

医学参考报

急诊医学专刊

Emergency Medicine

第六期 NO.6

脓毒症中的铁死亡：机制、作用和治疗潜力

【据《Front Immunol》2022年8月报道】题：脓毒症中的铁死亡：机制、作用和治疗潜力（德国法兰克福歌德大学作者Lei XL等）

脓毒症是重症监护病房（ICU）常见的危重症，其管理和治疗一直是重症医学的一大挑战。宿主对感染的反应失调，引起全身多器官多系统损伤是主要发病机制。值得注意的是，脓毒症期间的强烈压力会导致生物体内离子、脂质和能量的代谢紊乱。铁死亡是一种铁依赖性、非凋亡性细胞死亡，其特点是铁代谢中断和脂质过氧化物的铁依赖性积累。越来越多的研究表明，铁死亡在抗炎和脓毒症中具有重要作用，针对铁死亡相关分子的药物，如铁死亡抑制剂，正逐渐证明其在脓毒症中的有效性。

关键词：脓毒症，铁死亡，自噬，P53，治疗

引文

脓毒症长期以来一直是一项重大的全球健康挑战。根据一项全球疾病分析，2017年与败血症相关的死亡占有所有死亡人数的1/5，当年估计的败血症病例和与败血症相关的死亡人数是之前的2倍多，这意味着脓毒症可能比目前的估计更为普遍和致命，脓毒症值得更多地研究和关注。脓毒症治疗的进展仍局限于对症处理，如液体复苏和器官支持。而脓毒症治疗的有效可用药物仍存在差距，寻找新的方向和可用的机制意义深远。脓毒症3.0是脓毒症诊断标准的最新版本，将脓毒症定义为“由身体对感染的反应失调引起的危及生命的器官功能障碍”。其基础的循环和细胞/代谢异常有助于增加死亡率。脓毒症被描述为一种失败的饥饿反应，强调身体会经历强烈的饥饿反应，包括产生乳酸和游离脂肪酸等高能代谢物。探索这些与细胞离子代谢、脂质过氧化等密切相关的循环和代谢异常，如氧化应激、自噬和铁死亡等相关

机制，寻找潜在靶点可能为管理和治疗脑血管病提供新的前景。

铁死亡是一种独特的程序性细胞死亡形式，具有独特的形态、遗传、生化特征，其中细胞内异常的铁代谢和脂质过氧化是两个不可或缺的标志性过程。亚铁通过芬顿反应提供自由电子与细胞膜中的多不饱和脂肪酸（PUFA）相互作用，产生脂质氢过氧化物（LOOH），这一过程称为脂质过氧化，如果抗氧化系统会导致这些LOOH的过度积累有缺陷，引发细胞铁死亡。通常，由铁离子、芬顿反应和活性氧组成的氧化系统和由谷胱甘肽过氧化物酶4（GPX4）、谷胱甘肽、Xc系统和一些新发现的途径组成的抗氧化系统相互拮抗以维持细胞和有机的适当生理状态（图1）。在感染、炎症和癌症等环境中，这种体内平衡的破坏会促进铁死亡，从而导致或加剧不良后果。近年来，关于铁死亡对各种疾病发展的贡献已被广泛讨论。特别是在肿瘤学方面，铁死亡在肝细胞癌、胃癌和乳腺癌的发生、治疗和耐药性中的作用已得到证实。在病毒感染中，细胞中铁的增加和肠道铁吸收可导致铁死亡。细菌感染引起的组织损伤也与铁死亡的激活有关，例如铜绿假单胞菌和结核分枝杆菌可通过诱导脂质过氧化而通过铁死亡引起肺组织损伤。细菌需要铁进行繁殖，细胞铁死亡会释放出过多的细胞内铁供其使用，因此，铁死亡可能是细菌感染的盛宴，而细菌感染又可以为脂肪酸和活性

氧（ROS）等脂质过氧化提供原料，从而循环和加剧感染，最终可能发展为败血症并导致多器官衰竭。值得注意的是，巨噬细胞、T细胞和B细胞等免疫细胞本身会发生铁死亡，导致数量和功能减少，而铁死亡细胞反过来又可以被免疫细胞识别，从而引发一系列炎症或特异性免疫反应。总体而言，铁死亡通过为细菌繁殖提供原料来促进感染，降低机体的免疫功能，甚至诱发自身免疫导致免疫功能障碍，这无疑是导致脓毒症发展的关键因素。

上述关于铁死亡参与脓毒症的观点能否得到证实，探索铁死亡作为干预方向能否为脓毒症的治疗和管理带来突破，还有待深入研究。本文将总结脓毒症铁死亡及其相关器官损害的研究进展。对于特定情况下发生的脓毒症，铁死亡的作用也可能不同，本文也关注并讨论了代表不同观点的文献，希望对进一步的研究有所帮助。

一、铁死亡的机制

1. 铁代谢失衡

作为一种重要的辅助因子，铁参与各种生理和生化反应，尤其是氧化还原反应。组织中的病理性铁过载可促进ROS的产生，从而引发氧化应激、铁死亡和其他毒性反应。通常，铁在体内的代谢由摄取、活化、储存和循环过程组成，相应的调节成分需要相互作用，才能保证铁循环正常运行。巨噬细胞的膳食摄入和红细胞降解分别代表铁的主要外部来源和循环途径；铁反应元

