

《SHOCK》2023年第3期新观点

唐轶珣^{1,2,3} (综译) 蒋宇³ (审核)

本期《SHOCK》杂志刊出了23篇文章,其中临床研究11篇和基础研究12篇。研究内容聚焦脓毒症、创伤性脑损伤等领域,分别探索发病机制、相关并发症的防治、治疗方式和诊断等方面。

目前,关于创伤反应中外周血单核细胞端粒长度(peripheral blood mononuclear cell telomere length, PBMC-TL)改变的研究甚少。Goswami等旨在研究PBMC-TL与创伤后凝血状态的变化及患者预后的关系^[1]。研究结果显示,与老年患者相比,年轻患者的总PBMC-TL和染色体的PBMC-TL更长。老年患者人群的PBMC-TL较短与凝血酶生成启动时间较短及预后不佳有关。

新的研究方法有助于脓毒症及其表型的精准诊断和治疗。然而,从实验室的结果转化至临床使用,需要多年的开发、临床验证、监管批准、制造和产品支持。John G报告了脓毒症体外诊断初创公司的现状并给出相关建议^[2]。主要存在参与的初创公司较少、资金使用低及资本参与度不高等不足。针对上述现状,研究者提出了投资决策、知识产权、法律咨询和团队成员优化等方面的建议。脓毒症体外诊断前景广阔,作者的分析和建议将为致力于脓毒症研究的科学家提供转化思路,最终造福广大患者。

高氯血症可能影响肾功能,因此降低急性肾功能损伤风险患者的氯浓度是保护肾功能的潜在治疗手段。Zhou等探索入住ICU时高氯血症/循环中氯离子增加的水平与30d内重大不良肾脏事件的发生率(major adverse kidney events within 30 days, MAKE30)之间的联系^[3]。该回顾性研究纳入2024名患者,调整混杂因素后显示,氯离子水平增加 $\geq 5\text{mmol/L}$ 与MAKED30发病率增加有关,而入ICU时的高氯血症与MAKES30发病率的增加无关,但需通过进一步大规模的前瞻性研究验证。

脓症患者常出现免疫功能障碍,包括过度炎症反应和免疫麻痹等。脂肪组织可释放炎性介质,导致慢性炎症状态。Nooijer等分析调查了肥胖、循环中脂肪细胞因子浓度、免疫失调和脓症患者预后之间的关系^[4]。结果显示,与正常体重和超重患者相比,肥胖患者循环中瘦素水平更高,而脂联素和抵抗素浓度并无差异。其中,过度炎症患

者中的抵抗素浓度较高,与免疫类型有关。此外,抵抗素水平可预测28d内的死亡率。提示抵抗素和患者预后的相关可能是由炎症反应而非由肥胖因素驱动的。

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是脓症患者急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)的严重并发症,及时准确地预测AKI可提高患者的存活率。Zhou等通过追溯收集了2001年至2012年的ICU患者数据(主要结果为48h内出现AKI),并基于逻辑回归、支持向量机、随机森林和极端梯度提升(XGBoost)建立了四种不同的机器学习模型^[5]。最终纳入12个预测变量,通过与序贯器官衰竭估计评分(sequential organ failure assessment, SOFA)模型的鉴别能力进行了比较,筛选出准确度最高的XGBoost模型。研究者还基于XGBoost模型开发出用户友好的应用程序,帮助临床医师预测脓毒症相关的ARDS患者AKI发生的概率。

目前关于乳酸水平正常的脓毒症患者的临床数据较少。Kim等研究低血压状态对脓毒症时乳酸正常患者生存率的影响^[6]。通过一项前瞻性多中心观察,纳入确诊为脓毒症时乳酸水平正常的患者,根据平均动脉压数值分为低血压和非低血压组($\geq 65\text{mmHg}$)。低血压组患者多见于腹部或泌尿感染类型,而非低血压组患者多见于肺部感染和全身炎症反应。结果显示,尽管低血压组患者血管收缩剂使用率高,但对患者的预后无不利影响。该研究也强调了无论患者血压的高低,适当的抗生素使用和早期的乳酸水平监测是住院死亡率的重要风险因素。

