

Research Progress of Anesthetic Drug Inhibiting Pyroptosis in Sepsis-induced Acute Lung Injury

Yunfei Bao Zhihao Feng Jianling Li

Department of Anesthesia, Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei, 067000, China

Abstract

In recent years, the morbidity and mortality of sepsis have been high, which seriously endangers the lives of patients, and the morbidity and mortality of acute lung injury (ALI) caused by sepsis are extremely high. Inflammation occupies a certain proportion of the pathophysiological mechanism of ALI caused by sepsis. Pyroptosis is closely related to inflammation and has become a research hotspot. Most studies confirm that pyroptosis is closely related to sepsis-induced ALI. For patients with sepsis who need surgical treatment, anesthesia is necessary, and the application of different anesthetic drugs has different effects on patients. Studies have shown that some anesthetic drugs alleviate sepsis-induced ALI by inhibiting pyroptosis. However, most of the current studies are still based on animals or cells and have not progressed to the clinical stage.

Keywords

anesthetic drugs; sepsis; pyroptosis; acute lung injury

麻醉药物抑制脓毒症致急性肺损伤中细胞焦亡的研究进展

鲍云霏 冯之皓 李建玲

承德医学院附属医院麻醉科, 中国·河北承德 066700

摘要

近年来, 脓毒症发病率和死亡率居高不下, 严重危及患者生命, 由此引发的急性肺损伤 (Acute Lung Injury, ALI) 的发病率和死亡率极高。炎症在脓毒症致ALI的病理生理机制中占有一定比重。且近年来与炎症密切相关的细胞焦亡成为研究热点, 多数研究证实细胞焦亡与脓毒症致ALI密切相关。对于需要手术干预的脓毒症患者, 麻醉是必需的, 不同麻醉药物的应用对患者有着不同的影响。研究表明, 一些麻醉药物通过抑制细胞焦亡缓解脓毒症致ALI, 而当前大多数研究仍以动物或细胞为主要研究对象, 还未进展到临床阶段。

关键词

麻醉药物; 脓毒症; 细胞焦亡; 急性肺损伤

1 引言

脓毒症是指由宿主对感染的反应失调引起的危及生命的器官功能障碍^[1]。临床上脓毒症的发病率和致死率都很高, 可进一步发展为多器官功能障碍 (Multiple Organ Dysfunction, MODS)。肺作为其中最脆弱的器官可引起急性肺损伤^[2], 急性肺损伤是一种以肺泡上皮细胞和肺泡-毛细血管屏障损伤为特征, 临床表现为呼吸窘迫、进行性的低氧血症的一种疾病, 严重时甚至会发展为急性呼吸窘迫综合征 (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS)。文献表明, 脓毒症继发性肺损伤率高达 25%~50%, 继发性肺损伤者若没有接受及时的治疗, 其病死率可高达 70%^[3]。脓毒症致 ALI 的发病机制复杂, 涉及到细胞程序性坏死、铁死亡、

氧化应激、炎症小体、自噬、中性粒细胞外诱捕网、钙超载、细胞焦亡等, 但至今仍然没有形成统一的定论, 且对于许多机制如细胞焦亡的相关机制研究仍不完善。

细胞焦亡是一种与炎症密切相关的程序性细胞死亡形式^[4], 大量研究表明, 其在脓毒症致 ALI 中发挥重要作用, 引起炎症因子或介质的释放随后引发炎症反应的瀑布样级联, 对肺组织造成损害。脓毒症中如肠梗阻, 肠穿孔的患者等, 需进行外科手术治疗, 且麻醉在手术过程中具有重要地位, 不同的药物会对患者造成不同的影响。文献表明, 一些麻醉药物如丙泊酚、右美托咪定、七氟醚等对脓毒症致 ALI 及其中的细胞焦亡有一定的抑制作用, 但部分机制还未研究透彻。现综述麻醉药物通过抑制细胞焦亡缓解脓毒症致 ALI 的研究进展, 以期为此类患者手术过程中麻醉药物的优化提供理论依据。