件/铁调节蛋白（IRE/IRPs）机制通过转录后调节控制细胞内铁水平，铁调素-铁转运蛋白-1（Fpn1）轴调节细胞铁转移和摄取。

铁以 Fe^{3+} 和 Fe^{2+} 的形式流动和循环。细胞铁主要以三价铁的形式被细胞吸收， Fe^{3+} 与血清中的转铁蛋白（TF）结合形成复合物，被细胞膜上的转铁蛋白受体1（TFR1）识别，通过内吞作用形成的内核小体转运到细胞内。在细胞内，内体中的 Fe^{3+} 被前列腺的高铁还原酶六跨膜上皮抗原（STEAP3）转化为 Fe^{2+} 。游离的 Fe^{2+} 可以通过内体转运到细胞质二价金属转运蛋白1（DMT1），然后 Fe^{2+} 进入代谢活性池，即不稳定铁池（LIP），参与代谢活动。过量的细胞内铁以铁蛋白的形式储存或通过铁转运蛋白FPN1离开细胞，这是目前唯一鉴定的铁输出蛋白，其在肠道铁吸收和细胞内铁输出中的重要性已通过胚胎FPN1基因的完全或选择性失活的致死效应得到充分证实。铁调素是一种由肝脏合成和分泌的富含半胱氨酸的抗菌肽，通过与铁转运蛋白FPN1结合并促进其内化和降解来负调节铁的吸收和输出。hepcidin-ferroportin-1（Fpn1）轴可降低血浆铁浓度以应对感染和炎症，从而限制了铁对入侵微生物的利用。IRP通过与特定蛋白质mRNA的IRE区域结合并稳定或降解它们以调节相关蛋白质的翻译来调节铁稳态。当细胞内铁减少时，IRPs与编码TFR和铁蛋白的mRNAs结合以促进TFR合成并特异性抑制铁蛋白翻译，这是一个促进细胞内铁摄取并抑制其储存的过程，从而增加细胞内铁的可用性。当细胞内铁过载时，这个过程会受到限制。除TFR和铁蛋白外，IRE/IRP还参与其他铁代谢相关蛋白的转录调节，例如红细胞5-氨基乙酰丙酸合酶（ALAS2）、DMT1和FPN1。一般来说，上述调控机制协同工作，以确保体内 Fe^{3+}

下转第2版 >>>

执行主编简介



刘笑然 主任医师

内科学博士，教授，博士研究生导师。海南省南海名家，海南省领军人才。

海南医学院急诊创伤学院副院长，海南省医学会急诊专业委员会前任主任委员，中华医学会急诊医学分会委员，中国医师协会医学科学普及分会第二届委员会常务委员，国家卫健委人才中心职称考试试题库编审专家，人才评价专家，《国际呼吸病杂志》编委会委员，《中国热带医学杂志》编委，发表论文30余篇，SCI 13篇，参编论著6部，主编1部。主持国家自然科学基金4项，海南省重点研发计划社会发展专项1项，海南省自然科学基金1项，海南省卫生厅项目1项。获海南省科技进步三等奖1项。

培养研究生5名，在读研究生9名。

导读

脓毒症对危重患者肝脏药物代谢的影响：荟萃分析

6版

海南医学院第一附属医院急诊科介绍

8版

接种新冠疫苗
保护自己
保护家人

<<< 上接第1版

和 Fe^{2+} 的转化、循环和利用。在存在感染、炎症、肿瘤、药物等刺激的情况下，上述铁代谢过程或其调控系统的异常会导致细胞内铁水平的损害，而铁的病理积累才是关键的一步。铁死亡的发展。Pseudolaric acid B通过上调转铁蛋白受体诱导铁死亡，从而增加细胞内铁水平。此外，脂肪生成调节因子甾醇调节元件结合蛋白2 (SREBP2) 可直接激活转铁蛋白 (TF) 的转录，从而减少细胞内铁池，增强细胞对铁死亡诱导剂的抵抗力。在肺癌中，泛素特异性蛋白酶 (USP35) 的敲低促进FPN1泛素化和降解，并且FPN1依赖性细胞铁排斥减少，从而引发肺癌细胞中的铁过载和铁死亡。FPN1在人骨髓细胞铁死亡中的保护功能已被实验证实，并被提议作为一种

新的治疗靶点。已经表明，几种分子可以同时影响这些调节机制中的几种，破坏铁稳态并诱导铁死亡的发生。双氢青蒿素 (DAT) 触发溶酶体介导的自噬非依赖性铁蛋白降解并增加细胞游离铁水平。此外，通过与细胞游离铁结合，从而刺激 IRP 与含有 IRE 序列的 mRNA 分子结合，它会影响 IRP/IRE 控制的铁稳态，从而进一步增加细胞游离铁并增加细胞对铁死亡的易感性。一方面，游离铁通过芬顿反应或酶催化与铁依赖性脂质自氧化/过氧化有关；另一方面，它作为辅助因子参与一些氧化还原酶或脂质代谢酶，如脂氧合酶，催化脂质氧化和蛋白质代谢，所有这些都可能导致铁死亡的发生。这表明铁死亡、铁过载和脂质过氧化这两个突出特征之间也存在许多相