肝功能障碍影响脓毒症患者的预后。Miao等通过一项回顾性观察队列研究,纳入收住ICU前48h的成年患者,探索使用集群分析识别和验证脓毒症相关肝功能障碍(subphenotypes of sepsis-associated liver dysfunction, SALD)的亚表型特征^[7]。研究者将重症监护医学信息市场数据库-IV 1.0(Medical Information Mart for Intensive Care, MIMIC-IV 1.0)中的患者作为派生队列,使用K-均值聚类分析确定了SALD的四种亚表型(α 、 β 、 γ 、 δ),并使用Kruskal-Wallis测试和 χ^2 测试比较了不同表型之间的基线特征和临床结果。亚表型 α 是最严重的集群,其特征是多器官功能障碍(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)。亚表型 β 患者的胆红素水平最高,潜在肝病和并存凝血病比例最高。亚表型 γ 患者平均年龄最高且慢性肾病比例最高。亚表型 δ 患者28d和住院死亡率最低。研究者还使用EICU数据库中的患者人群作为验证队列,验证

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

队列的结果与派生队列类似。该研究确定了四种具有不同临床特征和结果的SALD亚表型。这些结果为临床医师了解临床特征和相关结果提供参考。

AKI可能导致肾硬化,使用剪切波弹性成像(shear wave elastography, SWE)评估肾脏的组织刚度可能有助于诊断AKI。Xu等从临床和基础实验层面评估AKI时杨氏系数(Young's modulus, YM, 评估组织刚度的系数)的变化^[8]。研究者通过盲肠结扎和穿刺(cecal ligation and puncture, CLP)建立的脓毒症小鼠AKI模型上观察到YM更高。在动物模型建立后的24h内, YM值与肾小管损伤评分和血清肌酐具有相关性。随着病情的进展(非AKI到AKI III度),临床AKI患者YM数值逐渐增加。SWE评估肾硬化有助于临床AKI患者和小鼠脓毒症相关AKI的诊断。

多个转录因子可能参与脓毒症的致病机制。Liu等尝试筛选与成年脓症患者预后相关的转录因子基因^[9]。研究者纳入23名脓症患者,并以10名健康志愿者作为对照,对血液RNA测序,并使用转录调节机制来筛选与脓症患者预后相关的转录因子。结果显示,脓毒症和健康志愿者之间存在4 224个差异表达基因。蛋白质-蛋白质相互作用结果表明,FOXO3、NFKB1、SPI1、STAT5A和PPARA位于网络中心。目标基因与细胞因子介导的信号通路和转录调节剂活性等有关。上述结果可为深入研究脓毒症预后和治疗提供线索。

尽管儿科烧伤医学取得重大进展,但血流感染仍是临床的重要挑战。因此预测血流感染的发生有助于个体化治疗方案的制定并改善患者预后。Tsurumi等分析多中心炎症和宿主对损伤反应(glue grant)队列中严重烧伤(总烧伤面积 $\geq 20\%$)患者的血液转录组^[10]。该研究最终纳入82名儿科患者,采集血流感染发作前3d的血液。根据转录组学结果,研究者开发出含有10个基因组成探针阵列的多生物标志物模型(包括ARG2、CPT1A、FYB、ITCH、SSH2、LOC101928635、LOC101929599和两个未注释区域)。该多生物标志物模型可产生高精度的预测(ROC = 0.938, CI: 0.881~0.981)。该探针阵列与总烧伤表面积及吸入损伤状态相结合可进一步改善预测精度。此外,这些新生物标志物和分子功能有助于开发新的预防性干预措施。

ICU中的脓症患者常伴有房颤的发生,且死亡率较高。预测此类患者对于临床医师及时干预至关重要。Wang等通过机器学习(machine learning, ML)建立脓毒症房颤患者28d死亡率的预测模型^[11]。在该回顾性研究中,研究者MIMIC-III和MIMIC-IV数据库中提取了符合条件的患者。MIMIC-IV中的患者被随机分为训练队列($n = 3\ 845$)或内部验证队列($n = 960$)。主要从MIMIC-III数据库中提取外部验证队列($n = 512$)。最终建立了四个ML预测模型,其中AdaBoost模型预测性能中等,精度高于其他三种型号。该团队建立了第一个ML模型用于预测脓毒症房颤

