

程序性细胞死亡在脓毒症心肌损伤中的研究进展

Advances in research on alleviating sepsis-induced myocardial injury through programmed cell death

郝建东¹, 徐桂萍^{2△}

HAO Jian-dong, XU Gui-ping

1. 新疆医科大学研究生院, 新疆 乌鲁木齐 830054; 2. 新疆维吾尔自治区人民医院麻醉科, 新疆麻醉管理临床医学研究中心, 新疆 乌鲁木齐 830001

【摘要】 脓毒症是一种严重的全身性感染, 导致多器官功能障碍和死亡。心肌损伤是脓毒症的常见并发症, 主要表现为可逆的心肌功能障碍, 与患者高死亡率相关。在脓毒症心肌损伤中, 程序性细胞死亡起着重要作用, 包括细胞凋亡、坏死性凋亡、细胞焦亡、自噬以及铁死亡等。本文综述了以上各程序性细胞死亡在脓毒症心肌损伤中的调控作用, 以及减轻脓毒症心肌损伤的药物进展, 为临床治疗提供新思路和方法。

【关键词】 程序性细胞死亡; 脓毒症心肌损伤; 铁死亡; 凋亡; 自噬

【中图分类号】 R541.9

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-6170(2024)06-0201-04

脓毒症是一种由微生物感染引起的疾病。在感染部位, 会释放大量炎症因子, 这些因子会抑制免疫系统的功能, 最终导致多个器官功能衰竭。其中, 脓毒症引起的心肌损伤(sepsis-induced myocardial injury, SIMI)是脓毒症的主要病理表现之一, 其特征是可逆性心肌抑制^[1]。心肌抑制往往是 SIMI 患者死亡的主要原因。脓毒症引起心肌损伤的机制有很多, 包括线粒体功能障碍、氧化应激、补体激活、凋亡和自噬其发病机制错综复杂。尽管抗生素治疗取得了重大进展, 然而目前尚无有效的方法来减轻脓毒症引起的心肌损伤。因此, 迫切需要更有效的药物或手段来预防脓毒症引起的心肌损伤。

细胞死亡是生命科学和医学领域的热点和中心研究议题。一开始, 研究人员通过观察细胞的形态学变化和碎片状态, 将细胞死亡分为两类: 意外性细胞死亡和程序性细胞死亡。程序性细胞死亡是细胞死亡中最重要的一种形式, 通常受到基因或信号转导通路的调控。最近几年, 科学技术的不断发展带来了程序性细胞死亡形式的新的研究进展。除了细胞凋亡, 还包括坏死性凋亡、细胞焦亡、铁死亡以及自噬等多种程序性细胞死亡方式^[2]。研究显示, 程序性细胞死亡对 SIMI 发生和发展起着至关重要的影响。本文综述了细胞凋亡、坏死性凋亡、自噬、细胞焦亡和铁死亡 5 种比较重要的程序性细胞死亡在脓毒症心肌损伤中的调控作用, 并讨论了其在减轻 SIMI 的新型药物进展。

1 程序性细胞死亡在 SIMI 中的调控作用

1.1 细胞凋亡与 SIMI 细胞凋亡是一种自发性的

细胞死亡过程, 它受到基因调控并以有序、主动的方式发生, 是维持机体内环境稳定的重要机制。其主要特征为染色质浓缩和核碎裂、细胞收缩、质膜起泡和细胞凋亡小体形成, 但质膜不破裂。细胞凋亡实施的核心是半胱天冬蛋白酶的激活, 它介导细胞内重要蛋白质的蛋白水解切割。细胞凋亡可以分为外源性和内源性两种类型。外源性细胞凋亡是由于死亡受体配体的参与或依赖性受体配体的离开所引起的; 内源性细胞凋亡可被 DNA 的损伤、氧气不足以及代谢应激等诸多因素触发。

脓毒症时, 由于病原体的侵袭和免疫系统的激活, 心脏细胞会发生凋亡, 导致心脏功能的损伤。目前研究发现, SIMI 后抑制 MAPK 和 PI3K/AKT/mTOR 这两条细胞凋亡经典信号通路可减轻心脏损伤^[3]。此外, SIMI 小鼠通过增加 Bcl-2 蛋白的表达, 降低了 Bid、t-Bid 和 caspase-9 的表达, 从而抑制了心肌细胞凋亡^[4]。这进一步证实了 SIMI 的发病机制, 即包括 Bcl-2 介导的内源性抗凋亡途径和 caspase-8/Bid/t-Bid/caspase-9 外源性促凋亡途径, 以及两者之间的不平衡。

