

• SHOCK 速递 •

《SHOCK》2024年第8期新观点

石惠颖(综译) 刘协红(审核)

本期《SHOCK》共刊有17篇文章,包括综述1篇,临床研究8篇和基础研究8篇。与脓毒症相关的内容包括各种预测模型的建立和识别、临床与基础的研究等,涵盖休克治疗,缺血再灌注损伤,糖尿病肾病,急性肾损伤等发病机制的研究。能帮助更好地理解疾病及治疗方案,更准确地评估疾病的严重程度和预后处理。

血管紧张素Ⅱ(angiotensin Ⅱ, ATⅡ)已被成功用于常规治疗之外的难治性休克抢救药物,但其在分布性休克中的疗效仍存在争议。Xourgia等对现有研究进行了系统性文献回顾和荟萃分析,以阐明ATⅡ在分布性休克中的疗效^[1]。使用ATⅡ并未降低分布性休克患者的死亡率,但它可在3h内显著减少辅助性血管加压药的使用,且不会增加不良事件的报告。

过度表达β1整合素极晚期抗原3(very late antigen-3, VLA-3)的中性粒细胞亚群,可能通过与内皮细胞相互作用而导致脓毒症患者组织损伤。Ciambella C等人的研究验证了以下假设:抑制中性粒细胞β1整合素VLA-3和/或抑制四跨膜蛋白(tetraspanin, TM4)家族成员CD151可防止中性粒细胞介导的内皮功能丧失^[2]。结果表明,中性粒细胞上的VLA-3和CD151是活化内皮功能损伤的原因,针对这些分子也许能够预防急性损伤中的器官功能障碍。

脓毒性休克是新生儿脓毒症中一种潜在的致命的亚型,但目前尚无理想的生物标志物用于及时和准确的诊断。Liu C等人进行了一项研究,旨在开发和验证预测新生儿脓毒性休克的模型^[3]。他们建立了基于性别、6h C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、6h 清淀粉样蛋白A(serum amyloid A, SAA)、6h 白细胞(white blood cell, WBC)、6h 血小板(platelet, PLT)和6h Ca^{2+} 的预测模型,该模型可能有助于脓毒症新生儿脓毒性休克的早期发现。

非传染性呼吸道疾病可导致肺部结构和功能受损,从而增大感染性,其与脓毒症的关系尚未完全阐明。Liu等的研究采用孟德尔随机化(mendelian randomization, MR)分析探讨了它们之间的相关性^[4]。研究结果为慢性阻塞性肺疾病和肺癌与脓毒症发病率和死亡率的因果关系、哮喘对脓毒症死亡率的潜在保护作用以及肺栓塞是脓毒症死亡率(但不是脓毒症发病率)的危险因素提供了证据。阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea, OSA)

和特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)与脓毒症或脓毒症死亡率之间无因果关系。

在非缺血性心源性休克患者中使用肺动脉导管插入术(pulmonary artery catheterization, PAC)仍然存在争议,因为这可能增加并发症和死亡风险。Diaz-Arocutipa等进行了一项研究,通过回顾性队列分析,评估了PAC在非缺血性心源性休克人群中的益处^[5]。他们发现使用PAC进行侵入性血流动力学监测可能会为非缺血性心源性休克患者带来生存益处,并减少不良事件。

中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular traps, NET)和循环游离DNA(circulating free DNA, cfDNA)是中性粒细胞活化的产物,与脓毒症和心脏手术中的多器官功能障碍有关。Coupland等通过比较感染队列和非感染队列,假设血浆中NET和cfDNA的水平与血流动力学支持、器官功能障碍和资源利用率相关^[6]。这些结果表明,在因脓毒症或心脏手术导致血管麻痹性休克的患者中,血浆中NET和cfDNA的水平与48h内给予的血管加压药和正性肌力药的剂量相关。

Kruppel样因子6(kruppel-like factor 6, KLF6)是心脏发育所必需的,在缺血/再灌注引起的心肌损伤中起重要作用,但其调控机制尚不清楚。Fang等人的研究旨在探讨KLF6在缺氧/复氧(hypoxia/reoxygenation, H/R)诱导的心肌细胞损伤中的潜在作用和调控机制^[7]。结果显示WT1相关蛋白(WT1-associated protein, WTAP)介导了KLF6的m6A修饰,促进了缺氧/复氧诱导的人心肌细胞凋亡、炎症反应、氧化应激和铁死亡。

