

《SHOCK》2023年第4期新观点

唐轶珣^{1,2,3} (综译) 蒋宇³ (审核)

本期《SHOCK》杂志刊出19篇文章,包括综述1篇、临床研究9篇/基础研究9篇。研究涵盖休克、输血性相关肺损伤、脓毒症、创伤性脑损伤等领域,从疾病模型的改良、生物标志物、新的监测手段、致病机制等角度展开探索,拓展读者的知识广度与深度。

脓毒症动物模型的研究有助于阐明致病机制的复杂信号通路网络,但常表现出性别和模型依赖的 Ca^{2+} 失衡和心肌收缩力下降。作者从 Ca^{2+} 失衡和肌丝功能的角度,综述LPS或CLP诱导的不同性别脓毒症动物之间的差异。并进一步从氧化还原、心肌细胞因子产生和线粒体功能障碍的角度阐述模型与性别对脓毒症心肌功能障碍的影响。该综述有助于从事脓毒症心肌损伤研究的科研人员根据需要选择合适的动物模型^[1]。

糖胺聚糖和蛋白聚糖构成内皮细胞多糖包被(endothelial glycocalyx layer, EGL),可保护血管内皮。血浆中EGL特异性生物标志物,如透明质酸(hyaluronic acid, HA)和syndecan-1(SDC-1, CD138)的水平与临床预后不佳有关。然而,目前循环EGL生物标志物水平能否代表组织内的EGL损伤程度尚不清楚。Samuel等比较需行腹部手术的腹腔脓症患者组织和血浆中EGL生物标志物之间的差异,并确定循环和/或组织内的EGL脱落是否与临床结果相关^[2]。共15名腹腔脓症患者被纳入这项研究。结果显示,循环中EGL特异性生物标志物(HA, SDC-1)的升高与术后序贯器官衰竭(sequential organ failure assessment, SOFA)评分呈正相关。切除病理组织的Syndecan-1水平与SOFA评分显著相关,并与24h的复苏液体量正相关。EGL生物标志物对于预测腹腔脓症患者有一定的价值,但此结果仍需进行更大规模的研究来验证。

脓毒症的“晚期”或“急性期后”死亡率一直很高。然而,导致该现象的因素仍然存在争议。Li等通过一项回顾性分析调查脓毒症幸存者出院后1年死亡率的预测因素^[3]。纳入2016年1月至2017年12月期间脓毒症或脓毒症休克幸存者,出院1年后,对幸存者和非幸存者的年龄、性别、体重指数、实验室结果(如血细胞计数、C反应蛋白和白蛋白)、出院时SOFA评分和感染部位进行比较,

并进行多变量逻辑回归,以确定1年死亡率的预测因素。结果显示,在纳入的725名患者中,64人(8.8%)在第一年内死亡。非幸存者年龄较大,体重指数较低,出院时的SOFA评分更高。此外,血清白蛋白 $< 2.5\text{mg/dL}$ 和出院时的SOFA评分 ≥ 2 被确定为1年死亡率的独立预后因素。

既往研究显示,血小板与淋巴细胞比(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)的增加与预后不良相关;然而,PLR的早期变化与脓症患者预后之间的关系尚不清楚。Rui等通过对ICU-IV数据库的脓症患者行回顾性队列分析,收集入院后3d内患者的PLR值,分析该时间段内PLR的变化,并使用多变量逻辑回归分析来确定基线PLR与住院死亡率之间的关系^[4]。该研究最终纳入3303名患者,结果显示低和高PLR水平都与较高的住院死亡率相关,即基线PLR与脓症患者住院死亡率之间存在U形关系。此外,非幸存者组入院后3d内PLR下降的速度快于幸存者组,提示PLR的早期下降与住院死亡率的增加有关。