1.2 坏死性凋亡与 SIMI 坏死性凋亡是一种不依赖半胱天冬酶的、可调控的细胞死亡方式, 与凋亡和其他形式的程序性细胞坏死有所不同。它同时具有细胞凋亡和坏死的共同特征, 主要表现为细胞肿胀和细胞膜完整性的破坏, 并伴随显著的炎症反应。在各种形式的坏死性凋亡中, 肿瘤坏死因子(TNF)受体激活是最具特征的坏死形式。TNF 受体 1(TNFR1)在 TNF- α 的作用下被激活, 进而促使受体相互作用蛋白激酶 1(RIPK1)的激活, 接着 RIPK1 被磷酸化并激活 RIPK3^[5]。在缺少 caspase-8 的情况下, 关键蛋白 RIPK1 和 RIPK3 形成的坏死小体被激活, 随后吸引并磷酸化下游效应蛋白 MLKL,

【基金项目】 新疆维吾尔自治区重点研发计划项目(编号:2022B03009

-4)

△通讯作者

使其寡聚化并穿孔质膜,进而诱导细胞发生坏死性凋亡^[6]。

研究表明,在脓毒症大鼠心肌组织中,激活过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR- γ)能够降低心肌组织中 RIPK1、RIPK3 和 MLKL 的表达,同时减少促炎因子的产生。这些作用减轻了心脏炎症的程度,并抑制了坏死性凋亡的发生,从而防止心肌功能障碍的发展^[7]。

1.3 细胞焦亡与 SIMI 细胞焦亡是 caspase 依赖性炎症形式的程序性细胞死亡,它会诱导细胞核浓缩和 DNA 裂解,以及在细胞膜表面形成孔道,导致细胞肿胀和破裂,从而破坏细胞膜的完整性,导致细胞膜溶解并进一步诱导炎症反应。细胞焦亡可以通过两个不同的途径引发,其中一个经典途径,由 caspase-1 介导;另一个是非经典途径,由 caspase-4、5 和 11 介导。在经典途径中, caspase-1 直接裂解 gasdermin D 以启动细胞焦亡。gasdermin D 裂解后, N 端片段可以激活 NLRP3 炎症小体,并导致 caspase-1 依赖性的 IL-1 β 和 IL-18 成熟,最终引发细胞焦亡^[8]。在非经典途径中,细胞内的 LPS 能直接激活 caspase-4/5/11,而这些炎性 caspase 的激活则会引发细胞焦亡。

已有研究表明,抑制细胞焦亡经典通路中的炎症小体成员之一的 NLRP3 可对 SIMI 发挥心脏保护作用^[9]。体外实验结果显示:通过褪黑素预处理 H9C2 心肌细胞可以减少与焦亡相关的蛋白(NLRP3、Caspase-1 和 GSDMD)的表达,这种处理方式能够抑制细胞焦亡,并显著改善了由 LPS 诱导的心肌损伤^[10]。

1.4 自噬与 SIMI 自噬是细胞内一种重要的代谢过程,它通过分解废弃物和异常蛋白质来维持细胞的稳定。在真核细胞中,自噬相关基因的调控使细胞能够利用溶酶体降解自身的细胞质蛋白和受损的细胞器。自噬是一种重要的细胞保护机制,能够增强细胞的生存能力并应对毒性刺激。自噬过程涉及到隔离膜(或噬菌体)的生成,其中隔离膜进一步扩大和封闭,形成双层的自噬小体,这些自噬小体捕获被吞噬的胞内物质作为自噬的目标,其外膜与溶酶体膜合并,形成自噬溶酶体,而这些物质则被自噬溶酶体分解^[11]。

自噬在维持细胞稳态方面起着“双刃剑”的作用。越来越多关于自噬的研究表明,激活自噬可以改善 SIMI^[12],但最近的一些论文提出了相反的观点:抑制自噬途径可以改善 SIMI^[13]。当然,基础研究的总体趋势仍然认为健康细胞自噬缺陷是疾病发生的先决条件。在脓毒症引发的心肌损伤中,适

度的自噬扮演着重要的角色,并具有细胞保护作用,能够适应心肌的病理状态。然而,过度的自噬也可能对心肌健康产生负面影响,因此维持 SIMI 过程中的自噬平衡变得尤为重要。目前,关于自噬相关的临床证据仍然需要进一步探索。

