

细胞焦亡在脓毒症心肌损伤中发病机制的研究进展

尹京虎 任莹

(延边大学附属医院 吉林延边 133000)

【摘要】脓毒症是一种严重的全身性感染性疾病,常伴有心肌损伤等多器官功能障碍,对患者生命健康造成巨大威胁,细胞焦亡作为一种新型细胞死亡方式,在脓毒症心肌损伤的发病机制研究中受到广泛关注。本研究对细胞焦亡在脓毒症心肌损伤中的发病机制相关研究进行了系统的梳理,阐述了脓毒症状态下,病原相关分子模式和损伤相关分子模式等刺激物可激活心肌细胞中的炎症小体,尤其是经典的 NLRP3 炎症小体,其激活后募集炎症小体接头蛋白 ASC 和蛋白酶 caspase-1,形成大分子复合物,为细胞焦亡的发生奠定基础,探讨了 caspase 家族蛋白在脓毒症心肌细胞焦亡中的关键作用,深入研究细胞焦亡在脓毒症心肌损伤中的发病机制,为脓毒症心肌损伤诊断和治疗提供新思路,对改善患者预后具有重要意义。

【关键词】细胞焦亡;脓毒症心肌损伤;氧化应激;线粒体功能障碍;心肌细胞

Progress in the pathogenesis of pyroptosis in myocardial injury in sepsis

Yin Jinghu Ren Ying

(The Affiliated Hospital of Yanbian University, Jilin Yanbian 133000)

[Abstract] Sepsis is a serious systemic infectious disease, often accompanied by myocardial damage and other multiple organ dysfunction, which poses a great threat to the life and health of patients. As a new mode of cell death, pyroptosis has been widely paid attention in the study of the pathogenesis of sepsis myocardial injury. This study provides a systematic study on the pathogenesis of pyroptosis in septic myocardial injury. It is elaborated that in the sepsis state, Stimulators such as pathogen-related molecular patterns and injury-related molecular patterns can activate the inflammasome in cardiomyocytes. Especially for the classical NLRP3 inflammasome, Its post-activation recruitment of the inflammasome adaptor protein ASC and the protease caspase-1, Formation of macromolecular complexes, Lay the foundation for the occurrence of cell pyroptosis, Exploring the critical role of caspase family proteins in septic cardiomyocyte pyroptosis, Deeply investigate the pathogenesis of pyroptosis in myocardial injury in sepsis, Providing new ideas for the diagnosis and treatment of myocardial injury in sepsis, It is important to improve patient outcomes.

[Key words] pyroptosis; myocardial injury in sepsis; oxidative stress; mitochondrial dysfunction; cardiomyocytes

前言

脓毒症作为一种严重全身性感染性疾病,一直是临床治疗中的重大挑战,其不仅具有较高的发病率,且死亡率也居高不下。脓毒症所引发的多器官功能障碍,尤其是心肌损伤,严重影响着患者的预后和生存质量^[1]。在对脓毒症及其相关并发症的研究不断深入的过程中,细胞焦亡死亡方式逐渐成为研究焦点,为脓毒症心肌损伤发病机制提供新视角。研究发现,脓毒症状态下,机体的免疫平衡被打破,各种炎症介质和危险信号分子大量释放,可触发心肌细胞中的细胞焦亡信号通路,推动了细胞焦亡发生,导致心肌细胞损伤和心脏功能障碍。深入研究细胞焦亡相关信号通路和关键分子,找到特异性治疗靶点,减轻脓毒症患者心肌损伤,改善患者预后,对细胞焦亡在脓毒症心肌损伤中发病机制研究进展进行系统梳理和总结,理解病理过程,为未来临床治疗提供新思路。

