

《SHOCK》2025年第3期新观点

田源(综译) 蒋宇(审核)

本期《SHOCK》杂志共刊出21篇文章,包括3篇综述、2篇简要报告、11篇临床研究和5篇基础研究,聚焦脓毒症与免疫调节、血流动力学与休克治疗、创伤与复苏、线粒体功能障碍、炎症信号通路、细胞衰老等在休克和器官损伤中的作用被进一步阐明。本期杂志在脓毒症机制、生物标志物发现和治理策略优化方面取得了重要进展,为临床实践和基础研究提供了新的方向。

微循环功能障碍的逆转对于评估休克复苏的成功至关重要,并显著影响患者的预后。然而,在复苏后尽管宏观循环功能得以恢复,但微循环功能障碍仍持续存在时,会出现血流动力学不一致的情况。技术的进步使得在休克患者床边评估微循环成为可能,能够直接观察微循环形态并对其功能状态进行定量评估。Huang等的文章回顾了血流动力学不一致背后的病理生理机制,并介绍了血流动力学不一致表型的现有证据和分类框架^[1]。

急性肾损伤(Acute kidney injury, AKI)是血管扩张性休克的常见并发症,增加死亡风险、延长住院时间,并可能进展为慢性肾病。传统一线药物儿茶酚胺类可能对肾功能恢复不利。Vernon-Elliot等通过系统检索MEDLINE等数据库,对儿茶酚胺类血管加压药与非儿茶酚胺类血管加压药对肾功能和恢复的影响进行了比较。对41项临床前研究、17项非随机临床研究、28项随机临床研究以及4项事后分析所做的定性综合显示,非儿茶酚胺类血管加压药或许与肾功能结局的改善存在关联^[2]。

在心肺复苏(cardiopulmonary resuscitation, CPR)期间及之后,有多种治疗干预措施被推荐以优化氧输送并提高生存率。在这些干预措施中,关于在该情况下使用液体的临床实践存在异质性。最佳的液体复苏策略仍存在争议。Jendoubi等对有关心脏骤停期间及复苏后液体管理的临床前和临床研究进行了系统回顾,内容涉及液体类型、剂量、安全性及终点指标。发现大量实验证据支持在CPR期间及之后使用高渗盐水疗法作为替代复苏液体^[3]。

脓毒症患者常出现血小板计数的降低或升高,但这些血小板计数的动态变化模式对预后的影响尚不明确。在此项回顾性研究中,Wang等借助MIMIC数据库探究了血小板计数变化轨迹对脓毒症临床预后的作用。通过提供的证据显示,对于脓毒症患者而言,血小板计数的减少分别与

死亡率的上升相关,而血小板计数的适度增加则与90d死亡率的降低相关^[4]。

脓毒症是一种危及生命的感染反应,会导致全身性炎症和器官功能障碍。有假说认为,脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)中的代谢变化会影响脓毒症的发生。尽管进行了大量研究,但导致脓毒症的具体代谢途径仍不清楚。Xuan等运用孟德尔随机化方法对338种脑脊液代谢物与脓毒症风险之间的关系展开了探究。研究发现特定脑脊液代谢物与脓毒症发病风险之间存在显著的因果关联,突显了这些代谢物作为生物标志物或治疗靶点的潜力。这些发现的双向性质还表明脓毒症本身可能会改变代谢谱,为干预提供了更多途径^[5]。

在急诊环境中尽早准确地确定疾病的严重程度对于改善患者预后和降低医疗成本至关重要。单核细胞大小不均一性,以单核细胞分布宽度(monocyte distribution width, MDW)来量化,已被证明与免疫失调有关。在这项研究中,Yonker等发现,在血液学分析仪上以MDW量化的单核细胞异数在脓毒症患儿中显著升高,提示MDW可能是鉴别脓毒症患儿的有用工具^[6]。

越来越多的证据表明,环状RNA(circRNA)的失调在包括心肌缺血在内的多种心肌疾病中发挥着重要作用。You等采用缺氧处理的AC16心肌细胞模拟心肌缺血,检测细胞凋亡、增殖、炎症因子及circ__0068655/miR-370-3p/BCL2L11表达。发现靶向circ__0068655/miR-370-3p/BCL2L11轴或为心肌缺血治疗提供新策略^[7]。

