

• SHOCK 速递 •

《SHOCK》2024年第4期新观点

谢远瞩(综译) 蒋宇(审核)

本期《休克》杂志刊出了17篇文章,其中综述3篇,临床研究8篇,基础研究6篇。研究内容聚焦脓毒症相关脑病、失血性休克和横纹肌溶解症等领域,在脓毒症细菌感染、急性肾损伤治疗和免疫标志物检测等方面提供了新观点。

脓毒症相关脑病(sepsis-associated encephalopathy, SAE)是脓毒症的一种严重并发症,以患者认知功能障碍和高死亡率为主要特征。Yu等综述了中枢神经系统中的主要巨噬细胞—小胶质细胞通过多种途径诱发神经炎症、脑组织损伤和神经元失调,进而在SAE中发挥关键作用的分子机制^[1]。此外,作者还对小胶质细胞的SAE治疗前景以及神经炎症和其他潜在机制进行了探讨,为改善SAE的治疗和预后提供见解。

失血性休克(hemorrhagic shock, HS)是创伤后常见的并发症,临床早期识别HS对降低患者死亡风险至关重要,但目前临床HS检测手段仍依赖血压和心率等宏观循环指标,而这些指标可能会受到患者机体代偿的影响。微循环指标在监测HS方面具有较大前景,因为它们能在大循环发生改变之前检测到组织灌注的变化,并能在大循环稳定后改善组织灌注^[2]。Yao等讨论了微循环指标在失血性休克监测中的应用,强调其与传统大循环指标相比的潜在优势和局限性。

液体疗法是治疗脓毒症和脓毒症急性肾损伤的关键方法。Zhang等进行了一项单中心的平行对照前瞻试验,评估了醋酸林格氏液(ringer's acetate solution, RAS)、生理盐水(normal saline solution, NSS)以及RAS和NSS联合疗法对脓毒症和脓毒性休克患者肾功能和死亡率的影响。结果表明,接受RAS或NSS治疗的患者在28d内的主要肾脏不良事件(major adverse kidney events within 28 days, MAKE28)和次要结局没有显著差异,但由于患者入院前未进行液体控制,这可能导致治疗结果评价的组间差异较大^[3]。

细胞外嘌呤,如三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)、三磷酸尿苷(uridine triphosphate, UTP)和二磷酸尿苷(uridine diphosphate, UDP)等可以与白细胞表面的特异性受体结合,并调节机体免疫活性。Lováski等对脓毒症患者外周血单核细胞和中性粒细胞的细胞外嘌呤表达

差异进行了探究。结果显示,脓毒症患者外周血单核细胞中嘌呤含量与健康人存在差异,包括可能由于CD39表达增加而导致的ATP水平降低,以及通过P2X4和P2X7受体导致的信号通路改变^[4]。

高血压(hypertension, HTN)导致多种并发症风险增加,但烧伤引起的高血压对患者预后的影响仍不清楚。Efejuke等采用倾向得分匹配法比较了烧伤后并发和未并发高血压患者的死亡率差异,结果表明,烧伤后新发高血压与多种院内发病率和死亡率正相关,并因性别、年龄和烧伤面积而异^[5]。

横纹肌溶解症(rhabdomyolysis, RM)是一种罕见且危及生命的COVID-19并发症。Yu等的研究评估了血清胱抑素C(cystatin C, CysC)单指标和复合指标:乳酸脱氢酶LDH * CysC、谷草转氨酶AST * CysC在识别预后不良的高危COVID-19患者方面的效果。研究结果表明,CysC可以预测COVID-19患者的预后,在RM和骨骼肌损伤预测等方面,复合指标LDH * CysC和AST * CysC的表现优于单CysC检测^[6]。

大肠杆菌和金黄色葡萄球菌是脓毒症感染的常见细菌。Pourquoi等比较了大肠杆菌或金黄色葡萄球菌的转录组特征。与对照组相比,暴露于大肠杆菌和金黄色葡萄球菌会导致明显的炎症失调,且二者在促炎和抗炎通路上存在共性。这些结果进一步揭示了宿主与病原体的相互作用机制,对于脓毒症患者的治疗可能发挥关键作用^[7]。

脓毒症与多种自身免疫性疾病之间存在关系,Wang等通过全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS)数据,采用了双样本孟德尔随机分析法(mendelian randomization, MR)分析了欧洲部分脓毒症和自身免疫性疾病患者之间的关联。研究未能证实大多数自身免疫性疾病与脓毒症发病风险之间存在联系,但原发性硬化性胆管炎与脓毒症发病之间存在明显相关性^[8]。

