

《SHOCK》2025年第2期新观点

田源(综译) 蒋宇(审核)

本期《SHOCK》杂志包含2篇综述、8篇临床研究和7篇基础研究,重点关注脓毒症及其并发症(如急性肾损伤、急性肺损伤)、心源性休克和创伤性休克等领域,揭示了USP9X通过TBL1XR1去泛素化调控炎症、STEAP1在脓毒症肺损伤中的作用、SIRT2通过自噬减轻肾损伤等机制,探讨了左心室卸荷在VA-ECMO使用中的作用、CKRT剂量与患者死亡率的关系、AKI对急性胆管炎患者预后的影响,以及VV-ECMO在创伤患者呼吸衰竭中的疗效等。这些研究为脓毒症及相关并发症的机制探索和临床治疗提供了新的视角和依据。

静脉动脉体外膜肺氧合(venoarterial extracorporeal membrane oxygenation, VA-ECMO)可能增加患者左心室后负荷,这种后负荷可通过左心室卸荷来纠正。Kotani等进行了一项系统综述和荟萃分析,以检验左心室卸荷可改善接受VA-ECMO治疗的心源性休克成年患者的死亡率这一假设。两项随机对照试验和十一项倾向评分匹配研究的数据表明,左心室卸荷与较低的死亡率和较高的VA-ECMO脱机成功率相关,但患者大出血和溶血的发生率增加^[1]。

脓毒症仍是全球范围内导致疾病和死亡的重要原因,尽管部分患者能够度过“炎症因子风暴”阶段,但仍有相当比例的患者会发展为持续炎症反应伴免疫抑制状态,这种病理生理状态显著增加了患者发生反复感染的风险。Rao等的文章概述了宿主免疫反应的机制,并强调通过新型生物标志物定义免疫表型的方法,将表型应用于筛选和分层患者以实现个性化医疗^[2]。

连续性肾脏替代治疗(continuous kidney replacement therapy, CKRT)是急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)患者血流动力学不稳定时的一项关键干预措施。在Faria等的研究中,作者利用了一个大型重症监护数据库(重症监护医学信息集市IV(medical information mart for intensive care IV, MIMIC-IV)),探讨了CKRT剂量与患者死亡率之间的关联,发现在5~40mL/kg·h的范围内,CKRT剂量与患者90d死亡率无关。因此,作者提出:如果重症患者的代谢、水化和病情严重程度需求得到满足,那么可能不存在不安全的CKRT剂量下限^[3]。

泛素化和去泛素化作为重要的翻译后修饰,参与炎症

和免疫的调节。Yang等的研究探讨了泛素特异性肽酶9X连锁(ubiquitin-specific peptidase 9X-linked, USP9X)的功能,该酶与包括急性肺损伤在内的多种疾病的发展有关。通过采用体外模型,作者证明了USP9X通过去泛素化核心抑制因子转导蛋白β样1X相关蛋白[transducin(beta)-like 1x related protein 1, TBL1XR1],并激活脂多糖刺激的成纤维细胞中的核因子κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB),从而促进细胞凋亡、炎症和氧化应激。作者认为,这些数据可能为急性肺炎的病理机制提供新的视角^[4]。

微血管渗漏是脓毒症急性肺损伤的关键致病因素。Lai等的研究通过临床实验和动物实验评估了前列腺六段膜上皮抗原1(six-transmembrane epithelial antigen of prostate 1, STEAP1)的作用。作者证明,脓毒症相关急性肺损伤患者的STEAP1 mRNA过度表达,并与甲基转移酶METTL14的mRNA增加相关。脂多糖刺激的人肺微血管内皮细胞的体外研究,以及脓毒症大鼠模型的体内研究均证实,靶向STEAP1/METTL14通路可能有效减轻细胞凋亡和肺损伤^[5]。

