

细胞焦亡在脓毒症致多器官功能衰竭中的病理机制及研究进展

王子燕 张坤*

承德医学院附属医院

DOI:10.32629/bmtr.v8i1.18594

[摘要] 脓毒症是指机体对感染反应失调所引起的危及生命的器官功能障碍,而多器官功能衰竭是其主要死因。细胞焦亡作为一种由Gasdermin家族蛋白介导的程序性细胞死亡方式,已经被证实为脓毒症进程当中的关键环节。本文系统叙述了目前研究中细胞焦亡在脓毒症中的分子机制,并重点阐述了其在诱导内皮细胞损伤、微循环障碍及各个器官功能衰竭的重要作用。同时,探讨了从抗细胞焦亡角度治疗脓毒症策略的潜力和挑战。

[关键词] 脓毒症; 多器官功能衰竭; 细胞焦亡; Gasdermin D; 炎症小体

中图分类号: R714.62+6 **文献标识码:** A

Pathological Mechanisms and Research Progress of Pyroptosis in Sepsis-induced Multiple Organ Dysfunction Syndrome

Ziyan Wang Kun Zhang*

Affiliated Hospital of Chengde Medical University

[Abstract] Sepsis is characterized by a dysregulated host response to infection, which can ultimately lead to tissue necrosis, distant organ dysfunction, and even multiple organ dysfunction syndrome (MODS), constituting the primary cause of mortality in septic patients. Pyroptosis is a novel form of programmed cell death identified in recent years, and growing evidence confirms its involvement in the pathogenesis and progression of sepsis. By reviewing extensive domestic and international literature regarding the molecular mechanisms of pyroptosis in the development of sepsis, this article summarizes the relationship between pyroptosis and endothelial cell injury, microcirculatory dysfunction, and the dysfunction of various organs. Furthermore, it analyzes the therapeutic potential and existing challenges of targeting pyroptosis for the treatment of sepsis.

[Key words] Sepsis; Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS); Pyroptosis; Inflammasome

前言

脓毒症目前仍是全球重症监护室患者的重要死因,本质上是机体对感染反应失衡导致各脏器功能衰竭^[1]。尽管相关治疗手段不断规范与进步,但其死亡率仍然居高不下,这凸显了对脓毒症病理机制进一步深入研究的重要性^[2]。在脓毒症进展过程中,器官与器官之间的相互作用进一步促进了各系统的损伤^[3]。细胞焦亡作为一种程序性细胞死亡方式,不同于细胞凋亡,随着细胞膜上Gasdermin蛋白孔道的形成,释放大量促炎因子,引发了极强的炎症级联反应^[4]。因此,深入探讨细胞焦亡在脓毒症致多器官功能衰竭中的作用机制,是开发相关靶向治疗手段的理论基础。

1 细胞焦亡的分子生物学基础及其激活通路

1.1 经典炎症小体通路激活的细胞焦亡

经典通路是指病原体相关分子模式(PAMPs)通过受体(如PRRs)诱导,招募形成炎症小体蛋白复合体。受体诱导pro-

caspase-1剪切成活性的caspase-1,进而激活下游信号的通路^[5], pro-caspase-1经过激活产生caspase-1后,将白细胞介素-1 β (IL-1 β)和白细胞介素-18(IL-18)等促炎细胞因子前体和消皮素D(GSDMD)裂解。GSDMD的N端结构域通过与细胞膜表面酸性脂质结合而发生寡聚化,在细胞膜上形成孔道,破坏细胞的稳定状态,造成细胞肿胀、破裂、死亡,释放细胞内物质,促进炎症级联反应的发生,即炎症小体激活-活性caspase-1的生成-IL-1 β 和IL-18的释放等步骤^[6]。

1.2 非经典炎症小体通路激活的细胞焦亡

非经典炎症小体通路是细胞焦亡的另一条重要激活途径,它不依赖于caspase-1,为宿主防御革兰氏阴性菌感染提供了独特的分子机制^[7]。非经典通路的核心在于胞质内的脂多糖(LPS)直接结合并激活特定的炎症性caspase。当革兰氏阴性菌侵入宿主细胞或释放LPS时,LPS可与caspase-4/5/11结合,引发其自体激活,进而切割GSDMD,产生具有成孔活性的GSDMD-N端片段^[8]。

