

《SHOCK》2024年第5期新观点

刘协红(综译) 蒋宇(审核)

本期《休克》刊发了16篇论文,涵盖基础医学和临床医学领域的多种研究方法视角。这些研究不仅探讨了脓毒症的病理生理机制、早期预测模型和治疗干预,还涉及环状RNA(circRNA)、微RNA等新兴生物标志物在疾病诊断和预后的应用。本文通过对现有文献的系统梳理,深入探讨了脓毒症及其相关并发症,为理解其机制提供了新的视角,并探索了可能的治疗靶点,为临床实践和未来研究奠定了坚实基础。

肠道缺血再灌注损伤是一种严重的医学状况,给治疗带来了重大的挑战。Song等的文章总结了缺血再灌注损伤的病理生理机制,强调了高压氧治疗在调节炎症、氧化应激及血管生成等方面的潜在益处,对组织修复发挥着促进作用^[1]。

需要机械通气的患者面临与呼吸机相关并发症的风险,这就需要大量的重症护理资源。Alamaw等对埃塞俄比亚成年患者中必须进行机械通气的病例进行了系统回顾和荟萃分析,发现这些患者的死亡率显著较高,并识别出与死亡相关的因素^[2]。

宿主反应在脓毒症引起的弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)的病理生理过程中扮演着关键角色。Sun等探讨了免疫指标对DIC发生的预测价值,研究发现,入组首日的抗炎性细胞因子IL-10与miRNA-335-5p组合能更有效地预测脓毒症DIC的恶化^[3]。

已有研究表明, circRNA在心血管疾病的病理生理过程中具有调节作用。Deng等利用人类心室心肌细胞的缺氧和再氧合的体外模型,发现circ-线粒体酰胺环还原成分2在缺氧和再氧合后表达上调,且与细胞凋亡及增殖抑制相关。分子分析显示,作者揭示了一条涉及miRNA-335-5p及其靶标,瞬时感受通道7的信号通路^[4]。

改善脓毒症患者的死亡率的治疗策略有限。Yan等运用大型重症监护数据库(medical information mart for intensive care IV, MIMIC-IV)对接受血浆置换的脓毒症患者与未接受治疗的患者进行了回顾性分析,并进行了倾向和不进行倾向评分匹配。结果显示血浆置换与28d、1年及院内死亡率的降低相关,且与器官功能和炎症、凝血障碍标志物的改善密切相关^[5]。

尽管中性粒细胞外陷阱(neutrophil extracellular traps, NET)具有抗微生物活性,但其在脓毒症中过度释放可能加重炎症。Murakami等对从健康志愿者分离的中性

粒细胞进行了研究,探讨天然雌激素代谢物雌马酚(Equol)在脂多糖刺激下对NET形成的调节作用^[6]。结果表明, Equol能够抑制肽基精氨酸去亚氨化酶4通路减少NET的形成。值得注意的是, Equol治疗对NET形成的影响在循环中性粒细胞内源性Equol水平低的男性志愿者中观察到,表明外源性Equol的潜在治疗效果可能受到性别和植物雌激素生理浓度的生物变量的影响。

Lv等深入探讨了脓毒症诱导的心肌病的分子机制^[7]。他们证明了环状RNA circ_0003907的表达上调与人类心室心肌细胞在脂多糖刺激下的细胞凋亡、炎症因子释放、氧化应激及细胞增殖抑制密切相关。分子分析表明, circ_0003907通过抑制miR-944,增强TLR/MYD88/NF-κB信号通路的促炎作用。此外,研究发现脓毒症诱导的心肌病患者血清中的circ_0003907表达也有所增加,进一步支持了这一环状RNA的潜在病理角色。

鉴于脓毒症患者的早期预测模型的重要意义, Yuan等致力于建立一个结合APACHE II评分与脓毒症指标的列线图模型,以预测脓毒症的发生^[8]。作者利用重症监护数据库MIMIC-IV中的脓毒症患者作为训练组,并在另一重症监护病房的患者中进行了外部验证。他们构建了一个优化分数来预测脓毒症成年患者的预后,并将结果与脓毒症相关标记整合,以建立列线图模型,研究结果表明该模型在脓毒症结果的预测方面表现良好。