1 细胞焦亡在脓毒症心肌损伤的关系

1.1 脓毒症的高发性和严重危害性

脓毒症发生率高,严重威胁着患者生命健康,由各种感染因素引起,如细菌、病毒、真菌等病原体侵入人体后,引发强烈免疫反应,导致全身性炎症反应综合征。一旦发生脓毒症,病情往往进展迅速,患者会出现高热、寒战、心率加快、呼吸急促等症状,随着病情的加重,会导致多器官功能

障碍综合征,涉及心脏、肝脏、肾脏、肺等重要器官。心脏功能受损表现为心力衰竭,影响心脏泵血功能,导致血液循环障碍;肝脏功能异常出现黄疸、凝血功能障碍;肾脏功能受损引起急性肾衰竭,导致尿量减少甚至无尿;肺部受累出现急性呼吸窘迫综合征,患者呼吸困难,影响氧气交换。

1.2 细胞焦亡概述

细胞焦亡是一种近年来备受关注的细胞程序性死亡方式,不同于细胞凋亡和细胞坏死,具有独特发生机制和生物学意义,主要由炎症小体激活引发,当细胞受到各种刺激因素,如细菌、病毒等病原体感染及某些内源性危险信号作用时,炎症小体会组装并活化,活化的炎症小体可促进胱天蛋白酶激活,其中胱天蛋白酶-1、4、5、11等在经典和非经典细胞焦亡途径中发挥关键作用,活化的胱天蛋白酶会切割 Gasdermin D 蛋白,释放出具有活性的 N 端片段,在细胞膜上打孔,导致细胞膜破裂,细胞内容物释放,引发强烈炎症反应^[2]。细胞焦亡过程中,会释放多种炎症介质,如白细胞介素-1 β 和白细胞介素-18,招募免疫细胞,参与机体免疫防御反应,但过度细胞焦亡对机体造成损害,在某些疾病发生发展中,细胞焦亡起着重要作用,在感染性疾病中,细胞焦亡可清除病原体,但过度细胞焦亡导致炎症反应失控,加重组织损伤。

1.3 焦亡的关键分子在脓毒症心肌损伤中的作用

活化的胱天蛋白酶可促进炎症因子成熟和释放,在脓毒症心肌损伤中起到重要作用,可引起心肌细胞炎症反应、氧化应激和细胞凋亡,损害心肌功能;Gasdermin D 被切割后形成活性片段在心肌细胞膜上形成孔隙,导致心肌细胞肿

胀、破裂,释放出大量的损伤相关分子模式,激活免疫细胞,引发更强烈的炎症反应,焦亡关键分子激活后引起炎症反应,导致心肌微循环障碍,影响心肌血液供应和氧气输送,加重心肌损伤。

2 炎症反应

2.1 细胞焦亡与炎症反应

2.1.1 细胞焦亡释放的炎症因子对心肌的影响

细胞发生焦亡时,会释放炎症因子,引发心肌局部炎症反应,使心肌组织处于一种高度敏感和应激状态,中性粒细胞、巨噬细胞等被招募到心肌部位,释放更多炎性介质,加重炎症反应,白细胞介素 - 1 β 可刺激心肌细胞表达黏附分子,促进炎症细胞与心肌细胞的黏附,加剧心肌组织的损伤,可激活其他炎症信号通路,导致更多炎症因子产生,形成恶性循环;白细胞介素 - 18 增强免疫细胞活性,促使免疫细胞释放毒性物质,对心肌细胞造成直接损害,影响心肌细胞的代谢,干扰心肌细胞能量代谢,使心肌细胞对氧气和营养物质的利用效率降低,导致心肌细胞功能受损^[3]。此外,炎症因子影响心肌细胞收缩和舒张功能,改变心肌细胞内钙离子浓度、影响心肌细胞肌丝滑行,使心肌收缩力减弱,心脏泵血功能下降。