【作者简介】鲍云霏 (1995-), 女, 中国河北秦皇岛人, 在读硕士, 从事围术期器官功能保护研究。

2 静脉麻醉药

2.1 丙泊酚

丙泊酚是临床上常用的静脉类麻醉药，除麻醉作用外也具备抗炎作用，也与细胞焦亡和 ALI 相关。研究表明，在肾脏的缺血再灌注中，丙泊酚通过上调肺中的一种肺泡巨噬细胞损伤抑制剂（SIRT1）来抑制焦亡^[5]，改善 NLRP3 炎症体诱导的肺泡巨噬细胞激活可能通过丙泊酚对 SIRT1 水平的上调来实现。此外，丙泊酚通过激活 PI3K/Akt 信号通路，保护肠缺血/再灌注诱导的肺损伤^[6]。另有符^[7]等的研究表明，静脉预注丙泊酚可通过抑制 NLRP3 等，降低 MDA 含量，升高 SOD 活性，有效缓解 LPS 诱导的急性肺损伤。由此可见，丙泊酚可能通过抑制细胞焦亡对脓毒症致 ALI 起到改善作用，但仍需进一步研究。

2.2 依托咪酯

依托咪酯作为一种短效的静脉麻醉药物，常用于麻醉诱导。有文献报道，依托咪酯对细胞焦亡发挥作用。NLRP3 和的 Caspase-1 是细胞焦亡典型途径的重要靶点，依托咪酯可以通过 NLRP3/Caspase-1 通路的活化，抑制炎症反应，保护发生脊髓损伤大鼠的脑组织^[8]，也可以过抑制 TXNIP/NLRP3 信号通路，从而抑制炎症反应，来改善 LPS 诱导的肺组织病理损伤和小鼠的呼吸功能^[9]。由此，依托咪酯很可能通过抑制细胞焦亡的典型途径，抑制炎症反应，改善脓毒症致 ALI 的病理变化。

2.3 右美托咪定

右美托咪定是一种肾上腺素能 α -2 受体激动剂，具有抗交感、抗焦虑、镇静和镇痛的作用，在临床麻醉中因其镇痛效果得到广泛应用。右美托咪定作为临床麻醉的常用药物在各领域都得到了广泛研究。最近，大量研究表明右美托咪定有很好的抗炎作用，并能以此缓解脓毒性 ALI^[10-12]。同时，在与炎症密切相关的细胞焦亡中，右美托咪定也显示出较好的抑制效果，研究表明，右美托咪定可能抑制心肌内焦亡蛋白如 caspase-1 和 GSDMD-N 的表达，来降低糖尿病大鼠肾缺血再灌注后的心肌损伤，改善心功能^[13]，另外也通过抑制焦亡和减轻炎症反应对大鼠的内毒素性 ALI 有改善作用^[14]。且 Sun 等^[15]的研究表明右美托咪定通过抑制 HMGB1/RAGE/NF- κ B 信号通路并抑制焦亡，对盲肠结扎穿刺所诱导的脓毒症小鼠的 ALI 起到保护作用。右美托咪定对脓毒症致 ALI 起到保护作用得到证实，是通过抑制细胞焦亡起作用的。

2.4 氯胺酮

氯胺酮是 NMDA 受体拮抗剂，在抑制 HMGB1-RAGE 信号通路后随之下调 NF- κ B 表达，缓解 ALI，提高 PaO₂ 和 pH 值，降低肺的干湿比、降低 MPO 活性，增强 SOD 活性^[16]，而大剂量的氯胺酮下调 RAGE、TLR9 的表达从而减轻 LPS 诱导的 ALI^[17]，其对脓毒症致 ALI 的保护作用得到认可，但对细胞焦亡方面的探索还有待研究。艾司氯胺酮作

为氯胺酮的右旋对映体，有着和氯胺酮相似的药理作用，如镇静、镇痛、抗炎和改善认知等，研究表明，在焦亡方面，艾司氯胺酮可以抑制焦亡并保护小鼠肺泡巨噬细胞^[18]。

3 阿片类药物

瑞芬太尼作为一种短效的阿片类药物，在麻醉镇痛方面有着重要作用。有研究证明，瑞芬太尼能显著抑制肺组织细胞凋亡及 Caspase-3 的表达，通过缓解炎症反应和氧化应激减轻 ALI 大鼠肺损伤^[19]。廖等^[20]的研究表明，瑞芬太尼抑制炎症反应、细胞焦亡，调控 HIF-1 α /VEGF 信号通路，改善大鼠的椎间盘退变。瑞芬太尼对细胞焦亡有负性作用，且可以减轻 LPS 致 ALI，但瑞芬太尼对于 LPS 致 ALI 中细胞焦亡的机制有无影响，需要进一步探索。而舒芬太尼作为长效的阿片类药物，可能通过抑制 NF- κ B p65 蛋白的表达，缓解 LPS 诱导的 ARDS 大鼠炎症反应、减少肺组织的含水量和细胞凋亡，从而发挥保护作用。

