

《SHOCK》2024 年第 9 期新观点

田源(综译) 刘协红(审核)

本期(SHOCK)杂志刊出了 17 篇文章,其中临床研究 10 篇,基础研究 7 篇。与脓毒症相关内容有 8 篇,研究内容聚焦脓毒症病理生理机制、预后预测模型以及潜在的治疗靶点。其他 9 篇文章涵盖急性心肌缺血再灌注、凝血功能障碍、脑损伤等领域,在心肌缺血治疗、失血性休克治疗等方面提供了新观点。

心脏停搏后恢复自主循环(return of spontaneous circulation, ROSC)往往伴随着由于脑氧合不足导致的神经功能障碍,从而导致持续发病。对存在神经系统并发症风险的患者进行早期检测,有助于患者的管理。Sun 等发现,在恢复自主循环后 24h 内,血清 TDP-43 (TAR DNA binding protein-43, TDP-43)、Witnessed CA、IL-6 和神经特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)水平升高可以预测心脏骤停幸存者 28d 的不良神经功能预后^[1]。研究结果表明, TDP-43 在神经退行性过程中可能具有病理生理作用。然而,其潜在的机制仍有待进一步研究。

术后谵妄(Postoperative delirium, POD)是一种与年龄、创伤和单肺通气相关的并发症,已知会损害患者的预后,增加早期认知功能障碍和术后死亡率的风险。文献中关于术中动脉二氧化碳分压(pressure of carbon dioxide, PaCO₂)和允许性高碳酸血症的作用尚无定论。因此, Song 等评估了在正常 PaCO₂ (35~45mmHg)和高碳酸血症 PaCO₂ (46~55mmHg)患者术后 3d 内 POD 的发生率^[2]。他们发现将 PaCO₂ 维持在 46~55mmHg 可以通过增加局部氧饱和度指数和稳定术中肺参数来降低 POD 的发病率。

急性心肌梗死是由心肌组织的低灌注以及伴随的氧和葡萄糖剥夺(oxygen and glucose deprivation, OGD)导致组织损伤引起的。恢复血流的治疗可能会造成进一步的损伤,即心肌缺血-再灌注损伤(myocardial ischemia-reperfusion injury, MI-RI),使病情恶化并进一步增加死亡风险。异常铁代谢、炎症和氧化应激被认为是潜在的分子机制。Ma 等研究了特异性蛋白 1 (specificity protein 1, SP1) 和泛素特异性蛋白酶 46 (ubiquitin-specific protease 46, USP46) 作为关键参与者的作用^[3]。他们发现,在 OGD 驱动的 MI-RI 中, SP1 通过促进 USP46 的转录来抑制单磷酸腺苷激活的蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate

(AMP)-activated protein kinase, AMPK) 信号通路,从而介导了心肌细胞的炎症、氧化应激损伤、细胞凋亡和铁死亡,这表明 SP1 是 MI-RI 治疗的潜在靶点。

机体免疫队脓毒症患者的影响有广泛个体差异。发展中国家对这一现象的研究很少, Cummings 等阐明影响乌干达成年住院脓症患者 60d 死亡率的重要性免疫表型^[4]。该研究显示,在非幸存者中,多形核髓源性抑制细胞具有更不成熟的表型,并且首次确定了撒哈拉以南非洲成人脓毒症患者的高危免疫型。

失血并发失血性休克是创伤患者急性死亡的主要原因。为了对抗这种心血管级联反应,使用血液制品的早期复苏旨在补偿重要细胞和血液成分的损失。然而,成人出血性创伤患者不同血液制品的理想比例尚不清楚。Hosseinpour 等旨在填补这一空白,并研究了全血对制备红细胞给药对生存的影响^[5]。全血比例越高,24h 死亡率和住院死亡率就越低。因此,他们建议在成人出血性创伤患者中,每输注 4 个单位制备的红细胞,至少输注 1 个单位的全血。