1.5 铁死亡与 SIMI 铁死亡是一种与氧化应激有关的调节性细胞死亡现象,由铁离子的过量累积触发。Stockwell 等在 2012 年首次提出了这一概念^[14],它是由大量脂质过氧化产物的生成、活性氧(ROS)过度积累和不正常的铁代谢过程共同导致的一种依赖铁元素的细胞死亡模式,不同于细胞凋亡、细胞坏死以及自噬。铁死亡的机制主要是由于 Erastin 抑制胱氨酸进入细胞,导致谷胱甘肽(GSH)耗尽和谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)失活,而后 Fe²⁺会发生氧化脂质反应并产生大量 ROS,进而加速细胞死亡的发生发展^[15]。

已有大量研究表明铁死亡与多种心血管疾病的发展有关,包括心肌梗死、心肌肥厚和心力衰竭、糖尿病心肌病以及动脉粥样硬化等。近期 Li 等研究了体内和体外脓毒症模型,并证明铁依赖性铁死亡在脓毒症诱发的心肌病中发挥着至关重要的作用^[16]。这表明铁死亡可能是脓毒症诱导心肌细胞损伤发生发展的一个潜在机制。因此,抑制铁死亡可以被认为是减少脓毒症心肌损伤的一种新的治疗策略。

2 程序性细胞死亡在中草药提取物减轻 SIMI 中的研究进展

2.1 从细胞凋亡方面减轻 SIMI 研究表明,白藜芦醇可以通过 PI3K/AKT/mTOR 信号传导通路来减轻 SIMI 中的细胞凋亡^[17];苦参碱通过 PI3K/Akt 通路抑制脓毒症中心肌细胞的凋亡,降低脓毒症引起的心肌损伤^[18]。而虾青素通过抑制 MAPK 和 PI3K/AKT/mTOR/GSK3 β 信号通路的激活,并降低 Bax/Bcl-2 的蛋白表达水平,从而保护 SIMI 的心肌细胞免于凋亡^[3]。同样,栀子苷是一种从天然草药栀子中提取的化合物,最近被发现可以通过 AMPK 依赖性途径阻止 NLRP3 炎症小体介导的心肌细胞凋亡^[19]。Xu 等研究发现麦角甾醇通过调节大鼠的氧化应激和细胞凋亡来减轻 LPS 诱导的心肌损伤,并且该过程可能受到 Nrf2 信号传导的调节^[20]。槐果碱通过 TLR-4/NF- κ B 信号通路抑制和 Nrf2/HO-1 信号通路激活抑制细胞凋亡^[21]。因此,抑制心肌细胞凋亡是脓毒性心肌病的潜在治疗靶点。在凋亡方面,仍有许多问题有待解决,相信随着研究的深入,会对脓毒性心肌病中凋亡的详细机制的认识更加全面和透彻。

2.2 从坏死性凋亡方面减轻 SIMI 研究表明,牛蒡苷通过抑制 RIPK1/RIPK3/MLKL 通路来保护心肌细胞免受坏死性细胞凋亡;白藜芦醇可以通过抑制 Hippo 通路的激活和增加 YAP 的核易位来减轻心肌细胞的坏死性凋亡^[22]。坏死性凋亡是细胞死亡的新形态,正不断地为大家所了解,在脓毒性心肌病中的详细机理有待进一步的研究。

2.3 从细胞焦亡方面减轻 SIMI 研究表明,栀子苷、丁香脂素、鸢尾素、大黄素均可抑制 NLRP3 信号传导通路所引起的细胞焦亡,从而减轻脓毒症心肌损伤。其中栀子苷通过激活 AMP 活化蛋白激酶 α 以抑制心肌 ROS 积累从而阻断 NLRP3 信号通路^[19];丁香脂素抑制 ER/SIRT1/NLRP3/GSDMD 信号传导通路^[23];鸢尾素抑制 NLRP3 信号传导通路^[24];大黄素抑制 Caspase-1 信号传导通路与 NLRP3 信号传导通路^[2]。这些研究为防治 SIMI 细胞凋亡提供了新的思路,然而该研究结果需要进一步验证。

2.4 从细胞自噬方面减轻 SIMI 研究发现,木犀草素、辣椒素和褪黑素均通过激活 AMPK 信号通路增强自噬,从而减轻脓毒症心肌损伤。木犀草素对于脓毒性心肌病的保护作用可能与通过激活 AMPK 信号通路增强自噬有关^[25];辣椒素通过激活 AMPK 和 unc-51 样自噬活化激酶 1 抑制 mTOR 增强自噬,缓解心脏功能障碍^[26];研究表明,褪黑素能够激活 AMPK 介导的自噬途径,在脓毒症小鼠心肌细胞中起到了减轻过度炎症反应和线粒体损伤的作用,此外,褪黑素还能改善心脏功能^[27]。

