

细胞焦亡在脓毒症心肌抑制中的作用研究进展

文日 张铁凝 综述 杨妮 刘春峰 审校

(中国医科大学附属盛京医院儿童急诊与重症医学科, 辽宁沈阳 110004)

[摘要] 脓毒症心肌抑制是脓症患者常见的并发症, 是脓症患者死亡的主要原因之一。其发病机制复杂, 目前尚无统一定论。细胞焦亡是一种促炎的程序性细胞死亡, 其特点是Gasdermins家族介导的细胞膜孔洞形成、细胞肿胀、细胞破裂, 伴随大量炎症因子等细胞内容物的释放。细胞焦亡在多种炎症相关疾病中扮演了重要角色, 主要通过胱天蛋白酶(caspase)-1介导的经典通路和caspase-4/5/11介导的非经典通路发挥作用。越来越多的研究表明细胞焦亡参与脓毒症心肌抑制的发生发展。该文围绕细胞焦亡的分子学机制及其在脓毒症心肌抑制中的研究进展进行综述, 以期对脓毒症心肌抑制的治疗提供新策略与新靶点。

[中国当代儿科杂志, 2024, 26(7): 774-781]

[关键词] 脓毒症; 心肌抑制; 细胞焦亡

Recent research on pyroptosis in sepsis-induced myocardial depression

WEN Ri, ZHANG Tie-Ning, YANG Ni, LIU Chun-Feng. Department of Pediatric Intensive Care Unit, Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang 110004, China (Liu C-F, Email: zhliu258@hotmail.com)

Abstract: Sepsis-induced myocardial depression (SIMD), a common complication of sepsis, is one of the main causes of death in patients with sepsis. The pathogenesis of SIMD is complicated, and the process of SIMD remains incompletely understood, with no single or definitive mechanism fully elucidated. Notably, pyroptosis, as a pro-inflammatory programmed cell death, is characterized by Gasdermin-mediated formation of pores on the cell membrane, cell swelling, and cell rupture accompanied by the release of large amounts of inflammatory factors and other cellular contents. Mechanistically, pyroptosis is mainly divided into the canonical pathway mediated by caspase-1 and the non-canonical pathway mediated by caspase-4/5/11. Pyroptosis has been confirmed to participate in various inflammation-associated diseases. In recent years, more and more studies have shown that pyroptosis is also involved in the occurrence and development of SIMD. This article reviews the molecular mechanisms of pyroptosis and its research progress in SIMD, aiming to provide novel strategies and targets for the treatment of SIMD.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(7): 774-781]

Key words: Sepsis; Myocardial depression; Pyroptosis

脓毒症是由感染引起宿主反应失调导致的危及生命的器官功能障碍, 是儿童及成人重症监护病房常见疾病^[1]。流行病学研究显示, 2017年约有4 890万例新发脓毒症, 死亡病例约为1 100万, 占全球总死亡率的19.7%^[2]。心脏是脓毒症所致器官功能障碍常累及的器官之一, 脓毒症诱发的心功能障碍称为脓毒症心肌抑制或脓毒症心肌病, 主要表现为心肌收缩舒张功能异常, 是导致脓毒

症患者死亡的主要原因之一。脓毒症心肌抑制发病机制复杂, 目前尚无统一定论^[3]。细胞焦亡是一种促炎的程序性细胞死亡, 已被证实参与多种感染性疾病的发生发展^[4]。细胞焦亡的促炎特性与脓毒症中的炎症反应之间存在密切联系, 越来越多的研究提示细胞焦亡在脓毒症心肌抑制中可能发挥重要的作用。因此, 本文围绕细胞焦亡的分子学机制及其在脓毒症心肌抑制中作用的最新

[收稿日期] 2023-12-08; [接受日期] 2024-05-30

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81971810; 82002021)。

[作者简介] 文日, 女, 博士, 讲师。

[通信作者] 刘春峰, 男, 主任医师。Email: zhliu258@hotmail.com。

研究进展进行综述,以期对脓毒症心肌抑制的临床治疗提供新的思路。

1 细胞焦亡

细胞焦亡是一种促炎的程序性细胞死亡,可由外源性微生物感染和内源性损伤相关信号诱导。与细胞凋亡不同,细胞焦亡依赖于胱天蛋白酶(caspase)-1/4/5/11,以切割打孔蛋白gasdermins(GSDM)蛋白家族使其活性N-末端(N-terminal,NT)在质膜中寡聚形成膜孔、释放炎症因子为主要特征^[5]。GSDM蛋白家族具有在膜上形成孔的能力,被认为是细胞焦亡的“执行者”^[6]。人类一共有6个GSDM基因,即GSDMA、GSDMB、GSDMC、GSDMD、GSDME和DFNB59。除DFNB59外,其他GSDM家族成员都由C端抑制结构域和N端成孔结构域(GSDM-NT)构成。通常,这两个结构域相互结合,使得全长GSDM构象稳定处于无活性状态。然而,两个结构域之间的蛋白水解会释放活性NT,使其能够在细胞膜寡聚形成孔洞进而引起细胞焦亡^[6]。细胞焦亡具有两面性,适度的焦亡可以激活机体的免疫反应,有利于病原体的清除,是宿主抵抗病原体感染的天然免疫防御机制之一。但是,过度的焦亡则会加重炎症反应,加重组织和器官的损伤^[7]。一般来说,根据参与的caspase不同,细胞焦亡可以分为由caspase-1介导的经典焦亡途径和由caspase-4/5/11介导的非经典焦亡途径^[7]。此外,近年来研究发现,凋亡caspase-3和caspase-8、颗粒酶及弹性蛋白酶也可以通过切割GSDM蛋白家族诱导焦亡^[8-11]。

