

• SHOCK 速递 •

《SHOCK》2024 年第 11 期新观点

田源(综译) 蒋宇(审核)

本期《SHOCK》杂志刊出了 16 篇文章,其中综述 3 篇,临床研究 9 篇,基础研究 4 篇。研究内容涵盖脓毒症血管活性药物的荟萃分析、靶向治疗以及危险因素的探究,为失血性休克的治疗、创伤后的炎症反应、短暂性脑缺血的影像学评估等方面提供新观点。

儿童液体难治性脓毒性休克(fluid-refractory septic shock, FRSS)需要血流动力学方面的支持,然而何种血管活性策略适宜仍存在争议。在此, Marchetto 等针对不同血管活性药物在儿童 FRSS 中的作用进行了系统综述和荟萃分析,研究荟萃分析后纳入 13 篇文章,共涉及 997 名儿童,评估一线血管活性药物对儿童液体难治性脓毒性休克(FRSS)死亡率的影响^[1]。结果显示,去甲肾上腺素死亡率最低(7%),优于多巴胺(11%)和肾上腺素(17%)。而多巴胺较肾上腺素死亡率更高,机械通气需求增加。

骨盆骨折常引发致命性出血,院前急救中迅速控制出血至关重要。复苏性主动脉球囊阻断术(resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta, REBOA)用于控制骨盆骨折所致的大出血。在本综述中, Gao 等报告了目前关于非压迫性主干血管管理的知识,介绍了 REBOA 的技术原理及发展情况,并探究了其在院前急救中的广泛应用^[2]。作者深入探讨了 REBOA 操作细节,并介绍潜在并发症的有效处理策略。

产后出血是全球可预防的孕产妇疾病和死亡的主要原因,在低收入至中等收入国家,其死亡负担尤为沉重。氨甲环酸是一种抗纤维蛋白溶解药物,已被广泛用于控制创伤和其他外科手术导致的出血。在此, Larson 等回顾了有关氨甲环酸在产后出血中应用的现有知识,以便为孕妇提供最佳护理^[3]。

近期的观察性研究提示骨质疏松症可能是脓毒症的一个风险因素。为了减少混杂因素的影响并确定骨质疏松症与脓毒症之间的因果关系。Liao 等开展了一项孟德尔随机化研究,发现骨质疏松症与脓毒症之间存在双向因果关系^[4]。在欧洲人群中,骨质疏松症每增加一个标准差,脓毒症风险增加 11%;反之,脓毒症增加一个标准差与骨质疏松症风险增加 26% 相关。贝叶斯加权孟德尔随机化(bayesian weighted mendelian randomization, BWMR)测量结果也支持这一结论。

创伤和失血常与器官衰竭、免疫功能障碍以及继发性细菌性肺部感染的高风险相关。Smith 等对创伤以及继发感染后循环代谢物和单核细胞生物能量学方面的变化展开了研究^[5]。通过对 24 名创伤患者和 10 名健康对照的血浆代谢物分析,发现创伤显著改变了 29 种代谢物,影响了 11 条主要代谢途径,特别是在创伤后感染的患者中更为明显。单核细胞的线粒体功能和糖酵解能力也受到影响,与血浆代谢物的变化一致。

Carroll 等运用电子医疗记录来预测创伤复苏期间达到血流动力学稳定的时间^[6],通过 2015 年至 2020 年间 9 家医院的电子病历(electronic medical record, EMR)数据,研究分析了 1 347 名初始收缩压低于 90mmHg 的患者,发现 55.5% 的患者达到稳定,中位时间为 50min。一级创伤中心的稳定率最高(94.6%),而非创伤中心最低(29.8%)。通过随机森林、梯度提升和集成方法,预测稳定时间的 C 指数为 0.80,最具预测性的特征包括 EPIC 创伤叙述者测量值和患者到达情况。一级创伤中心的院内死亡率最高(3.0%),而非创伤中心的重新转诊率最高(12.0%)。

