

ROS 在脓毒症急性肾损伤中的作用

陈伟泉

内蒙古医科大学附属医院 内蒙古 呼和浩特 010000

摘要: 脓毒症是宿主对感染反应失调引起的危及生命的器官功能障碍, 急性肾损伤是脓毒症的常见并发症。脓毒症急性肾损伤的发病机制复杂, ROS 在其中起着非常重要的作用。ROS 不仅是脓毒症急性肾损伤发病的重要机制, 也是该病的治疗靶点。了解 ROS 在脓毒症急性肾损伤中的作用, 为其预防及治疗方面提供重要思路。本文就此对相关内容进行了探究, 以供有关人士参考。

关键词: ROS; 氧化应激; 脓毒症; 急性肾损伤

The role of oxidative stress in acute kidney injury in sepsis

Weiquan Chen

Inner Mongolia Medical University Affiliated Hospital, Hohhot, Inner Mongolia 010000

Abstract: Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by the host's dysregulated response to infection. Acute kidney injury is a common complication of sepsis. The pathogenesis of acute kidney injury in sepsis is complex, and ROS plays a very important role in it. ROS is not only an important mechanism of acute kidney injury in sepsis, but also a therapeutic target for the disease. To understand the role of ROS in sepsis-induced acute kidney injury, and to provide important ideas for its prevention and treatment. This article explores the relevant content for the reference of relevant people.

Key words: Reactive oxygen species; Oxidative stress; Sepsis; Acute kidney injury

引言

脓毒症是宿主对感染反应失调引起的危及生命的器官功能障碍^[1]。脓毒症是急性肾损伤(Acute kidney injury, AKI)的主要原因, 约占ICU肾功能不全病例的50%^[2]。脓毒症AKI的发生是长期住院和住院死亡的重要且独立的预后因素。其发病机制复杂, ROS在其发生、发展过程中起重要的作用。氧化应激是机体受到有害刺激时, 体内活性氧自由基(Reactive oxygen species, ROS)和活性氮自由基(Reactive nitrogen species, RNS)等产生过多, 超过机体清除能力, 进而导致氧化还原系统失衡, 引起细胞内脂质、蛋白质和核酸的氧化性应激, 最终引发细胞凋亡和组织器官损伤^[3]。脓毒症状态下, 大量的中性粒细胞被激活, 释放出大量的氧自由基、单线态氧、过氧化氢和过氧化亚硝酸盐(ONOO⁻), 这些物质共同构成了ROS。下文对ROS在脓毒症急性肾损伤中的作用展开综述。

1 与炎症反应的相互作用

在脓毒症AKI患者中, 炎症和氧化应激生物标志物(如TNF- α 、IL-1 β 、髓过氧化物酶活性、丙二醛和过氧化氢)均显著升高^[4]。炎症反应是机体抵御病原体入侵的重要防

御机制, 也是肾脏损伤的关键始动因素。中性粒细胞的募集, 促进下游ROS和RNS的产生。在脓毒症过程中, 多种炎症因子的激活、全身炎症反应和组织内抗氧化剂含量(如GSH)的下降, 导致肾脏和肾血管中的ROS增多。ROS会攻击细胞复合物, 包括蛋白质、核酸和质膜成分, 进而导致肾细胞膜损伤。肾小管对ROS极为敏感, 使肾髓质氧合减少, 进而引起组织缺氧。诱导型一氧化氮合酶(Inducible nitric oxide synthase, iNOS)在免疫细胞内活性的提高使一氧化氮(Nitric oxide, NO)的生成量增加, NO与NADPH氧化酶产生的ROS反应, 形成RNS过氧亚硝酸盐。过氧亚硝酸盐导致亚硝化损伤, 如蛋白质的S-亚硝基化, 从而影响蛋白质的正常功能。活化的中性粒细胞会引发细胞因子风暴, 包括IL-1 β 、IFN- γ 和TNF- α , 导致ROS的进一步产生^[5]。此外, ROS还与炎症信号通路中发挥次要信使的作用。脂多糖与Toll样受体-4结合后, 触发MyD88依赖途径, 通过ROS介导的核因子 κ B激酶抑制蛋白磷酸化激活核因子 κ B(Nuclear factor kappa B, NF- κ B)通路。NF- κ B可促进NLR家族Pyrin Domain Containing 3(NLRP3)、Pro-IL-1 β 和Pro-IL-18等炎症激活所必需的基因的转录, 进