2.5 从铁死亡方面减轻 SIMI Liu 等^[28]研究发现,脓毒症大鼠模型中心肌细胞遭受铁死亡的损害,经过实验发现葛根素能够抑制 AMPK 磷酸化过程,从而减少心肌细胞内铁超载和脂质过氧化的现象,这一发现揭示了葛根素对于改善脓毒症大鼠心脏功能的潜力。最近一项研究表明,白藜芦醇通过 Sirt1/Nrf2 途径抑制铁死亡,减轻脓毒症诱发的大鼠心肌损伤^[29]。此外,Wei 等^[30]也发表了一项研究,指出鸢尾素可以抑制脓毒症心肌损伤中的铁死亡,并改善线粒体功能。随着对铁死亡研究的不断深入,靶向铁死亡途径将在脓毒症心肌损伤的防治中发挥重要作用。

3 总结

综上所述,SIMI 患者的体内或许存在着各式各样的程序性细胞死亡形态。未来精准治疗的关键可能在于,一方面要抑制这种过度的细胞死亡现象,降低剧烈的炎性反应,另一方面还要避免由于免疫细胞死亡而引发的免疫力下降问题。SIMI 的

发生涉及了程序性细胞死亡这一复杂、多因素参与和多环节互联的信号转导过程。该过程包含了细胞凋亡、坏死性凋亡、细胞焦亡、细胞自噬以及铁死亡等众多分子机制的参与。随着对程序性细胞死亡在 SIMI 中分子机制研究的不断深入,越来越多的中草药提取物显示通过作用于各种类型程序性细胞死亡对 SIMI 有显著疗效。然而,将新型中草药提取物应用于 SIMI 的临床治疗仍面临诸多挑战,例如如何准确确定药物的剂量和使用时机等问题。尽管存在这些困难,但随着研究的深入,我们有望逐步克服这些问题,为 SIMI 的治疗提供更多有效手段。

【参考文献】

- [1] De Geer L, Engvall J, Oscarsson A. Strain echocardiography in septic shock - a comparison with systolic and diastolic function parameters, cardiac biomarkers and outcome[J]. *Critical Care*, 2015, 19(1): 122.
- [2] Bedoui S, Herold MJ, Strasser A. Emerging connectivity of programmed cell death pathways and its physiological implications[J]. *Molecular Cell Biology*, 2020, 21(11): 678-695.
- [3] Xie W, Hou G, Wang L, et al. Astaxanthin suppresses lipopolysaccharide induced myocardial injury by regulating MAPK and PI3K/AKT/mTOR/GSK3 β signaling[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2020, 22(4): 3338-3346.
- [4] Xu P, Zhang WQ, Xie J, et al. Shenfu injection prevents sepsis-induced myocardial injury by inhibiting mitochondrial apoptosis[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2020, 261: 113068.
- [5] Lalaoui N, Boyden SE, Oda H, et al. Mutations that prevent caspase cleavage of RIPK1 cause autoinflammatory disease[J]. *Nature*, 2020, 577(7788): 103-108.
- [6] Chen X, Zhu R, Zhong J, et al. Mosaic composition of RIP1-RIP3 signalling hub and its role in regulating cell death[J]. *Nature Cell Biology*, 2022, 24(4): 471-482.
- [7] Peng S, Xu J, Ruan W, et al. PPAR- γ activation prevents septic cardiac dysfunction via inhibition of apoptosis and necroptosis[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, 2017: 8326749.
- [8] He W ting, Wan H, Hu L, et al. Gasdermin D is an executor of pyroptosis and required for interleukin-1 β secretion[J]. *Cell Research*, 2015, 25(12): 1285-1298.
- [9] Zhang G, Dong D, Wan X, et al. Cardiomyocyte death in sepsis: mechanisms and regulation (Review)[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2022, 26(2): 257.
- [10] Su ZDZ, Wei XB, Fu YB, et al. Melatonin alleviates lipopolysaccharide-induced myocardial injury by inhibiting inflammation and pyroptosis in cardiomyocytes[J]. *Annals of Translational Medicine*, 2021, 9(5): 413.
- [11] Zhao YG, Codogno P, Zhang H. Machinery, regulation and pathophysiological implications of autophagosome maturation [J]. *Molecular Cell Biology*, 2021, 22(11): 733-750.
- [12] Jia J, Gong X, Zhao Y, et al. Autophagy Enhancing Contributes to the Organ Protective Effect of Alpha-Lipoic Acid in Septic Rats[J].

