

• SHOCK 速递 •

《SHOCK》2024年第7期新观点

田源(综译) 刘协红(审核)

本期《SHOCK》杂志刊出了18篇文章,其中临床研究9篇,基础研究9篇。研究内容聚焦脓毒症多器官损伤、缺血再灌注、心肺复苏、休克、热应激等领域,在改善脓毒症凝血功能障碍、减轻炎症反应、性激素对创伤的影响、改善失血性休克治疗等方面提供了新观点。

脓毒症引起的凝血功能障碍是重症脓症患者死亡的主要原因。体内失控炎症反应,导致细胞和分子损伤,故患有凝血功能障碍的脓症患者会出现免疫功能低下。Fang等回顾性地研究了使用静脉免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIg)治疗伴有凝血功能障碍的脓症患者患者的效果,以帮助改善脓毒症患者的免疫状态和凝血功能^[1]。研究发现,早期给予IVIg治疗重症脓毒症合并凝血功能障碍的患者可改善脓毒症凝血功能障碍的预后,降低28d病死率。

早发性肺炎(early-onset pneumonia, EOP)是心肺复苏后出现的一种严重并发症,可以在院外心肺复苏(out-of-hospital cardiac arrest, OHCA)的早期阶段得到缓解。为了最大限度地减少诊断延迟。Lemée等进行了单中心观察性研究,比较了EOP主动诊断算法实施前后对机械通气成年OHCA患者的预后情况^[2]。该算法与抗生素开始使用时间没有显著相关性,但与氧合参数的独立改善有关。

在创伤情况下,严重受伤的患者更有可能是男性,但根据性别不同,患者数量和损伤机制也会有所不同。关于性别、预后、输血量 and 年龄特定分析之间的关系方面存在着有限而一致的证据,以确定性激素对创伤患者预后的影响。Tsuchida等进行了成人创伤患者多中心合作事后分析研究,以阐明生存与输血量之间与性别相关的关系。结果显示,男性患者28d生存率显著较低^[3],而在50岁以下的患者中并未观察到这种情况。除了性激素外,其他因素也可能导致不同性别患者在创伤后出现结果差异。

脓毒症相关死亡与心血管功能障碍有关,这种功能障碍可以通过超声心动图进行评估。研究者已开发出一种半自动化算法,可在不依赖心脏病专家解释的情况下量化超声心动图中的心腔形态、运动和应变。Cater等研究了该算法在确定儿科脓症患者超声心动图方面的应用^[4]。儿科患者进行的回顾性队列研究表明,使用该算法可以获取临床相关的超声心动图指标,并显示异常应变超声心动图与

临床相关结果和死亡有关。这一新颖算法有助于对儿科脓毒症高风险患者进行分类。

去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)是ICU中使用最广泛的药物之一,也是脓毒性休克患者首选的血管活性药物。然而,高剂量的NE会对脓毒性休克患者的细胞免疫功能产生抑制作用,导致更高的死亡率。Wang等利用单中心、观察性和双向队列研究分析了不同剂量去甲肾上腺素对脓毒性休克患者细胞免疫反应的影响^[5]。他们发现年龄、去甲肾上腺素加权平均剂量和IL-6是影响脓毒性休克患者预后的风险因素;而营养状态、T淋巴细胞绝对值和单核细胞人类白细胞抗原-DR(monocyte human leukocyte antigen-DR, mHLA-DR)则是影响其预后的保护因素。

血清尿酸是嘌呤代谢的终产物,通常与痛风有关。研究者已经注意到尿酸水平与脓毒症之间的潜在相关性。研究表明,尿酸在炎症反应、氧化应激和免疫调节中发挥作用,这表明高尿酸水平与脓毒症之间存在正相关。Qin等利用孟德尔随机化方法研究了尿酸水平、痛风和脓毒症之间的因果关系^[6]。研究表明,尿酸水平与脓毒症存在因果联系。然而,血清尿酸在脓毒症中的作用仍有待研究。

铜死亡是一种最近发现的细胞死亡形式。Yang等使用脓症患者外周血样本分析并确定了与治疗相关的铜死亡生物标志物^[7],通过加权基因共表达网络分析确定了三个与铜死亡相关的基因,即谷氨酰胺酶(glutaminase, GLS)、脂酰转移酶1(lipoyltransferase 1, LIPT1)和二氢硫辛酰胺脱氢酶(dihydrolipoamide dehydrogenase, DLD)。研究者对淋巴细胞白血病细胞Jurkat细胞中的GLS表达进行了研究,并分析了细胞系统中O-乙酰氨基葡萄糖(O-linked N-acetylglucosamine, O-GlcNAc)水平。此外,在使用四硫钼酸盐(tetrathiomolybdate, TTM)螯合剂结合实验后确认,在活化CD4⁺T细胞中无法恢复GLS变化,但在脂多糖诱导之前通过螯合细胞内铜可以恢复铁硫类蛋白水平。