在临床实践中,脓毒症患者的部分炎症生物标志物检测存在困难。Liu等的一项回顾性队列研究评估了IL-6水平和淋巴细胞计数比值作为脓毒症患者28d死亡率简单指标的有效性。结果显示,ICU入院第一天测量的该比值可用于预测脓毒症患者28d的死亡率,其比值与患者28d死亡率正相关^[9]。

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

循环免疫细胞在脓毒症患者中起关键作用。Liu 等对全基因组关联研究 (genome-wide association studies, GWAS) 数据进行了双样本孟德尔随机化 (mendelian randomization, MR) 分析, 以研究循环免疫细胞和脓毒症患者 28d 死亡率之间的关系^[10]。作者通过反方差权重 (inverse variance weighing, IVW) 分析发现, 多种免疫因子与脓毒症风险和死亡率正相关, 这些发现为了解循环免疫细胞与脓毒症之间的关系提供了新视角。

坏死性软组织感染 (necrotizing soft-tissue infections, NSTI) 是一种严重的免疫疾病。Suijker 等对接受急性 NSTI 治疗的患者进行了一项回顾性多中心队列研究, 以确定与误诊、发病率和死亡率相关的因素^[11]。研究发现, NSTI 患者误诊概率高, 提示有必要寻找更有效的 NSTI 患者诊断标准, 有效治疗脓毒症或保皮清创以改善 NSTI 患者预后。

严重烧伤可能导致组织破坏和细胞死亡, 继而释放细胞核组蛋白和其他分子至血液循环, 造成多器官功能障碍。Yang 等采用小鼠热损伤模型, 探究了组蛋白和器官损伤的关系, 发现热损伤可能导致小鼠内皮细胞功能障碍, 而组蛋白抗体可缓解这种功能障碍^[12]。进一步分析发现, 内皮细胞 Clec2d (C-type lectin domain family 2 member D) 蛋白可能在组蛋白诱导的内皮细胞功能障碍中发挥作用, 且抑制 Clec2d 也能减少烧伤诱导的血浆渗漏, 这提示 Clec2d 是治疗烧伤诱导的微血管屏障功能障碍的潜在靶点。

胰高血糖素样肽 1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1) 类似物常用于治疗 II 型糖尿病, 可调节胰岛素分泌、能量平衡及免疫细胞功能。Guo 等采用肺炎诱导的脓毒症小鼠模型, 发现 GLP-1 激动剂利拉鲁肽 (Liraglutide) 可以提高脓毒症小鼠的存活率, 减少细菌负荷并减轻肺损伤。此外, 利拉鲁肽还能减少肺部炎症细胞因子, 同时增加肺表面活性物质 (pulmonary surfactant, PS) 的分泌。这些研究结果表明, 利拉鲁肽可增强宿主防御机制, 维持肺呼吸功能, 具有治疗脓毒症肺炎的潜力^[13]。

脓毒症期间, 巨噬细胞释放趋化因子配体 2 (chemokines like chemokine ligand 2, CCL-2) 等细胞因子, 进一步聚集和招募免疫细胞。Wang 等通过 LPS 诱导的脓毒症小鼠模型, 发现 microRNA-155 (miR-155) 可以上调巨噬细胞中 CCL-2 的表达, 从而导致免疫细胞大量积累, 加重脓毒症多器官损伤。作者进一步发现, miR-155 可以靶向血清/糖皮质激素调节激酶家族成员 3 (serum/glucocorticoid regulated kinase family member 3, SGK3), 而 SGK3 是一种 CCL-2 调节蛋白, 这提示 miR-155 可能是脓毒症治疗的潜在靶点^[14]。

环状 RNA (circRNA) 与脓毒症诱导的急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 有关。Li 等的研究表明, LPS 处理 HK2 肾细胞导致 circ_0114428 表达增加, 而敲除 circ_0114428 可以逆转 LPS 处理导致的细胞增殖、凋亡和炎症反应。研究还发现, circ_0114428 通过下调 miR-215-