互作用。

2. 脂质代谢

脂质过氧化是铁死亡发病的关键步骤和特征，主要由在脂氧合酶和 ROS 存在下游多不饱和脂肪酸 (PUFA) 的过氧化驱动。首先，在酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 (ACSL4) 和溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶的催化下，花生四烯酸 (AA) 和肾上腺素 (AdA) 等 PUFA 依次合成脂质并插入膜磷脂中形成 PUFA-PL 复合物 3 (LPCAT3)。随后，在过氧化物酶 (LOX) 的作用下，它被氧化为脂质氢过氧化物，然后激活铁死亡。针对上述关键酶抑制铁死亡的发生已成为多种疾病的新兴治疗方法。噻唑烷二酮类降糖药和藏红花素已被证明可通过抑制 ACSL4 来有效抑制铁死亡

脂肪酸合成、储存、分解代谢和脂肪吞噬的代谢过程影响细胞内脂质的类型和浓度，并决定细胞对铁死亡的易感性，从而影响铁死亡的发生。在能量压力下，活化的 5'-单磷酸腺苷 (AMP) 活化蛋白激酶 (AMPK) 通过抑制多不饱和脂肪酸和其他脂肪酸的生物合成来抑制铁死亡。脂肪酸分为单不饱和脂肪酸 (MUFAs) 和多不饱和脂肪酸 (PUFAs)，它们的合成是竞争性的，也可以直接相互作用。马塔农等人发现，外源性 MUFAs 能够通过以下方式抑制质膜上的脂质积累 ACSL3 依赖性途径并从细胞中的该位置去除 PUFA。因此，需要微调 MUFA 和 PUFA 之间的平衡以控制铁死亡的发生。其他脂质如饱和脂肪酸和磷脂与多不饱和脂肪酸的相互作用是否会影响铁死亡的发生需要进一步研究。脂滴的自噬性降解称为自噬，是许多细胞中脂质转化的主要机制，自噬衍生的脂肪酸可以发挥互补作用，促进 RSL3 诱导的肝细胞铁死亡。此外，增强肿瘤蛋白 D52 (TPD52) 依赖性脂质储存或抑制自噬相关基因 (ATG5) 和 RAB7A (RAS 癌基因家族成员) 依赖性脂质降解可以防止 RSL3 诱导的脂质过氧化和铁死亡。脂肪吞噬通过减少脂质储存和增加脂质降解来促进铁死亡中的脂质过氧化。脂质过氧化是一个动态而复杂的过程，无论是通过干预氧化底物的合成和储存，还是通过影响关键酶的活性，都可以进一步控制铁死亡的发生，为肿瘤、感染和免疫系统疾病等多种疾病的治疗提供新的希望。

3. 抗氧化系统

(1) Xc-GSH-GPX4 网络

Xc-GSH-GPX4 网络通常被认为是抗铁死亡的主要抗氧化障碍。Xc 系统，也称为胱氨酸/谷氨酸反向转运蛋白，由轻链溶质载体家族 7 成员 11 (SLC7A11) 和重链溶质载体家族 3 成员 2 (SLC3A2) (33) 组成。谷胱甘肽 (GSH) 是最重要的抗氧化剂，维持氧化还原反应的平衡。谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4) 是硒蛋白家族的重要成员，其主要作用是将过氧化物 (例如 R-OOH) 还原为相应的醇 (R-OH)。这种抗氧化系统通过 Xc 系统运输胱氨酸合成谷胱甘肽 (GSH) 来对抗铁死亡，谷胱甘肽反过来又帮助 GPX4 减少过氧化物。

通过上调或抑制这些抗氧化系统来调节铁死亡可以影响多种疾病的发展或结果。已发现各种药物和分子通过抑制 Xc 系统的活性来诱导铁死亡。Erastin 是 Xc 系统的经典抑制剂，也是构建铁死亡模型的常用药物，而 ATF3 对 Erastin 具有协同作用。谷胱甘肽由半胱氨酸制成，由谷氨酸-半胱氨酸连接酶和谷胱甘肽合酶催化。毫无疑问，谷胱甘肽的消耗或合成其原料半胱氨酸的缺乏会导致发生铁死亡。GPX4 的活性和合成又与硒和谷胱甘肽有关。硒通过驱动转录激活因子 AP-2T (FAP2c) 和 Sp1 在转录水平上调 GPX4。硒补充剂已被证明可增强 T 细胞中 GPX4 的表达，保护它们免于铁死亡，从而增加辅助 T 细胞的数量，并促进免疫小鼠和年轻人的抗体反应。GPX4 消耗 2 分子 GSH 产生 1 分子 GSSG，从而防止脂质过氧化。GPX4 的作用可以通过在体内募集 GSH 的分子或药物来促进，例如烟酰胺核苷酸 (NMN)，它募集 GSH 以增强对 GPX4 介导的铁死亡的抵抗力，从而减少与紫外线相关的皮肤损伤。相反，GPX4 抑制剂 RSL3 和 ML210/162 会导致耐药性肿瘤细胞系发生铁死亡，并且对残留的肿瘤细胞是致命的。在遗传水平上，GPX4 基因敲除小鼠由于失去 GPX4 对铁死亡的抑制作用而发展为肾功能衰竭。