2.1.2 炎症因子在脓毒症心肌损伤中的作用机制

脓毒症发生时,病原体及其产物会刺激免疫细胞释放大量炎症因子,对心肌造成损伤,心肌细胞正常代谢受到影响后,收缩和舒张功能逐渐减弱,诱导心肌细胞发生凋亡和坏死,激活细胞内凋亡信号通路,促使心肌细胞程序性死亡,心肌细胞数量减少,影响心脏整体功能,引起心肌局部炎症反应,招募大量免疫细胞到心肌组织,释放更多炎症介质和活性氧,加重心肌损伤。炎症细胞在心肌组织中的浸润破坏心肌的结构完整性,影响心肌电生理特性,增加心律失常发生风险,影响心肌微循环,导致血管内皮细胞损伤,使血管通透性增加,造成心肌组织水肿,引起血管痉挛和微血栓形成。

2.2 细胞焦亡与氧化应激

2.2.1 细胞焦亡对氧化应激水平的影响

细胞焦亡过程中,会释放出大量炎症因子,可激活免疫细胞,促使免疫细胞产生更多活性氧,打破氧化还原平衡,使氧化应激水平急剧升高,刺激其他细胞产生更多自由基,加重氧化应激状态;细胞焦亡导致细胞膜破裂,细胞内物质释放到周围环境中,在释放后会促进氧化应激发生^[4]。线粒体是细胞内产生能量的重要细胞器,也是活性氧主要来源之一,细胞焦亡时线粒体的损伤和内容物释放,导致线粒体功能紊乱,增加活性氧生成,提高氧化应激水平。

2.2.2 氧化应激在脓毒症心肌损伤中的作用

氧化应激会直接损伤心肌细胞,在脓毒症的影响下,体内会产生过多的活性氧簇,如超氧阴离子、过氧化氢等,攻击心肌细胞细胞膜、线粒体、内质网等细胞器,导致细胞膜通透性增加、线粒体功能障碍及内质网应激,使细胞内离子平衡被破坏,影响心肌细胞电生理特性,增加心律失常风险,影响心肌细胞能量代谢,使心肌细胞收缩和舒张功能受损,触发细胞凋亡信号通路,导致心肌细胞死亡^[5]。氧化应激会激活炎症反应,过多的活性氧会刺激免疫细胞,使其释放大量的炎症因子,加重心肌损伤,形成恶性循环,导致血管内皮细胞损伤,使血管通透性增加,造成心肌组织水肿,影响心肌血液供应。

2.3 细胞焦亡与线粒体功能障碍

2.3.1 细胞焦亡导致线粒体功能异常

细胞焦亡可通过多种方式导致线粒体功能异常,细胞发生焦亡时,会激活炎症小体,炎症小体激活引发一系列反应,释放大量炎症因子,在细胞外引发强烈炎症反应,对细胞内线粒体产生影响,炎症因子可刺激线粒体膜通透性发生改变,使线粒体膜通透性增加,导致线粒体膜电位下降。正常情况下,线粒体膜电位对于维持线粒体正常功能至关重要,膜电位下降会干扰线粒体能量产生过程,影响三磷酸腺苷合成,细胞焦亡过程中,被激活的胱天蛋白酶会切割 Gasdermin D 蛋白,释放活性片段在细胞膜上打孔,波及到线粒体膜,线粒体膜完整性被破坏后,线粒体内物质如细胞色素 C 等会释放到细胞质中,激活细胞凋亡途径,加重细胞损伤。

2.3.2 线粒体功能障碍对心肌细胞的影响

线粒体功能出现障碍时,会影响心肌细胞能量供应,线粒体是心肌细胞产生能量的主要场所,通过氧化磷酸化过程合成三磷酸腺苷,导致三磷酸腺苷生成减少,使心肌细胞收缩和舒张功能受损,心肌细胞需充足的能量维持正常心脏泵血功能,能量不足会使心肌收缩力减弱,心脏输出量下降,影响全身血液循环^[6]。同时,线粒体功能障碍会引发活性氧过度产生,正常情况下,线粒体在呼吸过程中会产生少量活性氧,但在功能障碍时,活性氧生成会大幅增加,活性氧会攻击心肌细胞各种生物分子,如细胞膜、蛋白质和核酸等,导致细胞损伤,细胞膜受损会使细胞的通透性增加,离子平衡被破坏,影响心肌细胞电生理特性,增加心律失常发生风险,蛋白质和核酸损伤会影响心肌细胞代谢和基因表达,加重细胞功能障碍,线粒体功能障碍影响心肌细胞钙稳态。

