

## • SHOCK 速递 •

## 《SHOCK》2023年第6期新观点

唐轶珣<sup>1,2,3</sup> (综译) 蒋宇<sup>3</sup> (审核)

本期《SHOCK》杂志刊登了17篇文章,包括综述1篇、临床研究7篇和基础研究9篇。研究聚焦创伤、心跳骤停、脓毒症等领域,探索疾病模型制备,寻找生物标志物,研究疾病诊疗机制,为读者带来了新思路。

脓毒症常波及心血管系统,导致心肌损伤、心律失常、难治性休克和/或脓毒症心肌病。脓毒症心肌病常表现为一个或两个心室的可逆收缩期和/或舒张期功能障碍,其严重影响患者预后。目前右室功能障碍逐渐受到重视。Bansal等总结了脓毒症右室功能障碍的病理生理学机制及多种影响因素,作者还阐明了不同生物标志物及其对预后的预测作用<sup>[1]</sup>。

血清中磷酸盐水平对许多疾病具有较高的预测价值。脓症患者血清磷酸盐水平异常,而预后价值仍未知。Xu等使用医疗信息市场重症监护中心数据库进行单中心回顾性队列研究,调查脓症患者入住ICU 2d内血清磷酸盐水平与28d死亡率的关系<sup>[2]</sup>。结果显示,血清磷酸盐水平是脓症患者死亡率的独立预测指标,且该指标的评估时机至关重要。第二天的血清磷酸盐水平比第一天更能准确地预测了这种相关性,第二天低磷酸盐水平的患者28d死亡率较低。

体外血液净化(extracorporeal hemoperfusion, EHP)治疗可通过靶向清除细胞因子或内毒素来改善脓毒症休克患者的预后。目前,一种靶向LPS、宿主源性细胞因子和损伤相关分子模式分子的多模态聚合物吸附剂Efferon血液净化装置已投入临床使用。Rey等通过一项多中心随机临床试验评估脓毒性休克患者使用该装置进行EHP的有效性和安全性<sup>[3]</sup>。结果显示,接受EHP治疗的患者3d内死亡率降低,脱机时间缩短,LPS、CRP、IL-6、白细胞下降。上述结果表明,Efferon用于脓毒性休克患者是安全有效的。

缺氧反应主要由异二聚体转录因子缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)家族调节,其中HIF-1 $\alpha$ 的表达水平与脓毒症的临床表型相关。然而,目前循环HIF-1 $\alpha$ 表达水平与脓症患者临床特征之间相关性的研究很少。Ruan等通过生物信息学分析和临床研究,探讨HIF-1 $\alpha$ 表

达水平与脓毒症的相关性<sup>[4]</sup>。结果显示,HIF-1 $\alpha$ 表达水平可用于诊断疾病、评估严重程度和预测脓毒症患者的ICU住院时间。

美国心血管造影和介入协会(the society for cardiovascular angiography and intervention, SCAI)的休克分类被广泛认可。Jentzer等在一项单中心回顾性队列研究中,将血管活性药物评分(vasoactive-inotropic score, VIS)与SCAI休克分类相结合,评估患者的死亡率风险分层<sup>[5]</sup>。结果显示,入住ICU1h内需要使用血管活性药物的患者死亡率较高;在入住ICU24h内,血管活性药物使用量逐渐增大的患者死亡率也较高。上述研究表明,VIS可提供SCAI休克分类之外的有关患者预后信息。

重症患者常并发危重症相关性皮质醇功能不全(critical illness-related corticosteroid insufficiency, CIRCI),研究显示使用250 $\mu$ g促肾上腺皮质激素(adrenocorticotropic hormone, ACTH)实验可评估CIRCI的发生率。然而,这种远超生理最大刺激剂量可能导致假阳性。Abdelrehim等使用1 $\mu$ g ACTH刺激试验来评估脓症患者中CIRCI的发病率,1 $\mu$ g ACTH刺激后皮质醇增长水平<9 $\mu$ g/dL择定义为CIRCI<sup>[6]</sup>。结果显示,CIRCI的发生率为43.6%,且CIRCI组出现AKI的时间更短,且进展为AKI的概率更高。上述结果提示,CIRCI组的平均存活率较低,AKI的发病率较高,使用1 $\mu$ g ACTH刺激可识别这一亚组患者。