作为主要的抗氧化成分，谷胱甘肽参与体内的多种氧化还原反应，维持正常的生理稳态。GPX4 是铁死亡最关键的调节因子，决定了细胞的命运。Xc-GSH-GPX4 系统成员的互补相互作用是确保铁死亡在正确环境中发生、在正确时间受到调节并有助于疾病治疗的看门人。

(2) 辅酶 Q10-FSP1-NADH 轴

下转第 3 版 >>>

公益广告



医学参考报

理事长兼总编辑：巴德年 社长：魏海明
副理事长兼副总编辑：曹雪涛等 副社长：吕春雷
理事会秘书长：周赞 副社长：周赞
社址：北京市西城区红莲南路30号红莲大厦B0403
邮编：100055 总机：010-63265066
网址：www.yxckb.com

急诊医学专刊

名誉主编：李春盛 赵永春
主编：吕传柱
副主编：陆一鸣 沈洪 于学忠 赵兴吉
常务编委：(按姓氏笔画排序)
马岳峰 王仲 王立祥 公保才旦 任新生
刘志 杨兴易 邱泽武 宋维 宋志芳
张永利 周强 胡卫建 祝益民 徐家相
黄子通 韩继媛

编委：(按姓氏笔画排序)
于东明 王秀洁 牛天平 邓跃林 石汉文
白祥军 刘向 刘厚俭 孙树杰 苏磊
杜捷夫 杨立山 杨晓明 何庆 何新华
张世明 张进军 陆峰 秦俭 黄亮
曾建业 解建
境外编委：
侯香玉 唐万春

<<< 上接第 2 版

从定义铁死亡开始，GPX4就被视为其最突出的抑制分子。随着研究的进展，很明显 GPX4 活性的抑制并不一定会引发铁死亡。几乎同时，Bersuker和Doll等人。使用基因扫描技术（CRISPR/Cas9s）发现铁死亡抑制蛋白1（FSP1）分别补充了骨肉瘤细胞和MCF7铁死亡抗性细胞系中GPX4的失活，因此表明FSP1是一种有效的铁死亡抑制剂。质膜上的FSP1可以通过以NADPH作为辅因子还原泛醌（氧化的CoQ10）来防止脂质过氧化。这个过程既不依赖于GPX4，也不需要 GSH 作为辅因子（42、43）。因此，FSP1可能是一种独立于GPX4的铁死亡抑制因子，FSP1的表达水平决定了细胞对铁死亡的敏感性。FSP1相关分子或抑制剂也在研究中，例如血浆活化培养基（PAM），它会降低FSP1的表达并导致肺癌中的铁死亡。药理研究发现，小分子NPD4928可以直接与FSP1结合，抑制其活性，促进铁死亡。

CoQ10-FSP1-NADH轴的发现证明GPX4不是铁死亡的唯一抑制剂，FSP1是通过GPX4发挥作用的抑制剂。进一步确定可以抑制铁死亡的机制。

（3）DHODH-CoQH2轴

二氢乳清脱氢酶（DHODH）是嘧啶从头生物合成中的第四个限速步骤，位于线粒体内膜。它催化二氢乳清酸（DHO）氧化为乳清酸（OA）和CoQ（泛素）还原为CoQH2（泛醌），CoQH2（泛醌）与呼吸复合物连接并参与氧化呼吸链中的电子转移。考虑到其在氧化还原反应中的作用，Mao和他的团队发现，DHODH的底物和产物，即二氢乳清酸（DHO）和乳清酸（OA），利用全局代谢组学分析对铁死亡的发生有不同的影响。后续研究表明，抑制 DHODH 后，GPX4 低表达细胞发生铁死亡，而GPX4 高表达细胞对铁死亡的敏感性增加。作者还探索了 DHODH 与已知的铁死亡的两种经典抑制机制之间的相互作用，并证实DHODH 不调节其他铁死亡相关分子如 GPX4、FSP1和Xc系统的表达水平，但可以与GPX4协同作用抑制线粒体相关的铁死亡，同时独立于FSP1发挥作用（47）。目前的研究表明，DHODH的抑制剂SA771726（来氟米特代谢物）和Brequinar钠（BQR）在治疗黑色素瘤、骨肉瘤、乳腺癌等肿瘤中起主要作用（48、49）。铁死亡是否参与了这一过程，DHODH抑制剂联合GPX4抑制剂或其他铁死亡诱导剂能否取得更好的治疗效果，还有待进一步监测和探索，但无疑是一个极具临床潜力的方向。

（4）GCH1-BH4轴

四氢生物蝶呤（BH4）是多种酶的必需辅助因子，其在维持细胞氧化还原稳定性方面的作用已得到普遍认可，但其扩展作用，例如抑制铁死亡，直到最近才得到证实。在一项基于全基因组活性扫描和功能分析的研究中，BH4合成的限速酶GTP环状水解酶1（GCH1）被确定为铁死亡的潜在抑制剂。随后的研究表明，GCH1-BH4轴通过控制BH4合成、减少细胞内CoQ和ROS积累，特别是保护具有2个多不饱和脂肪酸尾巴的