膈肌功能障碍是导致脓症患者撤机失败的因素之一,与不良预后相关。目前尚无药物被批准用于治疗呼吸肌无力。Wu等研究了左西孟旦在增强呼吸肌收缩力和改善脓毒症引起的膈肌功能障碍患者的脱机结果^[8]。研究发现,

译者单位:湖南省急救医学研究所 危急重症代谢组学湖南省重点实验室

左西孟旦增强了膈肌的收缩功能,但患者撤机结果在统计学上并未显著改善。

多粘菌素 B 是一种抗菌药物,通过破坏细菌细胞壁和灭活内毒素来对抗革兰氏阴性细菌。内毒素在脓毒性休克的发病机制中起着重要作用。多粘菌素 B 血液灌流 (polymyxin B hemoperfusion, PMX-HP) 是一种体外血液净化技术,用于清除内毒素。本研究回顾性评估了接受主要腹部手术以控制感染源并接受 PMX-HP 治疗的成人腹膜炎诱发脓毒性休克患者的情况。Cho 等报告称,PMX-HP 可减少血管加压素需求量,但不能降低 ICU 死亡率^[9]。

缺血再灌注损伤 (ischemia-reperfusion injury, IRI) 是肾移植后急性肾损伤和同种异体肾丢失的主要原因。Wang 等在其研究中利用人肾近曲小管细胞 (human kidney 2, HK-2) 和大鼠评估了褪黑素预处理是否能在诱导缺氧再氧化或 IRI 之前提供保护效果^[10]。研究发现,通过单磷酸腺苷激活的蛋白激酶 (adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK) 依赖的机制,褪黑素预处理可以通过减轻过度线粒体分裂、调节自噬水平以及保持适当的线粒体分裂来保护肾脏免受 IRI 的损害。

作为中风或神经外科手术的潜在后果,脑缺血再灌注损伤 (cerebral ischemia-reperfusion injury, CIRI) 可能会导致大脑功能严重受损。Liu 等利用小鼠大脑中动脉闭塞 (middle cerebral artery occlusion, MCAO) 模型和人类胶质母细胞瘤细胞,证明了来自骨髓间充质干细胞 (bone marrowmesenchymal stromal cell, BMSC) 的外泌体核因子 E2 相关因子 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, NRF2) 可以通过转录激活长链酰辅酶 A 合成酶家族成员 4 (Lin28a),从而减轻 CIRI^[11]。当受到 NRF2 刺激时, Lin28a 的过表达显著改善了神经细胞凋亡、氧化应激和炎症反应,这些都是 CIRI 的特征。

脓毒症患者肝脏中 Kupffer 细胞 (kupffer cells, KCs) 的过度活化导致促炎性细胞因子释放,引起严重的肝损伤。Zhang 等在之前的工作中发现,在 KCs 内存在干扰素基因刺激剂 (stimulator of interferon genes, STING) 信号通路的激活,并且对动力蛋白相关蛋白 1 (dynamin-related protein 1, DRP1) 进行敲低后可以抑制其后续激活^[12]。本研究探讨了选择性抑制 DRP1 的线粒体分裂抑制剂 1 (mitochondrial division inhibitor 1, Mdivi-1) 治疗在减轻脓毒症引起的肝脏损伤方面的有效性。研究结果表明,在 KCs 中抑制 STING 信号通路激活不仅可以减轻肝损伤,还显著降低了感染性小鼠的死亡率;而当 STING 信号通路被血管破坏剂 (5, 6-dimethylxanthene-4-acetic acid, DMXAA) 激活时,可能加重小鼠肝损伤。

尽管全血或血液制品输血是失血性休克的一线治疗方法,但血液制品无法维持充足供应,导致失血性休克仍然是全球发病率和死亡率的主要原因。Maltepe 等试图确定一种名为一种新型的非血红蛋白氧载体 (novel non-hemoglobin-based oxygen carrier, OMX) 在羔羊急性控制性出

血模型中治疗失血性休克的效果^[13]。发现其能改善代谢和血流动力学结果,显著提高羔羊存活率,为 OMX 治疗在氧输送不足的疾病状态下提供了希望。

ECMO 是一种体外氧合血液技术,可以为心源性休克患者提供心肺支持、维持血流动力学稳定并减轻心脏负荷。然而,在心肌梗死治疗中使用 ECMO 存在争议。Ni 等利用大鼠模型研究了 ECMO 治疗心肌梗死的有效性^[14]。他们发现,ECMO 能够减小心肌梗死面积、增加射血分数百分比,并对大鼠心肌细胞线粒体具有保护作用。不过,ECMO 也延迟了冠状动脉开放时间。