在脓毒症诱导的低血压患者中,借助静脉输液和血管加压药来维持终末器官灌注,以避免多器官衰竭,进而实现血流动力学稳定。在本项研究中,Upadhyaya等运用基于机器学习的技术,以确定限制性与开放性液体策略的关键预测因子,以及不同患者表型中每种策略应用的可能性^[8]。

全血(Whole blood, WB)复苏已被证明能降低死亡率。然而,全血输注对静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)风险的影响仍不清楚。Hout等通过回顾性研究,对接受全血复苏与成分疗法的患者中VTE的发生率进行了比较,在复苏过程中使用新鲜冰冻血浆可使VTE的发生风险降低30%,而使用氨甲环酸和输注红细胞则会

增加 VTE 的风险。发现重伤创伤患者接受全血治疗与其 VTE 发生可能性降低存在独立关联^[9]。

在老年患者中,全身麻醉诱导后的低血压可能会导致严重的并发症。在这项研究中,Wan 等纳入了 120 例择期全身麻醉手术的老年患者。在全身麻醉诱导前通过经胸超声心动图测量左心室流出道(left ventricular outflow tract, LVOT)的速度时间积分(velocity time integral, ΔVTI)和峰值速度(peak velocity, ΔV_{peak}),对麻醉诱导后的低血压是否可预测进行了研究。发现左心室流出道速度时间积分能够预测老年患者全身麻醉诱导后的低血压^[10]。

脓毒症是一种由感染引发的全身性炎症综合征,因其复杂的病理生理学机制而带来巨大挑战。T 细胞在脓毒症期间对抗感染方面发挥着关键作用。尽管先前的研究表明脓毒症中存在 T 细胞功能障碍,但可靠的体外检测方法一直缺失,影响这些功能障碍的因素也不明确。Liu 等运用一种新型体外微流控平台对脓毒症环境中 T 细胞的迁移进行了检测。作者表明,在脓症患者血清存在的情况下,T 细胞迁移受到抑制,这与细胞内 NADH/NAD⁺水平升高相关,并且通过对氧化还原环境的调节可逆转这种抑制^[11]。

由事故导致的严重伤害,如创伤性脑损伤(traumatic brain injury, TBI)或胸部创伤(thoracic trauma, TT),仍是年轻人群死亡的主要原因。快速且有针对性的诊断对于后续治疗决策和预后至关重要。Rix 等通过回顾性临床研究,血浆中神经元特异性烯醇化酶 2(neuron-specific enolase2, NSE2)水平与 CT 扫描中量化肺挫伤体积之间的关系,发现孤立性胸部创伤患者的 NSE 水平升高,与创伤性脑损伤患者情况类似。这种升高与入院时肺挫伤的严重程度存在关联^[12]。

尽管观察性研究表明,在重症监护病房中虚弱状态较为常见且与不良结局相关,然而干预性试验的相关数据却十分匮乏,且不清楚结局是否随时间而改善。在本研究中,Ntaidou 等对五项急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)网络和 PETAL 网络的随机对照试验进行了二次分析,这些试验共涉及 3 630 名急性呼吸窘迫综合征患者。他们发现,在那些试验中虚弱患者的占比有所增加,但其死亡率并未随时间推移而降低^[13]。

中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular traps, NETs)及其形成和释放过程被称为 NETosis 可能在创伤引发的凝血酶生成(thrombin generation, TG)过程中发挥作用。Navarro 等对出现症状性静脉血栓栓塞 VTE 的患者以及未出现症状性 VTE 的患者的瓜氨酸化组蛋白 H3 水平(NETosis 的生物标志物)和 TG 图谱进行了检测。作者证实,创伤后出现 VTE 的患者在受伤早期呈现出 NETosis 增多以及 TG 动力学加快的现象^[14]。在包括脓毒症在内的复杂全身性疾病中,细胞应激所产生的影响仍知之甚少。在当前的研究中,Mösenlechner 等对实验性非肺部脓毒症小鼠中与衰老相关的分子变化进行了探究。作者观