磷脂来抑制铁死亡。另一项基于CRISPR筛选的基因扫描也证实了GCH1-BH4，一个铁死亡控制的代谢轴，决定了肿瘤细胞对铁死亡的敏感性。此外，胡等人发现，GCH1/BH4 通过选择性抑制核受体共激活因子4（NCOA4）介导的铁蛋白自噬和影响铁代谢来抑制大肠癌中erastin诱导的铁蛋白毒性。这表明该轴对脂质氧化和铁代谢都有直接抑制作用，这是发生铁死亡的两个主要关键。GCH1-BH4轴可能是 GSH/GPX4和FSP1/CoQ抑制途径的独立抑制机制，是一种强大的抑制剂。该轴相关调节剂的应用值得在多种病理状态下进行探索。

二、与铁死亡相关的典型调节途径

1. Nrf2

转录因子核因子红细胞2相关因子

2（Nrf2）控制与氧化应激相关的基因的表达，是维持体内氧化还原稳定性和抗氧化应激的重要组成部分。在铁死亡的调控中，Nrf2通过调节Xc-系统（SLA7C11）成分的表达、GSH合成、GPX4活性和铁稳态来抑制脂质过氧化，甚至增加抗铁死亡系统GCH1-BH4的活性，从而控制一般铁死亡的发生（图2）。在乳腺癌和膀胱癌等癌症中，已证明过表达的 Nrf2 直接与Xc系统中的SLA7C11启动子结合，促进其转录，加速半胱氨酸转运，并增强谷胱甘肽合成。Nrf2 通过增加GPX4的表达来逆转肺小细胞肺癌细胞的耐药性。Nrf2对铁代谢的调节涉及铁的回收、储存和利用。首先，Nrf2调节血红蛋白相关的铁循环，通过血红素反应基因-1（HRG1）和铁整合酶（FECH）等催化酶参与血

红蛋白的破坏和再合成，即参与血红蛋白循环的开始和结束。铁回收循环（57）。其次，Nrf2增强了铁蛋白和FPN1的转录和合成，以增加铁的储存和转移，防止细胞内铁过载，从而减少活性氧（ROS）。此外，据记载，Nrf2上调GCH1活性，促进BH4合成，并保护放射性损伤细胞免受氧化损伤。这种作用无疑增加了GCH1-BH4轴对铁死亡的抑制作用。总体而言，Nrf2是铁死亡的负调节因子，它抑制过氧化系统，增强铁死亡防御系统，防止铁死亡的发生。

铁死亡的调控途径：Nrf2和mTOR。正常情况下，Nrf2 会被 keap1 绑定，然后降解。当身体处于氧化应激状态时，它会转移到细胞核中并调节转录。Nrf2通过作用于铁代谢和抗氧化系统来缓和铁死亡。Nrf2可以促进铁蛋白和FPN、HRG1和FECH的表达，从而控制铁的回收、储存和利用。此外，Nrf2 促进的SLC7A11、GPX4、HO-1和GCH1的表达增强了抗氧化系统的作用。mTOR 对铁死亡的影响是双重的。一方面，mTOR通过抑制TF/TrR转录和促进TrR降解来降低细胞内铁浓度，并增强单不饱和脂肪酸的合成，这两种途径可以抑制铁死亡的发生。相比之下，mTOR通过抑制Xc系统和减少GSH合成来促进铁死亡，mTOR对GPX4也有双重作用。

2. mTOR

雷帕霉素的机械靶标（mTOR）是一种丝氨酸/苏氨酸激酶，可作为细胞生长、分化和功能的整合剂，以确保身体适应环境压力源。生长因子、氨基酸、能量状态和缺氧通过刺激mTOR复合物影响细胞代谢、脂质和蛋白质合成以及细胞死亡类型来决定细胞命运（61）。mTOR 抑制铁死亡（图2）通过调节下游SREBP1/硬脂酰辅酶A去饱和酶1（SCD1）介导的脂质合成。SCD1催化从饱和脂肪酸（SFA）底物合成单不饱和脂肪酸（MUFA），从而抑制铁死亡过程。因此很明显，mTOR可以通过介导多不饱和脂肪酸的积累来影响铁死亡的发生，也可以通过单不饱和脂肪酸促进细胞对铁死亡的抵抗。mTOR还对细胞IRE/IRP和TF及其受体（TfR）具有调节作用。它可以通过持续增加支架蛋白（ISCU）蛋白水平来灭活IRP和IRE的结合活性（64）。mTOR的下游靶标Tristaprolin（TTP）可以与TfR1 mRNA结合并增强其降解，从而影响铁转移到细胞中。mTOR对铁代谢的这种调节只能维持在适度的范围内，否则，铁过载会导致细胞内不稳定铁不稳定性增加，从而导致氧化损伤和细胞死亡（如铁死亡）或导致铁缺乏，导致血液系统疾病，例如贫血。现有研究表明，mTOR可以影响GPX4的降解和转录水平。IMCA通过下调SLC7A11表达诱导结肠癌细胞铁死亡AMPK/mTOR通路，从而抑制胱氨酸转运，减少GSH合成，促进活性氧积累。这些调节机制也被Yuchao Gu及其同事通过xCT结合伴侣的无偏蛋白质组学筛选及功能验证。

