

综 述

脓毒症心肌损伤机制研究进展*

哈尔滨医科大学附属第四医院 王凤新 张博 白秀萍*, 哈尔滨 150001

关键词 脓毒症; 心肌损伤; 发病机制

中图分类号 R631⁺.3

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20180528

脓毒症是一种由微生物感染引起,导致宿主调节功能异常,包括炎症因子级联释放,内皮功能障碍,细胞凋亡,免疫抑制,最终导致多器官功能障碍的疾病综合征^[1]。其对心肌的损伤程度是患者预后的关键。据流行病学调查研究,约 40% 的脓毒症患者出现心肌损伤,有心肌损伤的患者病死率明显增高^[2]。

血液动力学的改变

微循环血流变化 脓毒症时会出现微循环血管容量及血管张力的改变,由于大量的毛细血管停止流动,导致功能毛细血管数量减少^[3],在脓毒症发展的过程中,炎症介质和细胞内外钙离子分布异常等因素而致微循环血管内皮功能障碍以及微循环血管(毛细血管)通透性增加,这些都是导致容量降低的因素^[4]。此外 NO 的过度产生及机体对血管收缩因子(如血管紧张素 II 和儿茶酚胺类物质)的反应性降低、及其受体数量的下调,信号传导途径的抑制等因素也会介导微循环血管过度扩张,张力降低,出现全身性低血压和微血管反应^[5]。文献报道在脓毒症时会出现静脉系统中的血容量的增加和动脉阻力的增大^[6]。最终导致微循环血液的淤积,回心血量减少,心脏前负荷降低而出现心功能不全。

冠脉微血管血流改变 近年来有文献报道脓毒症时在内毒素的作用下会出现冠状动脉微血管反应。内毒素可以导致冠状动脉微血管张力升高,诱导 NO 合酶生成,内源性合成的 NO 可使鸟苷酸环化酶饱和,进而导致对 NO 供体的反应降低^[7],从而导致冠状动脉对 NO 的反应性降低,因此冠脉微循环处于高阻力状态。在感染性休克的动物模型中发

现,冠状微血管血流量分布不均,微血管阻力增加,对血管扩张剂反应降低和中性粒细胞跨内皮迁移现象,从而可能增加心肌细胞炎症、血管渗漏和水肿形成,从而导致心脏顺应性降低^[8]。随着内毒素及细胞因子的持续存在,导致血管内皮细胞功能受损,冠脉微血管处于收缩状态,冠脉循环阻力增加,这些因素可能是导致心肌损伤的原因。

心肌细胞代谢的变化

心肌细胞线粒体损伤及氧化应激:脓毒症时组织缺氧导致心脏功能障碍,然而在严重败血症期间增强组织氧合的努力被证明是无效的,越来越多的证据表明线粒体功能障碍对脓毒症诱发的心功能障碍发病机制有显著的作用。除了氧代谢失调(“细胞病变缺氧”)外,脓毒症引起的线粒体功能障碍通过加速氧化剂的生产和促进细胞死亡而导致器官损伤^[9]。在大鼠脓毒症模型中发现脓毒症通过酪氨酸信号转导通路介导的心脏线粒体损伤,导致心肌线粒体功能障碍及氧化应激增加,同时脓毒症也可导致线粒体膜完整性受损,增加氧化应激,抗氧化防御力降低^[10]。最近有研究表明,应用线粒体靶向的抗氧化剂维生素 E 可以降低脓毒症患者细胞中线粒体活性氧 mtROS 介导心肌线粒体损伤,从而可以抑制心脏功能障碍的发生^[11]。因此,脓毒症患者心肌细胞线粒体能量代谢障碍及氧化应激的产生可能是导致心肌损伤的重要因素。

分子改变

细胞因子 细胞因子以促炎或抗炎的方式起作用,且促炎细胞因子和抗炎细胞因子之间的相互作用和动态平衡在维持体内稳定的内部环境中起重要作用^[12]。文献记录促炎细胞因子,特别是 TNF- α 、IL-1 β 可以在脓毒血症时被检测到,并且在脓毒症发病过程中起到关键作用^[13]。TNF- α 和 IL-1 β 可导致来自祖细胞的巨噬细胞增多,并且使巨噬细胞