GSDMD-N端在细胞膜上形成孔道, 引发细胞焦亡, 并导致IL-1 β 和IL-18等细胞因子的释放。研究显示, 特异性敲除caspase-11能显著减轻内毒素引起的器官损伤, 强调了该通路在脓毒症中的关键作用。因此, 靶向caspase-4/5/11和GSDMD已成为治疗脓毒症等过度炎症性疾病的潜在策略。

2 细胞焦亡在脓毒症全身炎症反应及免疫失衡中的作用

2.1 驱动“细胞因子风暴”与全身炎症反应综合征

细胞焦亡是细胞死亡方式的一种, 其可引起大量促炎因子释放, 从而介导脓毒症失控的全身炎症反应, 有研究表明, 当免疫细胞发生焦亡时可向内环境释放大量的促炎因子, 进而加重局部及全身的炎症反应^[9], 同时释放的细胞内容物, 如高迁移率族蛋白B1 (HMGB1)、ATP等, 均可激活固有免疫细胞, 上述两步环节的相互作用可能会促使全身炎症反应失控而形成全身炎症反应综合征 (SIRS), SIRS被认为是脓毒症多器官损伤的始动环节^[10]。因此可推测焦亡通路是衔接机体病原体识别与全身炎症反应失调之间的关键通路, 焦亡通路或可作为脓毒症早期炎症性风暴的潜在治疗靶点

2.2 导致免疫细胞耗竭与继发性免疫抑制

脓毒症的病理过程呈现动态演变特征, 在脓毒症早期阶段, 过多的焦亡会导致固有免疫细胞 (如巨噬细胞、树突状细胞) 及淋巴细胞死亡, 这是与“免疫麻痹”密切相关的; 此外, 焦亡能够清除免疫细胞并释放大量炎症介质, 可扰乱免疫微环境, 有利于诱导免疫抑制性细胞亚群的功能发挥, 从而导致脓毒症患者无法有效清除原发感染, 同时引发二次感染, 增加死亡率。研究发现通过调节细胞焦亡能够适度增强免疫应答而不加重免疫消耗, 对打破脓毒症免疫抑制恶性循环及改善宿主免疫防御功能均具有重要意义。全面探讨焦亡如何通过不同的免疫细胞亚群耗竭和与免疫检查点分子表达等相关耗竭标志之间的关系来打破脓毒症免疫抑制的恶性循环将对逆转脓毒症免疫抑制起到关键作用。^[11]

3 细胞焦亡在脓毒症特异性器官损伤中的机制

3.1 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征

脓毒症诱导的急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征 (ALI/ARDS) 是导致高死亡率的主要并发症之一^[12]。细胞焦亡作为细胞坏死的一种形式, 介导着ALI/ARDS的发生发展过程。肺泡上皮细胞、肺血管内皮细胞发生焦亡, 是ARDS发病的关键因素。当这两种细胞发生焦亡时, 细胞膜上由Gasdermin蛋白家族 (特别是GSDMD) 所形成的孔道可致细胞肿胀、破裂, 并释放大量的细胞质成分与促炎因子, 将破坏肺泡上皮、肺血管内皮结构, 形成物理屏障, 最终发生富含蛋白类的肺水肿; 此外, 焦亡释放的炎症介质如IL-1 β 和IL-18能招募并活化中性粒细胞等免疫细胞, 诱发肺部炎症, 这也能够被相应的动物实验佐证, 同时表明靶向焦亡治疗脓毒症肺损伤具有一定的可能性。脓毒症感染造成的肺脏组织学损伤与气肿肺中GSDMD的相关调节作用有关: 使用GSDMD抑制剂或通过基因敲除的方法破坏GSDMD的作用, 能够明显缓解脓毒

症引起的肺组织损伤、肺部炎症细胞的渗出情况以及肺功能状态, 说明抑制肺泡上皮细胞、肺血管内皮细胞以及免疫细胞的焦亡, 是维持肺泡-毛细血管屏障完整性的潜在有效措施。