下接第 4 版 >>>

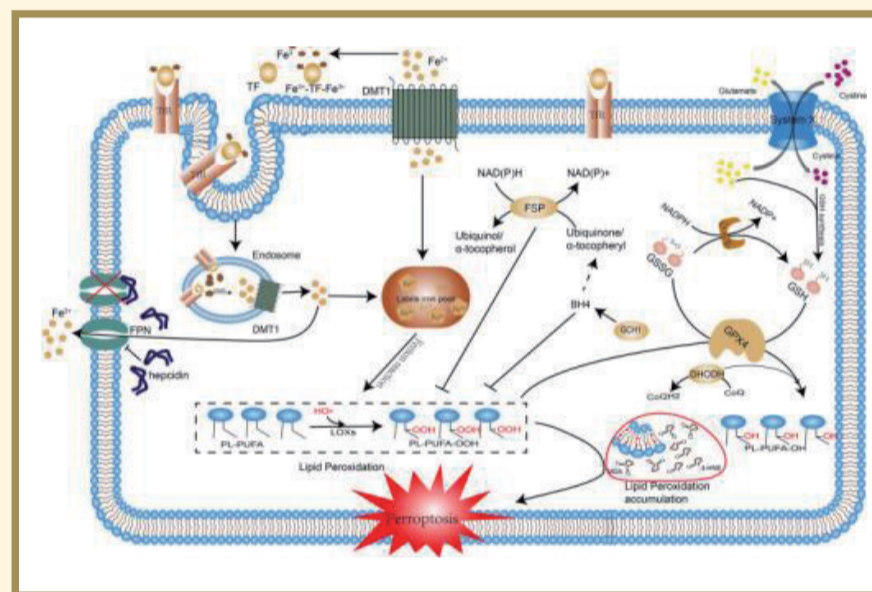


图 1 铁死亡的发生机制

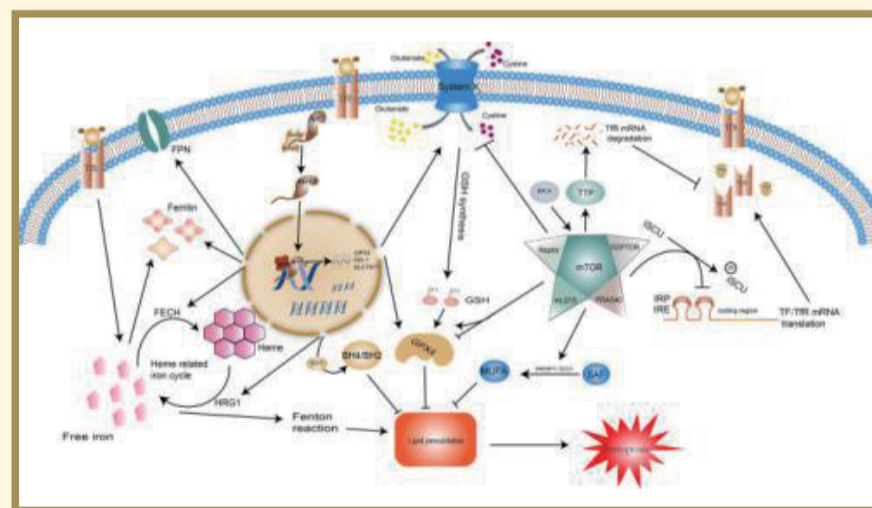


图 2 铁死亡的调控途径：Nrf2 和 mTOR

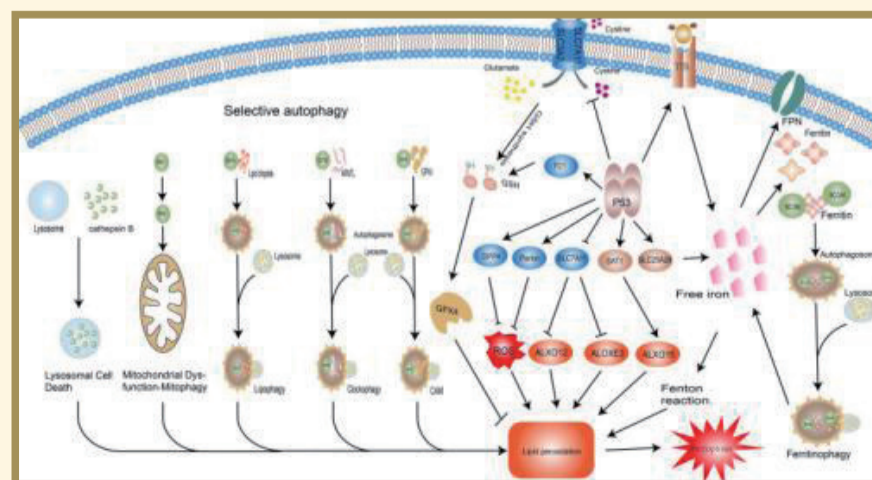


图 3 选择性自噬在铁死亡的发生和控制

<<< 上接第3版

3. 自噬

自噬是维持体内平衡的一种宝贵方式，它与多种病理和生理机制相互作用，如蛋白质降解、氧化应激和细胞死亡，以抵消刺激。特别是，选择性自噬在铁死亡的发生和控制中起着不可或缺的作用（图3）。由选择性转运受体NCOA4介导的铁蛋白特异性降解调节细胞内铁水平。NCOA4的过表达促进铁蛋白降解，增加不稳定铁，并促进铁死亡。Ferritinophagy和ferroptosis的密切关系已被回顾和讨论，因为它在代谢、心血管和肝细胞癌细胞的研究中的价值，其在脓毒症中的潜力仅在脓毒症心肌损伤中进行了探索，在其他器官损伤中的作用仍有待探索。与铁死亡相关的类似选择性自噬包括RAB7A介导的脂肪吞噬，即细胞内脂滴的自噬降解，GPX4的分子伴侣介导的自噬（CMA），以及sequestosome-1（SQSTM1/P62）介导的时钟吞噬，即选择性降解核心昼夜节律蛋白芳烃受体核转运蛋白样蛋白1（ARNTL）通过阻断缺氧诱导因子1 α （HIF1A）依赖性脂肪酸摄取和脂质储存促进脂质过氧化。除了靶向铁死亡相关分子外，自噬还可以通过选择性降解某些细胞器来间接控制铁死亡的发生。线粒体功能障碍在细胞内铁代谢紊乱和ROS积累中起着至关重要的作用，从而为铁死亡提供了物质。相反，线粒体自噬可以选择性地去除衰老或受损的线粒体，以防止细胞内氧化还原失衡。也就是说，线粒体自噬可能通过确保细胞内线粒体的正常功能来影响铁死亡。然而，也有研究表明，线粒体自噬本身也会导致ROS升高并引发铁死亡。涉及溶酶体细胞死亡的自噬也可能发挥同样的作用。但这些细胞器在不同刺激条件下的选择性自噬可能发挥不同的作用，具体的调控机制、可控和可利用的靶点有待进一步探索。选择性自噬作用于铁死亡发生的各个步骤，通过影响细胞内铁水平、脂质过氧化等，可以实现对铁死亡的精准调控，为肿瘤、炎症等多种疾病提供治疗方向。

4. P53

