旁核 (PVN) 内源性大麻素系统对失血性休克大鼠心血管、自主神经和血浆血管加压素 (AVP) 反应的影响<sup>[17]</sup>。结果表明,PVN 内源性大麻素神经传递在出血诱发的心血管和自主神经反应中发挥重要作用,而不是神经内分泌反应。

VS-101 是一种新的基于聚乙二醇化人血红蛋白的氧载体,它避免了传统输血的后勤障碍。作者旨在确定 VS-101 在重度换血 (ET) 模型中维持循环功能和毛细血管氧输送的安全性和能力<sup>[18]</sup>。结果显示,在重度 ET 模型中,VS-101 能有效维持血压、血流灌注和  $P_{iSF}O_2$ ,而无血管收缩作用。研究者认为还需要进一步阐明 VS-101 的有益复苏效果,以支持未来的临床试验。

非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是一种常见的肝脏疾病, 对健康有重要影响。研究者探讨了 RNA 结合基序蛋白 15 (RBM15) 在 NAFLD 中调节炎症和氧化应激的复杂作用<sup>[19]</sup>。结果表明, RBM15 通过 m6A 甲基化修饰上调环指蛋白 5 (ring finger protein 5, RNF5) 表达。RNF5 通过泛素化修饰抑制 ROCK1 表达, 从而减轻 NAFLD。

作者采用新的蛋白质组学方法探讨复苏性主动血管内球囊闭塞 (REBOA) 诱导的再灌注凝血病的潜在驱动因素<sup>[20]</sup>。与复苏性主动血管内球囊闭塞 (REBOA) 相关的凝血病的定义尚不明确。REBOA-1 区引起肝和肠缺血, 这可能改变凝血因子的生成, 并导致影响止血的分子途径改变。作者假设 REBOA -1 区会导致由纤溶介质、凝血因子丢失和潜在在内皮功能障碍驱动的再灌注凝血病。作者以 Yorkshire 猪制成多发伤 (脑爆震伤、组织损伤、失血性休克) 模型。结果表明, 与 REBOA -3 区和无 REBOA 相比, REBOA-1 区改变了凝块形成和溶解的循环介质, 并增加了血浆中已知的内皮病变标志物的水平, 导致了再灌注诱导的凝血病。

#### 参 考 文 献

- [1] Yue J, Bao X, Meng LF, et al. Protective role of melatonin for acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis [J]. Shock, 61 (2): 167-174.
- [2] Liu BD, Akbar R, Oliverio A, et al. Bacterial extracellular vesicles in the regulation of inflammatory response and host-microbe interactions [J]. Shock, 61 (2): 175-188.
- [3] Madarati H, Singh K, Sparring T, et al. Reviewing the dysregulation of adamts13 and vwf in sepsis [J]. Shock, 61 (2): 189-196.
- [4] Adigbli D, Liu R, Meyer J, et al. Early persistent lymphopenia and risk of death in critically ill patients with and without sepsis [J]. Shock, 61 (2): 197-203.
- [5] Jiang L, Bian Y, Liu W, et al. Treatment of comatose survivors of in-hospital cardiac arrest with extended endovascular cooling method for 72h: a propensity score-matched analysis [J]. Shock, 61 (2): 204-208.
- [6] Mieritz HB, Povlsen AL, Linde L, et al. Differences in management and prognostication of cardiogenic shock patients in the presence and absence of out-of-hospital cardiac arrest [J]. Shock, 61 (2): 209-214.
- [7] Xia R, Shan YH, Luo SY, et al. CIRC\_0033530 knockdown alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury model of human lung fibroblasts by mir-1184/tlr4 axis [J]. Shock, 61 (2): 215-222.
- [8] Tetri Laura H, Penatzer Julia A, Tsegay Kaleb B, et al. Altered profiles of extracellular mitochondrial dna in immunoparalyzed pediatric patients after thermal injury [J]. Shock, 61 (2): 223-228.
- [9] Chen CX, Wang, Q, Yang Z, et al. Multiple machine learning methods and comparative transcriptomics identify pivotal genes for ischemia-reperfusion injury in human donor tissue undergoing orthotopic liver transplantation [J]. Shock, 61 (2): 229-239.
- [10] Andrianopoulos I, Giannakoulis VG, Papoutsis E, et al. Prolonged mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome [J]. Shock, 61 (2): 240-245.
- [11] Jentzer JC, Sanghavi D, Patel PC, et al. Prognostic performance of serial determination of the society for cardiovascular angiography and interventions shock classification in adults with critical illness [J]. Shock, 61 (2): 246-252.
- [12] Yang J, Zou X, Wang RR, et al. Mean arterial pressure/norepinephrine equivalent dose index as an early measure for mortality risk in patients with shock on vasopressors [J]. Shock, 61 (2): 253-259.
- [13] Black LP, Hopson C, Barker G, et al. Trends in cholesterol and lipoproteins are associated with acute respiratory distress syndrome incidence and death among sepsis patients [J]. Shock, 61 (2): 260-265.
- [14] Dai ZC, Zhang SS, Wang HY, et al. Comparison between active abdominal compression-decompression cardiopulmonary resuscitation and standard cardiopulmonary resuscitation in asphyctic cardiac arrest rats with multiple rib fractures [J]. Shock, 61 (2): 266-273.
- [15] Li D, Chen YS, Yang BF, et al. Breaking new ground: standardizing rat models for crush syndrome investigations [J]. Shock, 61 (2): 274-282.
- [16] Zhong H, Tang R, Feng J H, et al. Metformin mitigates sepsis-associated pulmonary fibrosis by promoting ampk activation and inhibiting hif-1 $\alpha$ -induced aerobic glycolysis [J]. Shock, 61 (2): 283-293.
- [17] Busnardo C, Fassini A, Lopes-Azevedo S, et al. Endocannabinoid system in the paraventricular nucleus of the hypothalamus modulates autonomic and cardiovascular changes but not vasopressin response in a rat hemorrhagic shock model [J]. Shock, 61 (2): 294-303.
- [18] Nugent WH, Sheppard FR, Vandegriff KD, et al. Exchange transfusion with vs-101: a new pegylated-hb designed to restore perfusion and increase o2 carrying capacity [J]. Shock, 61 (2): 304-310.
- [19] Li SQ, Lian SY, Cheng W, et al. The role of n6-methyladenosine methyltransferase rbm15 in nonalcoholic fatty liver disease [J]. Shock, 61 (2): 311-321.
- [20] Cralley AL, Moore EE, LaCroix I, et al. Resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta: zone 1 reperfusion-induced coagulopathy [J]. Shock, 61 (2): 322-329.

(收稿日期: 2024-01-22)

(本文编辑: 顾潇宵)