Lan 等对三维动脉自旋标记(threedimensional arterial spin labeling, 3D-ASL)和磁共振扩散成像(diffusion weighted imaging, DWI)在短暂性脑缺血发作(transient ischemic attacks, TIA)中的适用情况进行了评估^[7]。研究纳入了 2020 年 7 月至 2022 年 3 月间的 40 例 TIA 患者,所有患者均接受了 3D-ASL 和 DWI 检查。结果显示,3D-ASL 在健康对照组中检测到 5% 的低灌注率,而 DWI 检测到 10% 的血管狭窄率。脑缺血组的相对脑血流量(relative cerebral blood flow, rCBF)显著低于健康对照组。3D-ASL 和 DWI 单独诊断 TIA 的曲线下面积(area under the curve, AUC)分别为 0.800 和 0.725,而两者联合诊断的 AUC 为 0.850。研究还发现,低灌注和血管狭窄与 TIA 发作频率显著相关。

体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)在先天性心脏缺陷手术中引发炎症反应,影响血管功能,并与细胞代谢变化相关。在本研究中, Stark 等采用代谢组学方法探究了接受 CPB 患者代谢改变与血管功能之间的关联^[8]。研究发现 CPB 显著影响精氨酸生物合成相关的代谢物,其中

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

嘌呤代谢与血管反应性关联最紧密。乙酰肉碱和谷氨酰胺水平分别与内皮依赖性和非依赖性血管反应性相关。这些发现揭示了 CPB 术后儿童代谢变化与血管功能异常之间的联系。

严重创伤会引发失调的炎症反应,并可能导致危及生命的疾病,这与遗传易感性有关。在本研究中,El-Dehaibi 等揭示了单核苷酸多态性(single-nucleotide polymorphism, SNP)之间新的相互作用,这或许有助于加深对严重创伤反应的理解^[9]。研究发现,LYPD4 基因的 SNP rs10404939 与全身炎症失调及危重症不良结局相关。通过生物信息学分析,发现 LYPD4 与补体受体 CD55 及神经相关基因 CNTNAP2 和 RIMS4 在炎症失调患者中共同定位。CD55 的 SNP rs11117564 基因型不同,尽管患者人口学和损伤特征相似,但器官功能障碍和炎症轨迹显著不同。这些发现揭示了 SNPs 之间的新相互作用,有助于理解创伤和危重症的反应机制。

Abrard 等对重症 COVID-19 肺炎患者的微循环展开了研究,本研究比较了 75 名重症新冠肺炎患者与非新冠肺炎重症患者的微血管功能,发现新冠肺炎患者微循环功能障碍(microcirculatory dysfunction, MD)的证据^[10]。结果显示,新冠肺炎患者达到峰值灌注指数(perfusion index, PI)时间更长,对乙酰胆碱和硝普钠的血管舒张反应减弱,微血管密度增加。尽管组织氧饱和度恢复斜率(tissue oxygen resaturation slope, rStO₂)无显著差异,但多模式方法有效检测了急性 MD。研究局限性包括观察性设计、单次测量及疾病严重程度差异。

有证据表明,高剂量的去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)与较高的死亡率相关,但其阈值尚未明确。在此次回顾性分析中,Ceausu 等评估了阈值预测循环性休克患者的死亡率升高的相关性,分析 3 423 例因循环性休克接受 NE 治疗的重症患者,NE 剂量 $>1.13 \mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{min}$ 可预测第 5 天死亡率(风险比:7.40, $P < 0.0001$)^[11]。ROC 曲线下面积为 0.79,敏感性 67%,特异性 80%。入住 ICU 前 4d 内,NE 剂量 $>1.2 \mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{min}$ 时,后续死亡概率为 47%~60%。存活者达到最大 NE 速率的时间较短。结论:NE 剂量 $>1.13 \mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{min}$ 是预测 ICU 第 5 天死亡率的有效阈值。