致癌基因TP53（即P53）可以在多种应激条件下被激活以执行其经典功能，例如诱导细胞周期停滞、衰老、凋亡、维持基因组稳定性和调节代谢。P53突变及其相关的信号通路失活是生物体肿瘤发生的关键事件。最近的研究表明，突变的P533KR多肽失去了P53的三种经典功能，即细胞周期停滞、衰老和凋亡，但仍具有致癌作用，这意味着P53还有更多潜在的调控机制有待发现。因此，铁死亡被证明是P53的一个新兴调控目标。随着细胞类型、细胞环境的变化（例如压力，在铁死亡诱导剂下），P53对铁死亡的影响表现出两个方面（图3）。一方面，P53通过以下机制促进铁死亡的发生。① P53通过与SLC7A11的启动子结合并直接降低其表达水平来促进脂质过氧化，从而影响GPX4的功能并减轻其对ALXO12和ALOXE3（两种脂氧合酶）活性的抑制。② P53促进TR1和SLC25A28的表达，导致活性铁的异常积累并增加细胞对铁死亡的敏感性。③ P53增强亚精胺/精胺N1-乙酰转移酶1（SAT1）的转录水平，并启动ALOX15（脂氧合酶）参与ROS诱导的脂质过氧化。另一方面，P53通过延迟谷胱甘肽消耗并通过P21促进其合成，通过Parkin影响能量代谢来抑制活性氧（ROS），并通过抑制二肽基肽酶来抑制NOX1（NADPH氧化酶）活性，从而

增强抗铁死亡系统。4（DPP4）水平，从而抑制铁死亡。P53通过调节脂质、能量和铁代谢对铁死亡具有复杂而广泛的控制作用，利用这种控制可能会为各种疾病开辟新兴的治疗领域。

5. 其他途径

与上述广泛研究的经典调控途径平行，铁死亡的发生与多种其他分子有关，如AMPK、Ras等，以确保其发生在正确的时间，有助于维持机体稳定性或疾病治疗。AMPK磷酸化的BECN1（beclin1）可以直接结合SLC7A11，抑制Xc-系统，阻止GSH合成并促进脂质过氧化。白血病细胞的体内和离体实验都表明，高迁移率族蛋白box-1（HMGB1）是擦除诱导的铁死亡的关键调节分子。地塞米松可通过调节HMGB1对铁死亡相关的心肌病发挥保护作用。因此，对这些调控网络进行深入研究将有助于了解铁死亡，也可能提供新的治疗靶点。其他分子，如信号转导和转录激活因子3（STAT3）、FA互补组D2（FANCD2）、热休克蛋白（HSP）和其他相关的调节也正在完善。

上述经典分子对铁死亡相关分子的调控逐渐完善，并对可能的药物进行了探索和实验。但也出现了细胞不敏感、耐药等问题。因此，转录后水平的调控研究引起了人们的兴趣，尤其是非编码RNAs，已经取得了相当大的进展。针对黑色素瘤抗PD-1免疫治疗耐药问题，miR-21-3p通过增强脂质过氧化促进铁死亡，从而提供了一条新的希望线（100）。在缺氧条件下，肿瘤通常对抗癌治疗产生抵抗力，研究表明在这种条件下诱导的lncRNA-CBSLR正是通过减少铁死亡的发生而参与了这种抵抗。