4 吸入麻醉药

七氟醚作为临床麻醉中常用的吸入麻醉药物，因其麻醉效能高、麻醉诱导平稳且迅速、对呼吸道无刺激等多重优点广泛应用于全身麻醉的诱导和维持。七氟醚是急性肺损伤的保护因子，Fu 等^[21]的研究表明新型长链非编码 RNA “LINC00839” 通过抑制 miR-223 来正向调节 NLRP3，进而裂解 caspase-1，而七氟醚可以抑制 LINC00839，以此进一步抑制细胞凋亡，保护 LPS 诱导的 ALI。而异氟醚预处理可以抑制肝巨噬细胞的非典型焦亡，降低 LPS 诱导的 NF- κ B 易位和 NLRP3 的激活，改善肝脏缺血再灌注^[22]。

5 局部麻醉药

利多卡因作为常用的局麻药物和改善心律失常的药物，也在手术过程中广泛应用。其可以改善 ALI 大鼠的肺组织病理损伤程度，减轻肺水肿，降低肺组织 IL-1 β 、HMGB1 表达及 MPO 活力，这可能与抑制 P2X7R/NLRP3/Caspase-1 信号通路有关^[23]。利多卡因预处理抑制脂多糖诱导的小鼠巨噬细胞的凋亡和 caspase-1、IL-1 β 过表达，提示这可能与利多卡因抑制免疫细胞凋亡、减少炎症因子释放有关^[24]。而布比卡因可能通过组织蛋白酶 B 激活 NLRP3 炎症小体活化导致细胞焦亡诱导小鼠神经瘤细胞损伤^[25]。但对于脓毒症背景下局麻药对于 ALI 的确切影响，暂时未有定论。

6 其余应用于麻醉的镇静药物

地西洋是苯二氮卓类药物，经常作为麻醉前用药以消除患者的焦虑等。研究表明，地西洋可显著减弱细胞焦亡，缓解 LPS 诱导的小鼠细胞焦亡和肺纤维化的发展，这是通过激活 α 4-GABAA 受体实现的^[26]。瑞咪唑仑作为一种新型苯二氮卓类 γ -氨基丁酸 a 受体激动剂，在脑缺血再灌注

方面,可以减少梗死体积,减轻皮质神经元损伤,改善 I/R 损伤后神经功能障碍,其机制的核心可能与 NLRP3 炎症小体通路下调,抑制焦亡减少炎症因子的表达和释放有关^[27]。

7 结语

综上所述,不同的麻醉药物如七氟烷、右美托咪定、瑞芬太尼等可能通过调控细胞焦亡发挥对脓毒症致 ALI 的改善作用。但当前的研究只停留在动物及细胞阶段,还没有进展到临床阶段,还需要更进一步的研究。以便为手术期间麻醉药物的应用提供更好的理论依据及更好的用药方案。