5p 并靶向 TRAF6, 影响 HK2 细胞 NF- κ B 信号通路, 为脓毒症诱导的 AKI 提供了新治疗靶点^[15]。

失血性休克 (hemorrhagic shock, HS) 可能导致机体炎症反应失调, 进而诱导急性肺损伤 (acute lung injury, ALI)。细胞外冷诱导 RNA 结合蛋白 (extracellular cold-inducible RNA-binding protein, eCIRP) 在 HS 诱导的 ALI 中发挥关键作用。A12 是一种寡核苷酸 mRNA 类似物, 能抑制 eCIRP 与其受体 toll 样受体 4 (TLR4) 结合, 从而减轻小鼠模型的炎症和组织损伤。Hu 等发现, A12 可以显著降低 HS 模型小鼠血液和肺组织损伤, 下调相应炎症指标, 为 HS 引起的 ALI 提供了新的治疗策略^[16]。

脓毒症诱发的心肌病 (sepsis-induced cardiomyopathy, SIC) 是脓毒症患者死亡的主要原因, 目前尚缺乏有效的治疗方法。传统中药益气复脉注射液 (YQFM) 在治疗心血管疾病 (包括脓毒症诱发的心肌病) 方面具有良好的前景。Guo 等研究了益气复脉注射液对 SIC 大鼠模型的治疗效果, 发现其可以通过降低铁浓度并抑制脂质过氧化物激活, 参与 xCT/GPX4 铁死亡信号轴, 减轻心肌损伤, 为 YQFM 治疗 SIC 的分子机制探究提供新方向^[17]。

参 考 文 献

- [1] Yu Z, Shi H, Zhang J, et al. Role of microglia in sepsis-associated encephalopathy pathogenesis: an update [J]. Shock, 2024, 61 (4): 498-508.
- [2] Yao Z, Chen Y, Li D, et al. Hemorrhagic shock assessed by tissue microcirculatory monitoring: a narrative review [J]. Shock, 2024, 61 (4): 509-519.
- [3] Zhang J, Liu F, Wu Z, et al. Acetate ringer's solution versus normal saline solution in sepsis: a randomized, controlled trial [J]. Shock, 2024, 61 (4): 520-526.
- [4] Lovász M, Németh ZH, Kelestemur T, et al. Evaluation of components of the extracellular purinergic signaling system in human sepsis [J]. Shock, 2024, 61 (4): 527-540.
- [5] Efejuku TA, Wolf SE, Song J, et al. The risks of first onset primary hypertension diagnosis in thermal-injured patients [J]. Shock, 2024, 61 (4): 541-548.
- [6] Yu M, Zhang C, Wan S, et al. New predictive biomarkers for screening covid-19 patients with rhabdomyolysis in combination with cystatin C [J]. Shock, 2024, 61 (4): 549-556.
- [7] Pourquoi A, Miller MR, Koch SR, et al. Differential signaling effects of escherichia coli and staphylococcus aureus in human whole blood indicate distinct regulation of the nrf2 pathway [J]. Shock, 2024, 61 (4): 557-563.
- [8] Wang Z, Guo Z, Wang X, et al. Assessing the causal relationship between sepsis and autoimmune: a mendelian randomization study [J]. Shock, 2024, 61 (4): 564-569.
- [9] Liu S, Zhuge C, Zhang J, et al. Simplified immune-dysregulation index: a novel marker predicts 28-day mortality of intensive care patients with sepsis [J]. Shock, 2024, 61 (4): 570-576.

(下转第 128 页)

