

《SHOCK》2025年第4期新观点

田源(综译) 蒋宇(审核)

本期《SHOCK》杂志共刊出19篇文章,包括1篇系统综述与荟萃分析、10篇临床研究以及8篇基础研究,研究内容涵盖脓毒症生物标志物(如NINJ1)、血小板性状与脓毒症风险的因果关系、机器学习预测儿童重症呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)肺炎、缺氧诱导因子1 α (hypoxia-inducible factors-1 α , HIF-1 α)在脓毒症免疫抑制中的作用、肠道屏障功能与脓毒症预后的关系等。本期杂志在脓毒症机制探索、新型治疗靶点发现和临床预测工具开发方面取得重要进展,为休克及相关危重症的诊疗提供新的理论依据和实践方向。

心源性休克(cardiogenic shock, CS)是一种由心室心肌损伤所致、危及生命的终末器官低灌注状态,可导致收缩和/或舒张泵衰竭。静脉-动脉体外膜肺氧合(veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation, VA-ECMO)以及Impella(一种腔内微轴流式心室辅助装置)被广泛用于处理这种状况。然而,尚无随机对照试验直接对比Impella与VA-ECMO在CS管理中的安全性和有效性。Stub等对倾向评分匹配研究进行系统综述和荟萃分析,并对CS患者中Impella和VA-ECMO的临床结局进行比较。值得注意的是,与VA-ECMO相比,Impella与更优的短期生存率以及更低的出血事件发生率相关,这为将Impella用作CS管理的一线方法提供额外证据^[1]。

脓毒症是宿主对感染的反应失调,常伴有血小板异常,但血小板在脓毒症中的因果作用尚不明确。Song等运用双向双样本孟德尔随机化(mendelian randomization, MR)方法,对诸如血小板计数(platelet count, PLT)、血小板压积(platelet crit, PCT)、平均血小板体积(mean platelet volume, MPV)和血小板分布宽度(platelet distribution width, PDW)等血小板特征与脓毒症的风险及预后之间的因果方向进行研究。研究发现,低PCT和MPV水平与脓毒症风险增加存在因果关联,而预后不佳的脓毒症与PLT降低有关,为血小板在脓毒症中的作用提供新颖的见解^[2]。

多种细胞死亡机制在脓毒症进展过程中发挥作用。NINJ1作为细胞溶解性死亡期间质膜破裂的关键介导因子,在脓毒症的背景下尚未得到充分探究。Wu等检测脓毒症患者的循环NINJ1水平,对其作为疾病严重程度、凝血病

及死亡风险的生物标志物的潜在可能性进行评估。升高的NINJ1水平与更高的脓毒症严重程度评分、肝脏损伤标志物以及凝血参数相关,与传统的生物标志物如降钙素原和C反应蛋白相比,对28d死亡率的预测更为精确。尤其值得注意的是,将NINJ1与已确立的临床评分如序贯器官衰竭评估(SOFA)和急性生理学及慢性健康状况评估II(APACHE II)相结合,显著增强对死亡率的预测能力,突出NINJ1作为脓毒症预后评估中一种新颖且有价值的工具的前景^[3]。

严重的RSV肺炎是导致婴幼儿住院的一个主要原因,早期识别重症病例对于及时进行干预至关重要,但目前尚不存在可靠的预测模型。Liu等对来自基因表达综合数据库(gene expression omnibus, GEO)系列的数据进行分析,利用机器学习来构建诊断模型,确定34个与免疫反应和感染相关的差异表达基因,并构建蛋白质-蛋白质相互作用网络。最终得到的基于人工神经网络的模型展现出强大的预测准确性,在训练组中的曲线下面积为0.970,在测试组中为0.833,为儿科患者中严重RSV肺炎的早期诊断和治疗提供一个有前途的工具^[4]。

脓毒症的进展由复杂的免疫反应所驱动,其中缺氧诱导因子,尤其是HIF-1 α 的作用尚未被完全理解。Zhao等研究HIF-1 α 在脓毒症单核细胞功能中的作用。脓症患者和健康患者的转录组数据,连同人类单核细胞实验,揭示非幸存脓症患者表现出持续的HIF-1 α 上调,这抑制炎症反应和抗原呈递。相反,幸存者具有改善的单核细胞功能,突显HIF-1 α 作为免疫恢复的抑制因子,提示HIF-1 α 可能作为脓毒症进展和预后的标志物^[5]。