3 凝血功能障碍

脓毒症心肌损伤发病机制中,细胞焦亡对凝血功能障碍有重要影响,细胞焦亡发生时,会释放大量炎症因子和其他活性物质,激活凝血系统,导致凝血功能异常,刺激内皮细胞表达组织因子,组织因子是启动外源性凝血途径的关键因子,会促使凝血酶生成,引发凝血反应,炎症因子还可抑制抗凝系统功能,降低抗凝血酶 III 活性,减少蛋白 C 和蛋白 S 的合成,使机体抗凝能力下降,细胞焦亡过程中,细胞膜完整性被破坏,细胞内物质释放到血液中,一些物质可激活血小板,使血小板聚集并释放出更多促凝血物质,促进凝血过程,导致血栓形成风险增加^[7]。

4NO 的调节

细胞焦亡发生时,会引发一系列生理变化,影响 NO 产生和作用。一方面,细胞焦亡过程中释放的炎症因子可刺激诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 的表达, iNOS 激活会导致大量 NO 产生,在正常生理情况下,适量 NO 具有舒张血管、抑制血小板聚集、调节免疫反应等重要作用,在脓毒症心肌损伤中,过度产生的 NO 会带来不良影响,过多的 NO 与超氧阴离子反应会生成具有强氧化性的过氧化亚硝酸盐,对心肌细胞造成氧化损伤,高浓度的 NO 还抑制线粒体呼吸功能,影响心肌细胞能量代谢,加重心肌损伤^[8]。另一方面,细胞焦亡导致心肌细胞损伤和炎症反会影响内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 的活性,正常情况下, eNOS 产生的 NO 对维持血管内皮正常功能和心肌血液供应至关重要,但在脓毒症状态下,细胞焦亡引起的炎症和氧化应激会使 eNOS 发生解耦联,即 eNOS 产生的不是具有生理活性的 NO,而是

下转第 281 页

求。多腔袋制剂含有脂肪乳,或碱性盐溶液,药品与容器的相容性的挑战更严苛。同时虚焊灭菌前后保持稳定均匀对药品质量至关重要。

多腔袋膜供应商还需改善虚焊稳定性,提高容器完整性,进一步控制相容性迁移物风险。制剂企业对新功能输液、低价格、更优质量输液膜的要求促进了药包材的发展和创

新。同时价格的不断挤压,使得药包材企业成本压力巨大。当前集中采购唯药品价格低中标,药企也将这种筛选机制传递到药品包材,对已上市制剂的包材变更更多有降低成本的目的。药企公司虽然短期降低了材料成本,也容易降低了各环节的质量安全冗余,埋下质量安全隐患。这值得监管机构和制剂企业关注,防患于未然,从制度设计上避免质量事故。

参考文献:

