

脓毒症性休克时肌红蛋白代谢障碍机制的研究进展

赵家明 姜春善^(通讯作者)

(延边大学附属医院 吉林延边 133000)

【摘要】肌红蛋白是一种低分子色素蛋白,主要存在于心肌和骨骼肌细胞中。正常机体肌红蛋白代谢处于动态平衡状态,然而当脓毒症时可引起骨骼肌和心肌损伤,肌红蛋白大量释放入血,动态平衡状态被破坏。大量研究证实,脓毒症患者血液中肌红蛋白的水平变化与其预后密切相关,及时有效的监测血液中肌红蛋白水平变化,能够显著改善脓毒症患者预后,降低脓毒症病死率。因此,肌红蛋白水平变化可作为评估脓毒症患者预后及相关治疗措施有效性的重要指标。

【关键词】脓毒症;肌红蛋白;肌红蛋白代谢障碍

Research Progress on the Mechanism of Myoglobin Metabolic Disorder in Septic Shock

Zhao Jiaming Jiang Chunshan^(Corresponding Author)

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

[Abstract] Myoglobin is a low-molecular-weight chromoprotein primarily found in myocardial and skeletal muscle cells. Under normal physiological conditions, myoglobin metabolism maintains a dynamic equilibrium. However, sepsis can induce skeletal and myocardial damage, leading to massive release of myoglobin into the bloodstream and disruption of this equilibrium. Numerous studies have confirmed that changes in blood myoglobin levels in septic patients are closely associated with their prognosis. Timely and effective monitoring of these changes can significantly improve patient outcomes and reduce sepsis-related mortality. Therefore, fluctuations in myoglobin levels may serve as a crucial indicator for evaluating the prognosis of septic patients and the efficacy of related therapeutic interventions.

[Key words] sepsis; myoglobin; myoglobin metabolic disorder

脓毒症是由感染引起的全身炎症反应,可导致多种器官功能障碍综合征和高死亡率^[1]。肌损伤是脓毒症常见的并发症之一。肌损伤会导致血液中肌红蛋白水平增高。各种脓毒症相关文献中均提到血液中肌红蛋白水平在严重脓毒症/脓毒症性休克的过程中的作用^[2-5]。本文将从肌红蛋白的生成、肌红蛋白在脓毒症时代谢障碍的机理、肌红蛋白代谢障碍对脓毒症预后的影响、肌红蛋白代谢障碍的治疗方法四个方面进行综述。

1. 肌红蛋白的生成

肌红蛋白(Myoglobin, Mb)是由肽链和血红素基团组成的异二聚体。分子量约为17.9 kDa。该蛋白存在于心肌和

骨骼肌细胞的细胞质中^[6]。Mb的合成起始于基因表达。Mb基因主要在心肌细胞和骨骼肌细胞中表达。在这些细胞中,Mb基因被转录为mRNA,mRNA随后被翻译成Mb的多肽链。Mb由一条包含154个氨基酸的多肽链组成。在细胞质的核糖体上,mRNA指导氨基酸的连接,形成多肽链。新合成的多肽链在细胞质中通过分子伴侣的帮助进行折叠,形成正确的三维结构。血红素是一个含有中央亚铁离子(Fe^{2+})的卟啉环,它是多种称为血蛋白的蛋白质的辅基,例如血红蛋白、Mb和细胞色素。它参与各种分子和细胞过程,例如基因转录、翻译、细胞分化和细胞增殖^[7]。Mb的功能依赖于其血红素基团。在Mb的合成过程中,血红素被嵌入到多肽链的特定位置,形成完整的Mb分子^[8]。