察到,在脓毒症早期,肺部与衰老相关的 CD47-QPCTL-SHP-1 轴出现短暂上调,其他衰老相关分子发生变化^[15]。

脓毒症诱导的心肌病(sepsis-induced cardiomyopathy, SIC)是脓毒症最常见的并发症之一,严重影响危重症患者的预后。胆碱代谢是机体中重要的生物过程,其与 SIC 相互作用的机制尚不清楚。在这项研究中,Pei 等运用诸如差异分析、加权基因共表达网络分析(WGCNA)和富集分析等多种生物信息学技术,确认了缺氧诱导因子 1 α (Hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)为 SIC 中胆碱代谢相关基因的关键节点^[16]。

心脏骤停(cardiac arrest, CA)及复苏早期,全身性缺血再灌注损伤常导致肠损伤。青蒿琥酯(artesunate, art)已被证实可保护重要器官免受多种局部缺血再灌注损伤。Wang 等的这项研究评估了青蒿琥酯(一种知名的抗疟疾药物)在猪心脏骤停及复苏临床前模型中的治疗效果。作者表明,青蒿琥酯治疗可减轻复苏后的肠道损伤,并揭示了潜在机制^[17]。

线粒体功能障碍是失血性休克期间器官损伤的重要致病事件。在本项研究中,Hu 等在大鼠失控性失血模型中,探究了选择性且细胞可透过的线粒体分裂抑制剂 Mdivi-1 的潜在治疗功效。作者表明,在低血压复苏过程中,使用 Mdivi-1 治疗显著降低了失血量和液体需求,并改善了器官功能,这与氧化应激的减轻、线粒体损伤的减少以及主要器官线粒体功能的改善相关^[18]。

急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是一种常见的呼吸系统急症,具有较高的发病率和死亡率。臭氧疗法是将臭氧和氧气的混合物在无氧且安全的浓度范围内进行临床应用。在本研究中,Wang 等对臭氧疗法在急性肺损伤小鼠模型中的作用和功能进行了研究。作者证实,臭氧疗法可有效减轻炎症反应、微血管渗漏和肺组织损伤,这与 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)/凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck like protein containing a CARD, ASC)/半胱氨酸蛋白酶-1(cysteine/aspartate specific proteinase-1, Caspase-1)轴的下调相关^[19]。

在非人灵长类动物(non-human primate, NHP)临床前转化研究中,对人类来源血液制品(human derived blood products, HDBPs)中的红细胞成分进行恰当评估的能力特征尚不明确。在本研究中,Morgan 等对先前一项 NHP 研究中的血浆样本进行了回顾性分析,该研究使用了人类全血或血浆进行输血。作者指出,NHP 血浆样本呈现出典型的输血反应,类似于人类接受通用供体或同型匹配产品时的反应,且没有证据表明存在短期清除或 NHP 对 HDBP 输血的负面反应^[20]。

在肝脏缺血/再灌注损伤(ischemia/reperfusion injury, I/R)中,利用小分子增强线粒体自噬是一种新兴的治疗途径。Mukkala 等的此项研究对“SR3677(一种强效的

ROCK2 抑制剂和线粒体自噬诱导剂) 在肝脏 I/R 小鼠模型中具有肝保护作用”这一假设进行了验证。作者表明, 在肝脏 I/R 之前给予 SR3677, 对野生型小鼠和 Parkin2-/- 小鼠均能诱导肝保护作用, 这使得依赖 Parkin 的机制不太可能成立。在肝细胞中的实验确定 BNIP3L/NIX 为 SR3677 肝保护作用的潜在介导因子^[21]。