1.1 经典细胞焦亡途径

经典与非经典焦亡途径均由炎症小体激活引起,炎症小体是细胞内的一类大分子蛋白复合物,为caspase酶的剪切与成熟提供了平台^[12]。在经典焦亡途径中,最常见的为NLR家族pyrin域蛋白3(NLR family pyrin domain containing 3, NLRP3)炎症小体,它可以识别多种病原体相关分子模式和损伤相关分子模式而激活^[13]。NLRP3炎症小体由三部分构成:感受器蛋白NLRP3、连接蛋白-凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)以及caspase-1前

体。NLRP3的激活需要两个步骤^[14]:第一步为起始阶段,即在外源性或内源性因素刺激下,焦亡相关分子NLRP3、白细胞介素1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)前体等转录增加,达到可以发生激活的水平,研究表明TLR/NF- κ B通路参与了这一过程^[14];第二步为NLRP3炎症小体的激活, NLRP3感受刺激后结合ASC并募集caspase-1前体形成NLRP3炎症小体,剪切激活caspase-1前体形成活性caspase-1,诱导细胞焦亡的发生。具体过程是:激活后的caspase-1一方面切割GSDM蛋白家族成员gasdermin D(GSDMD)释放活性N端GSDMD-NT进而在细胞膜上形成直径为15 nm左右的孔洞;另一方面切割IL-1 β 和白细胞介素18(interleukin-18, IL-18)前体形成成熟的IL-1 β 和IL-18, IL-1 β 和IL-18通过孔洞释放,促进炎症的发生。同时, GSDMD形成的膜孔使得离子进入细胞,引起渗透压改变,细胞肿胀,最后导致细胞破裂伴随细胞内容物的释放,细胞焦亡发生。关于NLRP3炎症小体激活的确切机制仍有待进一步研究,目前认为与钾离子外流、线粒体损伤和溶酶体损伤等因素有关^[14-15]。

1.2 非经典细胞焦亡途径

在非经典焦亡途径中, caspase-4/5(人)和caspase-11(小鼠)直接识别细胞质中脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)的脂质A,形成非经典炎症小体并被激活,激活后的caspase-4/5/11切割GSDMD引起焦亡^[16]。与caspase-1不同, caspase-11不能直接切割IL-1 β 和IL-18前体,但是可以通过间接激活NLRP3/ASC/caspase-1通路引起IL-1 β 和IL-18的成熟和释放^[17]。

1.3 其他细胞焦亡途径

凋亡caspase酶也可以剪切GSDM蛋白家族引起细胞焦亡^[8-11]。研究发现, caspase-3切割GSDME可以产生与GSDMD-NT具有类似作用的GSDME-NT,进而引起细胞焦亡的发生^[8]。此外,研究结果显示caspase-8的激活会引起巨噬细胞中GSDMD的裂解,从而导致细胞焦亡和炎症因子的释放^[9]。值得关注的是,最新研究发现颗粒酶与弹性蛋白酶也可以通过切割GSDM蛋白家族诱导细胞焦亡,这些研究结果进一步加深了人们对细胞焦亡的认识^[10-11]。

2 细胞焦亡在脓毒症心肌抑制中的作用

脓毒症心肌抑制又称脓毒症心肌病、脓毒症心功能不全等，其患病率根据定义不同在10%~70%不等。目前有人建议将脓毒症心肌抑制广泛定义为与缺血无关的脓毒症相关急性心功能障碍综合征，并具有一个或多个如下特征：(1)左心室扩张伴正常或低充盈压力；(2)心室收缩力降低；(3)右心室功能障碍或左心室（收缩/舒张）功能障碍伴对容量输注的反应降低^[3]。作为身体血液循环的动力器官，心功能障碍的发生对脓毒症的发展具有重大影响。因此，探究脓毒症心肌抑制的病理生理机制有助于临床医生找到新的治疗靶点，降低患者的病死率。脓毒症心肌抑制发病机制复杂，目前尚无统一机制可以完全阐明其发生发展的过程。最广为接受的理论是多种因素共同作用，促进脓毒症心肌抑制的发生。近年，细胞焦亡在脓毒症心肌抑制中的作用逐渐被人们所认识。黄薇^[18]近期的一项研究显示，与非脓毒症心肌抑制组相比，脓毒症心肌抑制组患者入重症监护室时血清NLRP3水平显著升高，提示NLRP3可能与脓毒症患者的心肌抑制有关。此外，越来越多的体内实验表明脓毒症时心肌细胞、心脏成纤维细胞以及心脏巨噬细胞中都存在NLRP3炎症小体的激活，可以加重心脏炎症与心肌损伤，导致心肌抑制的发生。