*基金项目:黑龙江省青年科学基金项目(No:QC2016106);
哈尔滨医科大学附属第四医院面上项目(No:HYDSYJQ201603)

*通信作者:白秀萍,E-mail:baixiuping@medmail.com.cn

过度的激活和分化,延长生存时间^[14],在内皮细胞中,TNF- α 增强粘附分子的表达,如细胞间粘附分子 ICAM-1 和血管细胞粘附分子 VCAM-1 和趋化因子^[15],TNF- α 也增加嗜中性粒细胞的整合素粘附性,并促进其渗透到组织中,所有这些影响都能促进脓毒症时机体的炎症反应。此外,TNF- α 和 IL-1 β 还以自分泌和旁分泌的炎症级联反应,通过激活巨噬细胞分泌其他促炎症细胞因子(IL-6、IL-8 和 MIF)、脂质介质、活性氧和氮等^[16],对心肌产生负性作用,导致脓毒症心肌损伤而最终出现心功能障碍。

Toll 样受体 Toll 样受体(TLR)在识别微生物产物和宿主防御感染过程中起到重要作用,然而有研究表明 Toll 样受体在介导脓毒症心脏功能障碍中发挥关键作用^[17]。在脓毒症发展过程中 TLR 参与导致信号通路的快速激活,例如涉及蛋白激酶(MAPK)、转录因子 NF- κ B 和/或 IFN 应答因子的信号通路,从而导致促炎细胞因子、活性氧和抗微生物肽的分泌,加重机体炎症反应^[18]。越来越多的证据表明 Toll 样受体的失调也可能在脓毒症心肌损伤的发病机制中发挥作用,其中在细胞表面表达的 TLR2 和 TLR4 通过促进心肌和血清中细胞因子水平上升和增强嗜中性粒细胞迁移,增加机体炎症反应,进而参与败血症的心脏功能障碍^[19,20]。位于细胞内的 TLR9,可以识别来自细菌和病毒的未甲基化 CpG-DNA 以及内源性 DNA^[21],被认为是诱导脓毒症器官功能障碍的关键介质。与野生型小鼠相比,TLR9 基因敲除的小鼠心脏炎症水平显著降低。给小鼠注射 CpG 寡脱氧核苷酸(一种 TLR9 激动剂)可以增加小鼠心脏中炎症细胞因子和核因子 B 活性水平,引发心脏功能障碍^[22]。

NO 的调节 过量的 NO 是导致脓毒症出现休克性低血压与儿茶酚胺抵抗的关键因素^[23]。在脓毒症发展过程中,阻断一氧化氮合酶(iNOS)的合成可以恢复血液动力学。在诱导型 iNOS 基因敲除的小鼠也表现出心功能改善^[24]。同时脓毒症时 NO 也与超氧化物组合,诱导蛋白质功能障碍,脂质过氧化和 DNA 损伤,同时 NO 竞争细胞色素 C 氧化酶氧结合位点,导致心肌线粒体电子传输链功能障碍,进而出现线粒体损伤和心肌细胞能量衰竭^[25]。因此,脓毒症时 NO 的过度产生及其产生的过氧化物和细胞能量代谢障碍均可导致心肌细胞损伤。

内皮素-1 文献报道内皮素-1(ET-1)通过增加超氧阴离子的产生和细胞因子的分泌来诱导机体发

生炎症。最近的一项研究表明 ET-1 也可以参与激活转录因子如 NF- κ B 与炎症细胞因子的表达包括 TNF- α 和 IL-1,进一步加重炎症反应^[26]。在脓毒症大鼠模型中观察到,长期暴露于内皮素前体可引起成年大鼠心室肌细胞失代偿肥大,导致心肌细胞中的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)活性增强^[27,28],从而导致心肌细胞凋亡。