急性胆管炎继发脓毒症,进而显著增加AKI发生风险,最终可能导致不良临床预后。在Tang等的文章中,作者利用全国住院患者样本数据库对急性胆管炎患者的年龄、并发症、住院死亡率和医疗资源利用情况进行了回顾性分析,发现有24.06%的急性胆管炎患者被诊断为AKI,且AKI与不良结局和医疗资源的大量消耗密切相关。作者还确定了年龄、合并症和种族等为AKI的风险因素^[6]。

透析患者在两次治疗之间常出现体液滞留,从而导致容量负荷过重,并对心血管系统产生不良影响。Thadani等采用生物阻抗的无创心输出量监测技术,对比分析了接受连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)的儿科患者的血流动力学特征。研究结果显示,合并体液滞留的患儿与无体液滞留者之间存在显著的血流动力学差异。作者还发现,传统心血管功能测量指标在两组之间没有显著差异,这表明心电图测量法可能作为CRRT期间血流动力学监测的有效工具^[7]。

从普通病房非计划性转入重症监护病房(intensive care unit, ICU)的患者,其发病率、病死率、住院时长及医疗费用均显著增加。Zander等利用美国外科医师学会的

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

全国去标识化数据库——创伤质量改进计划数据库,运用机器学习生成了模型以预测初始非手术、非ICU患者的非计划性创伤ICU入院情况。这些模型的受试者工作特征曲线下面积达到了0.78。Zander等确定了损伤严重程度评分、年龄和无合并症等为患者预后的影响因素^[8]。

静脉-静脉体外膜肺氧合(veno-venous extracorporeal membrane oxygenation, VV-ECMO)可改善严重呼吸紊乱创伤患者的低氧血症和二氧化碳清除率。Powell等开展了一项观察性单中心倾向评分匹配队列研究,旨在探索接受VV-ECMO的创伤患者与接受常规通气管理的患者结局。作者证明,与常规治疗组相比,VV-ECMO患者出院时的生存率更高(70% vs. 41%, $P < 0.001$),VV-ECMO使用的相应风险比为0.31(95% CI: 0.18 ~ 0.52, $P < 0.001$),接受VV-ECMO治疗与常规治疗的匹配创伤患者的死亡比值比为0.29(95% CI: 0.14 ~ 0.58, $P < 0.001$)。因此,作者认为,在严重急性肺损伤的创伤患者中,早期考虑使用VV-ECMO可改善呼吸紊乱^[9]。

体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)可用于常规治疗无效的心脏或呼吸衰竭。然而,目前尚无预测模型来促进有效且个性化的管理。Chen等的研究对ECMO患者的转录组学分析数据集进行了大规模分析,应用先进的机器学习算法,构建了一个细胞因子相关基因(cytokine related genes, CRGs)分类器,揭示了与免疫细胞和关键分子通路[包括IL-6/JAK激酶(janus kinase, JAK)/信号转导和转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)信号通路]机制相关的新型预后和预测生物标志物。与基因表达综合数据库和医院队列中的其他临床特征相比,该模型表现出更准确的预后能力,并显示出更高的临床实用性^[10]。

脓毒症相关AKI是重症监护病房患者的一种危急状况,但其治疗选择仍然有限。Yu等的研究旨在探究抑制NAD⁺依赖性去乙酰化酶(silent information regulator 2, SIRT2)是否能减轻多微生物脓毒症小鼠模型中的肾损伤并提高存活率。作者证明,在体内使用SIRT2拮抗剂AGK2治疗可降低AKI标志物水平,并减轻炎症和促进自噬。作者通过体外实验证实,自噬受叉头框蛋白O1(forkhead box class O proteins, FOXO1)通路调节。因此,作者认为SIRT2可能是脓毒症相关急性肾损伤的潜在治疗靶点^[11]。