慢性危重病(chronic critical illness, CCI)患者的免疫反应机制尚未得到充分阐明。Barrios等人进行了一项研究,利用单细胞RNA测序和通路分析来描述经典和非经典单核细胞的转录组反应^[8]。结果发现两组之间基因表达模式存在差异,这与基于临床结果的肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)差异结果一致。

脓毒症是一种危及生命的疾病,仍然是重症监护病房的主要死亡原因之一,而目前的诊断生物标志物无法有效反映脓毒症的预后。Chen等人的研究利用多组学数据建立了可靠的脓毒症患者预后预测模型^[9]。作者共确定了16个与患者预后相关的差异表达基因(differentially expressed

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

genes, DEG), 揭示了免疫相关通路的显著富集, 特别是与病毒调控相关的通路。

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是糖尿病患者死亡的主要原因, 但其发病机制尚不清楚。Li 等人的研究旨在探讨 circ __Supt3 在高糖诱导小鼠肾足细胞 (mouse podocyte clone-5, MPC5) 损伤中的生物学作用和其内源竞争 RNA (competing endogenous RNAs, ceRNA)^[10]。结果表明, 敲低 circ __Supt3 可通过 miR-185-5p/G3bp2 轴保护 MPC5 细胞免受高糖诱导的损伤。

过度的线粒体分裂是脓毒症引起的急性肾损伤的早期显著事件, 但其确切机制和潜在治疗靶点仍不清楚。Li 等人的研究将焦点放在蛋白质赖氨酸脱乙酰基酶 (Sirtuin 5, SIRT5), 这是一种重要的线粒体形态调节因子, 旨在探索其在脓毒症引起的肾脏过度线粒体分裂中的作用和潜在机制^[11]。结果显示, SIRT5 通过防止线粒体过度分裂对脓毒症模型小鼠的存活和肾损伤均具有保护作用, 这可能部分归因于其对三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 酶抑制因子 1 的去琥珀酰化作用。

生长分化因子 11 (growth differentiation factor 11, GDF11) 可调节肺泡上皮细胞炎症和凋亡, 对急性肺损伤具有保护作用, 但其信号机制尚不清楚。Wu 等人的研究探讨了 GDF11 在脓毒症引起的肺微血管内皮屏障功能障碍中的作用^[12]。他们发现, GDF11 过表达可以通过激活 NAD-依赖性去乙酰化酶 Sirtuin-1 (NAD-dependent deacetylase sirtuin-1, SIRT1) /NADPH 氧化酶 4 (NADPH oxidase 4, NOX4) 信号传导来抑制铁死亡, 从而减轻脓毒症引起的微血管内皮屏障损伤。

目前, 免疫反应功能障碍被认为是脓毒症多器官损害和预后不良的主要原因, 但缺乏有效的措施来快速定量评估宿主免疫状态的强度, 这严重阻碍了新型免疫疗法的发展。Unsinger 等人旨在验证酶联免疫斑点 (enzyme-linked immunospot, ELISpot) 法是否能够监测先免疫和适应性免疫动态变化以及免疫药物治疗效果的假设^[13]。他们发现 ELISpot 可以评估适应性和先天性的免疫功能状态随时间的变化, 还可监测体内药物反应来改善脓毒症引起的免疫功能障碍。

复苏性主动脉血管内球囊闭塞术 (resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta, REBOA) 已被用于作为不可压缩性动脉干出血患者的一种挽救生命的干预措施。不同的闭塞策略, 例如间歇性 REBOA (iREBOA) 和部分 REBOA (preREBOA), 具有不同的优势和风险。Renaldo 等人旨在描述与 iREBOA 和 preREBOA 相关的凝血动力学和凝血病^[14]。iREBOA 组和 preREBOA 组之间的近端压力峰值存在显著差异, 但血栓弹力图 (thrombelastography, TEG) 参数无显著差异。

脓毒症是一种由感染引起的致命异质性并发症。

Bongers 等人进行了一项研究, 以确定盲肠浆液成分的微生物变异是否介导了脓毒症反应的变化^[15]。他们发现在 24h 的感染过程中, 盲肠浆液群落的组成存在差异, 这导致生理和炎症反应的异质性。此外, 结果显示炎症反应的严重程度与腹膜内肠杆菌科细菌的密集呈正相关。