3.2 急性肾损伤

脓毒症相关急性肾损伤 (SA-AKI) 是脓毒症最常见、最严重的合并症之一, 病死率高, 但目前尚无针对性的有效治疗药物。近年来有关细胞焦亡参与SA-AKI发病及发展的研究显示, 细胞焦亡可能是导致SA-AKI的一个重要原因。肾脏, 尤其是肾小管上皮细胞对缺血、炎症等都十分敏感, 当机体发生脓毒症时, 病原体相关分子模式 (PAMPs) 以及损伤相关分子模式 (DAMPs) 可激活肾脏细胞的炎症小体, NLRP3炎症小体经典途径 (NLRP3-caspase-1-GSDMD) 即诱导肾小管上皮细胞焦亡的关键路径。肾小管上皮细胞焦亡具有双重破坏: 一是焦亡造成细胞脱落, 脱落后的细胞碎片与蛋白等物质阻塞于肾小管腔中, 直接损伤肾小管的产尿、排尿功能; 二是焦亡导致的细胞释放出炎症因子, 造成肾脏局部严重的炎症, 严重者累及肾小管上皮细胞甚至肾间质细胞出现坏死。AKI时肾脏的管坏死及功能丧失。更重要的是, 干预焦亡路径对改善SA-AKI预后有很好的效果。实验研究发现, caspase-1抑制剂或者GSDMD抑制剂均能减轻脓毒症动物肾组织病理学损伤、血清肌酐及尿素氮水平下降、肾功能改善。^[13]

3.3 心肌功能障碍

脓毒症心肌病 (SIMD) 以可逆性的心功能抑制为特征, 是脓毒症患者死亡的主要原因之一, 其发病机制涉及线粒体功能障碍、免疫反应异常、氧化应激等多种因素, 而细胞焦亡的参与近年来受到越来越多的关注, 在脓毒症状态下, 心肌细胞、心脏成纤维细胞以及心脏驻留的巨噬细胞等多种心脏细胞均可发生焦亡, 焦亡对心肌的损害是多方面的: 首先, 活化的caspase-1或caspase-11/4/5可以切割GSDMD, 导致心肌细胞膜穿孔、细胞肿胀破裂, 直接造成心肌细胞损失, 其次, 焦亡过程中释放的炎症因子, 如IL-1 β , 会引发心肌间质的炎症浸润, 并可能促进心脏成纤维细胞活化, 导致间质纤维化, 共同损害心脏的舒张和收缩功能, 此外, 焦亡相关的炎症信号还可能加剧心肌细胞内的氧化应激和线粒体功能障碍, 影响能量代谢, 进一步削弱心肌收缩力。^[14]

4 当前研究的挑战与未来方向

4.1 细胞与器官特异性反应的异质性

在脓毒症中, 细胞焦亡的病理作用并非均质, 其不同器官、不同细胞类型中的激活程度、信号通路及下游效应存在显著差异。这种异质性构成了精准干预的主要挑战。例如, 研究表明, 焦亡在髓系细胞 (如巨噬细胞) 中研究最为深入, 但在适应性免疫细胞如T细胞中也存在功能, 其激活依赖于特定的炎症小体传感器如CARD8, 单细胞测序技术的最新进展为揭示这种异质性提供了强大工具。一项针对脓毒症患者外周血单个核细胞 (PBMCs) 的单细胞转录组学研究发现, 不同免疫细胞亚群 (如CD14+单核细胞、CD4+T细胞、CD8+T细胞、CD19+B细胞) 的环状RNA (circRNA) 表达谱存在细胞特异性, 且脓毒症患者中circRNA

的丰度显著高于健康对照,提示细胞类型特异性的转录调控在脓毒症免疫反应中扮演重要角色,理解这种细胞与器官特异性的反应模式,对于开发靶向性治疗策略至关重要。

4.2 焦亡在脓毒症不同病程阶段的动态角色

细胞焦亡作为脓毒症复杂的病理生理学过程中重要的环节,在这一方面又带来新的问题。由于脓毒症在早期病原体相关分子模式(PAMPs)大量释放引起强烈激活炎症小体通路,导致免疫细胞(巨噬细胞、中性粒细胞)发生焦亡,产生大量IL-1 β 、IL-18等促炎因子和DAMPs进而驱动“细胞因子风暴”引起全身性过度炎症反应直接导致组织损伤及器官功能障碍,但是在后期病程进展到后期时,往往发生免疫抑制,也就是“免疫麻痹”等严重并发症。因此可以发现这一时期有部分因为焦亡而使自身耗尽的免疫细胞群导致免疫抑制加重,例如先前研究证实脓毒症模型动物中长期存在诱导性的抗原特异性记忆CD4⁺T细胞缺失或者处于低活性状态,导致二次感染的易感性增高。故此将焦亡的整个进程进行阶段区分,根据不同阶段采取不同策略制定针对性较强的治疗方法,很有可能会带来意想不到的效果。^[15]