2.1 细胞焦亡在脓毒症心肌抑制中对心肌细胞的作用

作为心脏组织的功能细胞，心肌细胞的死亡对心功能具有巨大的影响。心肌细胞释放的炎症因子对心肌细胞的收缩舒张功能具有抑制作用。作为一种促炎的程序性细胞死亡方式，越来越多的研究显示心肌细胞中炎症小体的激活及焦亡的发生在脓毒症心肌抑制中扮演了重要的角色。

多项体内实验为脓毒症时心肌细胞焦亡的发生提供了证据。例如，Busch等^[19]发现，与盲肠结扎穿刺法（cecum ligation and puncture, CLP）诱导的脓毒症野生型小鼠相比，*Nlrp3*敲除小鼠的血清中IL-1 β 浓度降低、心肌与心肌细胞萎缩减少、心脏收缩与舒张功能均有所改善。同时，体外实验发现IL-1 β 可以导致心肌细胞收缩功能降低，而IL-1 β 受体拮抗剂可以减轻这种影响。这些结果表明NLRP3/IL-1 β 焦亡途径参与了脓毒症心肌抑制的发生，抑制NLRP3/IL-1 β 焦亡途径有助于改

善脓毒症心功能损伤。此外，Song等^[20]发现热休克蛋白70可以减轻心肌细胞中NLRP3炎症小体介导的焦亡，从而改善CLP诱导的脓毒症小鼠的心肌组织损伤和心功能障碍，提高生存率。与CLP诱导的脓毒症模型一致，细胞焦亡在LPS诱导的脓毒症心肌抑制小鼠心肌组织及心肌细胞中也具有重要的作用。Dai等^[21]发现腹腔注射LPS后，野生型小鼠心脏组织中GSDMD-NT上调，心功能下降，心肌肌钙蛋白I、肌酸激酶同工酶MB（creatine kinase-MB, CK-MB）和乳酸脱氢酶增加。与野生型小鼠相比，*Gsdmd*敲除小鼠对LPS诱导的心功能障碍具有保护作用，生存率较高，同时心肌组织损伤减轻，炎症细胞浸润减少，说明抑制细胞焦亡在脓毒症心肌抑制中具有保护作用。此外，越来越多的研究显示抑制心肌细胞焦亡可以减轻脓毒症心肌损伤。例如，Joshi等^[22]的研究显示，在LPS诱导的H9c2心肌细胞和小鼠心肌组织中，NLRP3、ASC、caspase-1、IL-1 β 、IL-18及GSDMD表达增加，而香芹酚可以通过抑制NLRP3/caspase-1/GSDMD经典焦亡通路改善心功能，提高生存率。值得关注的是，有研究发现在CLP诱导的小鼠脓毒症心肌抑制心肌组织以及LPS诱导的H9c2心肌细胞中caspase-11、GSDMD、高迁移率族蛋白B1、晚期糖基化终产物受体表达显著升高，说明除经典焦亡途径外，caspase-11介导的非经典焦亡途径也参与了脓毒症心肌抑制时心肌细胞损伤^[23]。综上，脓毒症心肌抑制时经典与非经典焦亡在心肌细胞中都有发生，且都对心功能有害，而抑制心肌细胞焦亡可以改善心肌细胞损伤。这些结果提示抑制心肌细胞焦亡的发生可能是治疗脓毒症心肌抑制的新靶点。

2.2 细胞焦亡在脓毒症心肌抑制中对心脏成纤维细胞的作用

心脏成纤维细胞是心脏中数量最多的细胞，约占细胞总数的三分之二，不仅可以支持保护心肌细胞，还可以通过旁分泌、微管交流等途径与心肌细胞相互作用，在生理和疾病下都扮演着重要的角色^[24]。但是，心脏成纤维细胞在脓毒症心肌抑制中的作用仍有待进一步阐明。值得关注的是，有研究发现脓毒症时心脏成纤维细胞中NLRP3炎症小体的激活及炎症因子的释放会通过旁分泌途径间接引起心肌细胞收缩能力下降及发生凋亡，从而损伤心功能^[25]。例如，Zhang等^[25]发现在LPS处理后，提取自成年小鼠心脏组织的心

脏成纤维细胞中NLRP3、caspase-1前体、IL-1 β 前体表达升高、caspase-1 p10表达增加、IL-1 β 分泌增加,表明LPS作用后心脏成纤维细胞中NLRP3/caspase-1通路被激活。进一步研究发现LPS作用心脏成纤维细胞后的培养上清可以抑制心肌细胞的收缩能力,且这一作用在心脏成纤维细胞中NLRP3被si-RNA敲减或在培养上清中加入IL-1R α 时被部分逆转^[25]。这一结果表明LPS处理后,心脏成纤维细胞中NLRP3炎症小体/IL-1 β 轴的激活可以介导心脏成纤维细胞与心肌细胞之间的相互作用,对心肌细胞收缩功能具有抑制作用。此外,最近一项研究显示心脏成纤维细胞焦亡参与了肝源性血管紧张素原(angiotensinogen, AGT)促进的脓毒症心功能损伤。其机制是,在LPS和CLP诱导的脓毒症小鼠模型中,肝细胞来源的AGT被心脏成纤维细胞中的低密度脂蛋白受体相关蛋白1内化,随后通过血管紧张素II非依赖性途径激活NLRP3炎症小体促进IL-1 β 释放,最终通过IL-1 β 受体抑制心肌细胞中肌浆/内质网Ca²⁺-ATP酶2a的表达,进而导致心功能的损伤^[26]。相反,Intermedin1-53等可以通过抑制成纤维细胞中NLRP3炎症小体的激活改善脓毒症小鼠的心肌损伤,进一步证明了成纤维细胞焦亡在脓毒症心肌抑制中的有害作用^[27]。总的来说,这些研究结果提示心脏成纤维细胞参与了脓毒症心肌抑制的发生,抑制心肌成纤维细胞焦亡的发生可能是脓毒症心肌抑制治疗的潜在策略。但是,目前相关研究较少,仍需要大量的研究进行探索。