心脏骤停(cardiac arrest, CA)是脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)患者的一种严重并发症,极大地增加死亡风险。Lu等使用来自中国卒中中心联盟数据库的数据,研究影响ICH患者CA发生及复苏结果的因素,确定一些关键的协同因素,包括来自紧急医疗服务系统的院前通知(PRE-EMS)、院后血肿扩大以及吞咽功能障碍,这些因素促成心脏骤停的发生以及心脏骤停后的死亡^[6]。

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是一种严重的炎症性疾病,可能导致严重器官功能障碍。肿瘤坏死因子受体相关因子3(tumor necrosis factor receptor-associated

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

factor 3, TRAF3) 和去泛素化酶泛素特异性蛋白酶 33 (ubiquitin-specific protease, USP33) 已被认为与多种疾病中的炎症调节有关。Guo 等研究 USP33 在急性胰腺炎进展中的作用, 发现 USP33 与 TRAF3 相互作用, 诱导其去泛素化, 进而增加其表达。此过程促进胰腺导管细胞的凋亡、氧化应激和炎症, 激活核因子 κ B 通路。这些发现为驱动急性胰腺炎的分子机制提供宝贵的见解, 并提示潜在的治疗靶点^[7]。

急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 是一种由严重的炎症和组织损伤所导致的病症, 其往往由细菌感染或脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 之类的毒素所诱发。Chen 等使用 LPS 诱导 WI-38 肺成纤维细胞构建 ALI 模型, 探究黄芩苷的保护效应。黄芩苷通过调控甲基转移酶样蛋白 14 (methyltransferase-like 14, METTL14) /SRY-box 转录因子 6 (SRY-box transcription factor 6, SOX6) 轴提高细胞存活率, 降低炎症反应并减轻氧化应激。SOX6 是通过 METTL14 的甲基化作用得以稳定, 这凸显其作为 ALI 治疗剂的潜在可能性^[8]。

脓毒症患者的临床轨迹对于改进重症监护病房 (intensive care unit, ICU) 的预后预测以及优化资源规划至关重要。Hou 等研究 19 177 名入住梅奥诊所 ICU 的脓毒症患者的回顾性队列, 以确定不同的心-肺衰竭轨迹。研究揭示四种主要轨迹: 快速恢复、缓慢恢复、延迟衰退和快速衰退, 其死亡率在 3.6%~99.7% 之间不等。这些发现为增强决策支持工具以及建立数字孪生模型以预测和管理危重症结局提供有价值的见解^[9]。心血管与代谢疾病 (cardiovascular and metabolic diseases, CMD) 和脓毒症之间因果关联的理解尚有限。Qi 等采用孟德尔随机化和观察性方法来考察 CMD 与脓毒症结局之间的因果关系。分析发现诸如 2 型糖尿病、肥胖症和心力衰竭等病症与脓毒症风险的存在显著联系。MIMIC-IV 数据库的进一步观察数据也支持这些发现, 揭示 CMD 与因脓毒症入住重症监护病房之间的关联。本研究为两者间的因果关系提供新颖的证据, 表明 CMD 患者可能具有更高的脓毒症发病风险^[10]。

凝血病是创伤患者中常见的并发症, 往往会导致不良结局, 例如因失血性休克而使死亡率升高。近期的研究运用机器学习模型来评估这些患者的凝血动力学和血凝块力学所产生的影响, 揭示出诸如纤维蛋白原、血凝块硬度和 D-二聚体等某些生物标志物与损伤严重程度紧密相连。Gosselin 等进一步深化这一认识, 表明创伤患者的凝血因子与健康水平存在显著偏差, 发现这些流变学和生化标志物在预测患者死亡率方面起着关键作用。此项研究突显整合预测算法以优化治疗策略和改善患者预后的潜在可能性^[11]。

脓毒症会致使肠道通透性升高, 这与死亡率的增加存在关联。闭合蛋白是一种关键的紧密连接蛋白, 在维系肠道屏障的完整性方面发挥着至关重要的作用, 尤其是在与

疾病相关的屏障破坏状况中。Yumoto 等对肠上皮特异性闭合蛋白基因敲除 (KOIEC) 小鼠和野生型小鼠制备脓毒症模型, 发现 KOIEC 小鼠在脓毒症发生后呈现出肠道通透性显著增高、全身性炎症加剧以及死亡率上升的情况。这些研究结果凸显闭合蛋白在脓毒症中维持肠道屏障功能和保障生存方面的关键作用, 使其保护成为一种潜在的治疗策略^[12]。

肠缺血再灌注损伤是一种危及生命的状况, 与大循环和微循环系统的失效相关联。通过使用肠缺血再灌注损伤的猪模型, Bar 等发现, 在缺血期间的早期给予去甲肾上腺素和血管扩张剂伊洛美丁, 能够在再灌注后增强短期内的舌下和肠微循环, 同时不会加重宏观循环参数。虽然这种治疗方法可能有益于在微循环受损的情况下改善组织氧合, 但它对肾脏和肝脏功能的不良影响应当被审慎地考量^[13]。