脓症患者常需接受输血治疗,然而血细胞输注(packaged cell transfusions, PCT)常导致核心体温的变化。Klein等通过一项回顾性研究观察ICU住院期间脓症患者接受1U浓缩红细胞输注后的体温变化过程及变化幅度<sup>[7]</sup>。结果显示,PCT本身只会引起轻微温度变化。因此,PCT后24h内核心温度的显著变化可能表明发生了异常临床事件,需要临床医生立即关注。

脓症患者单核细胞经历了功能性重编程,导致宿主免疫反应失调。为了阐明这种失调机制,Holanda等在参与先天免疫反应的基因启动子中发现的三种组蛋白修饰,并评估参与先天免疫反应基因的表达以及H3K9ac、H3K4me3和H3K27me3在其启动子中的富集<sup>[8]</sup>。结果显示,脓症患者IL-10和甲酰肽受体1(formyl peptide receptor 1, PR1)中的H3K9ac增加,IL-10和人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA-DR)启动子中的

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

H3K27me3 增加。此外,研究者还发现基因转录和调节这些组蛋白修饰的酶之间存在较强的相关性。该研究表明,脓毒症期间,表观遗传酶调节参与免疫炎症反应的组蛋白,且这些特定基因的转录发生改变。

全身炎症是导致心脏骤停(cardiac arrest, CA)/心肺复苏(cardiopulmonary resuscitation, CPR)后神经系统缺陷的重要机制。细胞外冷诱导 RNA 结合蛋白(cold-inducible RNA-binding protein, CIRP)通过与 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)结合而导致炎症。CIRP 的短肽 C23 对 TLR4 具有很高的亲和力 Gao 等假设 C23 通过阻断 CIRP 与 TLR4 的结合来减轻 CA/CPR 后的全身炎症<sup>[9]</sup>。结果显示, C23 干预后可限制降低 CA/CPR 大鼠血清和脑组织中炎症因子的表达(TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-1 $\beta$ ),并抑制 CIRP 和 TLR4 的共定位,改善动物的神经功能和存活率。上述结果提示 C23 有可能成为 CA 后综合征的潜在治疗方式。

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)过程中白细胞浸润的分子仍然不清楚。Zou 等评估了 IL-33 对脂多糖诱导的急性肺损伤及免疫反应的影响<sup>[10]</sup>。结果显示, IL-33<sup>-/-</sup>或 ST2<sup>-/-</sup>的 ARDS 小鼠中性粒细胞浸润减少,肺泡毛细血管渗漏和肺损伤减轻,这种保护作用与肺部恒定自然杀伤 T 细胞(invariant natural killer T cells, iNKT cells)募集与激活减少有关。进一步的研究显示, IL-33/ST2 轴通过激活和募集 iNKT 细胞导致 ARDS 早期失控性炎症反应。上述结果提示, IL-33 和 NKT 细胞是 ARDS 早期潜在的治疗靶分子和免疫细胞。

大量失血导致血流动力学不稳定是骨盆骨折高死亡率原因之一。虽然早期应用骨盆黏合剂可以减少失血,但不能降低相关的死亡风险。Chu 等评估了骨盆黏合剂和经直肠球囊压迫骨盆骨折犬模型中致命静脉出血的可行性<sup>[11]</sup>。研究者成功制备骨盆骨折合并髂内静脉出血的犬模型,经直肠使用球囊压迫可控制静脉出血。此外,盆腔黏合剂联合经直肠球囊压迫止血静脉出血更有效。考虑到犬模型并非模拟人类的理想模型,且在骨盆骨折时有可能存在直肠损伤,该潜在的治疗方法在投入临床使用前仍需大量研究评估其利弊。