- Frontiers in Immunology, 2019, 10: 1491.
- [13] Luo Y, Fan C, Yang M, et al. CD74 knockout protects against LPS-induced myocardial contractile dysfunction through AMPK-Skp2-SUV39H1-mediated demethylation of BCLB [J]. British Journal of Pharmacology, 2020, 177(8): 1881-1897.
- [14] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. Cell, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [15] Zhou B, Zhang J, Chen Y, et al. Puerarin protects against sepsis-induced myocardial injury through AMPK-mediated ferroptosis signaling[J]. Aging, 2022, 14(8): 3617-3632.
- [16] Li N, Wang W, Zhou H, et al. Ferritinophagy-mediated ferroptosis is involved in sepsis-induced cardiac injury [J]. Free Radical Biology and Medicine, 2020, 160: 303-318.
- [17] Fu C, Xu Q, Tang S, et al. The mobilization of splenic reservoir myeloid-derived suppressor cells in sepsis-induced myocardial injury [J]. American Journal of Translational Research, 2020, 12(11): 7114-7126.
- [18] Xiao Y, Yu Y, Hu L, et al. Matrine Alleviates Sepsis-Induced Myocardial Injury by Inhibiting Ferroptosis and Apoptosis[J]. Inflammation, 2023, 46(5): 1684-1696.
- [19] Song P, Shen DF, Meng YY, et al. Geniposide protects against sepsis-induced myocardial dysfunction through AMPK α -dependent pathway [J]. Free Radical Biology & Medicine, 2020, 152: 186-196.
- [20] Xu J, Lin C, Wang T, et al. Ergosterol attenuates lps-induced myocardial injury by modulating oxidative stress and apoptosis in rats [J]. Cellular Physiology and Biochemistry: International Journal of Experimental Cellular Physiology, Biochemistry, and Pharmacology, 2018, 48(2): 583-592.
- [21] Fu Y, Zhang H jin, Zhou W, et al. The protective effects of sophorcarpine on sepsis-induced cardiomyopathy[J]. European Journal of Pharmacology, 2023, 950: 175745.
- [22] Sheng SY, Li JM, Hu XY, et al. Regulated cell death pathways in cardiomyopathy[J]. Acta Pharmacologica Sinica, 2023, 44(8): 1521-1535.
- [23] Wei A, Liu J, Li D, et al. Syringaresinol attenuates sepsis-induced cardiac dysfunction by inhibiting inflammation and pyroptosis in mice [J]. European Journal of Pharmacology, 2021, 913: 174644.
- [24] Li Q, Zhang M, Zhao Y, et al. Irisin protects against LPS-stressed cardiac damage through inhibiting inflammation, apoptosis, and pyroptosis[J]. Shock (Augusta, Ga.), 2021, 56(6): 1009-1018.
- [25] Wu B, Song H, Fan M, et al. Luteolin attenuates sepsis-induced myocardial injury by enhancing autophagy in mice[J]. International Journal of Molecular Medicine, 2020, 45(5): 1477-1487.
- [26] Jy M, Lx S, Dk L, et al. The effects of UCP2 on autophagy through the AMPK signaling pathway in septic cardiomyopathy and the underlying mechanism[J]. Annals of Translational Medicine, 2021, 9(3).
- [27] Di S, Wang Z, Hu W, et al. The Protective Effects of Melatonin Against LPS-Induced Septic Myocardial Injury: A Potential Role of AMPK-Mediated Autophagy[J]. Frontiers in Endocrinology, 2020, 11: 162.
- [28] Liu B, Zhao C, Li H, et al. Puerarin protects against heart failure induced by pressure overload through mitigation of ferroptosis [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2018, 497(1): 233-240.
- [29] Zeng Y, Cao G, Lin L, et al. Resveratrol attenuates sepsis-induced cardiomyopathy in rats through anti-ferroptosis via the Sirt1/Nrf2 pathway [J]. Journal of Investigative Surgery, 2023, 36(1): 2157521.
- [30] Wei S, Bi J, Yang L, et al. Serum irisin levels are decreased in patients with sepsis, and exogenous irisin suppresses ferroptosis in the liver of septic mice [J]. Clinical and Translational Medicine, 2020, 10(5).

(收稿日期:2024-03-06;修回日期:2024-08-19)

(本文编辑:侯晓林)