2.3 细胞焦亡在脓毒症心肌抑制中对巨噬细胞的作用

脓毒症时存在炎症反应失调。巨噬细胞是炎症反应和免疫反应中的重要免疫细胞,参与了脓毒症和脓毒症心肌抑制的发生与发展^[28]。心脏巨噬细胞分为心脏常驻巨噬细胞和单核细胞来源巨噬细胞。最近,有研究显示心脏巨噬细胞的焦亡促进了脓毒症心肌抑制的发生^[29-30]。Wang等^[29]发现,硫氧还蛋白相互作用蛋白(thioredoxin-interacting protein, TXNIP)和NLRP3在脓毒症小鼠血液来源单核细胞的外泌体中表达升高,并可以通过外泌体从循环单核细胞传递到心脏常驻巨噬细胞,从而激活caspase-1,引起IL-1 β 和IL-18的成熟与分泌,进而加剧炎症,加重脓毒症心肌抑制。另外,该研究还发现小分子物质PSSM1443可以通过抑制TXNIP-NLRP3复合物减轻脓毒症心肌

抑制小鼠的炎症,为脓毒症心肌抑制的治疗提供了新的靶点与选择。Zhao等^[30]发现IL-30在CLP诱导的脓毒症小鼠心脏组织中表达升高,主要来源为巨噬细胞。与野生型小鼠相比,IL-30敲除小鼠的心功能障碍和心肌损伤加重。其机制为IL-30缺失通过促进Ly6high巨噬细胞极化和焦亡发挥促炎作用,进而加重脓毒症诱导的心脏炎症反应。在体内外模型中应用MCC950抑制NLRP3炎症小体激活可以逆转这一现象,进一步表明IL-30可以通过抑制促炎巨噬细胞极化和焦亡来预防脓毒症诱导的心功能障碍。这些结果表明巨噬细胞焦亡在脓毒症心肌抑制的发生发展中具有重要作用,抑制巨噬细胞焦亡可能是治疗脓毒症心肌抑制潜在的方向。遗憾的是,目前关于巨噬细胞焦亡在脓毒症心肌抑制中的研究较少。鉴于细胞焦亡最常发生于巨噬细胞以及过度炎症在脓毒症心肌抑制的重要作用,未来关于这一方向的研究可能为脓毒症心肌抑制的临床治疗奠定新的理论基础。

总的来说,在脓毒症心肌抑制时心肌细胞、心肌成纤维细胞以及巨噬细胞均可以发生细胞焦亡,进而直接或通过细胞间作用间接损害心功能,提示细胞焦亡在脓毒症心肌抑制中具有不可忽视的作用,抑制细胞焦亡可能为脓毒症心肌抑制的临床治疗提供新的方向。值得关注的是,Alarcón等^[31]的一项研究发现与LPS和CLP脓毒症模型不同,在升结肠支架置入腹膜炎脓毒症模型中,Nlrp3和caspase-1的敲除可以降低血液中IL-1 β 、白细胞介素-6及肿瘤坏死因子- α 的水平,但不能改善小鼠的心功能。这一结果说明细胞焦亡在脓毒症心肌抑制中的作用可能与不同病理条件有关,但具体关系及机制仍有待进一步探究。

3 靶向细胞焦亡治疗脓毒症心肌抑制的前景

目前,脓毒症心肌抑制的临床治疗以抗感染和对症治疗为主,尚无特异性的治疗方法。已有多项体内外研究显示脓毒症时抑制心脏组织中细胞焦亡的发生有助于改善心肌细胞功能及心功能,提示针对细胞焦亡的靶向治疗具有一定的前景。

焦亡信号通路复杂,为抑制其激活提供了多种靶点。近年来,越来越多的细胞焦亡通路相关抑制剂被发现。其中,MCC950是一种有效且特异小分子NLRP3抑制剂,可以抑制NLRP3激活与炎

症小体形成。Li等^[32]发现腹腔注射MCC950可以缓解CLP诱导的脓毒症心肌抑制大鼠的心肌组织结构紊乱、细胞水肿、炎症因子升高,进而改善心功能。除了MCC950,多种焦亡抑制剂,如NLRP3炎症小体抑制剂(CY-09、BAY 11-7082等)、caspase-1抑制剂(VX-765、ac-YVAD-cmk、pralnacasan等)、GSDMD抑制剂(necrosulfonamide等)、K⁺外流抑制剂(β -hydroxybutyrate等)、P2X7R抑制剂(A-740003和PKT100等)以及IL-1 β 阻断剂(canakinumab等),在多种心血管有关疾病中被发现可以通过抑制焦亡发挥保护作用^[4, 24, 33]。但是,它们在脓毒症心肌抑制中的作用仍有待进一步验证。