Wang等提供了关于急性肺损伤期间铁依赖性细胞死亡(铁死亡)相关基因标记大规模且复杂的分析。通过利用公共数据库(基因表达综合数据库),作者应用生物信息学、免疫浸润和功能富集分析识别出四个与铁死亡显著相关的关键基因(PROK2、IL6、TNF、SLC7A11)。作者还在脓毒症、内毒素血症和出血性休克三种动物模型中验证了这些基因的表达及其与组织损伤的相关性,进一步支持铁死亡在肺损伤病理事件中的作用^[9]。

术中失血的测量通常依赖于视觉估算和手术经验。Bai等对一种新型自动化术中失血监测仪进行了评估,该仪器能够实时测量手术海绵中的游离血量和血液含量。该监测仪采用集成光电探头,能够测量手术海绵中的血红蛋白水平。研究比较了实际值与使用人血和猪血的自动监测结果,结果表明该新型监测仪准确可靠,能够有效检测失血^[10]。

丹参作为传统中药的一种,具有悠久的临床应用历史,

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

尤其在心血管疾病方面备受关注。Ye等关注了丹参的生物活性成分丹参酸A对心脏纤维化的潜在保护作用^[11]。作者利用小鼠心脏纤维化模型,通过体内和体外实验显示,丹参酸A能减少心脏重塑和细胞增殖,减轻炎症及氧化应激反应。RNA测序分析和分子对接研究表明,硫氧还蛋白相互作用蛋白可能是丹参酸A的生物靶标,进一步支持了该成分在心脏纤维化治疗中的潜力。

当前的复苏努力依赖于临床决策。Sanin等研究了自动闭环系统的应用效果^[12]。该研究比较了精准自动化重症护理管理在响应实时生理数据和血流动力学触发下对血管收缩药物滴定和晶体液输注调整的有效性与传统提供者指导管理的结果。作者发现,在猪的出血性休克模型中,自动复苏效果与提供者指导管理相当。

分子氢已被证实具有抗氧化、抗炎及抗凋亡效果,从而为细胞提供保护。Yuan Li等通过采用脂多糖诱导急性肺损伤的小鼠模型及体外小鼠肺微血管内皮细胞的研究,表明氢气处理通过减轻内皮屏障功能障碍来降低急性肺损伤。机制分析显示,氢气处理调节钙稳态的效果与基质相互作用分子1及钙释放-激活钙通道蛋白1的相互作用有关,进一步支持其作为氧化应激中细胞保护剂的作用^[13]。

近期研究提供了miR-21在凋亡及炎症过程异常中的关键作用的证据。Li等利用创伤性出血休克大鼠模型表明,通过慢病毒载体注射过表达miR-21-3p可加重肠道组织损伤及肠道糖萼损伤,并通过PI3K/Akt/NF- κ B信号通路发挥作用。作者还确定了乳酸钠或碳酸氢钠林格溶液复苏策略对肠道糖萼和miR-21-3p表达的不同影响,建议碳酸氢钠对肠道损伤的影响可能小于乳酸钠林格溶液^[14]。

镇静在复苏后目标温度管理中发挥了重要作用。临床前研究表明,镇静剂在经历脑缺血和再灌注的动物中具有神经保护作用。Shen等研究了新型GABA_A受体激动剂瑞美唑仑对心脏骤停及复苏后脑部结果的影响^[15]。复苏后瑞美唑仑治疗对血流动力学参数、复苏成功率或生存率无显著影响,但显著减少了脑内炎症、氧化应激、凋亡和细胞坏死,改善了神经功能,提示该镇静剂在改善脑损伤方面具有特定效果。

凋亡是肠道缺血再灌注损伤的重要病理生理事件。Wu等为蛋白精氨酸甲基转移酶6、叉头盒O3a及Parkin调节肠上皮细胞死亡的潜在机制提供了新见解。作者采用多学科研究方法,表明PRMT6通过调控转录因子FoxO3a的甲基化在抵抗细胞凋亡中是必需的,这可能导致Parkin表达的调节。因此,作者倡导Parkin作为肠道缺血再灌注损伤的潜在治疗靶点^[16]。