- [5] Bi Z, Kong L, Zhao J, et al. Positive effects of low-dose S-ketamine on preventing myocardial injury after thoracoscopic lobectomy in patients aged 70 to 85 [J]. BMC Anesthesiol, 2024, 24 (1): 103.
- [6] Froghi F, Soggiu F, Ricciardi F, et al. Ward based goal directed fluid therapy (GDFT) in acute pancreatitis (GAP) trial: A feasibility randomised controlled trial [J]. Int J Surg, 2022, 104: 106737.
- [7] Li J, Chen S, Zhang T, et al. Intermittent Pringle maneuver combined with controlled low Central venous pressure prolongs hepatic hilum occlusion time in patients with hepatocellular carcinoma complicated by post hepatitis B cirrhosis: a randomized controlled trial [J]. Scand J Gastroenterol, 2023, 58 (5): 497-504.
- [8] Shimoda M, Iwasaki Y, Okada T, et al. Protective effect of Sivelestatin in a porcine hepatectomy model prepared using an intermittent Pringle method [J]. Eur J Pharmacol, 2008, 587 (1-3): 248-252.
- [9] Wu G, Chen T, Chen Z. Effect of controlled low central venous pressure technique on postoperative hepatic insufficiency in patients undergoing a major hepatic resection [J]. Am J Transl Res, 2021, 13 (7): 8286-8293.
- [10] Li S, Yin Y, Wang P, et al. Goal-directed fluid therapy during post-resection phase in low central venous pressure assisted laparoscopic hepatectomy: a randomized controlled superiority trial [J]. J Anesth, 2024, 38 (1): 77-85.
- [11] Li X, Zhang Q, Zhu Y, et al. Effect of perioperative goal-directed fluid therapy on postoperative complications after thoracic surgery with one-lung ventilation: a systematic review and meta-analysis [J]. World J Surg Oncol, 2023, 21 (1): 297.
- [12] Trauzeddel RF, Leitner M, Dehé L, Nordine M, et al. Goal-directed fluid therapy using uncalibrated pulse contour analysis and balanced crystalloid solutions during hip revision arthroplasty: a quality implementation project [J]. J Orthop Surg Res, 2023, 18 (1): 281.
- [13] Vindrola-Padros C, Froghi F, Gopalan V, et al. The integration of rapid qualitative research in clinical trials: reflections from the ward-based goal-directed fluid therapy (GDFT) in acute pancreatitis feasibility trial [J]. Trials, 2023, 24 (1): 227.
- [14] Dey A, Bidkar PU, Swaminathan S, et al. Comparison of two techniques of goal directed fluid therapy in elective neurosurgical patients - a randomized controlled study [J]. Br J Neurosurg, 2023: 1-9.
- [15] Le Guen M, Le Gall-Salaun A, Josserand J, et al. Goal-Directed Fluid Therapy and major postoperative complications in elective craniotomy. A retrospective analysis of a before-after multicentric study [J]. BMC Anesthesiol, 2023, 23 (1): 11.
- [16] Wei Y, Wang C, Sun L, et al. Research progress of goal-directed fluid therapy in prone position surgery [J]. Minerva Anesthesiol, 2022, 88 (12): 1057-1065.
- [17] Zheng X, Wei K, Liu L, et al. The Impact of goal-directed fluid therapy on postoperative nausea and vomiting in high-risk patients undergoing laparoscopic sleeve gastrectomy [J]. Obes Surg, 2022, 32 (11): 3533-3540.

(收稿日期: 2024-02-03)

(本文编辑: 刘艳娟)

(上接第 120 页)

- [10] Liu H, Liu H, Zhou L, et al. The relationship between circulating immune cell phenotypes and sepsis: a mendelian randomization study [J]. Shock, 2024, 61 (4): 577-584.
- [11] Suijker J, Pijpe A, Hoogerbrug D, et al. Identification of potentially modifiable factors to improve recognition and outcome of necrotizing soft-tissue infections [J]. Shock, 2024, 61 (4): 585-591.
- [12] Yang X, Zheng E, Sun X, et al. C-type lectin-2d receptor contributes to histone-induced vascular barrier dysfunction during burn injury [J]. Shock, 2024, 61 (4): 592-600.
- [13] Guo J, Chen X, Wang C, et al. Liraglutide alleviates acute lung injury and mortality in pneumonia-induced sepsis through regulating surfactant protein expression and secretion [J]. Shock, 2024, 61 (4): 601-610.
- [14] Wang C, Zheng Y, Fan Q, et al. MIR-155 promotes acute organ injury in lps-induced endotoxemic mice by enhancing ccl-2 expression in macrophages [J]. Shock, 2024, 61 (4): 611-619.
- [15] Li Y, Zhang C, Zhao Z. Knockdown of circ_0114428 alleviates lps-induced hk2 cell apoptosis and inflammation injury via targeting mir-215-5p/traf6/nf- κ b axis in septic acute kidney injury [J]. Shock, 2024, 61 (4): 620-629.
- [16] Hu Z, Li J, Zhang F, et al. A novel oligonucleotide mrna mimic attenuates hemorrhage-induced acute lung injury [J]. Shock, 2024, 61 (4): 630-637.
- [17] Guo L, Li P, Wang Y, et al. Yiqifumai injection ameliorated sepsis-induced cardiomyopathy by inhibition of ferroptosis via xct/gpx4 axis [J]. Shock, 2024, 61 (4): 638-645.

(收稿日期: 2024-03-12)

(本文编辑: 顾潇宵)