富含组氨酸糖蛋白(histidine-rich glycoprotein, HRG)已被证明参与免疫和炎症反应,影响凝血和纤溶等多种生理功能。Pradana 等研究了血样中 HRG 作为重症患者相关休克、弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)和急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)的预后因素的潜在作用^[6]。评估患者入住重症加强护理病房(Intensive Care Unit, ICU)后 28d 的生存情况显示,第 3、5 和 7d HRG 水平降低与较高的死亡率相关。此外,在患有脓毒性休克和 DIC 患者的 HRG 在这几天也下降。这些发现表明 HRG 可能是重症患者的潜在治疗靶点。

脓毒症是一种复杂且具有挑战性的疾病,死亡率高。因此,早期发现是对患者进行适当治疗的关键。研究表明,酪氨酸 3-单加氧酶/色氨酸 5-单加氧酶激活蛋白(tyrosine 3-monooxygenase/tryptophan 5-monooxygenase activation protein, YWHAH)是一种基因表达的转录调节因子,与癌症的增殖和迁移有关。Yao 等利用来自中国人群的公共单细胞转录组数据库发现 YWHAH 也在脓毒症中发挥作用^[7]。YWHAH 基因在感染患者和脓毒症患者之间的表达差异可能有助于早期发现脓毒症的发生,并影响治疗策略。

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

脓毒症的不良影响源于宿主对感染的失调反应。其潜在的病理生理级联反应尚未完全阐明。有研究推测,诱导细胞坏死的损伤相关分子可能会影响炎症反应。Liu等采用生物信息学方法筛选与坏死相关基因的生物标志物,以构建脓毒症的预后模型^[8]。研究揭示了X连锁 α 地中海贫血/智能发育迟滞蛋(alpha-thalassemia mental retardation X-linked, ATRX)、结节性硬化症蛋白复合体(tuberous sclerosis complex, TSC1)、CD40、BTB结构域和CNC同源物2(BACH2)、B淋巴细胞瘤-2基因(B-cell lymphoma-2, BCL2)和淋巴增强结合因子1(lymphoid enhancer binding factor 1, LEF1)在脓毒症相关坏死中的关键调节作用,为进一步探索脓毒症中坏死的病理生理学提供了基础。

Yang等回顾性分析了脓毒性休克患者血管加压素拐点及其临床价值^[9]。并使用血管加压药和降钙素原(procalcitonin, PCT)测量拐点将患者分为生存组和死亡组。两者的拐点分别定义为血管加压素或降钙素原的剂量或水平开始下降的时间。在血管加压素治疗开始后2、3和4d记录患者的血管加压素或PCT拐点。结果显示,血管加压素拐点比PCT拐点更敏感(76.4%~100%)和特异性(86.4%~90.9%),可作为脓毒性休克患者短期预后的可靠预测工具。

出血导致的凝血障碍可能与外伤性死亡相关。早期创伤诱发凝血障碍(early trauma-induced coagulopathy, eTIC)在创伤后迅速出现,发生于出血得到控制及复苏之前,是死亡率的独立预测因子。这促使在院前和早期医院环境中出现了逆转eTIC的治疗方法。Teeter等试图探究在过去20年中,eTIC的最新进展与美国创伤人群患者预后的关系^[10]。在此期间,eTIC的发生率保持不变,而死亡率有所下降。然而,eTIC的存在仍会增加死亡风险。

Wang等通过胆总管结扎(common bile duct ligation, CBDL)诱导大鼠黄疸,并研究了其在心脏损伤背景下的作用^[11]。结果表明,CBDL降低缝隙连接蛋白43(connexin 43, Cx43)表达,诱导细胞自噬。在CBDL早期,大鼠心功能障碍得到改善,而在晚期大鼠心功能下降。长期使用自噬抑制剂3-甲基腺嘌呤(3-Methyladenine, 3-MA)治疗大鼠CBDL可增加Cx43的表达并减轻心肌损伤,而长期使用自噬激动剂雷帕霉素可加重心脏损伤并降低Cx43的表达。此外,当用AMPK激动剂Acadesine(AICAR)和CBDL大鼠血清处理大鼠胚胎心肌细胞(H9C2)时,细胞活力降低,表明CBDL可以通过激活AMPK诱导自噬。

