

## 《SHOCK》2023年第5期新观点

肖雯(综译) 蒋宇(审核)

本期《休克》杂志共刊出了17篇文章,其中临床研究6篇,基础研究11篇,研究报道着眼于休克的液体复苏、脓毒症的免疫调控、急性肺损伤机制研究等热点难点问题,为读者提供新的研究视角。

主动脉闭塞术用于创伤和急性护理手术中复苏的多中心报告描述了接受3区复苏性主动脉球囊阻断术(3区REBOA)治疗患者的现状,Cralley AL等在该报告基础上进行研究,比较测试3区REBOA与1区REBOA在即刻治疗严重钝性骨盆损伤方面的治疗效果,使用Cox生存比例风险模型控制混杂因素后,发现相较于1区REBOA,实施3区REBOA可提高严重钝性盆腔损伤患者的生存率,且不会增加其他不良结局的风险<sup>[1]</sup>。

血管紧张素II(Ang2)或许能成为治疗休克的另一选择,See EJ等进行了一项前瞻性观察,研究评估了将Ang2作为血管舒张性低血压的主要血管加压药的有效性和安全性。研究对40例将Ang2作为主要血管加压药的患者和80例接受常规血管加压药的匹配对照组进行比较,发现与传统血管加压药相比,在血管舒张性低血压中初次给予Ang2似乎无害,虽然Ang2没有降低血清肌酐峰值水平或主要不良肾脏事件,但其对使用肾素血管紧张素醛固酮抑制剂患者的ICU生存率、血清肌钙蛋白和肾功能的影响,值得在随机对照试验中进一步探索<sup>[2]</sup>。

HYVITS试验是一项开放、双臂的多中心随机对照试验,该试验评估了氢化可的松、维生素C和硫酸胺联合治疗(三联疗法)对脓毒性休克患者死亡率的影响,结果发现相较于标准疗法,三联疗法没有改善脓毒性休克危重患者的60d院内死亡率,也没有降低血管加压药使用持续时间或72h的SOFA评分<sup>[3]</sup>。

无需入住ICU的脓毒症患者,能否接受微创脓毒症治疗(MIS)需要关注患者的特征。Wahab A团队开发了一个预测模型来识别可接受MIS方法的候选者,他们对梅奥诊所脓毒症患者电子数据库进行二次分析,适用MIS方法的患者被定义为有脓毒性休克且ICU住院时间<48h、不需要高级呼吸支持且在出院时还存活的成年人,对照组设置为ICU住院时间>48h且入院时无高级呼吸支持的脓毒性休克患者。结果,在1795名ICU内科患者中有106名患者

(6%)符合MIS方法标准,通过logistic回归将预测变量(年龄>65岁,氧流量>4L/min,温度<37℃,肌酐>1.6mg/dL,乳酸>3mmol/L,白细胞>15×10<sup>9</sup>/L,心率>100次/min和呼吸频率>25次/min)转化为8分的评分标准,模型判别得出AUC为79%,曲线拟合良好(Hosmer-Lemeshow P=0.94),MIS评分截止值为3,模型优势比为0.15(95%CI:0.08~0.28),阴性预测值为91%(95%CI:88.69~92.92)。该项研究确定了一个可以在ICU外治疗的低风险脓毒性休克患者的子集,但结果仍需验证<sup>[4]</sup>。

Tian Y等人基于免疫调节和信号转导功能,利用测序和生物信息技术筛选了成年脓毒症患者外周血的潜在核心靶点。在入院24h内对23例脓毒症患者和10例正常志愿者的外周血进行RNA-seq处理,共获得1128例差异表达基因(DEGs),这些DEGs主要富集于白细胞介导的细胞毒性、细胞杀伤调控、适应性免疫应答调控,淋巴细胞介导的免疫调节和适应性免疫应答的负调控等功能。进行PPI网络分析结果筛选出位于核心区的CD160、KLRG1、S1PR5和RGS16,主要与适应性免疫调节、信号转导、细胞内成分有关,而单细胞测序结果显示上述基因主要位于人外周血NK-T细胞中,公共数据库提示S5PR160、CD1和KLRG16在脓毒症受试者中表达水平较低,而RGS16表达水平较高,表明它们可能是脓毒症的潜在研究靶点<sup>[5]</sup>。