脓毒症是急性重症胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)患者死亡的主要原因。及早预测继发于SAP的脓毒症和相关死亡率可以优化治疗方式并改善患者临床结局。Wang等旨在评估presepsin对于早期SAP的预测价值,并将其与已有的血清生物标志物(降钙素原、C反应蛋白、IL-6、白细胞和血清肌酐)和评分系统进行比较^[5]。结果显示,在入组后第1、3和7天中,脓症患者血液中presepsin水平明显高于非脓症患者。尽管两组患者血液中presepsin水平均增加,但脓症患者血液中presepsin增加速度快于非脓毒症组。在第3天和第7天,presepsin是唯一与SAP继发脓毒症独立相关的血液标志物,第3天的presepsin水平与第28天和第90天的死亡率独立相关。此外,presepsin对继发性脓毒症和死亡率的预测准确性与降钙素原和SOFA评分相似。上述结果提示,presepsin是SAP继发脓毒症和死亡率的高价值的早期预测指标,并可作为早期风险分层的指标。

目前尚不清楚合并急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)的脓症患者早期启动肾脏替代治疗(renal replacement therapy, RRT)是否具有临床益处。Li等通过倾向性匹配评分,构建是否接受早期RRT的研究队列($n = 147$),比较早期RRT与临床预后的关系^[6]。结果显示,两组患者的血清肌酐、 $\text{PaO}_2/$

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

FiO₂ 和机械通气持续时间没有显著差异。早期 RRT 的治疗策略可导致患者入住 72h 内心输出量增加和液体负平衡。上述结论提示, 早期 RRT 启动策略对合并 ARDS 和脓毒症的 ICU 患者并无生存益处, 也未显著改善血清肌酐和氧合或缩短机械通气的持续时间。作者建议应慎重考虑 RRT 在此类患者中的使用时间节点。

心源性休克 (cardiogenic shock, CS) 的死亡率高达 40%, 尽管已有风险评分来分层和评估 CS 的死亡率, 但它们的表现不一。Ortega 等比较 CS 预后评分, 并描述其在拉丁美洲国家真实世界研究中的表现^[7]。研究纳入 872 位 CS 患者, 计算美国心血管造影与介入学会 (the society for cardiovascular angiography and interventions, SCAI) 分期、CARDSHOCK、IABP 休克 II、心源性休克评分、年龄-乳酸-肌酐评分、心力衰竭评分和急性失代偿性心力衰竭国家注册评分。并进行决策曲线分析, 以评估不同评分系统的净效益, 同时预测住院死亡率。结果显示, CARDSHOCK 的 AUC 较高。在急性心肌梗死相关 CS (AMI-CS) 中, CARDSHOCK 仍然是最高的 AUC (0.68)。在非 AMI-CS 中, 只有 SCAI、CARDSHOCK 和 IABP-SHOCK II 具有统计学差异。同时, 时间因素可影响评分对死亡率的预测。该研究提示, 各种类型的临床评分受时间因素和 CS 类型的影响, 解时间因素对临床评分的影响, 可有助于临床医师选择合适的预测工具。

脓毒症相关性脑病 (sepsis-associated encephalopathy, SAE) 是脓毒症期间的一种中枢神经系统功能障碍, 具有不同的临床和病理生理特征。Lu 等试图确定与临床结果相关的不同 SAE 表型^[8]。研究者使用重症监护室医学信息数据集-IV (the medical information mart for intensive care IV, MIMIC-IV) 数据库和 EICU 数据库进行回顾性队列研究, 纳入成年脓毒症患者, 通过格拉斯哥昏迷量表 (GCS) 评分或谵妄定义 SAE, 临床表型则分为缺血性缺氧、代谢、混合 (缺血性缺氧和代谢) 和其他, 主要结果是住院死亡率。结果显示, 调整年龄、性别、GCS 和改良的序贯器官衰竭评估评分后, 混合表型患者的住院死亡风险最高。上述结果提示, 不同的 SAE 表型具有不同的临床预后, 而混合表型的患者预后最差。因此, 进一步解脓毒症患者的 SAE 表型有助于临床医师针对性的 SAE 管理。