而加重机体的炎症反应^[6]。

2 加剧微循环异常和血管稀疏

正常生理条件下,细胞内 ROS 水平较低,甚至有助于肾小管功能和肾脏微循环的生理调节。氧化应激可加剧微循环异常和血管稀疏。内皮功能障碍和微血管稀疏是 AKI 的常见病理生理学特征。内皮顶端表面的内皮糖萼由透明质酸、硫酸乙酰肝素、糖蛋白和蛋白聚糖组成,确保血管通透性的完整性,可防止血管渗漏、凝血和持续炎症。氧化应激导致内皮细胞顶端表面的糖萼变薄和脱落,使得间隙连接缺失,进而增加通透性和血管渗漏^[7]。受损的内皮细胞也会将中性粒细胞吸引到损伤部位加之间隙连接受损,使促炎细胞从内皮外渗到周围组织,引发持续性炎症反应。中性粒细胞本身可以产生 ROS,降低 NO 的生物利用度,从而形成氧化应激、炎症和血管损伤的恶性循环^[5]。

3 诱发线粒体功能障碍

线粒体是肾实质细胞中 ROS 产生的主要来源。线粒体功能障碍是由 ROS 的过度产生、ATP 耗竭、促凋亡蛋白的释放和体内 Ca^{2+} 平衡的紊乱所引起^[8]。脓毒症时,线粒体功能障碍导致的细胞能量衰竭是危重患者预后较差的主要原因。线粒体对脓毒症诱导的氧化应激使 NADPH 氧化酶产生的超氧化物 (O_2^-) 增加,同时锰超氧化物歧化酶 (MnSOD) 活性降低,造成 O_2^- 积累。iNOS 产生的 NO 与 O_2^- 反应,形成高反应性的过氧亚硝基阴离子 ($ONOO^-$),而 O_2^- 和 $ONOO^-$ 的积累导致持续的氧化应激和线粒体膜电位的降低,使线粒体发生功能障碍^[9]。氧化应激介导的线粒体通透性转换孔 (Mitochondrial permeability transition pore, MPTP) 开放,激活细胞凋亡和坏死的多种通路,最终导致细胞死亡和器官衰竭。在细胞凋亡过程中, MPTP 的开放与 Ca^{2+} 的外流、膜电位的丧失、促凋亡蛋白的释放、ROS 的过量产生以及细胞色素 c 释放到细胞质有关^[6]。线粒体的广泛损伤使其通透性降低、超氧化物的积累,导致线粒体膜通道的打开。这些损伤引起 Bcl-2 和 Bax 蛋白的释放,介导细胞色素 c (Cytochrome c, Cytc) 的释放。而 Cytc 结合并激活 Apaf-1 以及 procaspase-9,形成“凋亡小体”,触发 procaspase-9 介导的下游内源性凋亡级联反应,进一步使超氧化物增加、减少抗氧化剂的产生。另外,线粒体来源的 ROS 激活促炎细胞因子如 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的水平,进一步加重脓毒症。因此,脓毒症中 ROS 诱导的线粒体损伤可导致 ROS 进一步产生和积聚,从而导致氧化应激、微血管损伤和细胞损伤的恶性循环,最终导致 AKI。

4 加重肾组织缺氧

肾髓质缺氧是 AKI 的常见病理生理特征,其可能是导致细胞、血管损伤及肾小管功能障碍的主要驱动因素。AKI 既增加肾组织耗氧量,又可减少组织供氧量,导致肾小管损伤、梗阻以及肾小管上皮细胞内 Na/K-ATP 酶和转运蛋白的错误定位,降低氧气利用效率。长时间的组织缺氧,特别是在肾脏的代谢活跃区域,如肾髓质,会诱发线粒体功能障碍,导致 ROS 增加,进而引起微血管功能障碍,从而增强缺氧对肾髓质的影响,进一步放大肾细胞损伤^[10]。氧化应激通过降低线粒体内 ATP 的产生效率和/或通过增强肾小管氧气利用率,增加肾小管耗氧量。在脓毒症患者中,长时间缺氧导致 HIF 的大量产生,导致血管收缩、ROS 诱导蛋白(如 iNOS)和导致纤维化的蛋白的过量产生^[11]。脓毒症中肾髓质缺氧使组织缺氧期延长,可能导致 HIF 不稳定、亚硝化损伤,引起 AKI。