急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 导致的肾脏功能急剧下降是脓毒症的常见并发症。报道已经证实环状 RNA 在减轻 AKI 方面的潜力, Li 等研究了其具体的分子机制^[15]。他们使用脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导 HK2 细胞损伤,并发现环状 RNA (circRNA) circV-MA21 通过抑制 miR-337-3p 并对核转录因子 ZEB2 (zinc finger E-box binding homeobox 2) 产生正调节作用,从而减轻了 LPS 诱导的细胞炎症、细胞凋亡和氧化应激。

尽管近年来心肺复苏实践取得了显著进展,但心脏骤停 (cardiac arrest, CA) 仍然是患者早期死亡的重要原因之一,而复苏后心脏功能障碍是主要原因。值得注意的是,已有证据表明治疗性低温 (therapeutic hypothermia, TH) 在心脏骤停后具有提供心脏保护效果,并引发对 TH 背后分子过程的探究。Wang 等通过体内和体外实验发现,在 CA 情况下沉默信息调节因子 2 相关酶类 3 (silent mating type information regulation2 homolog-3, SIRT3) 表达减少,而 TH 能够恢复这种表达,并且进一步通过 PI3K/AKT/mTOR 途径改善自噬通量^[16]。

肠道细菌及其产物如胞壁酰二肽 (muramyl dipeptide, MDP) 的迁移可引起小肠炎症损伤,导致胃肠道感染,最终导致脓毒症。鉴于这一过程被认为是脓毒症的常见原因, Zhao 等在啮齿动物脓毒症模型中研究了 MDP 对肠黏膜和远处器官的影响^[17]。在这里,作者发现 MDP 易位增加了器官损伤和炎症反应,并通过调节 NOD2/AMPK/LC3 通路,减少线粒体自噬,导致肠上皮线粒体功能障碍。

尽管高温引起的中枢神经系统功能障碍和多器官功能障碍综合征、热射病等临床后果十分严重,但其分子机制尚未完全阐明。在这篇文章中, Chen 等通过探索热应激与小胶质细胞内促炎因子之间的关系来填补文献中的空白^[18]。该研究发现,热应激显著增加谷氨酸释放,并进一步正向调节小胶质细胞中 IL-1 β 和 IL-18 的表达水平。

参 考 文 献

- [1] Fang J, Huang P, Cui W, et al. Comprehensive therapeutic efficacy analysis of intravenous immunoglobulin in treating sepsis-induced coagulopathy: a single-center, retrospective observational study [J]. Shock, 2024, 62 (1): 4-12.
- [2] Lemée P, Chapalain X, Bailly P, et al. Proactive screening al-