严重创伤会破坏骨髓功能, 导致持续性贫血和免疫抑制。目前血浆来源的外泌体对骨髓造血的影响尚未研究。Munley 等假设创伤患者血浆来源的外泌体的抑制骨髓造血祖细胞 (hematopoietic progenitor cell, HPC) 生长, 并增加炎症细胞因子和 HPC 动员^[9]。研究者收集创伤患者 (髋部和/或股骨骨折) 和健康志愿者的血浆, 并提取外泌体, 观察外泌体和创伤患者对粒细胞、红细胞、单核细胞、巨核细胞集落形成单位 (colony-forming unit of granulocyte, erythrocyte, monocyte, megakaryocyte, CFU-GEMM), 红系爆发集落形成单位 (burst forming unit-erythroid,

BFU-E) 和巨噬细胞集落形成单元 (colony forming unit-granulocyte and macrophage, CFU-GM) 的生长影响, 并评估血浆细胞因子的表达和影响 HPC 动员的因素。结果显示, 年龄是影响动员 HPC 的因素。创伤血浆显著降低所有 HPCs 的生长。100 μ g 或 200 μ g 创伤外泌体蛋白可显著降低 BFU-E 和 CFU-GM 的生长, 创伤患者血浆中外泌体蛋白可导致骨髓基质中 IFN- γ 、IL-1 α 、TNF- α 、G-CSF、CXCR4、SDF-1 和 VCAM-1 的表达增加。研究结果提示, 创伤患者的血浆和血浆来源的外泌体都会对骨髓功能产生不利影响。

新冠肺炎诱导的凝血病 (COVID-19-induced coagulopathy, CIC) 可以在没有潜在凝血障碍的情况下增加血栓栓塞的风险。而创伤可导致高凝血状态, 因此, 新冠肺炎的创伤患者患血栓事件的风险更大。Connor 旨在评估新冠肺炎创伤患者的静脉血栓栓塞 (venous thromboembolism, VTE) 发生率^[10]。研究结果显示, 5 名 (4.55%) 新冠肺炎阳性和 60 名 (2.15%) 新冠肺炎阴性创伤患者发生 VTE, 无统计学差异。此外新冠肺炎阳性患者 ICU 入住时间、总住院时间和死亡率均增加, 这可能与新冠肺炎病毒感染相关。

急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 是输血不良反应导致死亡的主要原因, 目前没有确切病理机制和针对性的治疗方案。Yuan 等探讨血小板表面糖蛋白 IIb/IIIa 受体拮抗剂替罗非班对输血相关性急性肺损伤 (transfusion related acute lung injury, TRALI) 小鼠凝血和纤溶异常的改善作用^[11]。结果显示, 与 TRALI 模型组相比, 替罗非班干预组的肺损伤指数显著下降, 生存率也有所提高。此外, 替罗非班还可改善凝血和纤溶异常。研究提示, 替罗非班可能通过抑制血小板活化、改善凝血和纤溶异常来降低 TRALI。

紧密连接的破坏可介导脓毒症患者上皮通透性的增加, 而紧密连接与交界处肌动蛋白-肌球蛋白环密切相关。肌球蛋白轻链激酶 (myosin light chain kinase, MLCK) 的基因缺失可逆转脓毒症诱导的肠道高渗透性, 并提高腹腔内脓毒症小鼠模型的存活率。Deena 评估 MLCK 缺失对肺炎诱导脓毒症小鼠存活率的影响和潜在相关机制^[12]。研究结果显示, MLCK^{-/-}脓毒症小鼠多种促炎和抗炎细胞因子增加, 脾脏中记忆性 CD4⁺ T 细胞的数量增加, 存活率明显降低。上述结果提示, MLCK 的基因缺失增加肺脓毒症小鼠的死亡率, 可能与肺泡上皮渗漏加剧以及局部和全身炎症有关。