钙通道 在脓毒症过程中内毒素及细胞因子的释放,导致心肌细胞内钙稳态遭到破坏,过多的钙离子从肌浆网内泄漏和通过细胞膜大量涌入细胞,可激活钙依赖性蛋白引起心肌细胞的死亡^[29]。有文献报道,脓毒症患者的免疫细胞会出现 Ca^{2+} 的升高,进而增加 LPS 诱导的单核细胞/巨噬细胞产生细胞因子,加重炎症反应、血管渗漏,最终可能导致心脏功能受损^[30]。肌浆网钙 ATP 酶(SERCA2a)起着维持钙稳态和保护心脏功能基本作用。在脓毒症时 TNF- α 通过加强对 SERCA2a 基因启动子区的甲基化来减弱 SERCA2a 的活性,可能是脓毒症导致心功能不全的基础^[31]。因此抑制甲基化可能是一种新的治疗心脏功能障碍的策略。

心肌细胞凋亡

细胞凋亡启动和执行通过两个主要信号通路:内源性细胞凋亡途径和外源性细胞凋亡途径。内源性细胞凋亡途径(也称线粒体凋亡途径)是由细胞内应激引起的如氧化应激、钙超载、DNA 损伤等因素与相关死亡受体结合,然后形成凋亡体和激活半胱天冬酶 9(caspase-9)。与此相反,外源性细胞凋亡是由细胞外因素启动应激信号如 TNF- α 、Fas 配体(FasL)和 TNF 相关凋亡诱导配体(TRAIL)等与其受体结合导致半胱天冬酶 caspase-8 激活。活化的半胱天冬酶 caspase-8 进一步诱导激活半胱天冬酶 caspase-3、-6、-7 的活化,导致细胞基质裂解,最终导致细胞凋亡^[32]。在脓毒症模型中发现心肌活力受到抑制及 Bcl-2 的表达增加,同时凋亡相关蛋白半胱天冬酶 Caspase-3 和 Bax 的活性和表达增强^[33],同时内毒素也可以激活心肌细胞半胱天冬酶 Caspase-3、-8、-9,不仅诱导终末期核凋亡、心肌肌丝蛋白和肌节紊乱断裂^[34],并且降低心室肌细胞对去甲肾上腺素的收缩反应,应用 caspase-3 抑制剂可以改善内毒素诱导的心肌收缩功能障碍^[35]。有研究表明橙皮素(HES)可以减弱脓毒症中心肌细胞内 Caspase-3 和 Caspase-9 的表达激活,且 HES 通过 JNK/Bax 信号通路来抑制线粒体依赖的细胞凋亡作

用^[36]。内质网应激是继死亡受体之外另一种细胞凋亡途径,在脓毒血症过程中各种刺激均可能引起内质网应激(ERS),并且有研究表明 ERS 标志物蛋白水平在脓毒症中高表达^[37]。ERS 早期激活对心肌细胞具有保护作用,然而在过度激活时可启动心肌细胞 C/EBP 同源蛋白(CHOP)转录激活、磷酸化 C-Jun 氨基酸末端激酶(JNK)及半胱天冬酶 caspase-12 等细胞凋亡途径,导致心肌细胞凋亡^[38]。课题组前期工作亦发现脓毒症大鼠心肌组织中内质网应激反应激活,且与心肌凋亡存在相关性,而外源应用小分子活性肽皮质抑素可以抑制内质网应激,减轻脓毒症心肌凋亡这一现象^[37]。

自主神经功能障碍

脓毒症发展过程中会出现心脏自主神经功能障碍,这既可以导致心肌的损害,影响心功能,又能直接影响心血管的活动。脓症患者,反映心脏自主神经功能指标有 24 h 心率变异性、压力感受器敏感性和化学感受器敏感性可发生显著的改变^[39]。在脓毒血症过程中内毒素会抑制心脏自主神经传导通路,心脏起搏细胞上的受体偶联触发信号通道最终可引起起搏电流,这种起搏电流主要通过 If 传导,研究表明内毒素对心脏起搏电流有直接抑制的作用,进而影响心脏收缩舒张功能^[40]。有实验研究表明 β_1 受体阻滞剂在脓毒症休克羊的模型中应用,与对照组相比可明显减少促炎细胞因子表达,从而起到改善内毒素引起的心功能不全的作用^[41]。目前也有研究认为,心肌 RAAS 系统的激活在脓毒症心肌损害中起着重要的作用,可能协同 TNF- α 等炎症介质以及降低心肌肌浆网 Ca^{2+} ATP 酶活性、抑制 Ca^{2+} 摄取等共同促进心肌损伤的发生^[42]。