- gorithm for early-onset pneumonia in patients with out-of-hospital cardiac arrest: a before-after implementation study [J]. Shock, 2024, 62 (1): 13-19.
- [3] Tsuchida T, Mizugaki A, Tanaka S, et al. Effect of gender on 28-day survival rates and transfusion volume in severe trauma patients: a multicenter observational study [J]. Shock, 2024, 62 (1): 20-25.
- [4] Cater DT, Meyers BA, Mitra S, et al. Novel echocardiogram analysis of cardiac dysfunction is associated with mortality in pediatric sepsis [J]. Shock, 2024, 62 (1): 26-31.
- [5] Wang Q, Tang J, Li Y, et al. Effect of stratified dose of nor-epinephrine on cellular immune response in patients with septic shock and the construction of a prognostic risk model [J]. Shock, 2024, 62 (1): 32-43.
- [6] Qin Y, Yang X, Ning Z. Causal roles of serum uric acid levels and gout in sepsis: a mendelian randomization study [J]. Shock, 2024, 62 (1): 44-50.
- [7] Yang J, Chen N, Zhao P, et al. Diminished expression of gls in cd4 + t cells serves as a prognostic indicator associated with cuproptosis in septic patients [J]. Shock, 2024, 62 (1): 51-62.
- [8] Wu JQ, Wang YX, Su D, et al. Effects of levosimendan on diaphragmatic dysfunction in patients with sepsis [J]. Shock, 2024, 62 (1): 63-68.
- [9] Cho A, Oh SY, Lee H, et al. Vasopressor reduction effect of polymyxin b hemoperfusion in patients with peritonitis-induced septic shock: a propensity score-matched analysis [J]. Shock, 2024, 62 (1): 69-73.
- [10] Wang H, Li Y, Cao X, et al. Melatonin attenuates renal ischemia-reperfusion injury by regulating mitochondrial dynamics and autophagy through ampk/drpl [J]. Shock, 2024, 62 (1): 74-84.
- [11] Liu D, Song C, Lv C, et al. Bone marrow mesenchymal stromal cell-derived exosomal nrf2 ameliorates cerebral ischemia-reperfusion injury by transcriptionally activating lin28a [J]. Shock, 2024, 62 (1): 85-94.
- [12] Zhang Q, Liu Z, Huang X, et al. Mdivi-1 alleviates sepsis-induced liver injury by inhibiting sting signaling activation [J]. Shock, 2024, 62 (1): 95-102.
- [13] Maltepe E, Smith M, Boehme J, et al. OMX: a novel oxygen delivery biotherapeutic improves outcomes in an ovine model of controlled hemorrhagic shock [J]. Shock, 2024, 62 (1): 103-110.
- [14] Ni M, Dong A, Zhu X, et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation reduces myocardial and mitochondrial damage in acute myocardial infarction [J]. Shock, 2024, 62 (1): 111-118.
- [15] Li F, Fu H, Zeng L, et al. Circvma21-related pathway alleviates lipopolysaccharide-induced hk-2 cell injury [J]. Shock, 2024, 62 (1): 119-126.
- [16] Wang H, Wang W, Xue Z, et al. Sirt3 mediates the cardioprotective effect of therapeutic hypothermia after cardiac arrest and resuscitation by restoring autophagic flux via the pi3k/akt/mTOR pathway [J]. Shock, 2024, 62 (1): 127-138.
- [17] Zhao LJ, Dai XY, Ye YW, et al. Muramyl dipeptide causes mitochondrial dysfunction and intestinal inflammatory cytokine responses in rats [J]. Shock, 2024, 62 (1): 139-145.
- [18] Chen E, Zhang ZQ, Xu AC, et al. Influences of heat stress on glutamate transmission-dependent expression levels of il-1 β and il-18 in bv-2 microglial cells [J]. Shock, 2024, 62 (1): 146-152.

(收稿日期: 2024-06-15)

(本文编辑: 顾潇宵)

(上接第 235 页)

- [35] Takasu O, Gaut JP, Watanabe E, et al. Mechanisms of cardiac and renal dysfunction in patients dying of sepsis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187 (5): 509-517.
- [36] Zhang E, Zhao X, Zhang L, et al. Minocycline promotes cardiomyocyte mitochondrial autophagy and cardiomyocyte autophagy to prevent sepsis-induced cardiac dysfunction by Akt/mTOR signaling [J]. Apoptosis, 2019, 24 (3-4): 369-381.
- [37] Cao Y, Han X, Pan H, et al. Emerging protective roles of shengmai injection in septic cardiomyopathy in mice by inducing myocardial mitochondrial autophagy via caspase-3/Beclin-1 axis [J]. Inflamm Res, 2020, 69 (1): 41-50.
- [38] Andres AM, Hernandez G, Lee P, et al. Mitophagy is required for acute cardioprotection by simvastatin [J]. Antioxid Redox Signal, 2014, 21 (14): 1960-1973.
- [39] Wang S, Zhao Z, Feng X, et al. Melatonin activates Parkin translocation and rescues the impaired mitophagy activity of diabetic cardiomyopathy through Mst1 inhibition [J]. J Cell Mol Med, 2018, 22 (10): 5132-5144.
- [40] Hsieh CH, Pai PY, Hsueh HW, et al. Complete induction of autophagy is essential for cardioprotection in sepsis [J]. Ann Surg, 2011, 253 (6): 1190-1200.
- [41] Jiang X, Cai S, Jin Y, et al. Irisin attenuates oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and apoptosis in the h9c2 cellular model of septic cardiomyopathy through augmenting fundc1-dependent mitophagy [J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 2989974.
- [42] Bian X, Teng T, Zhao H, et al. Zinc prevents mitochondrial superoxide generation by inducing mitophagy in the setting of hypoxia/reoxygenation in cardiac cells [J]. Free Radic Res, 2018, 52 (1): 80-91.
- [43] Jang SY, Kang HT, Hwang ES. Nicotinamide-induced mitophagy: event mediated by high NAD⁺/NADH ratio and SIRT1 protein activation [J]. J Biol Chem, 2012, 287 (23): 19304-19314.
- [44] Ji W, Wan T, Zhang F, et al. Aldehyde dehydrogenase 2 protects against lipopolysaccharide-induced myocardial injury by suppressing mitophagy [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 641058.

(收稿日期: 2024-06-05)

(本文编辑: 蒋宇)