线粒体功能障碍是脓毒症相关心脏肌病的一个重要致病事件。Yang等比较了人参二醇皂苷和地塞米松对心肌损伤的治疗效果。通过使用脂多糖诱导的心肌病实验小鼠模型,证明人参二醇皂苷或地塞米松治疗可显著降低心肌组织中的氧化应激、促炎细胞因子水平、线粒体损伤和细胞凋亡。此外,作者发现人参提取物和类固醇的有益作用与线粒体融合和分裂蛋白的差异调节有关^[12]。

钙结合蛋白S100A9已被报道与急性和慢性肝病的进展有关。Sheng等利用脂肪肝缺血再灌注损伤的体内小鼠

模型,对S100A9的免疫调节功能进行了研究。通过分析肝脏细胞因子和免疫基因转录组结果,作者证明S100A9是巨噬细胞NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(nod-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)炎性小体的关键调节因子。重要的是,S100A9的基因敲低显著改善了肝脏病理损伤,进一步支持了该蛋白的病理作用^[13]。

机械通气是急性呼吸窘迫综合征患者呼吸支持的重要措施。然而,机械通气会带来较高的肺损伤风险。Ding等的研究评估了促炎性高迁移率族蛋白1(high mobility group box-1 protein, HMGB1)在多微生物脓毒症和机械通气双重打击小鼠模型中的作用。作者使用不同种类的HMGB1基因敲除小鼠,证明了半胱天冬酶-1/半胱天冬酶-11-HMGB1-Toll样受体4(Toll-like receptors, TLR4)/晚期糖基化终产物(the receptor of advanced glycation end-products, RAGE)信号通路在不同组织特异性特征的肺损伤中的病理作用。作者发现,该通路可能成为脓毒症中肺损伤的潜在治疗靶点^[14]。

血管钙化是慢性肾病(chronic kidney disease, CKD)中血管壁常见的退行性病变。Shen等的研究旨在确定锌指蛋白含锌指和BTB域16(zinc finger and BTB domain containing 16, ZBTB16)的作用。作者在体外血管钙化的大鼠平滑肌细胞模型和体内大鼠慢性肾病模型中使用了RNA干扰技术,发现ZBTB16可能是CKD相关钙化的驱动因素,其通过促进成骨细胞转化发挥作用。该研究确定Wnt/ β -连环蛋白通路是ZBTB16的下游效应器。作者还证实,与无血管钙化的CKD患者相比,患有血管钙化的CKD患者的血液样本中ZBTB16的表达增加,这表明ZBTB16可能成为治疗CKD的靶点^[15]。

腹主动脉瘤是一种常见的血管退行性疾病,其特征是动脉壁的结构和功能异常。丁香酚是丁香油中的一种酚类成分,具有的抗菌和抗炎特性,是一种传统中药。Huang等评估了丁香酚在血管紧张素II诱导的人血管平滑肌细胞损伤中的治疗效果。该研究报告,丁香酚可以抑制细胞增殖,并调控炎症和铁死亡,可能与STAT3/HMGB2信号通路相关。这些发现可能为酚类物质在腹主动脉瘤治疗中的潜在应用提供见解^[16]。

高甘油三酯血症是急性胰腺炎的主要病因之一。Dong等研究了纤维蛋白原样蛋白2(fibrinogen-like protein 2, FGL2)在急性胰腺炎中的作用。研究使用野生型和FGL2基因敲除小鼠的急性胰腺炎模型,发现FGL2缺乏可能加剧炎症反应,并导致巨噬细胞表型向促炎方向转变。因此,作者认为FGL2可能在调节巨噬细胞极化和缓解重症急性胰腺炎进展方面发挥关键作用^[17]。