目前研究发现肠道在脓毒症的发展中起重要作用,并且是多器官功能障碍综合征的可能驱动因素之一。Long X团队进行了一项研究,分析了23名脓毒症患者、16名非脓毒症ICU患者和10名健康对照者的共109份粪便样本,旨在探讨脓毒症患者ICU入院不同阶段肠道菌群及其代谢物的动态变化。结果发现,脓毒症患者肠道微生物群的多样性和优势物种受到严重干扰,在ICU收治的不同阶段正常肠道菌群比例均有所下降,而潜在致病菌比例显著增加。此外,脓毒症患者短链脂肪酸和继发性胆汁酸含量下降,而原发性胆酸含量显著增加,非存活患者的细菌丰富度和多样性低于ICU收治后期的存活患者。在Nomogram模型中,较高的克雷伯杆菌丰度、牛磺胆酸浓度和SOFA评分结合较低的丁酸浓度,可以预测较高的脓毒症死亡率。这些结果表明,肠道微生物群及其代谢物的动态改变与脓毒症的预后有关,基于这些改变和临床指标,可以建立相关模型预测脓毒症患者的预后<sup>[6]</sup>。

当失血性休克后无法及时复苏时,可使用高浓度蛋白溶液进行暂时性容积扩张,然而,在长时间失血性休克

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

期间,可发生细胞水肿和间质脱水,阻碍白蛋白的扩容作用。聚乙二醇 20K (PEG) 可以建立从肿胀细胞到毛细血管腔的渗透压梯度,促进毛细血管液体移动和体积扩张。因此 Xiang L 等人提出假设,在具有相似渗透压的情况下,7.5%PEG 在失血性休克后会比 25%白蛋白引起更快速和更有效的代偿反应。根据治疗方式的不同将大鼠随机分为三组 ( $n=8$ /组): 盐水(载体)组、PEG (7.5%) 组和白蛋白 (25%) 组,对麻醉大鼠构建肌肉损伤和腓骨骨折模型诱导创伤,后诱导压力控制性出血性休克 (MAP = 55mmHg) 45min,然后动物接受静脉注射 (0.3mL/kg) 盐水、PEG 或白蛋白治疗。与盐水治疗相比,PEG 和白蛋白均改善了大鼠的 MAP、肾脏和毛细血管血流量以及肾脏氧输送,并降低了高钾血症、高乳酸血症、血细胞比容和死亡率;与白蛋白相比,PEG 的血细胞比容下降更快,MAP、舒张压、肾血流量、肾小球滤过率和尿流量增加更显著。研究结果表明,对于失血性休克的长期院前护理,PEG 可能是比白蛋白更优的选择<sup>[7]</sup>。

急性肺损伤一直是休克领域的重难点问题,本期共报道了 3 篇关于肺损伤相关的研究。Lin Y 等人探讨了环状 RNA Circ\_0099188 在 LPS 诱导的人肺泡上皮细胞 (HPA-EpiC) 中的作用和机制,结果发现 Circ\_0099188 和高迁移率蛋白 B3 (HMGB3) 在 LPS 刺激的 HPAEpiC 细胞中高表达,而 miR-1236-3p 表达降低,且 Circ\_0099188 的下调可能会逆转 LPS 触发的 HPAEpiC 细胞增殖、凋亡和炎症反应,在机制上,Circ\_0099188 能够通过海绵化 miR-3-1236p 影响 HMGB3 的表达。因此,Circ\_0099188 敲低可能通过靶向 miR-1236-3p/HMGB3 轴减轻 LPS 诱导的 HPAEpiC 细胞损伤,为肺炎治疗提供潜在的治疗策略<sup>[8]</sup>。