5 抗氧化剂的应用

ROS 不仅是脓毒症急性肾损伤发病机制的重要机制,也是该病的治疗靶点。体内存在抗氧化防御系统,抗氧化剂以还原和氧化形式存在,分为酶促和非酶促。酶抗氧化剂主要包括超氧化物歧化酶 (Superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶 (Catalase, CAT) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (Glutathione Peroxidase, GSH-Px);非酶抗氧化剂包括维生素 E、C 和 A 等维生素、褪黑激素等激素和 N-乙酰半胱氨酸等合成化合物^[6]。但由于脓毒症氧化应激状态下,机体产生的 ROS 和 RNS 等过多,体内的抗氧化剂不足以清除过量的 ROS 和 RNS,使氧化还原系统失衡,引起氧化应激,最终引发细胞凋亡和组织器官损伤。脓毒症期间,通过补充抗氧化剂增强防御系统,重建氧化还原系统,减轻氧化应激及组织器官损伤。

6 总结与展望

AKI 是脓毒症最严重的并发症之一,其发病机制复杂,ROS 在其发生、发展过程中起着重要作用。ROS 通过与炎症级联反应的相互作用、加剧微循环异常和血管稀疏、诱发线粒体功能障碍及加重肾组织缺氧等途径导致脓毒症 AKI。脓毒症时,由于 ROS 和 RNS 等产生过多,超出机体清除能力,使机体的氧化还原系统处于失衡状态。外源性补充抗氧化剂重建氧化还原系统,减轻氧化应激,对脓毒症 AKI 的治疗产生积极的影响。期待今后开展更多的安全性和有效性试验,为脓毒症 AKI 的预防及治疗提供更多依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献:

[1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al.

- The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*. 2016;315(8):801-810. DOI:10.1001/jama.2016.0287
- [2] Bagshaw SM, George C, Dinu I, et al. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients [J]. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(4):1203-1210. DOI:10.1093/ndt/gfm744
- [3] Sardaro N, Della Vella F, Incalza MA, et al. Oxidative Stress and Oral Mucosal Diseases: An Overview [J]. *In Vivo*. 2019;33(2):289-296. DOI:10.21873/invivo.11474
- [4] Chen Y, Jin S, Teng X, et al. Hydrogen Sulfide Attenuates LPS-Induced Acute Kidney Injury by Inhibiting Inflammation and Oxidative Stress [J]. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:6717212. Published 2018 Jan 31. DOI:10.1155/2018/6717212
- [5] Barichello T, Fortunato JJ, Vitali AM, et al. Oxidative variables in the rat brain after sepsis induced by cecal ligation and perforation [J]. *Crit Care Med*. 2006;34(3):886-889. DOI:10.1097/01.CCM.0000201880.50116.12
- [6] Kumar S, Saxena J, Srivastava VK, et al. The Interplay of Oxidative Stress and ROS Scavenging: Antioxidants as a Therapeutic Potential in Sepsis. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(10):1575. Published 2022 Sep 20. DOI:10.3390/vaccines10101575
- [7] Butler MJ, Down CJ, Foster RR, et al. The Pathological Relevance of Increased Endothelial Glycocalyx Permeability [J]. *Am J Pathol*. 2020;190(4):742-751. DOI:10.1016/j.ajpath.2019.11.015
- [8] Kozlov AV, Bahrami S, Calzia E, et al. Mitochondrial dysfunction and biogenesis: do ICU patients die from mitochondrial failure? [J]. *Ann Intensive Care*. 2011;1(1):41. DOI:10.1186/2110-5820-1-41
- [9] Ow CPC, Trask-Marino A, Betrie AH, et al. Lankadeva YR. Targeting Oxidative Stress in Septic Acute Kidney Injury: From Theory to Practice [J]. *J Clin Med*. 2021;10(17):3798. DOI:10.3390/jcm10173798
- [10] Pavlaku P, Liakopoulos V, Eleftheriadis T, et al. Oxidative Stress and Acute Kidney Injury in Critical Illness: Pathophysiologic Mechanisms-Biomarkers-Interventions, and Future Perspectives [J]. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:6193694. DOI:10.1155/2017/6193694
- [11] Lu J, Liu J, Li A. Roles of neutrophil reactive oxygen species (ROS) generation in organ function impairment in sepsis [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2022;23(6):437-450. DOI:10.1631/jzus.B2101075