心脏功能障碍在出血性心脏骤停 (hemorrhage-induced cardiac arrest, HCA) 后的早期死亡中扮演着关键角色。Fang 等利用 HCA 的猪模型展示, 从芹菜籽中提取的一种小分子化合物丁苯酞 (Di-3-n-butylphthalide, NBP) 显著减轻 HCA 及复苏后的心脏功能障碍和损伤。此外, 作者成功阐明其保护效应背后的机制, 将其与通过使环状 GMP-AMP 合成酶 (cyclic GMP-AMP synthase, cGAS) /干扰素基因刺激因子 (stimulator of interferon genes, STING) /TANK 结合激酶 1 (TANK binding kinase 1, TBK1) 通路失活从而抑制细胞焦亡和炎症关联起来^[14]。

严重烧伤会诱发深度的病理生理应激反应, 引发各类并发症, 其中包括严重的肌肉萎缩和功能损伤, 而患者的制动状态会使这一情况更为恶化。Palackic 等通过伴有严重烧伤及后肢悬吊的大鼠模型研究表明, 氧雄龙和抗阻运动各自均能改善肌肉功能的恢复。氧雄龙治疗与抗阻运动均能激活肌肉蛋白质合成途径, 这两种治疗方式的结合能够通过增加蛋白质合成来增强信号通路。运动治疗在提升烧伤患者预后方面的益处, 并为氧雄龙类似物的开发以及具有类似作用机制的其他疗法的研究提供契机^[15]。

脓毒症相关性脑病 (sepsis-associated encephalopathy, SAE) 是脓毒症的一种严重且危及生命的并发症。天麻素 (gastrodin, GAS) 作为天麻的一种主要生物活性成分, 已被证实具有神经保护效应, 但其于 SAE 治疗中的应用尚未得以探究。Xu 等在 SAE 小鼠模型揭示 GAS 对 SAE 具有神经保护作用。结果显示 GAS 能够降低血脑屏障的破坏程度以及神经炎症, 可通过激活环氧化酶-2/前列腺素 E2/谷胱甘肽过氧化物酶 4 通路抑制铁死亡, 从而为 SAE 的治疗提示一种潜在的疗法^[16]。

多器官损伤是创伤和失血性休克后的常见并发症, 抗凝血酶作为一种由肝脏产生的循环抗凝剂, 已被证实能通过带有 3-O 硫酸化修饰的内皮硫酸乙酰肝素相互作用来发挥抗炎和器官保护作用。del Pilar Huby Vidaurre 等指

出, 创伤和失血性休克会致使肺部 3-O 硫酸化修饰的硫酸乙酰肝素表达显著降低, 而这是抗凝血酶发挥抗炎和抗血栓功能的关键要素。作者运用啮齿动物模型和硫酸乙酰肝素拮抗剂苏芬, 探究阻断抗凝血酶-硫酸乙酰肝素相互作用的效应。血浆复苏的抗血栓抗炎和器官保护作用被发现有所减弱。这些数据有力地凸显抗凝血酶-内皮抗血栓炎症信号在创伤和失血性休克期间对器官保护的重要性, 并且进一步表明针对 3-O 硫酸化修饰的硫酸乙酰肝素进行靶向治疗或许有助于减轻重大创伤后炎症所导致的器官损伤^[17]。

心脏骤停后接受心肺复苏的患者中, 脑损伤是导致神经功能受损和死亡的首要原因。Liu 等采用大鼠模型来探究沉默调节蛋白 6 (sirtuin 6, SIRT6) 在心脏骤停后脑损伤中的作用, 研究显示 SIRT6 表达的增加可通过降低叉头盒 O1 (forkhead box O1, FOXO1) 启动子的 H3K9ac 水平来减弱 FOXO1 的转录和表达, 进而减轻大鼠在心脏骤停及心肺复苏术后出现的神经功能缺陷、认知下降以及病理损伤^[18]。

全球心力衰竭的发病率不断攀升, 研究表明 miR-146b 在其中发挥作用, 但具体机制仍有待深入探究。Wang 等发现心力衰竭患者的心肌组织中 miR-146b 表达显著降低。在多柔比星诱导的心力衰竭小鼠的心肌组织中, miR-146b 表达也明显下降, 同时伴有细胞凋亡水平升高和心肌纤维化加重。miR-146 可能通过调控 HIF-1 α 表达对心肌细胞起到关键的保护作用^[19]。