- [1]张鑫.中国大输液行业发展历程、产量、消费量与竞争格局分析. 华经情报网. 2020, 6, 11
- [2]张雨薇, 王莉. 我国国家药品集中采购政策实施效果的系统评价[J]. 医学与社会, 2023, 36 (3): 119-124.
- [3]孙致宣, 公令臣, 那昕, 等. 我国药品集中采购政策发展及对药品生产企业影响分析[J]. 中国医药工业杂志, 2024, 55 (1): 143-148.
- [4]张利莉, 蒋智音, 金炎, 等. 某中医院 2018 年临床辅助用药的现状与合理性分析[J]. 抗感染药学, 2021, 18 (3): 383-387.
- [5]米琰, 白玉, 徐刚, 等. 碳酸氢钠林格液和复方林格液在控制性低中心静脉压肝切除术中的应用效果比较[J]. 新乡医学院学报, 2024, 41 (5): 438-442.
- [6]张歆, 王宏亮, 吴小飞, 等. 脂肪乳/氨基酸/葡萄糖复合型三腔袋产品仿制药学研究的相关考虑[J]. 药学研究, 2024, 43 (5): 513-515, 520.
- [7]陈海, 邓海波, 张星, 等. 琥珀酰明胶电解质醋酸钠注射液与琥珀酰明胶注射液围手术期输注的效果及安全性比较[J]. 国际医药卫生导报, 2023, 29 (17): 2452-2459.
- [8]娄丽璇. 不同腹膜透析液的特点及临床应用评价[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2016, 25 (2): 186-190.
- [9]吴海珊, 毛海萍, 陈崑, 等. 中性 pH-低葡萄糖降解产物腹膜透析液临床应用进展[J]. 中国血液净化, 2023, 22 (4): 292-295.
- [10]袁利佳, 汪小燕, 王佳, 等. 关联审评政策下药用辅料与药包材变更管理的思考[J]. 中国药事, 2022, 36 (2): 121-127.

上接第 278 页

超氧阴离子等有害的活性氧物质,加重氧化应激,损害血管内皮功能,导致血管舒张功能障碍,影响心肌血液灌注。

结语

细胞焦亡在脓毒症心肌损伤的发病机制中占据着至关重要的地位,随着研究的不断深入,对细胞焦亡认识逐渐

清晰,其涉及炎症小体激活、caspase 蛋白剪切、氧化应激、内质网应激、信号转导通路及线粒体功能障碍等多个方面复杂机制,目前研究成果为脓毒症心肌损伤诊断和治疗提供了新思路 and 潜在靶点,针对细胞焦亡各个关键环节,如开发炎症小体抑制剂、caspase 抑制剂、抗氧化剂及调节信号转导通路药物等,有望成为未来治疗脓毒症心肌损伤的有效策略。

参考文献:

- [1]李林, 宋尧, 杨刚, 等. 山楂酸通过抑制细胞焦亡以减轻心肌缺血再灌注损伤的机制研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2023, 25 (12): 1349-1353.
- [2]原平利, 刘刚, 马兰香, 等. 毛兰素通过抑制 NLRP3 炎症体介导的细胞焦亡减轻心肌缺血再灌注损伤[J]. 山西医科大学学报, 2023, 54 (9): 1200-1207.
- [3]钱妮, 纪兆乐, 周海佳, 等. 四氢姜黄素通过调控 SIRT3 信号抑制细胞焦亡减轻心肌肥厚小鼠心肌损伤[J]. 山西医科大学学报, 2023, 54 (6): 761-769.
- [4]周刚, 吴辉, 刘滴, 等. 细胞焦亡在心肌缺血再灌注损伤中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30 (6): 524-528.
- [5]赵沙沙, 吴碧波, 柏杰, 等. 程序性死亡受体 1 抑制剂通过促进细胞焦亡加重放射性心肌损伤的研究[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2024, 44 (4): 255-261.
- [6]王益民, 李焱, 王怡斐, 等. 细胞焦亡与心肌缺血再灌注损伤及中药单体干预研究进展[J]. 中南药学, 2022, 20 (9): 2117-2122.
- [7]梁飞, 彭利霞, 雷紫琴, 等. NLRP3 炎症小体介导的细胞焦亡与心肌缺血再灌注损伤的关系及中医药干预策略[J]. 中药药理与临床, 2022, 38 (4): 216-228.
- [8]董爱巧, 张晓亮, 林思朴, 等. β -羟基丁酸抑制细胞焦亡减轻心肌缺血再灌注损伤[J]. 心脏杂志, 2022, 34 (1): 12-17.