患者的28d死亡率。与传统的评分系统相比,AdaBoost模型表现更优秀,有可能提高临床实践水平。

肥胖可影响着许多疾病状态的病理生物学。肥胖与血浆瘦素水平升高有关,瘦素是一种信号转导和转录激活因子-3(signal transduction and transcription activator 3, STAT3)通路的信号传感器和激活剂。目前仍不清楚肥胖是否会改变细菌性肺炎期间的STAT3激活状态及导致的预后状态。Lauren等使用肥胖和非肥胖小鼠,制备铜绿假单胞菌肺炎模型,研究肥胖对STAT3激活的影响^[12]。结果显示,肥胖肺炎模型小鼠的死亡率更高。肺炎发生后6h,肥胖小鼠的肺损伤更重。肥胖小鼠的瘦素和胰岛素水平更高,肺部STAT3激活度更高。该研究提示肥胖状态可能会影响STAT3的激活状态及肺炎患者的预后。

骨骼肌萎缩的患者可能罹患更重的脓毒症。然而,目前尚无研究验证肌肉萎缩与脓毒症的预后之间的关系及肌肉萎缩状态下脓毒症加重的机制。Sumika通过动物实验研究骨骼肌萎缩对脓毒症预后的影响^[13]。研究者通过制备坐骨神经失用性(sciatic denervation, DN)骨骼肌萎缩小鼠模型,在此基础上制备CLP脓毒症模型。结果显示,与非DN组相比, DN组的死亡率更高,该结果验证了DN诱导的骨骼肌萎缩与CLP诱导的脓毒症预后不良有关。此外,骨骼肌萎缩的小鼠诱导脓毒症的并发症更重,包括长期感染、持续炎症和肾脏损伤。

CircRNA可调节脓毒症诱导的AKI。环状RNA核受体相互作用蛋白1(circular nuclear receptor interacting protein 1, CircNRIP1)在AKI患者的血液中过度表达,但它在脓毒症AKI中的作用仍然未知。Pei等使用LPS刺激人类肾脏2(human kidney 2, HK2)细胞,研究CircNRIP1调节脓毒症AKI的机制^[14]。结果显示, CircNRIP1在脓毒症AKI患者血液和LPS诱导的HK2细胞中显著上调。CircNRIP1通过与miR-339-5p相互作用抑制氧化应激响应激酶1(oxidative stress-responsive kinase 1, OXSR1)的表达,改善细胞损伤。

内质网(endoplasmic reticulum, ER)应激和铁死亡已被证明是与神经元损伤有关的病理机制。Baicalein是一种铁死亡抑制剂,可改善创伤性脑损伤预后的。Zhou等研究Baicalein对脑损伤的影响及可能机制^[15]。通过诱导室颤制备心跳骤停大鼠模型,发现铁死亡和ER应激均参与心跳骤停后脑损伤。Baicalein可改善心跳骤停后脑损伤,抑制铁死亡和ER应激是可能的机制,提示Baicalein是心跳骤停后脑损伤的潜在治疗药物。对乙酰氨基酚常用于治疗发热和疼痛,然而,其对全身炎症期间患者心血管功能的影响研究甚少。Anna等观察对乙酰氨基酚对猪注射内毒素(每小时 $0.5\mu\text{g}/\text{kg}$)引起的全身和肺循环变化的影响^[16]。结果显示,内毒素输注可导致肺动脉压力和肺血管阻力指数迅速升高,对乙酰氨基酚可减弱这种趋势。此外对乙酰氨基酚并不会影响血液中的白细胞计数和TNF- α 等炎症指标。对乙酰氨基酚可以减弱内毒素对肺循环的影响,这可