一些治疗其他疾病的药物也具有抑制焦亡的作用。依鲁替尼和阿卡替尼是美国食品药品监督管理局批准的布鲁顿酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase, BTK)抑制剂,用于治疗多种血液疾病。既往研究发现,依鲁替尼和阿卡替尼可以改善CLP诱导的脓毒症心肌损伤,并显示依鲁替尼和阿卡替尼是通过抑制BTK,减少NF- κ B的活化以及抑制NLRP3炎症小体的组装激活发挥作用的^[34]。褪黑素是一种重要的神经内分泌激素,具有显著的抗炎抗氧化作用。多项研究发现褪黑素可以通过抑制NLRP3炎症小体减轻脓毒症心肌损伤^[35-36]。双硫仑是美国食品药品监督管理局批准的治疗慢性酒精成瘾的药物,近年来发现其对心脏具有保护作用。Wei等^[37]发现双硫仑在LPS诱导的心脏损伤中具有保护作用,其作用机制为抑制氧化应激和NLRP3炎症小体活化。此外,乌司他丁、鸢尾素也被发现在脓毒症心肌抑制中具有抑制焦亡的作用^[38-39]。

多种中草药成分也被发现可以通过抑制细胞焦亡改善脓毒症心肌抑制。例如,大黄素是从大黄中提取出来的一种蒽醌衍生物,具有抗炎抗氧化等多种作用。Dai等^[40]研究发现大黄素可以抑制NLRP3炎症小体激活,减轻炎症反应,改善LPS诱导小鼠的心肌抑制和心肌损伤,提高存活率。丁香脂素是多种谷物和中药中的一类酚类化合物。Wei等^[41]的研究显示丁香脂素在体内外模型都可以通过激活ER/SIRT通路,抑制NLRP3/GSDMD焦亡通路,对心功能产生保护作用。此外,Zhao等^[42]发现黄酮类化合物槲皮素可以抑制NOX2/ROS介导的NF- κ B/TXNIP信号通路,减轻心肌细胞的焦亡,从而缓解脓毒症心肌抑制。另外,紫

草素也被发现可以通过抑制NLRP3炎症小体的激活减轻脓毒症心肌损伤^[43]。

另外,一些蛋白分子也可以调控焦亡的发生,可能是潜在的治疗靶点^[44-47]。例如,干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon genes, STING)在调节炎症和免疫反应中起着多方面的作用。Li等^[44]研究发现,STING可以与干扰素调节因子3结合,从而促进NLRP3的表达。Sting敲除可以显著提高脓毒症小鼠存活率和心功能,提示靶向心肌细胞的STING可能是治疗脓毒症心肌抑制的潜在策略。生长停滞特异性基因6(growth arrest-specific gene 6, GAS6)是一种维生素K依赖性蛋白,参与免疫调节和炎症。Ji等^[45]利用腺相关病毒9在心脏中特异性过表达GAS6,发现CLP导致的小鼠心功能障碍及心肌损伤显著改善,并显示GAS6通过抑制NLRP3炎症小体减轻心肌损伤。

非编码RNA也被发现可以调控焦亡在脓毒症心肌抑制中发挥作用^[48-53]。例如,Wang等^[48]发现长链非编码RNA lncRNA XIST在脓毒症心肌抑制体内外模型中表达均上调,作为ceRNA抑制miR-150-5p进而促进c-Fos的表达。一方面,c-Fos与Txnip基因的启动子结合,促进TXNIP介导的细胞焦亡;另一方面,与Xist基因的启动子结合上调XIST的表达,通过正反馈促进XIST/miR-150-5p/c-Fos轴。此外,体内实验表明,lncRNA XIST沉默可以下调心肌组织中焦亡相关蛋白的表达,减轻脓毒症大鼠心肌损伤,改善生存率。另外,Pan等^[49]的研究显示miR-223-3p在间充质干细胞分泌的细胞外囊泡中过表达,可以转移到心肌细胞中靶向抑制叉头框蛋白O3(forkhead box protein O3)的表达,进而降低NLRP3表达,抑制LPS诱导的炎症和焦亡,改善心功能。鉴于细胞外囊泡在细胞间交流的作用,这项研究为脓毒症心肌抑制的治疗提供了新的方向。

4 总结与展望

综上所述,近年来人们对细胞焦亡的分子机制及细胞焦亡在脓毒症心肌抑制中作用的认识已经取得了很大的进展。现有的证据表明,在脓毒症状态下,心肌细胞、心脏成纤维细胞以及巨噬细胞中细胞焦亡的发生都会促进心肌损伤,加重心肌抑制,为脓毒症心肌抑制的基础研究与临床治疗提供了新的思路。但是,目前的研究多限于

动物与细胞水平,且限于NLRP3炎症小体诱导的经典焦亡通路,其他炎症小体介导的焦亡以及非经典焦亡途径的探究较少。此外,细胞焦亡与其他程序性细胞死亡在脓毒症心肌抑制中的相互作用也有待进一步探讨。因此,对于细胞焦亡在脓毒症心肌抑制中的应用,未来仍需要大量的研究进行探索,以期为临床的诊断和治疗提供新思路。