乳脂肪球表皮生长因子-因子 VIII (milk fat globule epidermal growth factor-factor VIII, MFG-E8) 可作为桥接分子, 促进吞噬细胞清除死亡细胞, 并显示出治疗急性肾损伤的潜力。Zhang 及其同事的这项研究基于之前的工作, 生成了一种糖基化的无标签重组人类 (recombinant humanrh) MFG-E8, 并进一步在体外测试了其安全性和生物活性^[16]。结果表明, 无标签 rhMFG-E8 有潜力开发为一种安全有效的急性肾损伤治疗方法。

源自间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSC) 的细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EV) 在治疗急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) /急性呼吸窘迫综合征方面具有巨大潜力, 但在增殖、分化能力和免疫调节潜力方面表现出显著的异质性, 这不利于其临床应用, 并可能导致相互矛盾的结果。在这项研究中, Meng 等人成功开发了一种可靠的无血清方案, 可实现一致的 MSC 分化, 并假设来自预处理的人 MSC 的 EV 可减轻脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的 ALI 和内毒素血症^[17]。结果表明, 使用 MSC-EV 治疗可减轻 LPS 诱导的 ALI 和内毒素血症中的炎症反应, 并提高生存率。

参 考 文 献

- [1] Xourgia E, Exadaktylos AK, Chalkias A, et al. Angiotensin II in the treatment of distributive shock: a systematic-review and meta-analysis [J]. Shock, 2024, 62 (2): 155-164.
- [2] Ciambella C, Witt H, Dickinson CM, et al. Inhibition of integrin α 3 and tetraspanin cd151 protects against neutrophil-mediated endothelial damage [J]. Shock, 2024, 62 (2): 165-172.
- [3] Liu C, Wang Y. Development and validation of a model for prediction of septic shock in neonates with sepsis [J]. Shock, 2024, 62 (2): 173-178.
- [4] Liu C, He L, Zheng X. Unveiling the causal association between noninfectious respiratory disorders and sepsis through mendelian randomization analysis [J]. Shock, 2024, 62 (2): 179-185.
- [5] Diaz-Arocutipa C, Moreno G, Gil DG, et al. Effect of pulmonary artery catheterization in patients with nonischemic cardiogenic shock: a nationwide analysis [J]. Shock, 2024, 62 (2): 186-192.
- [6] Coupland LA, Spiro C, Quah BJ, et al. Plasma dynamics of neutrophil extracellular traps and cell-free dna in septic and nonseptic vasoplegic shock: a prospective comparative observational cohort study [J]. Shock, 2024, 62 (2): 193-200.

(下转第 256 页)

- breast cancer cell proliferation, blocks cell cycle and induces cell apoptosis via direct targeting of ERK/MAPK [J]. *Oncotargets Ther*, 2017, 10: 1423-1431.
- [20] Li L, Li Q. miR-543 impairs breast cancer cell phenotypes by targeting and suppressing ubiquitin-conjugating enzyme E2T (UBE2T) [J]. *Bioengineered*, 2021, 12 (2): 12394-12406.
- [21] Chen Q, Lin J, Deng Z, et al. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells protect against papain-induced emphysema by preventing apoptosis through activating VEGF-VEGFR2-mediated AKT and MEK/ERK pathways in rats [J]. *Regen Ther*, 2022, 21: 216-224.
- [22] Buccarelli M, Lulli V, Giuliani A, et al. Deregulated expression of the imprinted DLK1-DIO3 region in glioblastoma stem-like cells: tumor suppressor role of lncRNA MEG3 [J]. *Neuro Oncol*, 2020, 22 (12): 1771-1784.
- [23] Huang X, Wu W, Jing D, et al. Engineered exosome as targeted lncRNA MEG3 delivery vehicles for osteosarcoma therapy [J]. *J Control Release*, 2022, 343: 107-117.
- [24] Attwaters M. Persisting through apoptosis [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022, 23 (11): 697.
- [25] Abolfathi H, Arabi M, Sheikhpour M. A literature review of microRNA and gene signaling pathways involved in the apoptosis pathway of lung cancer [J]. *Respir Res*, 2023, 24 (1): 55.
- [26] Qian S, Wei Z, Yang W, et al. The role of BCL-2 family proteins in regulating apoptosis and cancer therapy [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 985363.
- [27] Singh R, Letai A, Sarosiek K. Regulation of apoptosis in health and disease: the balancing act of BCL-2 family proteins [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20 (3): 175-193.
- [28] Lu D Y, Sun J, Zheng J, et al. Shenxiong glucose injection inhibits H₂O₂-induced H9c2 cell apoptosis by activating the ERK signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 143: 112114.
- [29] Tang T, Wu H, Chen X, et al. The Hypothetical Inclusion Membrane Protein CPSIT_0846 Regulates Mitochondrial-Mediated Host Cell Apoptosis via the ERK/JNK Signaling Pathway [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 607422.
- [30] Zhao H, Chen S, Hu K, et al. 5-HTP decreases goat mammary epithelial cells apoptosis through MAPK/ERK/Bcl-3 pathway [J]. *Gene*, 2021, 769: 145240.
- [31] Zhao X, Jiao L, Liu D, et al. A phycoerythrin isolated from *Rhodomonas salina* induces apoptosis via ERK/Bak and JNK/Caspase-3 pathway in A549 cells [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 235: 123838.
- [32] Gao S, Li E, Gao H. Long non-coding RNA MEG3 attends to morphine-mediated autophagy of HT22 cells through modulating ERK pathway [J]. *Pharm Biol*, 2019, 57 (1): 536-542.