参 考 文 献

- [1] Huang L, Huang Q, Ma W, et al. Understanding hemodynamic incoherence: Mechanisms, phenotypes, and implications for treatment [J]. Shock, 2025, 63 (3): 342-350.
- [2] Vernon-Elliott J, Goradia S, Bellomo R, et al. The effect of catecholamine versus noncatecholamine vasopressors on renal function and recovery in vasodilatory shock: A systematic review of preclinical and clinical studies [J]. Shock, 2025, 63 (3): 351-362.
- [3] Jendoubi A, De Roux Q, Lê M P, et al. Fluid therapy during and after cardiopulmonary resuscitation for nontraumatic cardiac arrest: A systematic review of evidence from preclinical and clinical studies [J]. Shock, 2025, 63 (3): 363-370.
- [4] Wang Y, Wu J, Shao T, et al. Prognostic implications of changes in platelet trajectories in patients with sepsis: A retrospective analysis using the medical information mart for intensive care iv database [J]. Shock, 2025, 63 (3): 371-378.
- [5] Xuan X, Huang Z, Kong Z, et al. Genetic insights into sepsis: Mendelian randomization analysis of cerebrospinal fluid metabolites [J]. Shock, 2025, 63 (3): 379-384.
- [6] Yonker L M, Badaki-Makun O, Alvarez-Carcamo B, et al. Monocyte anisocytosis is associated with sepsis in children with suspected infection [J]. Shock, 2025, 63 (3): 385-389.
- [7] You T, Peng K, Yi J, et al. Circ_0068655 silencing ameliorates hypoxia-induced human cardiomyocyte injury by regulating apoptotic and inflammatory responses [J]. Shock, 2025, 63 (3): 390-398.
- [8] Upadhyaya P, Wang J, Mathew D T, et al. Predicting sepsis-induced hypotension patient attributes for restrictive versus liberal fluid strategy [J]. Shock, 2025, 63 (3): 399-405.
- [9] Hout B, Van Gent J M, Clements T, et al. Does whole blood resuscitation increase risk for venous thromboembolism in trauma patients? A comparison of whole blood versus component therapy in 3, 468 patients [J]. Shock, 2025, 63 (3): 406-410.
- [10] Wan J, Jin X, Chen J, et al. Respiratory variation of velocity time integral and peak velocity of left ventricular outflow tract for predicting hypotension after induction of general anesthesia in elderly patients [J]. Shock, 2025, 63 (3): 411-416.
- [11] Liu L, Wang R, Pu X, et al. D 4 -chip reveals impaired t-cell function in sepsis: Insights from plasma microenvironment analysis and mitochondrial-targeted therapy [J]. Shock, 2025, 63 (3): 417-427.
- [12] Rix AC, Störmann P, Vollrath JT, et al. The neuronal biomarker neuron-specific enolase correlates with the volume of lung contusion in polytraumatized patients [J]. Shock, 2025, 63 (3): 428-434.
- [13] Ntaidou TK, Giannakoulis VG, Papoutsis E, et al. Frail participants in randomized controlled trials of acute respiratory distress syndrome [J]. Shock, 2025, 63 (3): 435-440.
- [14] Navarro SM, Thompson RJ, Macarthur TA, et al. Increased citrullinated histone h3 levels and accelerated thrombin kinetics in trauma patients who develop venous thromboembolism [J]. Shock, 2025, 63 (3): 441-447.
- [15] Mösenlechner M, Schlösser D, Braumüller S, et al. Induction of early pulmonary senescence in experimental sepsis [J]. Shock, 2025, 63 (3): 448-455.
- [16] Pei MQ, Sun ZD, Yang Y S, et al. Identification and verification of feature biomarkers associated with choline metabolism in sepsis-induced cardiomyopathy [J]. Shock, 2025, 63 (3): 456-465.
- [17] Wang Q, Shen P, Zhu J, et al. Effect of artesunate treatment on intestinal injury after cardiopulmonary resuscitation in swine [J]. Shock, 2025, 63 (3): 466-473.
- [18] Hu Y, Fang H, Tan L, et al. The mitochondrial division inhibitor mdivi-1 protected organ function and extended the treatment window in rats with uncontrolled hemorrhagic shock [J]. Shock, 2025, 63 (3): 474-486.
- [19] Wang P, Zhao Q, Zhu X, et al. Ozone therapy ameliorates lps-induced acute lung injury in mice by inhibiting the nlrp3/asc/caspase-1 axis [J]. Shock, 2025, 63 (3): 487-494.
- [20] Morgan CG, Neidert LE, Ozuna K M, et al. The use of old world primates (rhesus macaques) as a preclinical model for evaluation of human-derived blood products in traumatic shock resuscitation [J]. Shock, 2025, 63 (3): 495-498.
- [21] Mukkala AN, Maksimoska V, Noble E, et al. Sr3677 is hepatoprotective in murine liver ischemia/reperfusion injury: Potential role of bnip3l/nix (bcl2/adenovirus e1b 19 kda protein-interacting protein 3-like) [J]. Shock, 2025, 63 (3): 499-502.

(收稿日期: 2025-02-01)

(本文编辑: 谢远瞩)