作者贡献声明:文日参与文章的选题与构思,负责文献检索整理、论文撰写;张铁凝参与文献检索整理,负责文章修改;杨妮、刘春峰负责文章的选题与构思,以及文章审阅。

利益冲突声明:所有作者均声明无利益冲突。

[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. PMID: 26903338. PMCID: PMC4968574. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [2] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the global burden of disease study[J]. Lancet, 2020, 395(10219): 200-211. PMID: 31954465. PMCID: PMC6970225. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
- [3] Martin L, Derwall M, Al Zoubi S, et al. The septic heart: current understanding of molecular mechanisms and clinical implications [J]. Chest, 2019, 155(2): 427-437. PMID: 30171861. DOI: 10.1016/j.chest.2018.08.1037.
- [4] Toldo S, Abbate A. The role of the NLRP3 inflammasome and pyroptosis in cardiovascular diseases[J]. Nat Rev Cardiol, 2024, 21(4): 219-237. PMID: 37923829. DOI: 10.1038/s41569-023-00946-3.
- [5] Huston HC, Anderson MJ, Fink SL. Pyroptosis and the cellular consequences of gasdermin pores[J]. Semin Immunol, 2023, 69: 101803. PMID: 37437353. PMCID: PMC10530493. DOI: 10.1016/j.smim.2023.101803.
- [6] Broz P, Pelegrín P, Shao F. The gasdermins, a protein family executing cell death and inflammation[J]. Nat Rev Immunol, 2020, 20(3): 143-157. PMID: 31690840. DOI: 10.1038/s41577-019-0228-2.
- [7] Yu P, Zhang X, Liu N, et al. Pyroptosis: mechanisms and diseases [J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 128. PMID: 33776057. PMCID: PMC8005494. DOI: 10.1038/s41392-021-00507-5.
- [8] Zhai Z, Yang F, Xu W, et al. Attenuation of rheumatoid arthritis through the inhibition of tumor necrosis factor-induced caspase 3/gasdermin E-Mediated pyroptosis[J]. Arthritis Rheumatol, 2022, 74(3): 427-440. PMID: 34480835. PMCID: PMC9305212. DOI: 10.1002/art.41963.
- [9] Zheng Z, Deng W, Bai Y, et al. The lysosomal rag-ragulator complex licenses RIPK1 and caspase-8-mediated pyroptosis by *Yersinia*[J]. Science, 2021, 372(6549): eabg0269. PMID: 35058659. PMCID: PMC8769499. DOI: 10.1126/science.abg0269.
- [10] Zhou Z, He H, Wang K, et al. Granzyme a from cytotoxic lymphocytes cleaves GSDMB to trigger pyroptosis in target cells [J]. Science, 2020, 368(6494): eaaz7548. PMID: 32299851. DOI: 10.1126/science.aaz7548.
- [11] Sollberger G, Choidas A, Burn GL, et al. Gasdermin D plays a vital role in the generation of neutrophil extracellular traps[J]. Sci Immunol, 2018, 3(26): eaar6689. PMID: 30143555. DOI: 10.1126/sciimmunol.aar6689.
- [12] Wang L, Sharif H, Vora SM, et al. Structures and functions of the inflammasome engine[J]. J Allergy Clin Immunol, 2021, 147(6): 2021-2029. PMID: 34092352. PMCID: PMC8597577. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.04.018.
- [13] Vande Walle L, Lamkanfi M. Drugging the NLRP3 inflammasome: from signalling mechanisms to therapeutic targets[J]. Nat Rev Drug Discov, 2024, 23(1): 43-66. PMID: 38030687. DOI: 10.1038/s41573-023-00822-2.
- [14] Swanson KV, Deng M, Ting JP. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics[J]. Nat Rev Immunol, 2019, 19(8): 477-489. PMID: 31036962. PMCID: PMC7807242. DOI: 10.1038/s41577-019-0165-0.
- [15] Paik S, Kim JK, Silwal P, et al. An update on the regulatory mechanisms of NLRP3 inflammasome activation[J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18(5): 1141-1160. PMID: 33850310. PMCID: PMC8093260. DOI: 10.1038/s41423-021-00670-3.
- [16] Downs KP, Nguyen H, Dorfleitner A, et al. An overview of the non-canonical inflammasome[J]. Mol Aspects Med, 2020, 76: 100924. PMID: 33187725. PMCID: PMC7808250. DOI: 10.1016/j.mam.2020.100924.
- [17] Wright SS, Vasudevan SO, Rathinam VA. Mechanisms and consequences of noncanonical inflammasome-mediated pyroptosis[J]. J Mol Biol, 2022, 434(4): 167245. PMID: 34537239. PMCID: PMC8844060. DOI: 10.1016/j.jmb.2021.167245.
- [18] 黄薇. UCP2通过调控NLRP3炎症小体通路改善脓毒症心肌损伤的机制研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2021.
- [19] Busch K, Kny M, Huang N, et al. Inhibition of the NLRP3/IL-1 β axis protects against sepsis-induced cardiomyopathy[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2021, 12(6): 1653-1668. PMID: 34472725. PMCID: PMC8718055. DOI: 10.1002/jcsm.12763.
- [20] Song C, Zhang Y, Pei Q, et al. HSP70 alleviates sepsis-induced cardiomyopathy by attenuating mitochondrial dysfunction-initiated NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis in cardiomyocytes[J]. Burns Trauma, 2022, 10: tkac043. PMID: 36439706. PMCID: PMC9684341. DOI: 10.1093/burnst/tkac043.
- [21] Dai S, Ye B, Zhong L, et al. GSDMD mediates LPS-induced septic myocardial dysfunction by regulating ROS-dependent