参 考 文 献

- [1] Song S, Li R, Wu C, et al. Effects of hyperbaric oxygen therapy on intestinal ischemia-reperfusion and its mechanism [J]. Shock, 2024, 61 (5): 650-659.
- [2] Alamaw AW, Abebe GK, Abate BB, et al. Mortality and associated factors among intensive care unit admitted adult patients with mechanical ventilation in ethiopia: a systematic review and meta-analysis [J]. Shock, 2024, 61 (5): 660-665.
- [3] Sun Y, Sun H, Feng J, et al. Immunosuppression correlates with the deterioration of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation [J]. Shock, 2024, 61 (5): 666-674.
- [4] Deng H, Cui M, Liu L, et al. Circ-mirc2 silencing protects human cardiomyocytes from hypoxia/reoxygenation-induced injury by modulating mir-335-5p/trpm7 axis [J]. Shock, 2024, 61 (5): 675-684.
- [5] Yan D, Yao R, Xie X, et al. The therapeutic efficacy of plasmapheresis for sepsis with multiple organ failure: a propensity score-matched analysis based on the mimic-iv database [J]. Shock, 2024, 61 (5): 685-694.
- [6] Murakami H, Ishikawa M, Higashi H, et al. Equol, a soybean metabolite with estrogen-like functions, decreases lipopolysaccharide-induced human neutrophil extracellular traps in vitro [J]. Shock, 2024, 61 (5): 695-704.
- [7] Lv W, Liu H, Wang X, et al. CIRC_0003907 modulates sepsis-induced myocardial injury via enhancing myd88/nlrp3/nf- κ B axis by sponging mir-944 [J]. Shock, 2024, 61 (5): 705-711.
- [8] Yuan Y, Meng Y, Li Y, et al. Development and validation of a nomogram for predicting 28-day in-hospital mortality in sepsis patients based on an optimized acute physiology and chronic health evaluation ii score [J]. Shock, 2024, 61 (5): 718-727.
- [9] Wang J, Yue XQ, Li YT, et al. Analysis and identification of ferroptosis-related gene signature for acute lung injury [J]. Shock, 2024, 61 (5): 728-739.
- [10] Bai J, Jin Q, Zheng Q, et al. In vitro evaluation of a novel automatic intraoperative blood loss monitor [J]. Shock, 2024, 61 (5): 740-747.
- [11] Ye H, Wang K, Ma J, et al. Salvianolic acid a attenuates angiotensin ii-induced cardiac fibrosis through regulating the txnip signaling pathway [J]. Shock, 2024, 61 (5): 748-757.
- [12] Sanin GD, Cambronero GE, Wood EC, et al. Man versus machine: provider directed versus precision automated critical care management in a porcine model of distributive shock [J]. Shock, 2024, 61 (5): 758-765.
- [13] Li Y, Chen H, Shu R, et al. Hydrogen prevents lipopolysaccharide-induced pulmonary microvascular endothelial cell injury by inhibiting store-operated Ca^{2+} entry regulated by stim1/orai1 [J]. Shock, 2024, 61 (5): 766-775.
- [14] Li L, Jiang H, Qiu Z, et al. Effect of mir-21-3p on intestinal injury in rats with traumatic hemorrhagic shock resuscitated with the sodium bicarbonate ringer's solution [J]. Shock, 2024, 61 (5): 776-782.
- [15] Shen R, Liu Z, Fei L, et al. Remimazolam improves the markers of postresuscitation cerebral injury in a swine model of cardiac arrest [J]. Shock, 2024, 61 (5): 783-790.
- [16] Wu X, Zhou Y, Xu H, et al. Prmt6-foxo3a attenuates apoptosis by upregulating parkin expression in intestinal ischemia-reperfusion injury [J]. Shock, 2024, 61 (5): 791-800.

(收稿日期: 2024-04-25)

(本文编辑: 顾潇宵)