肺上皮屏障损伤会导致急性肺损伤 (ALI),血红素加氧酶-1 (HO-1) 在改善 ALI 的病理症状中起重要作用。Cheng X 等利用 LPS 诱导的 ALI 小鼠模型,探讨了血红素 hemin (HO-1 诱导剂) 对 ALI 上皮损伤的潜在分子调控作用。结果发现 hemin 治疗可以有效逆转 LPS 引发的肺泡上皮屏障功能障碍,此外,HO-1 升高抑制了肺泡上皮中 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体和氧化应激的活化,从而抑制了炎症反应和上皮细胞焦亡。相比之下,原卟啉 IX 锌 (II) (ZnPP, HO-1 抑制剂) 处理对小鼠 LPS 吸入诱导的 ALI 没有保护作用。综上所述,HO-1 诱导在 ALI 发生过程中通过抑制 NLRP3/ASC/caspase-1 介导的焦亡和炎症,在维持气道上皮稳态中起关键作用<sup>[9]</sup>。

出血性休克引起的 ALI 通常与失血性休克后肠系膜淋巴 (PHSML) 回流有关。PHSML 介导的 ALI 是否涉及过度自噬仍不清楚,雌激素治疗与 PHSML 或自噬之间的关系需要验证。Sun Q 等采用清醒大鼠失血性休克模型,观察了 17 $\beta$ -雌二醇 (E2) 对肠血流、肺功能、肠肺形态及自噬标记蛋白表达的影响,同时研究了 PHSML 和自噬激动剂在 E2 处理过程中的作用。研究者观察了 PHSML、

PHSML+E2、E2-PHSML (E2 处理大鼠获得的 PHSML) 对大鼠原代肺微血管内皮细胞活力的影响,发现出血性休克引起肠和肺组织损伤、干湿比增加、肠血流量减少、伴有功能残余能力和肺阻力增加以及吸气能力和呼气峰流量降低等肺功能障碍,出血性休克增强了肠和肺组织的自噬水平,E2 治疗可显著减轻失血性休克后的这些不良变化,而 PHSML 或雷帕霉素可逆转这一变化。重要的是,PHSML 孵育降低了肺微血管内皮细胞的活力,而 E2 共孵育或 E2 处理的淋巴抵消了 PHSML 的不利作用,这一研究阐明了雌激素通过抑制自噬在减少 PHSML 介导的 ALI 中的作用<sup>[10]</sup>。

本期《Shock》继续聚焦于脓毒症的基础研究。虽然液体复苏是脓毒症诱发的组织灌注不足治疗的基础,但死亡率过高与持续的正液平衡相关。透明质酸是一种对水具有高亲和力的内源性糖胺聚糖,以前尚未作为脓毒症液体复苏的佐剂进行过测试。Barrueta Tenhunen A 团队进行了一项有关于猪腹膜炎脓毒症的试验,将动物随机分配到辅助透明质酸组 (标准治疗的附加,  $n=8$ ) 或生理盐水组 ( $n=8$ ) 进行干预,但结果发现透明质酸并没有减少液体复苏所需的体积或减少炎症反应,即使它抵消了腹膜炎引起的碎片化透明质酸比例增加的变化<sup>[11]</sup>。

由免疫细胞凋亡、辅助型 T 细胞 2 (TH2) 和辅助型 T 细胞 1 (TH1) 比例失衡引起的免疫抑制与脓毒症患者的不良预后相关。据报道,艾司洛尔通过调节脓毒性休克的免疫反应来提高生存率,但尚不确定能否减轻脓毒症引起的免疫抑制和最佳剂量。Ma Y 等通过盲肠结扎穿孔 (CLP) 构建脓毒性休克模型,将大鼠随机分为 CLP、CLP+E-5 (艾司洛尔: 5mg/kg·h) 和 CLP+E-18 (艾司洛尔: 18mg/kg·h) 组观察艾司洛尔对脓毒症大鼠免疫功能的影响。结果发现在建模 18h 后,CLP 组大鼠出现心动过速、低血压、高乳酸血症和多器官损伤,CLP+E-5 组大鼠心率不变,而 CLP+E-18 组出现心率下降。此外,低血压、乳酸血症和多器官损伤仅在 CLP+E-5 组得到改善,CLP+E-5 组 T 淋巴细胞凋亡及 TH2/TH1 比值降低,而 CLP+E-18 组无明显差异;CLP+E-5 中脾 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞 p-Akt 和 Bcl-2 表达升高,而 cleaved Caspase-3 和 p-Erk1/2 表达降低;CLP+E-5 组和 CLP+E-18 组  $\beta$ 1-肾上腺素受体表达无明显变化。表明小剂量艾司洛尔可减少脓毒性休克患者 T 淋巴细胞凋亡,恢复 TH2/TH1 比值,其机制可能与艾司洛尔调节 Akt/Bcl-2/Caspase-3 通路,抑制 Erk1/2 活性,减少 TH0 向 TH2 分化有关,因此艾司洛尔可能是感染性休克的潜在免疫调节剂<sup>[12]</sup>。