- NLRP3 inflammasome activation[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 779432. PMID: 34820388. PMCID: PMC8606561. DOI: 10.3389/fcell.2021.779432.
- [22] Joshi S, Kundu S, Priya VV, et al. Anti-inflammatory activity of carvacrol protects the heart from lipopolysaccharide-induced cardiac dysfunction by inhibiting pyroptosis via NLRP3/Caspase1/Gasdermin D signaling axis[J]. *Life Sci*, 2023, 324: 121743. PMID: 37120013. DOI: 10.1016/j.lfs.2023.121743.
- [23] 梁欢. ALDH2通过抑制 caspase-11介导的非经典途径细胞焦亡减轻脓毒症心肌损伤[D]. 蚌埠: 蚌埠医学院, 2022.
- [24] Gao Y, Shi H, Dong Z, et al. Current knowledge of pyroptosis in heart diseases[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2022, 171: 81-89. PMID: 35868567. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2022.07.005.
- [25] Zhang W, Xu X, Kao R, et al. Cardiac fibroblasts contribute to myocardial dysfunction in mice with sepsis: the role of NLRP3 inflammasome activation[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e107639. PMID: 25216263. PMCID: PMC4162616. DOI: 10.1371/journal.pone.0107639.
- [26] Rong J, Tao X, Lin Y, et al. Loss of hepatic angiotensinogen attenuates sepsis-induced myocardial dysfunction[J]. *Circ Res*, 2021, 129(5): 547-564. PMID: 34238019. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.318075.
- [27] Wu D, Shi L, Li P, et al. Intermedin-53 protects cardiac fibroblasts by inhibiting NLRP3 inflammasome activation during sepsis[J]. *Inflammation*, 2018, 41(2): 505-514. PMID: 29192367. DOI: 10.1007/s10753-017-0706-2.
- [28] Hollenberg SM, Singer M. Pathophysiology of sepsis-induced cardiomyopathy[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(6): 424-434. PMID: 33473203. DOI: 10.1038/s41569-020-00492-2.
- [29] Wang L, Zhao H, Xu H, et al. Targeting the TXNIP-NLRP3 interaction with PSSM1443 to suppress inflammation in sepsis-induced myocardial dysfunction[J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(6): 4625-4639. PMID: 33452697. DOI: 10.1002/jcp.30186.
- [30] Zhao M, Zheng Z, Zhang P, et al. IL-30 protects against sepsis-induced myocardial dysfunction by inhibiting pro-inflammatory macrophage polarization and pyroptosis[J]. *iScience*, 2023, 26(9): 107544. PMID: 37636037. PMCID: PMC10450523. DOI: 10.1016/j.isci.2023.107544.
- [31] Alarcón MML, Ruocco JF, Ferreira F, et al. Toll-like receptor 4 and NLRP3 caspase 1-interleukin-1 β -axis are not involved in colon ascendens stent peritonitis-associated heart disease[J]. *Shock*, 2018, 50(4): 483-492. PMID: 30216298. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001059.
- [32] Li S, Guo Z, Zhang ZY. Protective effects of NLRP3 inhibitor MCC950 on sepsis-induced myocardial dysfunction[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2021, 35(1): 141-150. PMID: 33550789. DOI: 10.23812/20-662-A.
- [33] Habimana O, Modupe Salami O, Peng J, et al. Therapeutic implications of targeting pyroptosis in cardiac-related etiology of heart failure[J]. *Biochem Pharmacol*, 2022, 204: 115235. PMID: 36044938. DOI: 10.1016/j.bcp.2022.115235.
- [34] O'Riordan CE, Purvis GSD, Collotta D, et al. Bruton's tyrosine kinase inhibition attenuates the cardiac dysfunction caused by cecal ligation and puncture in mice[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2129. PMID: 31552054. PMCID: PMC6743418. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02129.
- [35] Su ZD, Wei XB, Fu YB, et al. Melatonin alleviates lipopolysaccharide-induced myocardial injury by inhibiting inflammation and pyroptosis in cardiomyocytes[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(5): 413. PMID: 33842634. PMCID: PMC8033388. DOI: 10.21037/atm-20-8196.
- [36] Rahim I, Sayed RK, Fernández-Ortiz M, et al. Melatonin alleviates sepsis-induced heart injury through activating the Nrf2 pathway and inhibiting the NLRP3 inflammasome[J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2021, 394(2): 261-277. PMID: 32936353. DOI: 10.1007/s00210-020-01972-5.
- [37] Wei S, Xiao Z, Huang J, et al. Disulfiram inhibits oxidative stress and NLRP3 inflammasome activation to prevent LPS-induced cardiac injury[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 105: 108545. PMID: 35091339. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.108545.
- [38] Qiu J, Xiao X, Gao X, et al. Ulinastatin protects against sepsis-induced myocardial injury by inhibiting NLRP3 inflammasome activation[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(4): 730. PMID: 34414461. PMCID: PMC8404092. DOI: 10.3892/mmr.2021.12369.
- [39] Li Q, Zhang M, Zhao Y, et al. Irisin protects against LPS-stressed cardiac damage through inhibiting inflammation, apoptosis, and pyroptosis[J]. *Shock*, 2021, 56(6): 1009-1018. PMID: 34779800. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001775.
- [40] Dai S, Ye B, Chen L, et al. Emodin alleviates LPS-induced myocardial injury through inhibition of NLRP3 inflammasome activation[J]. *Phytother Res*, 2021, 35(9): 5203-5213. PMID: 34131970. DOI: 10.1002/ptr.7191.
- [41] Wei A, Liu J, Li D, et al. Syringaresinol attenuates sepsis-induced cardiac dysfunction by inhibiting inflammation and pyroptosis in mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 913: 174644. PMID: 34801532. DOI: 10.1016/j.ejphar.2021.174644.
- [42] Zhao H, Lin X, Chen Q, et al. Quercetin inhibits the NOX2/ROS-mediated NF- κ B/TXNIP signaling pathway to ameliorate pyroptosis of cardiomyocytes to relieve sepsis-induced cardiomyopathy[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2023, 477: 116672. PMID: 37648089. DOI: 10.1016/j.taap.2023.116672.
- [43] Guo T, Jiang ZB, Tong ZY, et al. Shikonin ameliorates LPS-induced cardiac dysfunction by SIRT1-dependent inhibition of NLRP3 inflammasome[J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 570441. PMID: 33178042. PMCID: PMC7596688. DOI: 10.3389/fphys.2020.570441.
- [44] Li N, Zhou H, Wu H, et al. STING-IRF3 contributes to lipopolysaccharide-induced cardiac dysfunction, inflammation, apoptosis and pyroptosis by activating NLRP3[J]. *Redox Biol*, 2019, 24: 101215. PMID: 31121492. PMCID: PMC6529775. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101215.
- [45] Ji T, Liu Q, Yu L, et al. GAS6 attenuates sepsis-induced cardiac dysfunction through NLRP3 inflammasome-dependent mechanism[J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 210: 195-211. PMID: 37979891. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2023.11.007.