参 考 文 献

[1] KOTANI Y, YAMAMOTO T, KOROKI T, et al. Mechani-

- cal left ventricular unloading in cardiogenic shock treated with venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: A systematic review and meta-analysis [J]. *Shock*, 2025, 63 (2): 182-188.
- [2] RAO M, MCGONAGILL P W, BRACKENRIDGE S, et al. Functional immunophenotyping for precision therapies in sepsis [J]. *Shock*, 2025, 63 (2): 189-201.
- [3] FARIA M, LIB6RIO A B. Continuous kidney replacement therapy dosage and mortality in critically ill patients; A retrospective cohort study using marginal structural model [J]. *Shock*, 2025, 63 (2): 202-209.
- [4] YANG J, YAO Y, FAN S, et al. Usp9x promotes lps-induced fibroblast cell apoptosis, inflammation, and oxidative stress by regulation of tlb1xr1 deubiquitination [J]. *Shock*, 2025, 63 (2): 210-216.
- [5] LAI J, YU S, LI X, et al. Mettl14/igf2bp2-mediated m6a modification of steap1 aggravates acute lung injury induced by sepsis [J]. *Shock*, 2025, 63 (2): 217-225.
- [6] TANG L, WAN W, ZHANG J, et al. Acute kidney injury following acute cholangitis: A risk multiplier for adverse outcomes and healthcare utilization [J]. *Shock*, 2025, 63 (2): 226-232.
- [7] THADANI S, LANG A, SILOS C, et al. Fluid overload modifies hemodynamic impact of continuous renal replacement therapy: Evidence of a covert cardiorenal syndrome? [J]. *Shock*, 2025, 63 (2): 233-239.
- [8] ZANDER T, KENDALL MA, GRIMSLEY EA, et al. Predicting unplanned trauma intensive care unit admissions for initial nonoperative, non-icu patients [J]. *Shock*, 2025, 63 (2): 240-247.
- [9] POWELL E K, BETZOLD R, LAMMERS D T, et al. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation improves outcomes in trauma patients suffering respiratory failure [J]. *Shock*, 2025, 63 (2): 248-254.
- [10] CHEN Z, LU J, LIU G, et al. Comprehensive characterization of cytokines in patients under extracorporeal membrane oxygenation: Evidence from integrated bulk and single-cell rna sequencing data using multiple machine learning approaches [J]. *Shock*, 2025, 63 (2): 267-281.
- [11] YU B, WENG L, LI J, et al. Inhibiting sirt2 attenuates sepsis-induced acute kidney injury via foxo1 acetylation-mediated autophagy activation [J]. *Shock*, 2025, 63 (2): 255-266.
- [12] YANG Z, GAO Y, LI D, et al. Panaxadiol saponin alleviates lps-induced cardiomyopathy similar to dexamethasone via improving mitochondrial quality control [J]. *Shock*, 2025, 63 (2): 282-291.
- [13] SHENG M, LIU W, CAO Y, et al. Targeting s100a9-tlr2 axis controls macrophage nlrp3 inflammasome activation in fatty liver ischemia reperfusion injury [J]. *Shock*, 2025, 63 (2): 292-298.
- [14] DING X, JIN S, TIAN W, et al. Role of caspase-1/caspase-11-hmgb1-rage/tlr4 signaling in the exacerbation of extrapulmonary sepsis-induced lung injury by mechanical ventilation [J]. *Shock*, 2025, 63 (2): 299-311.
- [15] SHEN Y, HUANG H, SHEN L, et al. Zbtb16 drives vascular calcification through accelerating vsmcs osteoblastic transition in chronic kidney disease via wnt/ β -catenin pathway [J]. *Shock*, 2025, 63 (2): 312-319.
- [16] HUANG B, CHEN H, ZHANG X. Eugenol restrains angiotensin II-induced death, inflammation and ferroptosis of vascular smooth muscle cells by targeting stat3/hmgb2 axis [J]. *Shock*, 2025, 63 (2): 320-326.
- [17] DONG X, XU H, HE B, et al. Fibrinogen-like protein 2 protects the aggravation of hypertriglyceridemia on the severity of hypertriglyceridemia acute pancreatitis by regulating macrophages [J]. *Shock*, 2025, 63 (2): 327-337.

(收稿日期: 2025-01-15)

(本文编辑: 谢远瞩)