参 考 文 献

- [1] Stub D, Chan W, Ball J, et al. Impella compared to venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in cardiogenic shock: A systematic review and meta-analysis of propensity score-matched studies [J]. Shock, 2025, 63 (4): 512-519.
- [2] Song Z, Li H, Zhang J, et al. Platelet traits and sepsis risk and prognosis: A bidirectional two-sample mendelian randomization study [J]. Shock, 2025, 63 (4): 520-526.
- [3] Wu Y, Li T, Tan S, et al. Ninj1: A novel sepsis severity and mortality biomarker [J]. Shock, 2025, 63 (4): 527-532.
- [4] Liu Y, Wu Q, Zhou L, et al. Constructing a diagnostic prediction model to estimate the severe respiratory syncytial virus pneumonia in children based on machine learning [J]. Shock, 2025, 63 (4): 533-540.
- [5] Zhao S, Li H, Luo W, et al. Whole transcription analysis identified the regulation of hypoxia-inducible factors in monocytes with immune suppression: Implications for clinical outcomes [J]. Shock, 2025, 63 (4): 541-551.
- [6] Lu P, Cui L, Gu H, et al. Complicated cardiac arrest and its resuscitation characteristics in patients with intracerebral hemorrhage: Chinese stroke center alliance [J]. Shock, 2025, 63 (4): 552-558.
- [7] Guo J, Qu H, Cui P, et al. Usp33 promotes cerulein-induced apoptotic, oxidative, and inflammatory injuries in acute pancreatitis by deubiquitinating traf3 [J]. Shock, 2025, 63 (4): 559-565.
- [8] Chen Y, Gu Y, Gao Z. Baicalin alleviates lps-induced cytotoxicity in acute lung injury through mediating mettl14/sox6 axis [J]. Shock, 2025, 63 (4): 566-572.
- [9] Hou G Y, Lal A, Schulte PJ, et al. Informing intensive care unit digital twins: Dynamic assessment of cardiorespiratory failure trajectories in patients with sepsis [J]. Shock, 2025, 63 (4): 573-578.
- [10] Qi M, Wei J, Zhang M, et al. The causal association of cardiometabolic diseases and sepsis-related outcomes: A mendelian randomization and population study [J]. Shock, 2025, 63 (4): 579-586.
- [11] Gosselin AR, Bargoud CG, Sawalkar A, et al. Dysregulated clot mechanics and kinetics impacted by injury severity, predict mortality after trauma [J]. Shock, 2025, 63 (4): 587-596.
- [12] Yumoto T, Oami T, Liang Z, et al. Intestinal epithelial-specific occludin deletion worsens gut permeability and survival following sepsis [J]. Shock, 2025, 63 (4): 597-605.
- [13] Bar S, Diaper J, Fontao F, et al. Early and concomitant administration of norepinephrine and ilomedin improves microcirculatory perfusion without impairing macrocirculation in an intestinal ischemia-reperfusion injury swine model: A randomized experimental trial [J]. Shock, 2025, 63 (4): 606-613.
- [14] Zhou T, Liu Y, Zhu L, et al. DL-3-n-butylphthalide alleviates cardiac dysfunction and injury possibly by inhibiting cell pyroptosis and inflammation via the cgas-sting-tbkl pathway in a porcine model of hemorrhage-induced cardiac arrest [J]. Shock, 2025, 63 (4): 614-621.
- [15] Palackic A, El Ayadi A, Wade CE, et al. Combined effects of oxandrolone and exercise on muscle recovery in rats with severe burn and hindlimb unloading [J]. Shock, 2025, 63 (4): 622-627.
- [16] Xu Y, Chen J, Zhou L, et al. Gastrodin protects against sepsis-associated encephalopathy by suppressing ferroptosis [J]. Shock, 2025, 63 (4): 628-637.
- [17] Del Pilar Huby Vidaurre M, Mokhtari AK, Osborn BK, et al. The interaction between antithrombin and endothelial heparan sulfate mitigates pulmonary thromboinflammation after trauma and hemorrhagic shock [J]. Shock, 2025, 63 (4): 638-647.
- [18] Liu J, Zhen L, Yu D, et al. Effect and regulatory mechanism of sirt6 on postcardiac arrest brain injury in rats [J]. Shock, 2025, 63 (4): 648-655.
- [19] Wang M, Lu R, Peng L, et al. MicroRNA-146b targets hif-1 α and attenuates cardiomyocyte apoptosis and fibrosis in doxorubicin-induced heart failure [J]. Shock, 2025, 63 (4): 656-663.

(收稿日期: 2025-03-01)

(本文编辑: 谢远瞩)