2.肌红蛋白在脓毒症时代谢障碍的机理

2.1 肌红蛋白生成增多

当发生脓毒症或重度脓毒症时,心肌和骨骼肌细胞会损伤^[9],细胞质中的Mb会迅速释放到血液循环中^[10]。心肌损伤是脓毒症的常见并发症,发病率高达40%。损伤是由细胞因子引起的,例如肿瘤坏死因子 α 、过度氧化应激和代谢紊乱^[11]。心肌损伤导致Mb的释放。除了诱发器官损伤外,脓毒症还会对骨骼肌造成损伤,并可能进一步升高Mb水平^[12]。其次,Mb具有与氧气储存和运输相关的功能。因此,Mb可以加速氧化磷酸化并促进三磷酸腺苷的产生。因此,血清Mb水平可能反映了组织和器官的能量代谢状态^[13]。当患者进展为多器官衰竭时,器官中氧气供应不足可能导致Mb的代偿性增加。此外,既往研究表明,患者的Mb水平与氧化应激相关,Mb水平高的患者氧化应激更严重。严重的氧化应激会导致更严重的组织损伤并提高Mb水平,然后增加Mb水平并通过其氧化酶样活性进一步加剧氧化应激。

2.2 肌红蛋白代谢障碍

脓毒症会导致肾损伤。在世界范围内,急性肾损伤(AKI)和脓毒症都是重要的临床并发症,尤其是在重症监护患者中。脓毒症是AKI的重要病因,而AKI是脓毒症的常见并发症。近50%的AKI危重症患者也患有脓毒症。横纹肌溶解引起的Mb升高会进一步加重脓毒症导致的现有的肾损伤。横纹肌溶解症引起的AKI发生率占所有病例的13%至50%。RM诱导的AKI的病理生理学被认为是由Mb作为导致肾功能障碍的毒素触发的。Mb对肾毒性的三种不同机制通常报道为肾血管收缩、肾小管内管型形成和Mb对肾小管细胞的直接毒性。虽然少量Mb通常会被肾脏过滤并迅速排泄,但横纹肌溶解症中释放的大量Mb会导致AKI。由于其高耗氧量和线粒体密度,肾脏特别容易受到横纹肌溶解症的损害。一旦肌肉受损,它们的内容物就会被释放出来,导致炎症和液体滞留。血管内容量的减少会激活肾素-血管紧张素-醛固酮轴,进一步损害肾血流。交感神经系统也被激活,释放加压素,使肾缺血恶化。受损肌细胞释放

的Mb是导致肾损伤的主要因素。肾脏无法完全过滤掉过量的Mb,然后Mb沉积在肾小管中,引起肾毒性。Mb还可以结合氧气,增加自由基和脂质过氧化,从而导致进一步的氧化损伤和肾血管收缩。Mb通过肾脏滤过,而血清中高水平的Mb会导致肾损伤,从而加重脓症患者现有的肾损伤,进而造成Mb的代谢障碍。

3.肌红蛋白代谢障碍对脓毒症预后的影响

在横纹肌溶解过程中,Mb从肌肉细胞中释放出来,随后被肾小管上皮吸收,在那里它引发氧化应激、炎症和细胞死亡,导致AKI。除了这些急性有害影响外,横纹肌溶解还会导致肾功能的长期下降和肾脏超微结构的永久性改变,纤维化是横纹肌溶解相关AKI向慢性肾脏病(CKD)转变的致病机制之一。一旦进入肾脏,Mb就会产生氧化应激,随后产生脂质过氧化和细胞死亡。横纹肌溶解过程中,肌肉细胞分解释放出大量的Mb,而Mb经肾小球滤过后进入肾小管,然后沉淀形成管型,阻塞肾小管,导致肾小管上皮细胞严重损伤甚至死亡,最终导致AKI。Mb释放到细胞外环境中后,通过血液过滤在肾脏中积累,并在创伤后AKI的发展中起致病作用。Mb通过氧化损伤、脂质过氧化和肾小管阻塞的形成刺激肾细胞凋亡和焦亡来诱导肾损伤。同时,Mb还激活组织驻留的巨噬细胞以分泌炎症细胞因子和其他细胞毒性分子。此外,更多的免疫细胞被募集到肾间质中并产生炎症反应,这可能会进一步加剧肾脏中的细胞损伤。

Mb代谢障碍通过肾功能损伤、氧化应激、炎症反应加剧和代谢紊乱等机制,显著影响脓毒症患者的预后,延缓患者恢复,延长住院时间,增加并发症及多器官功能障碍风险,显著提高死亡率。早期识别和干预对改善预后至关重要。