- [46] Teng Y, Li N, Wang Y, et al. NRF2 inhibits cardiomyocyte pyroptosis via regulating CTRP1 in sepsis-induced myocardial injury[J]. *Shock*, 2022, 57(4): 590-599. PMID: 34907120. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001901.
- [47] Feng D, Guo L, Liu J, et al. DDX3X deficiency alleviates LPS-induced H9c2 cardiomyocytes pyroptosis by suppressing activation of NLRP3 inflammasome[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(6): 1389. PMID: 34650637. PMCID: PMC8506920. DOI: 10.3892/etm.2021.10825.
- [48] Wang X, Li XL, Qin LJ. The lncRNA XIST/miR-150-5p/c-Fos axis regulates sepsis-induced myocardial injury via TXNIP-modulated pyroptosis[J]. *Lab Invest*, 2021, 101(9): 1118-1129. PMID: 34045679. DOI: 10.1038/s41374-021-00607-4.
- [49] Pan L, Yan B, Zhang J, et al. Mesenchymal stem cells-derived extracellular vesicles-shuttled microRNA-223-3p suppress lipopolysaccharide-induced cardiac inflammation, pyroptosis, and dysfunction[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 110: 108910. PMID: 35978499. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.108910.
- [50] Wen R, Zhang TN, Zhang T, et al. A novel long noncoding RNA-lncRNA-AABR07066529.3 alleviates inflammation, apoptosis, and pyroptosis by inhibiting MyD88 in lipopolysaccharide-induced myocardial depression[J]. *FASEB J*, 2023, 37(8): e23063. PMID: 37401890. DOI: 10.1096/fj.202201680R.
- [51] Lv W, Liu H, Wang X, et al. Circ_0003907 modulates sepsis-induced myocardial injury via enhancing MYD88/NLRP3/NF- κ B axis by sponging miR-944[J]. *Shock*, 2024, 61(5): 705-711. PMID: 38010112. DOI: 10.1097/SHK.0000000000002271.
- [52] An L, Yang T, Zhong Y, et al. Molecular pathways in sepsis-induced cardiomyocyte pyroptosis: novel finding on long non-coding RNA ZFAS1/miR-138-5p/SESN2 axis[J]. *Immunol Lett*, 2021, 238: 47-56. PMID: 34271014. DOI: 10.1016/j.imlet.2021.07.003.
- [53] Liu JJ, Li Y, Yang MS, et al. SP1-induced ZFAS1 aggravates sepsis-induced cardiac dysfunction via miR-590-3p/NLRP3-mediated autophagy and pyroptosis[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2020, 695: 108611. PMID: 33002446. DOI: 10.1016/j.abb.2020.108611.

(本文编辑: 邓芳明)

(版权所有©2024 中国当代儿科杂志)