基因调控因素

研究表明乌司他丁(UTI)预处理可减轻脓毒症大鼠心脏组织的损伤,具有一定的心脏保护作用,其机制可能是由于 UTI 抑制应激反应、细胞信号转导、能量代谢、免疫反应等相关基因的表达^[43]。同时在注射脂多糖(LPS)诱发脓毒症的小鼠的模型中观察到,存在 Park2 基因缺陷的小鼠表现出心脏收缩力的恢复受损和线粒体代谢功能的不断降低^[44]。现有文献提示基因多态性与脓毒症密切相关,如肿瘤坏死因子(TNF- α 和 TNF β)基因、白细胞介素(IL-1)受体拮抗剂基因、热休克蛋白基因、IL-6 基因、IL-10 基因、CD-14 基因、Toll 样受体基因、TLR-2 基因

等基因多态性均与脓毒症易感性有关^[45]。

参考文献

- 1 莫兴兴,葛勤敏. 沉默信息调节因子与脓毒症的研究进展[J]. 内科急危重症杂志,2017,23(2):160-163.
- 2 Hochstadt A, Meroz Y, Landesberg G. Myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock: more questions than answers[J]? J Cardiothorac Vasc Anesth,2011 Jun;25(3):526-535.
- 3 Charlton M, Sims M, Coats T, et al. The microcirculation and its measurement in sepsis[J]. J Intensive Care Soc,2017,18(3):221-227.
- 4 Hawiger J, Veach R A, Zienkiewicz J, et al. New paradigms in sepsis: from prevention to protection of failing microcirculation[J]. J Thromb Haemost,2015,13(10):1743-1756.
- 5 Levy B, Collin S, Sennoun N, et al. Vascular hyporesponsiveness to vasopressors in septic shock: from bench to bedside[J]. Intensive Care Med,2010,36(12):2019-2029.
- 6 Datta D, Grahmslaw J, Gray A J, et al. Lactate - Arterial and Venous Agreement in Sepsis: a prospective observational study[J]. Eur J Emerg Med,2018,25(2):85-91.
- 7 Bogle R, Mclean PA, Vallance P, et al. Impaired vascular sensitivity to nitric oxide in the coronary microvasculature after endotoxaemia[J]. British Journal of Pharmacology,2010,130(1):118-124.
- 8 Zaky A, Deem S, Bendjelid K, et al. Characterization of cardiac dysfunction in sepsis: an ongoing challenge[J]. Shock,2014,41(1):12-24.
- 9 Rocha M, Herance R, Rovira S, et al. Mitochondrial dysfunction and antioxidant therapy in sepsis. [J]. Infect Disord Drug Targets,2012,12(2):161-78.
- 10 Conditions UP. Mitochondria-Targeted Antioxidants SkQ1 and Mito-TEMPO failed to exert a long-term beneficial effect in murine polymicrobial sepsis[J]. Oxid Med Cell Longev,2017;6412682.
- 11 Zang QS, Sadek H, Maass DL, et al. Specific inhibition of mitochondrial oxidative stress suppresses inflammation and improves cardiac function in a rat pneumonia-related sepsis model[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol,2012,302(9):H1847-59.
- 12 陈淳桑,袁聪聪,刘秋红,等. 脓毒症发展过程中肺部 T 淋巴细胞亚群变化及其意义[J]. 内科急危重症杂志,2016,22(2):153-155.
- 13 Kakihana Y, Ito T, Nakahara M, et al. Sepsis-induced myocardial dysfunction: pathophysiology and management[J]. Journal of Intensive Care,2016,4(1):22.
- 14 Zhou Q, Wang L, Wang X, et al. Effect of neuregulin-1 on heart function and inflammatory mediators in rats with sepsis[J]. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue,2018,30(2):140-144.
- 15 Min YK, Yun YL, Kim HM, et al. Synergistic inhibition of tumor necrosis factor-alpha-stimulated pro-inflammatory cytokine expression in hacat cells by a combination of rapamycin and mycophenolic Acid[J]. Ann Dermatol,2015,27(1):32-39.
- 16 Lewis DH, Chan DL, Pinheiro D, et al. The immunopathology of sepsis: pathogen recognition systemic inflammation the compensatory anti-inflammatory response, and regulatory T cells. [J]. J Vet Intern Med,2012,26(3):457-482.
- 17 Gao M, Wang X, Zhang X, et al. Attenuation of cardiac dysfunction in polymicrobial sepsis by microRNA-146a is mediated via targeting of IRAK1 and TRAF6 expression[J]. J Immunol,2015,195(2):672-682.
- 18 Lester S N, Li K. Toll-like receptors in antiviral innate immunity[J].