4.小结与展望

脓毒症休克患者常因组织缺氧和微循环障碍导致心肌和骨骼肌缺血,Mb释放增加。微循环灌注障碍导致组织缺

氧, 心肌和骨骼肌细胞受损, Mb 释放进入血液。Mb 水平升高与病情严重程度密切相关。血清中 Mb 水平的升高导致脓毒症的病死率增加; 早期积极监测血清中 Mb 水平能够有效的提高脓毒症患者的生存率, 降低脓毒症病死率。Mb 水平的变化可以作为脓毒症休克的辅助诊断指标和预后评估工

具。高 Mb 水平提示病情严重, 清除率低则预示预后不良。因此, 监测 Mb 水平有助于临床医生及时调整治疗方案, 改善患者预后。总之, Mb 代谢障碍与脓毒症休克密切相关, 其水平变化可反映病情严重程度和预后, 具有重要的临床意义。

参考文献:

- [1]Godin M, Murray P, Mehta RL.Clinical approach to the patient with AKI and sepsis.Semin Nephrol 2015; 35: 12 – 22.
- [2]SUN L, ZHANG S, YANG Z, et al.Clinical Application and Influencing Factor Analysis of Metagenomic Next-Generation Sequencing (mNGS) in ICU Patients With Sepsis[J/OL].Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2022, 12.
- [3]YAO L, LIU Z, ZHU J, et al.Higher serum level of myoglobin could predict more severity and poor outcome for patients with sepsis[J/OL].The American Journal of Emergency Medicine, 2016, 34 (6): 948–952.
- [4]WANG L, LONG D.2024.Correlation Between Early Serum Myoglobin Levels and the Incidence and Prognosis of Intensive Care Unit-Acquired Weakness (ICU-AW) in Septic Shock Patients: A Comparative Study.An Acad Bras Cienc 96: e20231164.
- [5]顾彬, 刘宁, 聂垚, 等.肌红蛋白变化对脓毒症相关慢性重症患者预后的预测价值[J].中华内科杂志, 2021, 60 (04): 350–355.
- [6]Wang Q, Michiue T, Ishikawa T, Zhu BL, Maeda H, et al.Combined analyses of creatine kinase MB, cardiac troponin I and myoglobin in pericardial and cerebrospinalfluids to investigate myocardial and skeletal muscle injury in medicolegal autopsy cases.Leg Med 2011; 13: 226 – 32.
- [7]HOODA J, ALAM M, ZHANG L.Measurement of Heme Synthesis Levels in Mammalian Cells[J/OL].Journal of Visualized Experiments, 2015 (101) .
- [8]JACOBS N, MOS D, BLOEMERS F W, et al.Low myoglobin concentration in skeletal muscle of elite cyclists is associated with low mRNA expression levels[J/OL].European Journal of Applied Physiology, 2023, 123 (7): 1469–1478.
- [9]Deutschman CS, Tracey KJ.Sepsis: current dogma and new perspectives.Immunity 2014; 40: 463 – 75.
- [10]Sakurai S, Kuroko Y, Shimizu S, Kawada T, Akiyama T, Yamazaki T, et al.Effects of intravenous cariporide on release of norepinephrine and myoglobin during myocardial ischemia/reperfusion in rabbits.Life Sci 2014; 114: 102 – 6.
- [11]Antonucci E, Fiaccadori E, Donadello K, Taccone FS, Franchi F, Scolletta S, et al.Myocardial depression in sepsis: From pathogenesis to clinical manifestations and treatment.J Crit Care 2014; 29: 500 – 11.
- [12]Wray CJ, Mammen JMV, Hershko DD, Hasselgren PO, et al.Sepsis upregulates the gene expression of multiple ubiquitin ligases in skeletal muscle.Int J Biochem Cell Biol 2003; 35: 698 – 705.
- [13]Ljungman C, Eriksson I, Ronquist G, Roxin LE, Venge P, Wistrand P, et al.Muscle ATP and lactate and the release of myoglobin and carbanhydrase III in acute lower-limb ischaemia.Eur J Vasc Surg 1991; 5: 407 – 14.