5 结论

综合来看,在脓毒症中细胞焦亡具有重要的功能。它联结了病原体识别到全身性炎症反应,并且其可通过调控被干预而成为新的治疗靶点,随着研究的不断深入,未来脓毒症的研究不再是以“抗炎”或“抗感染”为主,而是逐步趋向于针对某些细胞死亡通路的精准调控。

目前的研究已经明确了以GSDMD和炎症小体为核心的干预方案,但也需警惕实验室发现与临床转化之间的差距。细胞焦亡在不同细胞类型、疾病阶段及其复杂通路中,其角色并非一成不变,简单的全局抑制可能造成意想不到的后果。因此,未来的研究应更广泛地考虑细胞命运与免疫代谢网络的相互关系,探讨焦亡如何与其他细胞死亡程序相互作用,以及其代谢物如何影响免疫微环境。这将为脓毒症的深入理解和新的联合治疗方案提供新视角,并最终改善这一高死亡率疾病的预后。

[参考文献]

[1] JSU J, WU S, ZHOU F. Research Progress of Macromolecules in the Prevention and Treatment of Sepsis.[J/OL]. International journal of molecular sciences,2023,24(16).

[2] BORGES A, BENTO L. Organ crosstalk and dysfunction in sepsis[J/OL].Annals of intensive care,2024,14(1):147.

[3] VIGNERON C, PY B F, MONNERET G. The double sides of NLR P3 inflammasome activation in sepsis.[J/OL]. Clinical science (London, England:1979),2023,137(5):333-351.

[4] LIU X, LIEBERMAN J. Inflammasome-independent pyroptosis[J/OL].Current opinion in immunology,2024,88:102432.

[5] ZHANG W J, LI K Y, LAN Y., NLRP3 Inflammasome: A key contributor to the inflammation formation.[J/OL].Food and chemi-

cal toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association, 2023, 174: 113683.

[6] BURDETTE B E, ESPARZA A N, ZHU H. Gasdermin D in pyroptosis[J/OL].Acta pharmaceutica Sinica.B,2021,11(9):2768-2782.

[7] WU J, CAI J, TANG Y. The noncanonical inflammasome-induced pyroptosis and septic shock.[J/OL].Seminars in immunology, 2023,70:101844.

[8] HUANG L Y, GUO S F, HOU Y Q. [Research progress on pyroptosis in sepsis-induced organ injury].[J/OL]. Zhonghua yu fang yi xue za zhi [Chinese journal of preventive medicine], 2025, 59(7):1141-1147.

[9] WEN R, LIU Y P, TONG X X. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis in sepsis and sepsis-associated organ dysfunction[J/OL].Frontiers in cellular and infection microbiology,2022,12:962139.

[10] QIU M, WANG Y, QIU Z. Necroptosis, Pyroptosis, Ferroptosis in Sepsis and Treatment.[J/OL]. Shock (Augusta, Ga.),2022, 57(6):161-171.

[11] SHAO R, LOU X, XUE J., Review: the role of GSDMD in sepsis.[J/OL]. Inflammation research: official journal of the European Histamine Research Society ... [et al.], 2022, 71(10-11):

[12] XIAO C, LI X. Pyroptosis and sepsis-associated acute kidney injury.[J/OL]. Zhong nan da xue xue bao. Yi xue ban = Journal of Central South University. Medical sciences, 2024, 49(8):1333-1340.

[13] WEN R, ZHANG T N, YANG N. [Recent research on pyroptosis in sepsis-induced myocardial depression].[J/OL]. Zhongguo dang dai er ke za zhi = Chinese journal of contemporary pediatrics,2024,26(7):774-781.

[14] YANG H, ZHANG Z. Sepsis-induced myocardial dysfunction: the role of mitochondrial dysfunction.[J/OL]. Inflammation research: official journal of the European Histamine Research Society...[et al.],2021,70(4):379-387.

[15] SJAASTAD F V, KUCABA T A, DILEEPAN T. Polymicrobial Sepsis Impairs Antigen-Specific Memory CD4⁺T Cell-Mediated Immunity.[J/OL].Frontiers in immunology,2020,11:1786.

作者简介:

王子燕(1999--),女,汉族,陕西省西安市人,硕士研究生在读,研究方向:重症医学。

*通讯作者:

张坤(1977--),女,汉族,河北省承德市人,副主任医师,研究方向:重症医学。