- J Mol Biol, 2014, 426(6):1246-1264.
- 19 Hajishengallis G, Lambris JD. More than complementing tolls: complement-Toll-like receptor synergy and crosstalk in innate immunity and inflammation [J]. Immunological Reviews, 2016, 274(1):233-244.
 - 20 Zou L, Feng Y, Chen YJ, et al. Toll-like receptor 2 plays a critical role in cardiac dysfunction during polymicrobial sepsis [J]. Crit Care Med, 2010, 38(5):1335-1342.
 - 21 Gupta GK, Agrawal DK. CpG oligodeoxynucleotides as TLR9 agonists: therapeutic application in allergy and asthma. [J]. BioDrugs, 2010, 24(4):225-2235.
 - 22 Gao M, Ha T, Zhang X, et al. The toll-like receptor 9 ligand, CpG oligodeoxynucleotide attenuates cardiac dysfunction in polymicrobial sepsis, involving activation of both phosphoinositide 3 Kinase/Akt and extracellular-signal-related kinase signaling [J]. J Infect Dis, 2013, 207(9):1471-1479.
 - 23 Pernomian L, Prado AF, Silva BR, et al. C-Type Natriuretic peptide induces anti-contractile effect dependent on nitric oxide, oxidative stress, and NPR-B activation in sepsis [J]. Front Physiol, 2016, 23(7):226.
 - 24 Takatani Y, Ono K, Suzuki H, et al. Inducible nitric oxide synthase during the late phase of sepsis is associated with hypothermia and immune cell migration [J]. Lab Invest, 2018, 98(5):629-639.
 - 25 Lupp C, Baasner S, Ince C, et al. Differentiated control of deranged nitric oxide metabolism: a therapeutic option in sepsis? [J]. Crit Care, 2013, 29, 17(3):311.
 - 26 Kowalczyk A, Kleniewska P, Kolodziejczyk M, et al. The role of endothelin-1 and endothelin receptor antagonists in inflammatory response and sepsis [J]. Arch Immunol Ther Exp (Warsz), 2015, 63(1):41-52.
 - 27 Kong W, Kang K, Gao Y, et al. Dexmedetomidine alleviates LPS-induced septic cardiomyopathy via the cholinergic anti-inflammatory pathway in mice [J]. Am J Transl Res, 2017, 15;9(11):5040-5047.
 - 28 Smeding L, Plötz FB, Groeneveld AB, et al. Structural changes of the heart during severe sepsis or septic shock [J]. Shock, 2012, 37(5):449-456.
 - 29 Hobai I A, Edgecomb J, Labarge K, et al. Dysregulation of intracellular calcium transporters in animal models of sepsis induced cardiomyopathy [J]. Shock, 2015, 43(1):3-15.
 - 30 Collage RD, Howell GM, Zhang X, et al. Calcium supplementation during sepsis exacerbates organ failure and mortality via calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase signaling. [J]. Crit Care Med, 2013, 41(11):e352-e360.
 - 31 Kao YH, Chen YC, Cheng CC, et al. Tumor necrosis factor- α decreases sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase expressions via the promoter methylation in cardiomyocytes [J]. Crit Care Med, 2010, 38(1):217-222.
 - 32 Regard IT. Signaling pathways in cardiac myocyte apoptosis [J]. Biomed Res Int, 2016, 2016:9583268.