现阶段的临床和动物研究一致表明,女性受试者不易受到脓毒症的不良影响。信号转导和转录激活因子 3 (STAT3) 通路是脓毒症期间促进炎症的主要信号通路,在白色脂肪组织中大量表达,而对于脓毒症期间白色脂肪组织 STAT3 激活的作用知之甚少。Davis X 团队提出假设:严重脓毒症期间脂肪细胞 STAT3 的抑制会以性别依

赖的方式放大炎症反应并影响器官损伤,并在小鼠上进行了验证。他们使用 Cre-lox 技术生成了 STAT3 flox/flox [野生型 (WT)] 和脂肪细胞 STAT3 敲除 (A-STAT3 KO) 小鼠,并构建 CLP 脓毒症小鼠模型。研究结果表明,性别影响脓毒症期间白色脂肪组织 STAT3 的激活和形态,而这并不依赖于成熟脂肪细胞中功能性 STAT3 的存在。此外,雄性而非雌性小鼠脂肪细胞 STAT3 激活的遗传抑制导致脓毒症期间肺中性粒细胞浸润和肺损伤减少,这项研究证明了考虑生物性别和白色脂肪组织作为脓毒症期间炎症的潜在来源和靶标的重要性<sup>[13]</sup>。

炎症介质的不平衡是导致脓毒症性心肌病 (SIC) 的主要因素, N<sup>6</sup>-甲基腺苷 (m<sup>6</sup>A) 与脓毒症的发生和发展密切相关, YTHDC1 是一种 m<sup>6</sup>A-N<sup>6</sup>-甲基腺苷识别蛋白,基于基因表达 Omnibus 数据库分析发现,丝氨酸蛋白酶抑制剂 A3N 是 SIC 的差异基因, RNA 免疫沉淀则表明丝氨酸蛋白酶抑制剂 A3N (SERPINA3N) mRNA 可以结合 YTHDC1,从而调节 SERPINA3N 的表达, Xie W 等研究证明了 YTHDC1 调节 SERPINA3N mRNA 表达介导 SIC 炎症水平,改善了心脏功能,这些发现增强了 YTHDC1 与 SIC 之间的关系,为 SIC 的治疗机制提供了新的研究途径<sup>[14]</sup>。

由心脏骤停 (CA) 和复苏引发的全身性缺血再灌注常导致复苏后多器官损伤,间充质干细胞 (MSCs) 已被证明是治疗局部肾和肠缺血再灌注损伤的潜在治疗方式。Chen C 等研究旨在调查 MSCs 对猪 CA 模型中 CPR 后肾脏和肠道损伤的影响。22 头公猪被随机分为假手术组 ( $n=6$ )、CA/CPR 组 ( $n=8$ ) 和 CA/CPR+MSC 组 ( $n=8$ )。将间充质干细胞从人胚胎干细胞中分化出来,然后在 CA/CPR 手术前 1.5d 和 3d 静脉注射  $2.5 \times 10^6$ /kg 剂量的细胞。实验模型由 8min 未经治疗的 CA 建立,然后进行 8min 的 CPR,结果 CA/CPR 组 5 头猪成功复苏,CA/CPR+MSC 组 7 头猪成功复苏。复苏后,与假手术组相比,CA/CPR 组和 CA/CPR+MSC 组血清肌酐、血清尿素氮、肠道脂肪酸结合蛋白、二胺氧化酶水平均显著升高。然而,与 CA/CPR 组相比,MSC 给药显著降低了肾脏和肠道损伤生物标志物的水平。CA/CPR + MSC 组复苏后肾脏和肠道组织细胞凋亡和铁死亡的水平明显轻于 CA/CPR 组。因此 MSC 给药可能通过抑制猪 CA 模型中的细胞凋亡和铁死亡,有效减轻复苏后的肾脏和肠道损伤<sup>[15]</sup>。