脓毒症相关脑损伤与精神状态恶化、持续性认知障碍有关。损伤会诱导中枢神经系统中非选择性阳离子通道 SUR1/TRPM4 的表达。在此项研究中,Kernan 等对编码基因的遗传变异是否与儿童脓毒症中的神经系统功能障碍存在关联进行了探究,对 326 名严重脓毒症儿童的全外显子组测序分析发现,携带 ABCC89 (SUR1 基因)或 TRPM4 罕见变异的儿童中枢神经系统(central nervous system, CNS)功能障碍几率降低^[12]。变异集中在 ABCC8 的核苷酸结合域和 TRPM4 的 N 端区域。结果表明,ABCC8/TRPM4 通道可能在脓毒症相关 CNS 功能障碍中起保护作用,其机制需进一步研究。

肠系膜淋巴微循环的恢复对减少/降低严重失血性休克所致的死亡至关重要,运动预处理可增强对损伤和疾病的适应性和抵抗力。Zheng 等研究了运动预处理(exercise preconditioning, EP)是否能增强肠系膜淋巴管的收缩性^[13]。结果显示,EP 延长了休克大鼠的存活时间,改善了淋巴管收缩性和反应性,并修复了淋巴管平滑肌细胞(lymphatic smooth muscle cells, LSMCs)中线粒体相关内质网膜(mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane, MAM)的超微结构损伤。使用 MAM 抑制剂(2-APB 或 VBIT-12)进一步验证了 MAM 的关键作用,而 MAM 激活剂(氯化镉)则抵消了 EP 的保护效果。研究表明,EP 通过改善 LSMCs 中的 MAM,增强了对失血性休克的抵抗力。

有报道称,中性粒细胞上表达的程序性死亡配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1)与脓毒症中的炎症器官功能障碍和免疫麻痹有关。然而,目前缺乏在体内特异性靶向中性粒细胞 PD-L1 的策略。在本研究中,Zhu 等报道了装载 PD-L1 siRNA 的靶向中性粒细胞纳米颗粒(LNPs)的开发,这些 LNPs 能减少中性粒细胞胞外陷阱释放,抑制 T 淋巴细胞凋亡,并改善盲肠结扎穿孔模型中的多器官损伤和致死率^[14]。

失血性休克(hemorrhagic shock, HS)是一种危及生命的状况,尽管目前有治疗方法,但死亡率仍很高。在本项研究中,Choi 等探究了目标温度管理对失血性休克后的炎症反应及器官功能所产生的影响^[15]。结果显示,36℃的目标温度管理(targeted temperature management, TTM)显著提高存活率,减少肺肾组织损伤,降低血清乳酸水平,抑制细胞凋亡和活性氧产生。36℃的 TTM 还抑制了炎症关键介质高迁移率族蛋白 B1(high mobility group box 1 protein, HMGB1)的释放,降低促炎细胞因子水平,并促进巨噬细胞向有益 M2 表型极化。

创伤因子(组蛋白)和脓毒症信号细菌脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)均能使血管内皮细胞(endothelial cells, ECs)的钙离子(Ca^{2+})水平升高,但尚不清楚这两种刺激所引发的激活模式是否相同。在本研究中,Piffard 等比较了组蛋白和 LPS 对内皮细胞钙水平的刺激能力^[16]。结果显示,组蛋白在几秒内迅速引发 ECs 的 Ca^{2+} 活性增加,而 LPS 仅轻微增加培养 ECs 的 Ca^{2+} 活性。组蛋白在动脉和静脉 ECs 中引发的生物学反应不同:动脉表现为“玫瑰花结”状扩散,静脉则为独立反应。LPS 预处理可显著增强组蛋白诱导的 Ca^{2+} 反应。RNA 测序显示,组蛋白和 LPS 诱导不同的基因表达。

参 考 文 献

- [1] Marchetto L, Zanetto L, Comoretto RI, et al. Outcomes of pediatric fluid-refractory septic shock according to different vasoactive strategies: A systematic review and meta-analysis [J]. Shock, 2024, 62 (5): 599-611. (下转第 375 页)

2024, 62 (6): 772-782.