能在严重的全身炎症中发挥作用。

单核细胞和单核细胞来源的组织因子(tissue factor, TF)可促进脓毒症诱导的急性肺损伤(acute lung injury, ALI)的进展。经典单核细胞(classical monocytes, C-Mcs)可诱导表达TF。既往研究显示,丙戊酸(valproic acid, VPA)可以缓解出血性休克(hemorrhagic shock, HS)诱导的ALI(HS/ALI),并抑制单核细胞的TF表达。Lina等假设C-Mcs来源的TF促进了HS/ALI,且VPA可以抑制C-Mc衍生的TF表达并减轻HS/ALI^[17]。结果显示,VPA在HS期间降低了C-Mcs/非C-Mc比率、TF表达、炎症细胞因子水平和ALI评分,并抑制了HS诱导的单核细胞Egr-1和p-ERK1/2表达。VPA通过调节p-ERK1/2-Egr-1轴来抑制HS诱导的C-Mc产生TF,并缓解HS/ALI。

创伤性脑损伤(trumatic brain injury, TBI)的发病机制尚不清楚。研究表明,在神经元和星形胶质细胞中核苷酸结合寡聚化结构域样受体3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor containing pyrin domain 3, NLRP3)激活参与TBI后的神经炎症级联反应。此外,聚脂素(polydatin, PD)对TBI诱导的神经炎症有保护作用,但机制仍不清楚。Qin等推测PD可以通过超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD2)-NLRP3信号通路缓解TBI诱导的神经炎症损伤^[18]。研究者在建立了TBI动物模型和细胞拉伸损伤以模拟TBI的基础上使用NLRP3化学抑制剂MCC950、SOD2抑制剂2-甲氧基雌二醇和PD干预。结果显示,TBI后,SOD2乙酰化(SOD2 Ac-K122)、NLRP3和裂解的caspase-1的表达增加,使用SOD2抑制剂2-甲氧基雌二醇显著促进了SOD2 Ac-K122、NLRP3和裂解的caspase-1的表达,并诱发了体外TBI模型的线粒体ROS积累和线粒体膜电位失衡,MCC950抑制上述效果。然而,使用NLRP3抑制剂MCC950均显著抑制了裂解的caspase-1激活。此外,PD可以降低SOD2 Ac-K122、NLRP3和裂解的caspase-1的水平,并在促进SOD2的表达。PD抑制了SOD2乙酰化,缓解NLRP3炎性体的激活,从而改善TBI的神经炎症。

心血管功能障碍被认为是内毒素血症最严重的综合征之一,寻找合适的药物干预至关重要。Liu等观察艾司洛尔(esmolol, ES)对LPS诱导心脏损伤的影响以及可能的机制^[19]。结果显示,LPS对心肌损伤程度表现为时间依赖性,使用ES或雷帕霉素对LPS治疗的大鼠进行预处理可降低心肌损伤,缓解自噬(LC3-II、beclin-1、p-AMPK和p-ULK1水平和自噬体数量),而3-甲基腺嘌呤无上述效果。ES通过激活AMPK/mTOR/ULK1信号通路调节自噬来缓解LPS诱导的心肌损伤。

研究表明,改善肾小管上皮细胞(renal tubular epithelial cells, RTECs)的线粒体损伤可以缓解脓毒症急性肾损伤(septic acute kidney injury, SAKI)。磷酸化AMPK(p-AMPK)可以改善肾脏组织中的线粒体损伤,Sirtuin 5

(SIRT5)的过度表达显著提高了脂肪细胞中p-AMPK的水平。Wang等拟探索SIRT5介导的AMPK磷酸化在SAKI中的作用^[20]。研究者构建了CLP诱导SAKI的WT/SIRT5基因敲除小鼠模型和LPS诱导SAKI的人类HK-2细胞模型,并使用了AMPK化学激活剂和SIRT5过表达质粒干预。结果显示,脓毒症后肾脏p-AMPK水平降低,线粒体结构中断,ATP含量降低,而AMPK激活剂缓解了SAKI。Sirtuin 5基因敲除加剧了SAKI,而SIRT5的过度表达缓解了LPS刺激后的线粒体功能障碍。上调SIRT5的表达可以减轻RTEC的线粒体功能障碍,且增强AMPK的磷酸化可缓解SAKI。