参考文献

- [1] Aziz M, Ode Y, Zhou M, et al. B-1a cells protect mice from sepsis-induced acute lung injury[J]. *Mol Med*, 2018,24(1):26.
- [2] Shi J, Yu T, Song K, et al. Dexmedetomidine ameliorates endotoxin-induced acute lung injury in vivo and in vitro by preserving mitochondrial dynamic equilibrium through the HIF-1 α /HO-1 signaling pathway[J]. *Redox Biol*, 2021(41):101954.
- [3] 吴清松,饶平,符史健,等.脓毒症急性肺损伤患者RhoA/ROCK1和NF- κ B/NLRP3信号通路及其下游信号分子的变化[J/OL].*中华医院感染学杂志*,2022(19):2886-2890.
- [4] Man SM, Karki R, Kanneganti TD. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases[J]. *Immunol Rev*,2017,277(1):61-75.
- [5] Liu Z, Meng Y, Miao Y, et al. Propofol reduces renal ischemia/reperfusion-induced acute lung injury by stimulating sirtuin 1 and inhibiting pyroptosis[J]. *Aging (Albany NY)*,2020,13(1):865-876.
- [6] Li Q, Cui S, Jing G, et al. The role of PI3K/Akt signal pathway in the protective effects of propofol on intestinal and lung injury induced by intestinal ischemia/reperfusion1[J]. *Acta Cir Bras*,2019,34(1):e20190010000005.
- [7] 符炜,程向阳,刘娣,等.丙泊酚对小鼠急性肺损伤NLRP3信号通路的影响[J].*蚌埠医学院学报*,2021,46(1):14-17.
- [8] 杨光,姚富,陈永旺,等.依托咪酯对脊髓损伤大鼠的脑保护作用及其机制研究[J].*中国现代医学杂志*,2022,32(6):32-37.
- [9] 景建闯,张志军.依托咪酯减轻LPS诱导的小鼠急性肺损伤[J].*基础医学与临床*,2022,42(12):1823-1828.
- [10] Hu H, Shi D, Hu C, et al. Dexmedetomidine mitigates CLP-stimulated acute lung injury via restraining the RAGE pathway[J]. *Am J Transl Res*,2017,9(12):5245-5258.
- [11] Sun Y, Xia Y, Liu X, et al. Dexmedetomidine alleviates LPS induced acute lung injury via regulation of the p38/HO 1 pathway[J]. *Mol Med Rep*,2020,22(3):2442-2450.
- [12] Cui H, Zhang Q. Dexmedetomidine ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting the PI3K/Akt/FoxO1 signaling pathway[J].*J Anesth*, 2021,35(3):394-404.
- [13] 耿强,张静静,伊合山·艾尼瓦尔,等.焦亡通路核因子 κ B/胱天蛋白酶-1在右美托咪定缓解糖尿病大鼠肾缺血再灌注后心肌易损性中的作用[J].*中国医药导报*,2023,20(21):25-28+34.
- [14] 王鹏程,杨扬,崔明珠,等.右美托咪定对大鼠内毒素性急性肺损伤时细胞焦亡的影响[J].*中华麻醉学杂志*,2021,41(11):1392-1395.
- [15] Sun H, Hu H, Xu X, et al. Protective effect of dexmedetomidine in cecal ligation perforation-induced acute lung injury through HMGB1/RAGE pathway regulation and pyroptosis activation[J]. *Bioengineered*, 2021,12(2):10608-10623.
- [16] Zhang Y, Zhang M, Wang CY, et al. Ketamine alleviates LPS induced lung injury by inhibiting HMGB1-RAGE level[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018,22(6):1830-1836.
- [17] Han WZ, Xu SW, Wang L. Impact of ketamine intervention for acute lung injury on RAGE and TLR9[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018,22(13):4350-4354.
- [18] 马扬,刘静怡,马子健,等.艾司氯胺酮调控Nrf2/HO-1信号通路对脂多糖诱导的小鼠肺泡巨噬细胞焦亡的影响[J].*中国临床药理学杂志*,2023,39(17):2522-2526.
- [19] 高聪,林大勇,刘兵,等.瑞芬太尼缓解氧化应激对内毒素诱导的SD大鼠急性肺损伤的保护作用[J].*中国免疫学杂志*,2019,35(3):335-339.
- [20] 廖瑶,涂婷,曾惜羽,等.瑞芬太尼对椎间盘退变模型大鼠椎间盘的影响及机制[J].*重庆医科大学学报*,2023,48(7):760-764.
- [21] Fu Z, Wu X, Zheng F, et al. Sevoflurane anesthesia ameliorates LPS-induced acute lung injury (ALI) by modulating a novel LncRNA LINC00839/miR-223/NLRP3 axis[J]. *BMC Pulm Med*, 2022,22(1):159.
- [22] Lu J, Wang X, Feng Z, et al. The protective effect of isoflurane pretreatment on liver IRI by suppressing noncanonical pyroptosis of liver macrophages[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021,99:107977.
- [23] 刘瑞莲,姚雯菲,许立新.利多卡因对脂多糖诱导大鼠急性肺损伤的影响及机制[J].*山东医药*,2020,60(5):18-22.
- [24] 刘洋,王焕亮,刘亚洋,等.利多卡因对脂多糖诱导小鼠巨噬细胞caspase-1和IL-1 β 表达的影响[J].*山东大学学报(医学版)*, 2015,53(12):43-46+56.
- [25] 余悦,赖坚,罗云鹏,等.布比卡因通过组织蛋白酶B激活NLRP3炎症体诱导N2a细胞毒性[J].*广西医科大学学报*,2022,39(1):49-53.
- [26] Li Y, Song D, Bo F, et al. Diazepam inhibited lipopolysaccharide (LPS)-induced pyroptotic cell death and alleviated pulmonary fibrosis in mice by specifically activating GABAA receptor α 4-subunit[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019,118:109239.
- [27] Shi M, Chen J, Liu T, et al. Protective Effects of Remimazolam on Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury in Rats by Inhibiting of NLRP3 Inflammasome-Dependent Pyroptosis[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022,18(16):413-423.