目前研究已证明女性性激素的保护作用和男性性激素的免疫抑制作用,但在临床试验中多器官衰竭和死亡率的性别相关差异尚未得到一致解释。Homma K 等研究旨在使用临床相关的脓毒症绵羊模型调查脓毒症发生发展中的性别相关差异。对成年美利奴公羊 ( $n=7$ ) 和母羊 ( $n=7$ ) 在研究前用多个导管进行手术准备,支气管镜将耐甲氧西林金黄色葡萄球菌注入羊肺诱导脓毒症。结果发现,公羊从细菌接种开始到 q-SOFA 阳性的时间明显短于母羊,但两组绵羊的死亡率没有差异 (14% vs. 14%),且两组绵羊在任何时间点的血流动力学变化和肺功能也均无统计学

意义。数据表明,尽管心肺功能的严重程度随时间推移相当,但雄性绵羊多器官衰竭和脓毒症进展的发作速度快于母羊,但仍需要进一步的研究来验证上述结果<sup>[16]</sup>。

婴儿肺炎严重威胁新生儿患者的生命。据报道,环状 RNA (circRNA) 失调与肺炎发病机制有关, Circ\_0012535 在社区获得性肺炎患者的血液样本是上调的,而 circ\_0012535 在疾病中的作用尚不清楚。Fang X 等研究旨在揭示 circ\_0012535 在婴儿肺炎中的功能,研究使用 LPS 处理的胎儿肺成纤维细胞 (WI38) 用作肺炎细胞模型,结果发现 Circ\_0012535 在 LPS 处理的 WI38 细胞中高表达,敲低 circ\_0012535 恢复了 LPS 抑制的细胞活力和增殖,并减轻了 LPS 诱导的细胞凋亡、细胞周期阻滞、炎症和氧化应激。此外还发现 Circ\_0012535 结合 miR-338-3p,负向调控 miR-338-3p 的表达,而抑制 miR-338-3p 能逆转 circ\_0012535 敲低的作用,从而恢复 LPS 诱导的 WI38 细胞凋亡和炎症。MiR-338-3p 与 IL6R 3'UTR 结合, circ\_0012535 与 IL6R 共享 MiR-338-3p 结合位点。IL6R 过表达逆转了 miR-338-3p 的作用,从而恢复 LPS 诱导的 WI38 细胞凋亡和炎症。上述结果表明 Circ\_0012535 支持 LPS 诱导的 WI38 细胞凋亡和炎症以促进婴儿肺炎的进展,其部分通过靶向 miR-338-3p/IL6R 信号传导起作用<sup>[17]</sup>。

## 参 考 文 献

- [1] Cralley AL, Moore EE, Dubose J, et al. Outcomes following zone 3 and zone 1 aortic occlusion for the treatment of blunt pelvic injuries [J]. Shock, 2023, 59 (5): 685-690.
- [2] See EJ, Clapham C, Liu J, et al. A pilot study of angiotensin ii as primary vasopressor in critically ill adults with vasodilatory hypotension; the aramis study [J]. Shock, 2023, 59 (5): 691-696.
- [3] Mohamed A, Abdelaty M, Saad MO, et al. Evaluation of hydrocortisone, vitamin c, and thiamine for the treatment of septic shock: a randomized controlled trial (the hyvits trial) [J]. Shock, 2023, 59 (5): 697-701.
- [4] Wahab A, Smith RJ, Lal A, et al. Characteristics and predictors of patients with sepsis who are candidates for minimally invasive approach outside of intensive care unit [J]. Shock, 2023, 59 (5): 702-707.
- [5] Tian Y, Wang L, Chen W, et al. Screening of potential core genes in the peripheral blood of adult patients with sepsis based on immunoregulation and signal transduction functions [J]. Shock, 2023, 59 (5): 708-715.
- [6] Long X, Mu S, Zhang J, et al. Global signatures of the microbiome and metabolome during hospitalization of septic patients [J]. Shock, 2023, 59 (5): 716-724.
- [7] Xiang L, Calderon AS, Ryan KL, et al. Can polyethylene glycol-20k replace albumin for prehospital treatment of hemorrhagic shock when full resuscitation is unavailable? [J]. Shock, 2023, 59 (5): 725-733.
- [8] Lin Y, Zeng Z, Pan K. Circular rna circ\_0099188 contributes to Lps-induced hpaepic cell injury by targeting the mir-1236-