失血性休克常导致多器官功能障碍,然而对脾脏免疫功能的影响尚未知。Qin等研究核因子红细胞2相关因子(nuclear factor erythroid 2-related factor, Nrf2)通路激活剂磺胺(sulforaphane, SFN)对出血性休克/复苏(hemorrhagic shock/resuscitation, HS/R)后脾脏巨噬细胞免疫能力的影响^[21]。失血性动物模型的结果显示,SFN给药后第一个小时内可到达脾脏,SFN增加了脾脏Nrf2的激活,并降低了脾脏巨噬细胞中的细胞因子表达。此外,体外研究显示,SFN表现出巨噬细胞的脾脏抗炎特性,改善对LPS刺激的炎症细胞因子分泌增加。上述结果提示SFN可以减少HS/R后脾脏巨噬细胞分泌的炎症细胞因子,并提高其免疫能力,使脾脏具有更强的抗炎能力。

噬菌体疗法是一种降低脓毒症耐药性的新方法。研究表明,裂解噬菌体可通过消除细菌控制感染。Arezou等噬菌体M13对小鼠CLP诱导的脓毒症模型炎症反应的影响^[22]。体外研究显示,109PFU/mL的噬菌体M13没有毒性,不影响脾细胞产生细胞因子、一氧化氮和活性物种的水平,但它降低了脾细胞在LPS反应中的炎症反应。体内研究表明,噬菌体M13干预的CLP小鼠促炎细胞因子、肝酶、细菌数量和器官衰竭程度均降低,且存活率有所提高。噬菌体M13可能成为治疗脓毒症新方法。

CircRNA与脓毒症引起的肾细胞损伤有关。Zhang等研究circ_0114428对脓毒症AKI的影响^[23]。研究者使用LPS诱导建立脓毒症AKI细胞模型方法,并通过生物信息学分析等方法分析了miR-370-3p和circ_0114428或TIMP2之间的相互作用。结果,脓毒症AKI患者血清中circ_0114428和细胞模型中表达上调。敲除circ_0114428可明显促进了细胞增殖和周期,抑制了LPS诱导的HK2细胞的细胞炎症和凋亡。同时,是circ_0114428靶向结合miR-370-3p,抑制miR-370-3p可以改善circ_0114428下调对LPS诱导的细胞损伤的影响。TIMP2是miR-370-3p的靶向基因。miR-370-3p可以缓解LPS诱导的细胞损伤,而过表达的TIMP2可逆转上述效果。此外,circ_0114428与miR-370-3p结合可增强TIMP2蛋白的表达。circ_0114428通过调节miR-370-3p介导的TIMP2表达,影响脓毒症AKI的进展,为寻找新的治疗方式提供了线索。