创伤性脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 时, 胃肠道在驱动器官和免疫功能障碍方面发挥着核心作用, 并且可能是循环中促炎介质的重要来源。Cannon 等研究 TBI 患者的系统性炎症和菌群失调, 并使用 TBI 小鼠模型探索 TBI 后的神经炎症与肠道稳态破坏的相关性^[13]。结果显示, TBI 患者全身炎症反应增加, 并存在肠道菌群失调。此外, TBI 显著增加患者中潜在致病细菌 *Bilophila wad-*

sworthisia 的数量。动物实验显示,小鼠经历 TBI 后 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 、CXCL1、s100a9 和 Ly6G 的表达增加,IL-10 减少。研究结果提示,TBI 会增加全身炎症、肠道功能障碍和神经炎症。然而需要更多的研究来确认肠道功能变化是否在 TBI 后神经炎症和认知障碍中发挥作用。

线粒体功能障碍是脂多糖(LPS)诱导的心肌损伤的主要特征。核苷(NCL)对LPS诱导的体内心肌损伤具有保护作用。然而,NCL如何保护心肌免受LPS诱导的心肌损伤的确切潜在机制尚不清楚。Yin等从线粒体生物发生的角度探讨NCL在LPS诱导心肌损伤中的保护作用^[14]。结果显示,在LPS诱导的心肌损伤过程中,心肌组织和心肌细胞中NCL和过氧化酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子1(peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α)的表达升高。心脏特异性敲除NCL可降低PGC-1 α 的表达,抑制线粒体的生物发生,增加心肌细胞的死亡。相反,NCL的过度表达可以改善H9C2细胞中的线粒体生物发生。NCL和PGC-1 α 之间的相互作用显著促进PGC-1 α 信使核糖核酸的稳定性,从而上调PGC-1的表达并发挥心脏保护作用。此外,PGC-1 α 的激活减少NCL敲低对线粒体生物发生的有害影响。上述结果提示,NCL激活PGC-1 α 以保护心肌细胞免受LPS诱导的心肌损伤,这表明NCL的心脏保护作用可能对内毒素脓毒症患者的临床治疗具有很好的应用前景。

如何评估心输出量(cardiac output, CO)是休克患者管理的重要挑战。Ajavon等探索动脉直径变化作为猪失血性休克每搏量(stroke volume, SV)的新指标的可能性^[15]。失血性休克猪模型复苏治疗期间,研究者评估热稀释测量的股动脉直径变化(femoral arterial diameter variations, fADV)和SV之间的相关性,并探讨SV与主动脉下时间速度指数、腹主动脉ADV、颈动脉ADV和锁骨下ADV之间的相关性。结果显示,fADV与SV的相关系数为0.71(95%CI: 0.62~0.78)。SV与腹主动脉ADV、锁骨下动脉ADV和颈动脉ADV的相关系数分别为0.30(95%CI: 0.13~0.46)、0.56(95%CI: 0.45~0.66)和0.15(95%CI: -0.01~0.30)。上述结果显示,fADV与SV密切相关,可作为失血性休克SV的新指标。

脓症患者经常并发ICU获得性虚弱综合征(intensive care unit-acquired weakness syndrome, ICU-AW),表现出四肢无力,尤其是近端肢体肌肉无力。然而,其发病机制尚未明确。Juan等确定参与ICU-AW调节的潜在信号通路,并确定一种潜在的干预治疗药物^[16]。研究者通过CLP或腹腔内注射LPS制备脓毒症小鼠模型,评估肌肉力量,并使用抗衰老剂二甲双胍干预,观察是否能减轻脓毒症相关症状。同时通过LPS处理肌细胞,分析衰老相关蛋白表达。结果显示,脓毒症小鼠肌肉重要强度和重要均降低。衰老基因参与脓毒症的机制,其中p53和p21的表达均上调。二甲双胍可减轻小鼠肌细胞和骨骼肌的细胞衰老,