- 3p/Hmgb3 axis [J]. Shock, 2023, 59 (5): 734-743.
- [9] Cheng X, Yin M, Sun X, et al. Hemin attenuated Lps-induced acute lung injury in mice via protecting pulmonary epithelial barrier and regulating Ho-1/Nlrp3-mediated pyroptosis [J]. Shock, 2023, 59 (5): 744-753.
- [10] Sun Q, Zhang H, Du HB, et al. Estrogen alleviates posthemorrhagic shock mesenteric lymph-mediated lung injury through autophagy inhibition [J]. Shock, 2023, 59 (5): 754-762.
- [11] Barrueta Tenhunen A, van der Heijden J, Dogné S, et al. High-molecular-weight hyaluronan-a potential adjuvant to fluid resuscitation in abdominal sepsis? [J]. Shock, 2023, 59 (5): 763-770.
- [12] Ma Y, Cheng Z, Zheng Y, et al. Low dose of esmolol attenuates sepsis-induced immunosuppression via modulating t-lymphocyte apoptosis and differentiation [J]. Shock, 2023, 59 (5): 771-778.
- [13] Davis X, Williamson L, Stuck J, et al. Sex-dependent effects of adipocyte stat3 inhibition on the inflammatory response during severe sepsis [J]. Shock, 2023, 59 (5): 779-790.
- [14] Xie W, Zhang A, Huang X, et al. Silencing M6 a reader ythdc1 reduces inflammatory response in sepsis-induced cardiomyopathy by inhibiting serpin3n expression [J]. Shock, 2023, 59 (5): 791-802.
- [15] Chen C, Ma S, Liao L, et al. Effects of mesenchymal stem cells on postresuscitation renal and intestinal injuries in a porcine cardiac arrest model [J]. Shock, 2023, 59 (5): 803-809.
- [16] Homma K, Liu K, Niimi Y, et al. Gender-related variations in pathophysiological responses to methicillin-resistant staphylococcus aureus pneumonia and sepsis [J]. Shock, 2023, 59 (5): 810-819.
- [17] Fang X, Mei W, Zeng R, et al. Circ\_0012535 contributes to lipopolysaccharide-induced fetal lung fibroblast apoptosis and inflammation to regulate infantile pneumonia development by modulating the mir-338-3p/il6r signaling [J]. Shock, 2023, 59 (5): 820-828.

(收稿日期: 2023-04-20)

(本文编辑: 顾潇宵)

(上接第 169 页)

- [48] Wang X, Li XL, Qin LJ. The lncRNA XIST/miR-150-5p/c-Fos axis regulates sepsis-induced myocardial injury via TXNIP-modulated pyroptosis [J]. Lab Invest, 2021, 101 (9): 1118-1129.
- [49] Arora S, Rana R, Chhabra A, et al. miRNA-transcription factor interactions; a combinatorial regulation of gene expression [J]. Mol Genet Genomics, 2013, 288 (3-4): 77-87.
- [50] Gong X, Li Y, He Y, et al. USP7-SOX9-miR-96-5p-NLRP3 network regulates myocardial injury and cardiomyocyte pyroptosis in sepsis [J]. Hum Gene Ther, 2022, 33 (19-20): 1073-1090.
- [51] Dong W, Liao R, Weng J, et al. USF2 activates RhoB/ROCK pathway by transcriptional inhibition of miR-206 to promote pyroptosis in septic cardiomyocytes [J]. Mol Cell Biochem, 2023.
- [52] Chen J, Wang B, Lai J, et al. Trimetazidine attenuates cardiac dysfunction in endotoxemia and sepsis by promoting neutrophil migration [J]. Front Immunol, 2018, 9: 2015.
- [53] Wu C, Chen Y, Zhou P, et al. Recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 plays a protective role in mice with sepsis-induced cardiac dysfunction through multiple signaling pathways dependent on converting angiotensin II to angiotensin 1-7 [J]. Ann Transl Med, 2023, 11 (1): 13.

(收稿日期: 2023-04-05)

(本文编辑: 蒋宇)