- [6] Johnson RM, Galicia KE, Wang H, et al. Burn injury results in myeloid priming during emergency hematopoiesis [J].

Shock, 2024, 62 (6): 783-789.

(收稿日期: 2024-11-12)

(本文编辑: 顾潇宵)

(上接第 373 页)

- [2] Gao X, Sun H, He J, et al. Progress of resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta in prehospital emergency treatment for pelvic fracture [J]. Shock, 2024, 62 (5): 612-619.
- [3] Larson NJ, Mergoum AM, Dries DJ, et al. The role of tranexamic acid in postpartum hemorrhage: A narrative review [J]. Shock, 2024, 62 (5): 620-627.
- [4] Liao J, Jiang L, Qin Y, et al. Genetic prediction of causal relationships between osteoporosis and sepsis: Evidence from mendelian randomization with two-sample designs [J]. Shock, 2024, 62 (5): 628-632.
- [5] Smith SR, Becker EJ Jr, Bone NB, et al. Metabolic and bioenergetic alterations are associated with infection susceptibility in survivors of severe trauma: An exploratory study [J]. Shock, 2024, 62 (5): 633-643.
- [6] Carroll A, Garg R, Furmanchuk A, et al. Prediction of time to hemodynamic stabilization of unstable injured patient encounters using electronic medical record data [J]. Shock, 2024, 62 (5): 644-649.
- [7] Lan Q. Clinical application study of 3d-asl perfusion imaging and magnetic resonance diffusion imaging in transient ischemic attack [J]. Shock, 2024, 62 (5): 650-655.
- [8] Stark RJ, Schrimpe-Rutledge AC, Codreanu SG, et al. Endothelial-dependent vascular reactivity after cardiopulmonary bypass is associated with unique metabolomic signatures [J]. Shock, 2024, 62 (5): 656-662.
- [9] El-Dehaibi F, Zamora R, Yin J, et al. Network analysis of single-nucleotide polymorphisms associated with aberrant inflammation in trauma patients suggests a role for vesicle-associated inflammatory programs involving CD55 [J]. Shock, 2024, 62 (5): 663-672.

- [10] Abrard S, Coquet T, Riou J, et al. Detection and quantification of microcirculatory dysfunction in severe covid-19 not requiring mechanical ventilation: A three-arm cohort study [J]. Shock, 2024, 62 (5): 673-681.
- [11] Ceausu D, Boulet N, Roger C, et al. Critical norepinephrine dose to predict early mortality during circulatory shock in intensive care: A retrospective study in 3423 icu patients over 4-year period [J]. Shock, 2024, 62 (5): 682-687.
- [12] Kernan KF, Adkins A, Jha RM, et al. Impact of abcc8 and trpm4 genetic variation in central nervous system dysfunction associated with pediatric sepsis [J]. Shock, 2024, 62 (5): 688-697.
- [13] Zheng HN, Zhang H, Wang J, et al. Exercise preconditioning improves mesenteric lymphatic contractility through mam in rats following hemorrhagic shock [J]. Shock, 2024, 62 (5): 698-706.
- [14] Zhu CL, Wang Y, Ren SC, et al. The delivery of pd-l1 sirna by neutrophil-targeted lipid nanoparticles effectively ameliorates sepsis [J]. Shock, 2024, 62 (5): 707-715.
- [15] Choi A, Woo JS, Park YS, et al. Targeted temperature management at 36°C improves survival and protects tissues by mitigating the deleterious inflammatory response following hemorrhagic shock [J]. Shock, 2024, 62 (5): 716-727.
- [16] Piffard SH, Hennig GW, Sackheim AM, et al. Distinct patterns of endothelial cell activation produced by extracellular histones and bacterial lipopolysaccharides [J]. Shock, 2024, 62 (5): 728-735.

(收稿日期: 2024-10-15)

(本文编辑: 顾潇宵)