改善肌肉力量,并改善脓毒症症状。细胞实验显示,脓毒症诱导的细胞衰老依赖于p53。上述结果首次发现细胞衰老与脓毒症诱导的肌无力之间联系,二甲双胍可作为治疗ICU-AW的潜在治疗药物。

环状RNA(circRNA)参与脓毒AKI的发生发展。AKI患者的血液中circ_0008882的表达降低。You等评估circ_0008882在脓毒性AKI进展中的作用^[17]。研究者发现脓毒症AKI患者血清和LPS刺激HK2细胞制备的脓毒症AKI细胞模型中circ_0008882和PDE7A低表达,miR-155-5p的高表达。circ_0008882的过表达减轻LPS诱导的HK2细胞损伤。circ_0008882海绵吸附MiR-155-5p,上调MiR-155-5p可减轻circ_0008882过表达介导的HK2细胞损伤。上述结果提示,circ_0008882的过表达通过调节miR-155-5p/PDE7A途径缓解LPS诱导的HK2细胞损伤,这表明circ_0008882可能是一种潜在的靶向治疗脓毒症AKI的方法。

无细胞DNA(cell-free DNA, CFDNA)已成为脓毒症患者的预后生物标志物。循环CFDNA以核小体的形式与组蛋白连接。既往研究显示,使用DNase I或肝素可靶向作用于CFDNA或组蛋白,这降低炎症反应和血栓形成标志物水平,从而提高脓毒症动物模型的生存率。Medeiros等探讨腹腔脓毒症小鼠模型中DNase I和低分子肝素(low-molecular weight heparin, LMWH)的联合治疗效果^[18]。与联合治疗相比,给予DNase I或LMWH可提高脓毒症小鼠的存活率。单一疗法可能通过减少血液细菌载量、瓜氨酸化组蛋白-H3和凝血酶-抗凝血酶复合物以及提高蛋白质C水平来提高生存率,联合治疗的治疗效果不佳可能DNase I和LMWH之间可能存在负性药物相互作用。

CLP目前被认为是脓毒症的标准模型;然而,存在一些缺陷,如临床相关性低,严重性分级不一致,以及满足脓毒症-3诊断标准的CLP动物比例不详。Wang等改良CLP模型,并比较该模型与传统CLP模型的区别^[19]。研究者通过改变盲肠穿刺次数、减缓盲肠内容物进入腹腔、改变复苏策略等方法改良CLP模型,结果显示,改良的CLP模型符合脓毒症-3诊断标准的数量更多,稳定性更高,具有更严重的器官功能障碍和全身炎症反应。该改良模型临床相关性好、稳定性高、重复率高,给广大研究者提供更对的选择。

参 考 文 献

- [1] Hobai Ia. Mechanisms Of Cardiac Dysfunction In Sepsis [J]. Shock, 2023, 59 (4): 515-539.
- [2] Carmichael SP, Appelbaum RD, Renaldo A, et al. Endothelial Glycocalyx Shedding In Intra-Abdominal Sepsis: A Feasibility Study [J]. Shock, 2023, 59 (4): 540-546.
- [3] Lee SM, Jo YH, Lee JH, et al. Associations Of The Serum Albumin Concentration And Sequential Organ Failure Assessment Score At Discharge With 1-Year Mortality In Sepsis Sur-