脓症患者常合并急性肾损伤。Ma 等观察气溶胶化纳米化学修饰四环素-3(nanochemically modified tetracycline 3, nCMT-3)是否可以减轻气管内脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)引起的急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)<sup>[12]</sup>。结果显示,急性肺损伤诱导 AKI 的小鼠模型表现出血浆尿素氮、肌酐、肾损伤生物标志物水平增高。气溶胶化 nCMT-3 显著可减轻肾损伤、炎症和凋亡标志物。上述结果提示,使用气溶胶化 nCMT-3 进行预处理,可抑制肾脏 NLRP3 炎症激活和凋亡改善 LPS 诱导的 AKI。

造影剂诱导的急性肾损伤(contrast-induced acute kidney injury CI-AKI)是接受碘化造影剂(contrast medium,

CM)时出现严重并发症。充血性心力衰竭是 CI-AKI 最关键的风险因素,常出现中心静脉压力增加和液体超负荷,导致肾充血。Yang 等尝试开发一种表现出肾充血的新型 CI-AKI 大鼠模型<sup>[13]</sup>。研究者通过钳夹单侧肾静脉、切除对侧肾脏和单次尾静脉注射碘海醇来诱导肾充血,成功制备临床模拟较好的 CI-AKI 大鼠模型。该模型的肾脏管状上皮细胞中线粒体裂变过度,Drp1 从胞质转移到线粒体表面的易位增加。Drp1 抑制剂 Mdivi-1 可改善该模型肾脏线粒体的裂变、降低了氧化应激程度、凋亡及炎症反应,发挥肾保护作用。该研究认为,过度的线粒体裂变是预防和治理 CI-AKI 的干预靶向机制。

LPS 和志贺毒素(shiga toxin, Stx)可导致溶血性尿毒综合征,主要表现为肾小球的内皮损伤。间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC)可被不同的细菌毒素激活。鉴于 MSC 的修复特性, Martire 等探索多能干细胞(pluripotent stem cells, iPSC)诱导的 MSC(iPSC-MSC)对 LPS 或 Stx 的反应及其对受损内皮细胞的影响<sup>[14]</sup>。结果显示, LPS 可诱导出 iPSC-MSC 表现出迁移特性、附着力和明显的促炎特征,而 Stx 不能。蛋白质组学的特定蛋白分泌模式也支持了上述结果。此外, iPSC-MSC 并未能改善内皮细胞的愈合能力。上述研究提示,溶血性尿毒综合征中, iPSC-MSC 并不是修复内皮细胞损伤的最佳选择。

尽管心脏骤停(cardiac arrest, CA)期间喘息对血液动力学的影响备受关注,但喘息的呼吸力学和病理生理学机制尚未知。Lin 等尝试描述猪模型 CA 期间喘息的呼吸力学和呼吸中枢驱动生理<sup>[15]</sup>。结果显示, CA 期间喘息的特点是高潮气量、极低频率和呼气时间延长,这可能会改善高碳酸血症。在喘息期间,呼吸运动做功增加和呼吸中枢驱动力不足。上述研究表明, CA 后复苏期间机械通气的必要性,并为制定机械通气的管理策略提供依据。

骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)和来自 BMSCs(exosomes derived from BMSCs, BMSCs-Exo)的外泌体在损伤愈合、免疫调节和基因治疗中具有重要作用。Deng 等观察 BMSCs 和 BMSCs-Exo 对气体爆炸引起大鼠肺部爆震伤(blast lung injuries, BLIs)的影响<sup>[16]</sup>。结果显示, BMSCs 和 BMSCs-Exo 可降低 BLI 大鼠肺部的氧化应激和炎症,减轻细胞的凋亡和自噬,改善肺部损伤。上述结果显示, BMCs 和 BMSs-Exo 可能是 BLI 的潜在治疗方式。

急性肺损伤是重症中暑患者最常见的早期并发症,主要临床表现为急性肺淤血和肺水肿。Cao 等观察肺部血管糖萼降解在严重中暑(severe heatstroke, HS)大鼠急性肺损伤中的作用<sup>[17]</sup>。结果显示,中暑诱导肺部血管中糖萼的降解,从而增加血管通透性,加重血管内皮功能障碍,导致肺组织中的凋亡、炎症和氧化。上述研究提示保护糖萼应成为中暑治疗的重要环节。