参 考 文 献

- [1] Goswami J, Macarthur Ta, Ramachandran D, et al. Telomere Length Of Peripheral Blood Mononuclear Cells Is Associated With Discharge Disposition In Older Trauma Patients [J]. Shock, 2023, 59 (3): 327-333.
- [2] Younger JG. Sepsis Needs Diagnostic Start-Ups. A Lot Of Them [J]. Shock, 2023, 59 (3): 334-337.
- [3] Zhou D, Jiang J, Zhang J, et al. Increase In Chloride Is Associated With Major Adverse Kidney Events In Critically Ill Patients [J]. Shock, 2023, 59 (3): 338-343.
- [4] De Nooijer AH, Antonakos N, Markopoulou D, et al. The Role Of Obesity And Plasma Adipocytokines In Immune Dysregulation In Sepsis Patients [J]. Shock, 2023, 59 (3): 344-351.
- [5] Zhou Y, Feng J, Mei S, et al. Machine Learning Models For Predicting Acute Kidney Injury In Patients With Sepsis-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome [J]. Shock, 2023, 59 (3): 352-359.
- [6] Kim JH, Kim YK, Oh DK, et al. Hypotension At The Time Of Sepsis Recognition Is Not Associated With Increased Mortality In Sepsis Patients With Normal Lactate Levels [J]. Shock, 2023, 59 (3): 360-367.
- [7] Miao H, Cui Z, Guo Z, et al. Identification Of Subphenotypes Of Sepsis-Associated Liver Dysfunction Using Cluster Analysis [J]. Shock, 2023, 59 (3): 368-374.
- [8] Xu Q, Qiang B, Pan Y, et al. Alteration In Shear Wave Elastography Is Associated With Acute Kidney Injury: A Prospective Observational Pilot Study [J]. Shock, 2023, 59 (3): 375-384.
- [9] Liu J, Li S, Xiong D, et al. Screening Of Potential Core Genes In Peripheral Blood Of Adult Patients With Sepsis Based On Transcription Regulation Function [J]. Shock, 2023, 59 (3): 385-392.
- [10] Tsurumi A, Flaherty PJ, Que YA, et al. A Preventive Tool For Predicting Bloodstream Infections In Children With Burns [J]. Shock, 2023, 59 (3): 393-399.
- [11] Wang Z, Zhang L, Chao Y, et al. Development Of A Machine Learning Model For Predicting 28-Day Mortality Of Septic Patients With Atrial Fibrillation [J]. Shock, 2023, 59 (3): 400-408.
- [12] Bodilly L, Williamson L, Howell K, et al. Obese Mice With Pneumonia Have Hyperleptinemia And Increased Pulmonary Signal Transducer And Activator Of Transcription 3 Activation [J]. Shock, 2023, 59 (3): 409-416.
- [13] Osa S, Enoki Y, Miyajima T, et al. Sciatic Denervation-Induced Skeletal Muscle Atrophy Is Associated With Persistent Inflammation And Increased Mortality During Sepsis [J]. Shock, 2023, 59 (3): 417-425.
- [14] Li P, Liu Y, You T. Circnrip1 Knockdown Alleviates Lipopolysaccharide-Induced Human Kidney 2 Cell Apoptosis And Inflammation Through Mir-339-5p/Oxsr1 Pathway [J]. Shock, 2023, 59 (3): 426-433.
- [15] Ye Z, Zhang F, Wang P, et al. Baicalein Relieves Brain Injury Via Inhibiting Ferroptosis And Endoplasmic Reticulum Stress In A Rat Model Of Cardiac Arrest [J]. Shock, 2023, 59 (3): 434-441.
- [16] Bergström A, Lipcsey M, Larsson A, et al. Acetaminophen Attenuates Pulmonary Vascular Resistance And Pulmonary Arterial Pressure And Inhibits Cardiovascular Collapse In A Porcine Model Of Endotoxemia [J]. Shock, 2023, 59 (3): 442-448.
- [17] Shao L, Wu B, Liu C, et al. Valproic Acid Inhibits Classical Monocyte-Derived Tissue Factor And Alleviates Hemorrhagic Shock-Induced Acute Lung Injury In Rats [J]. Shock, 2023, 59 (3): 449-459.
- [18] Li Q, Zhao P, Wen Y, et al. Polydatin Ameliorates Traumatic Brain Injury-Induced Secondary Brain Injury By Inhibiting Nlrp3-Induced Neuroinflammation Associated With Sod2 Acetylation [J]. Shock, 2023, 59 (3): 460-468.
- [19] Liu MX, Yang J, Qin Y, et al. Esmolol Protects Against Lps-Induced Cardiac Injury Via The Ampk/Mtor/Ulk1 Pathway In Rat [J]. Shock, 2023, 59 (3): 469-476.
- [20] Wang T, Lin B, Qiu W, et al. Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase Phosphorylation Mediated By Sirtuin 5 Alleviates Septic Acute Kidney Injury [J]. Shock, 2023, 59 (3): 477-485.
- [21] Qin K, Li Y, Liang W, et al. Sulforaphane Administration After Hemorrhagic Shock/Resuscitation In Mice Reduces The Secretion Of Inflammatory Cytokines And Increases The Immunocompetence Of Splenic Macrophages [J]. Shock, 2023, 59 (3): 486-492.
- [22] Rahimi A, Soudi S, Vakilian S, et al. Bacteriophage M13 Modulates The Sepsis-Related Inflammatory Responses And Organ Damage In A Clp Model [J]. Shock, 2023, 59 (3): 493-504.
- [23] Zhang B, You T, Liu Y, et al. Circ_0114428 Influences The Progression Of Septic Acute Kidney Injury Via Regulating Mir-370-3p/Timp2 Axis [J]. Shock, 2023, 59 (3): 505-513.

(收稿日期: 2023-02-12)

(本文编辑: 顾潇宵)