- vivors; A Retrospective Cohort Study [J]. Shock, 2023, 59 (4): 547-552.
- [4] Zheng R, Shi YY, Pan JY, et al. Decrease In The Platelet-To-Lymphocyte Ratio In Days After Admission For Sepsis Correlates With In-Hospital Mortality [J]. Shock, 2023, 59 (4): 553-559.
- [5] Wang C, Zhang J, Liu L, et al. Early Predictive Value Of Presepsin For Secondary Sepsis And Mortality In Intensive Care Unit Patients With Severe Acute Pancreatitis [J]. Shock, 2023, 59 (4): 560-568.
- [6] Li Z, Zhang H, Xie K, et al. Early Initiation Of Renal Replacement Therapy In Intensive Care Unit Patients With Both Acute Respiratory Distress Syndrome And Sepsis With Or Without Renal Failure: A Retrospective Cohort Study Based On Propensity Score Matching [J]. Shock, 2023, 59 (4): 569-575.
- [7] Ortega-Hernández J, González-Pacheco H, Gopar-Nieto R, et al. Comparison Of The Predictive Performance Of Cardiogenic Shock Scores In A Real-World Latin America Country [J]. Shock, 2023, 59 (4): 576-582.
- [8] Lu X, Qin M, Walline JH, et al. Clinical Phenotypes Of Sepsis-Associated Encephalopathy: A Retrospective Cohort Study [J]. Shock, 2023, 59 (4): 583-590.
- [9] Munley JA, Kelly LS, Gillies GS, et al. Effects Of Trauma Plasma-Derived Exosomes On Hematopoietic Progenitor Cells [J]. Shock, 2023, 59 (4): 591-598.
- [10] Kenney CL, Nelson AR, Fahey RA, et al. Effects Of Sars Covid-19 Positivity Status On Venous Thrombosis And Pulmonary Embolism Rates In Trauma Patients [J]. Shock, 2023, 59 (4): 599-602.
- [11] Yuan X, Jiang P, Qiao C, et al. Platelet Suppression By Tirofiban Ameliorates Pulmonary Coagulation And Fibrinolysis Abnormalities In The Lungs Of Mouse Antibody-Mediated Transfusion-Related Acute Lung Injury [J]. Shock, 2023, 59 (4): 603-611.
- [12] Chihade DB, Smith P, Swift DA, et al. Myosin Light Chain Kinase Deletion Worsens Lung Permeability And Increases Mortality In Pneumonia-Induced Sepsis [J]. Shock, 2023, 59 (4): 612-620.
- [13] Cannon Ar, Anderson Lj, Galicia K, et al. Traumatic Brain Injury-Induced Inflammation And Gastrointestinal Motility Dysfunction [J]. Shock, 2023, 59 (4): 621-626.
- [14] Yin L, Tang Y, Luo Z, et al. Nucleolin Protects Cardiomyocytes By Upregulating Pgc-1 α And Promoting Mitochondrial Biogenesis In Lps-Induced Myocardial Injury [J]. Shock, 2023, 59 (4): 627-636.
- [15] Ajavon F, Coisy F, Grau-Mercier L, et al. Arterial Diameter Variations As A New Index For Stroke Volume Assessment: An Experimental Study On A Controlled Hemorrhagic Shock Model In Piglets [J]. Shock, 2023, 59 (4): 637-645.
- [16] Chen J, Chen X, Cong X, et al. Cellular Senescence Implicated In Sepsis-Induced Muscle Weakness And Ameliorated With Metformin [J]. Shock, 2023, 59 (4): 646-656.
- [17] You T, Kuang F. Circ_0008882 Stimulates Pde7a To Suppress Septic Acute Kidney Injury Progression By Sponging Mir-155-5p [J]. Shock, 2023, 59 (4): 657-665.
- [18] Medeiros SK, Sharma N, Dwivedi D, et al. The Effects Of Dnase I And Low-Molecular-Weight Heparin In A Murine Model Of Polymicrobial Abdominal Sepsis [J]. Shock, 2023, 59 (4): 666-672.
- [19] Wang J, Liao L, Chen Y, et al. A Modified Surgical Sepsis Model Satisfying Sepsis-3 And Having High Consistency Of Mortality [J]. Shock, 2023, 59 (4): 673-683.

(收稿日期: 2023-03-12)

(本文编辑: 顾潇宵)