 - 33 Zhang X, Zhang X, Xiong Y, et al. Sarcolemmal ATP-sensitive potassium channel protects cardiac myocytes against lipopolysaccharide-induced apoptosis: [J]. Int J Mol Med, 2016, 38(3):758-766.
 - 34 Gupta S, Lee CM, Wang JF, et al. Heat-shock protein-90 prolongs septic neutrophil survival by protecting c-Src kinase and caspase-8 from proteasomal degradation [J]. J Leukoc Biol, 2018, 103(5):933-944.
 - 35 Wang Y, Wang Y, Yang D, et al. β 1-adrenoceptor stimulation promotes LPS-induced cardiomyocyte apoptosis through activating PKA and enhancing CaMKII and I κ B α phosphorylation [J]. Critical Care, 2015, 19(1):76.
 - 36 Yang Z, Liu Y, Deng W, et al. Hesperetin attenuates mitochondria-dependent apoptosis in lipopolysaccharide-induced H9C2 cardiomyocytes [J]. Mol Med Rep, 2014, 9(5):1941-1946.
 - 37 Zhang B, Liu Y, Zhang JS, et al. Cortistatin protects myocardium from endoplasmic reticulum stress induced apoptosis during sepsis [J]. Mol Cell Endocrinol, 2015, 5;406:40-48.
 - 38 Wensheng Liu, Kaizhong Liu. Tetramethylpyrazine showed therapeutic effects on sepsis-induced acute lung injury in rats by inhibiting reticulum stress protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase (PERK) signaling-induced apoptosis of pulmonary microvascular endothelial cells [J]. Med Sci Monit, 2018, 28(24):1225-1231.
 - 39 Hai-Yang YU, Feng YU. Research progress on sepsis-induced cardiac autonomic nervous system dysfunction [J]. Anhui Medical & Pharmaceutical Journal, 2011, 15(8):931-934.
 - 40 Scherubel S, Koyani CN, Hallstr mS, et al. If blocking potency of iv-abradine is preserved under elevated endotoxin levels in human atrial myocytes [J]. J Mol Cell Cardiol, 2014, 72:64-73.
 - 41 Calzavacca P, Lankadeva YR, Bailey SR, et al. Effects of selective β 1-adrenoceptor blockade on cardiovascular and renal function and circulating cytokines in ovine hyperdynamic sepsis [J]. Crit Care, 2014, 21, 18(6):610.
 - 42 Corrêa TD, Takala J, Jakob SM. Angiotensin II in septic shock. [J]. Critical Care, 2015, 19(1):1-6.
 - 43 Liu Y, Lin JD, Xiao XJ, et al. Effect of ulinastatin preconditioning on gene expression profile of kidney tissue in a rat sepsis model [J]. Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue, 2010, 22(9):547-552.
 - 44 Piquereau J, Godin R, Deschênes S, et al. Protective role of PARK2/Parkin in sepsis-induced cardiac contractile and mitochondrial dysfunction [J]. Autophagy, 2013, 9(11):1837-1851.
 - 45 Retsas T, Huse K, Lazaridis LD, et al. Haplotypes composed of minor frequency single nucleotide polymorphism of tnfr gene protect from progression into sepsis: A study using the new sepsis classification [J]. Int J Infect Dis, 2018, 67:102-106.

(2017-09-13 收稿 2018-03-11 修回)

《内科急危重症杂志》2019 年各期重点号

- | | | | | | |
|-------|----------|-------|-----------|-------|----------|
| 第 1 期 | 消化系统疾病 | 第 2 期 | 血液病及风湿性疾病 | 第 3 期 | 神经及感染性疾病 |
| 第 4 期 | 肾脏及内分泌疾病 | 第 5 期 | 呼吸系统疾病 | 第 6 期 | 心血管疾病 |