Vita等用免疫组化的方法,对雄性和雌性大鼠的两种不同创伤性脑损伤(tramatic brain injury, TBI)模型进行了比较,这两种模型分别是侧向液体冲击(lateral fluid percussion, LFP)和重复轻度体重下降(repeated mild weight drop, rmWD)^[12]。他们通过测量像脑血管和紧密连接被破坏的标志物,还有神经炎症这些方面的情况,来研究这两个模型的效果。LFP造成的破坏最严重,在雌性

大鼠身上更明显,相反,rmWD造成的变化最小。总之,这些发现为该领域的研究人员在选择动物模型以准确代表TBI结果的目标严重程度时提供了见解。

线粒体功能障碍在脓毒症中较为常见,且与氧化磷酸化减少以及抗氧化能力降低相关。Silva等旨在确定反复注射脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)后再暴露于盲肠结扎穿孔术(cecum ligation and puncture, CLP)诱导的脓毒症(CLP耐受)的大鼠,与对照组(CLP不耐受)相比是否会有更优的结局^[13]。有趣的是,CLP耐受动物的线粒体生成、呼吸和呼吸复合体I活性得到了保护,而CLP不耐受动物则出现了氧化磷酸化能力下降和线粒体解偶联增加的情况。总之,这些结果表明,LPS耐受性可以缓解脓毒症引起的线粒体功能障碍。

内皮功能障碍和糖萼质降解在脓毒症引起的微循环和肾功能障碍中起着重要作用。Lin等研究了富氢盐水(hydrogen-rich saline, HRS)治疗脓毒症大鼠是否能改善肾损伤,抑制糖萼脱落,提高存活率^[14]。此外,研究人员还研究了沉寂信息调节因子(Sirtuin 1, Sirt1)是否有助于HRS的肾保护作用。用HRS治疗脓毒症大鼠显示炎症减轻,酸中毒和肾功能改善。此外,HRS还能阻止脓毒症大鼠肾脏内皮细胞的高渗透性,提高Sirt1的表达,降低糖萼脱落的标志基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP9)的表达。

脓毒症引起的急性肾损伤(sepsis-induced acute kidney injury, SI-AKI)会导致永久性肾损伤,促进远端器官的炎症级联反应,并导致脓毒症相关死亡。Kuang等人研究了miR-218-5p/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α (PGC-1 α)轴在SI-AKI中的作用^[15]。研究人员给SI-AKI小鼠注射PGC-1 α 激动剂ZLN005,发现它减轻了SI-AKI损伤并增加了线粒体生成。此外,当在接受ZLN005治疗的SI-AKI小鼠中过表达miR-218-5p时,PGC-1 α 激动剂的保护作用部分被逆转。最后确定,miR-218-5p可靶向PGC-1 α 进行降解,从而加剧SI-AKI。总之,这些发现为SI-AKI提供了一种潜在的治疗方法。

Stolarski等确定了一种新的c型凝集素受体(C-type lectin 2D, Clec2d)在脓毒症中的作用^[16]。研究者通过盲肠结扎穿刺术或注射铜绿假单胞菌在Clec2d基因敲除小鼠中诱导脓毒症。与肺炎模型相比,Clec2d基因敲除的CLP小鼠死亡率更高,白细胞介素-6水平升高,肾损伤更严重。此外,基因敲除的CLP小鼠的心率、呼吸频率和体温均降低。综上,Clec2d在脓毒症的发病机制中起作用,然而结果因感染源而异,这突出了脓毒症的复杂性。

心肌缺血再灌注(myocardial ischemia reperfusion, MIR)是一种由炎症、氧化应激和功能失调的自噬引起的损伤,常见于糖尿病患者。Qiu等假设,基于Klotho/SIRT1信号通路在氧化应激水平调节中的作用,激活Klotho/SIRT1信号通路可能减轻糖尿病大鼠的MIR^[17]。结果显示,与对照组相比,糖尿病MIR大鼠氧化应激水平

显著升高, 自噬减少, Klotho/ SIRT1 水平降低。重组 Klotho 蛋白或 SIRT1 激动剂 SRT1720 处理糖尿病 MIR 大鼠后, 氧化应激和炎症减轻, 自噬功能恢复。