## 参 考 文 献

- [1] Bansal M, Mehta A, Machanahalli Balakrishna A, et al. Right ventricular dysfunction in sepsis: an updated narrative review [J]. Shock, 2023, 59 (6): 829-837.
- [2] Xu X, Zhang L, Liu W, et al. analysis of the relationship between early serum phosphate levels and short-term mortality in septic patients: a retrospective study based on MIMIC-IV [J]. Shock, 2023, 59 (6): 838-845.
- [3] Rey S, Kulabukhov Vm, Popov A, et al. Hemoperfusion using the lps-selective mesoporous polymeric adsorbent in septic shock: a multicenter randomized clinical trial [J]. Shock, 2023, 59 (6): 846-854.
- [4] Ruan H, Li YZ, Zhang Q, et al. Identification and clinical validation of hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  protein as the potential biomarker in patients with sepsis [J]. Shock, 2023, 59 (6): 855-863.
- [5] Jentzer Jc, Patel Pc, Van Diepen S, et al. Changes in vasoactive drug requirements and mortality in cardiac intensive care unit patients [J]. Shock, 2023, 59 (6): 864-870.
- [6] Abdelrehim AB, Mohsen FM, Haredi MA, et al. Prognostic value of low-dose adrenocorticotrophic hormone test in critically ill patients [J]. Shock, 2023, 59 (6): 871-876.
- [7] Klein M, Hassan L, Binyamin Y, et al. Body temperature variation after packed cell transfusion in adult patients with sepsis-where will the pendulum stop? [J]. Shock, 2023, 59 (6): 877-881.
- [8] Falcão-Holanda Rb, Leite Ggf, Brunialti Mkc, et al. Altered levels of H3k9ac, H3k4me3, and H3k27me3 in promoters of differentially expressed genes related to innate immune response in septic patients with different clinical outcomes [J]. Shock, 2023, 59 (6): 882-891.
- [9] Gao Y, Liu H, Zhou J, et al. The protective effect of C23 in a rat model of cardiac arrest and resuscitation [J]. Shock, 2023, 59 (6): 892-901.
- [10] Zou L, Dang W, Tao Y, et al. The Il-33/St2 axis promotes acute respiratory distress syndrome by natural killer T cells [J]. Shock, 2023, 59 (6): 902-911.
- [11] Chu Q, Jin X, Bing H, et al. Resuscitative rectal balloon compression combined with pelvic binder efficiently controlled fatal venous hemorrhage in a hemodynamically unstable pelvic fracture canine model [J]. Shock, 2023, 59 (6): 912-921.
- [12] Ma J, Wang X, Gu R, et al. Prophylactic n cmt-3 attenuates sepsis-induced acute kidney injury in association with nlrp3 inflammasome activation and apoptosis [J]. Shock, 2023, 59 (6): 922-929.
- [13] Yang Q, Hu J, Ning Y, et al. A novel rat model of contrast-induced acute kidney injury based on renal congestion and the reno-protection of mitochondrial fission inhibition [J]. Shock, 2023, 59 (6): 930-940.
- [14] Martire-Greco D, La Greca A, Castillo Montañez L, et al. Effects of bacterial lipopolysaccharide and shiga toxin on induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells [J]. Shock, 2023, 59 (6): 941-947.
- [15] Lin L, Wang P, Zheng H, et al. Respiratory mechanics and neural respiratory drive of untreated gasping during cardiac arrest in a porcine model [J]. Shock, 2023, 59 (6): 948-954.
- [16] Deng M, He J, Hao C, et al. Effect of exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells on programmed cell death in blast-induced lung injury in rats [J]. Shock, 2023, 59 (6): 955-965.
- [17] Cao J, Ding C, Huang J, et al. Pulmonary vascular endothelial glycocalyx degradation contributes to acute lung injury in experiencing heatstroke [J]. Shock, 2023, 59 (6): 966-972.

(收稿日期: 2023-05-12)

(本文编辑: 顾潇宵)