(收稿日期: 2024-06-03)

(本文编辑: 宋颖辉)

(上接第 245 页)

- [7] Fang M, Li T, Wu Z. Wtap-mediated m6a modification of klf6 aggravates hypoxia/reoxygenation-induced human cardiomyocyte injury [J]. *Shock*, 2024, 62 (2): 201-207.
- [8] Barrios EL, Rincon JC, Willis M, et al. Transcriptomic differences in peripheral monocyte populations in septic patients based on outcome [J]. *Shock*, 2024, 62 (2): 208-216.
- [9] Chen H, Xue H, Tang X, et al. Identification of a novel sepsis prognosis model: based on transcriptome and proteome analysis [J]. *Shock*, 2024, 62 (2): 217-226.
- [10] Li Y, Wang W, Liu N, et al. A novel circ_supt3/mir-185-5p/g3bp2 cerna network regulates high glucose-induced injury in mouse podocyte mpc5 cells [J]. *Shock*, 2024, 62 (2): 227-234.
- [11] Li J, Yao Y, Lei X, et al. Sirtuin 5 alleviates excessive mitochondrial fission via desuccinylation of atpase inhibitory factor 1 in sepsis-induced acute kidney injury [J]. *Shock*, 2024, 62 (2): 235-244.
- [12] Wu Z, Xi Q, Zhao Q, et al. Gdf11 overexpression alleviates sepsis-induced lung microvascular endothelial barrier damage by activating sirt1/nox4 signaling to inhibit ferroptosis [J]. *Shock*, 2024, 62 (2): 245-254.
- [13] Unsinger J, Osborne D, Walton AH, et al. Temporal changes in innate and adaptive immunity during sepsis as determined by elispot [J]. *Shock*, 2024, 62 (2): 255-264.
- [14] Renaldo AC, Soudan H, Gomez MK, et al. Investigating the relationship between bleeding, clotting, and coagulopathy during automated partial reboas strategies in a highly lethal porcine hemorrhage model [J]. *Shock*, 2024, 62 (2): 265-274.
- [15] Bongers KS, Chanderraj R, Deng H, et al. Inflammatory responses to polymicrobial intra-abdominal sepsis are highly variable but strongly correlated to enterobacteriaceae outgrowth [J]. *Shock*, 2024, 62 (2): 275-285.
- [16] Zhang F, Ma G, Chaung W, et al. Tag-free glycosylated rhmfg-e8 as a therapy for acute kidney injury [J]. *Shock*, 2024, 62 (2): 286-293.
- [17] Meng Q, Winston T, Ma J, et al. Induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells-derived extracellular vesicles attenuate lps-induced lung injury and endotoxemia in mice [J]. *Shock*, 2024, 62 (2): 294-303.

(收稿日期: 2024-06-20)

(本文编辑: 顾潇宵)