参 考 文 献

- [1] Sun Z, Yu D, Li P, et al. Serum transactive response dna binding protein 43 associates with poor short-term neurologic outcome after return of spontaneous circulation following cardiac arrest [J]. Shock, 2024, 62 (3): 310-318.
- [2] Song J, Shao YM, Zhang GH, et al. Examining the impact of permissibility hypercapnia on postoperative delirium among elderly patients undergoing thoracoscopic-laparoscopic esophagectomy: A single-center investigative study [J]. Shock, 2024, 62 (3): 319-326.
- [3] Ma X, Wang L, Li W, et al. Sp1 mediates ogd/r-induced cardiomyocyte injury via enhancing the transcription of usp46 [J]. Shock, 2024, 62 (3): 327-335.
- [4] Cummings MJ, Guichard V, Owor N, et al. heterogeneous expansion of polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells distinguishes high-risk sepsis immunophenotypes in uganda [J]. Shock, 2024, 62 (3): 336-343.
- [5] Hosseinpour H, Stewart C, Hejazi O, et al. Finding the sweet spot: The association between whole blood to red blood cells ratio and outcomes of hemorrhaging civilian trauma patients [J]. Shock, 2024, 62 (3): 344-350.
- [6] Pradana A, Akahoshi T, Guo J, et al. Changes of histidine-rich glycoprotein levels in critically ill septic patients [J]. Shock, 2024, 62 (3): 351-356.
- [7] Yao H, Zhou Y, Geng Z, et al. Implications of ywhah gene expression in the early detection of sepsis [J]. Shock, 2024, 62 (3): 357-362.
- [8] Liu J, Li L, He S, et al. Exploring the prognostic necroptosis-related genes and underlying mechanism in sepsis using bioinformatics [J]. Shock, 2024, 62 (3): 363-374.
- [9] Yang M, Chen SG. Evaluation of vasopressor inflection point for short-term prognosis of patients with septic shock [J]. Shock, 2024, 62 (3): 375-379.
- [10] Teeter W, Neal MD, Brown JB, et al. Trauma-induced coagulopathy: Prevalence and association with mortality persist 20 years later [J]. Shock, 2024, 62 (3): 380-385.
- [11] Wang X, Liao P, Dong H, et al. Reduced cx43 expression induces autophagy through activation of the ampk-mtor-ulk1 signaling pathway in the common bile duct ligation rat heart [J]. Shock, 2024, 62 (3): 386-397.
- [12] Vita SM, Cruise SC, Gilpin NW, et al. histological comparison of repeated mild weight drop and lateral fluid percussion injury models of traumatic brain injury in female and male rats [J]. Shock, 2024, 62 (3): 398-409.
- [13] Silva A, Barbeiro DF, Ariga S, et al. Septic shock: Lps tolerance protects mitochondrial biogenesis and respiration [J]. Shock, 2024, 62 (3): 410-415.
- [14] Lin L, Qiu D, Yang F, et al. hydrogen-rich saline upregulates the sirt1/nf- κ b signaling pathway and reduces vascular endothelial glycocalyx shedding in sepsis-induced acute kidney injury [J]. Shock, 2024, 62 (3): 416-425.
- [15] Kuang J, Fang J, Hu S, et al. Mechanism of microrna-218-5p in mitochondrial biogenesis of sepsis-induced acute kidney injury by the regulation of pgc-1 α [J]. Shock, 2024, 62 (3): 426-436.
- [16] Stolarski AE, Lai JJ, Kim J, et al. Genetic ablation of the c-type lectin receptor clec2d increases peritonitis mortality, inflammation, and physiology without diminishing organ injury [J]. Shock, 2024, 62 (3): 437-446.
- [17] Qiu Z, Qi B, Li L, et al. Activation of klotho/sirt1 signaling pathway attenuates myocardial ischemia reperfusion injury in diabetic rats [J]. Shock, 2024, 62 (3): 447-456.

(收稿日期: 2024-07-15)

(本文编辑: 顾潇宵)