此外，CircRNA在铁死亡中的作用也在深入研究中。而除了肿瘤耐药性，非编码RNA在肿瘤发生、侵袭和转移中的作用也不容小觑，至于在其他疾病中的作用还有待进一步研究。针对铁死亡调控的研究越精确，在其控制和使用中发挥的作用就越大。

三、脓毒症中的铁死亡

1. 脓毒症发展中的铁死亡

脓毒症是一种致命疾病，由对感染的反应失调导致多器官损伤或衰竭引起。先天免疫反应、炎症级联反应、促凝血和抗纤溶途径、细胞代谢、信号改变和获得性免疫功能障碍是脓毒症发病机制中的主要病理生理学改变。大量研究表明，铁死亡主要发生在机体代谢紊乱和氧化应激等条件下，免疫细胞或其他细胞的铁死亡，其中铁死亡影响机体的免疫反应，因此在脓毒症的发生和进展中发挥作用。

细菌感染是败血症的主要原因。在细菌感染阶段，重症胰腺炎患者的肠上皮细胞铁死亡会破坏肠道屏障，促进有害肠道细菌和毒素进入循环和肠外组织。在呼吸道感染中，铜绿假单胞菌使用宿主多不饱和磷脂酰乙醇胺引起支气管上皮细胞铁死亡并促进细菌入侵。在机体免疫反应的早期阶段，巨噬细胞中的铁和脂质过氧化显著增加，铁死亡诱导剂（RSL3、柳氮磺吡啶和对乙酰氨基酚）促进巨噬细胞杀死细菌。然而，由结核分枝杆菌引起的死亡巨噬细胞表现出铁死亡的特征，如谷胱甘肽减少、铁过载和脂质过氧化，随后在小鼠中的实验也表明，这一过程与GPX4表达的下

下转第5版 >>>

表1 脓毒症铁死亡研究的当前趋势

脓毒症相关器官损伤	实验模型	检测到的铁死亡指标	研究仪器或分子	相关机制	参考文献	
脓毒症相关心脏损伤	心肌损伤	脂多糖（LPS）诱导的脓毒症大鼠/小鼠LPS刺激的fH9c2肌成纤维细胞	前列腺素内过氧化物合酶2（PTGS2）丙二醛（MDA）脂质ROS线粒体损伤	Ferrostatin-1（Fer-1）、右雷佐生（DXZ）erastin、索拉非尼、核受体共激活因子4（NCOA4）敲低	核受体共激活因子2子4（NCOA4）介导的铁蛋白吞噬	98, 99, 100
	新发房颤（AF）		PTGS2, GPX4, d铁, MDA, Fpn	Fpn 击倒, ferrostatin-1（Fer-1）	铁死亡相关的钙处理蛋白失调	101
急性肺损伤（ALI）/急性呼吸窘迫综合征（ARDS）	LPS处理的支气管上皮细胞系BEAS-2B, LPS诱导的大鼠ALI模型	丙二醛（MDA）4-羟基壬烯醛（4-HNE），铁，SLC7A11, GPX4	Ferrostatin-1	Ferrostatin-1通过抑制铁死亡来减轻ALI	103	
	LPS诱导人肺泡上皮细胞A549的ALI模型	细胞活力, TNF- α , IL-8, IL-1P, MDA, 4-HNE, 铁, ROS水平, GPX4, SLC7A11, FTH, NOX1, GAPDH	葛根素、Ferrostatin-1	葛根素可抑制LPS诱导的A549细胞铁死亡	104	
	脂多糖（LPS）诱导的ARDS小鼠模型, LPS刺激的MLE-12细胞	细胞活力, a7nAChR, MDA, GSH	足三里电针（EA）刺激（ST36）	激活a7烟碱型乙酰胆碱受体（a7nAChR）	10	
脓毒症相关急性肾损伤（SA-AKI）	脂多糖（LPS）诱导的AKI小鼠模型LPS处理的人HK-2细胞	MDA, 4HNE, GSH	Ferrostatin-1.MythoQ	线粒体衍生的ROS	109	
	糖尿病小鼠的脓毒性AKI模型	ASCLA, FTH1, GPX4	NADPH氧化酶抑制剂Vas2870, Ferrostatin-1	ROS积累	110	
	盲肠结扎和穿孔（CLP）模型, LPS诱导的HK-2细胞	MDA, GSH, 非血红素铁	组织再生中的Maresin 1（MCT1）Nr2抑制剂ML-385.Nr2 siRNA		11	
脓毒症相关脑病（SAE）	盲肠结扎和穿孔（CLP）脓毒症模型	GPX4, 转铁蛋白, MDA, 活性氧, 铁离子, 丙二醛, 谷胱甘肽, GPX4	Ferrostatin-1（Fer-1）, lncRNANEATI	Nr2信号	113, 114	
脓毒症相关肝损伤	盲肠结扎和穿孔（CLP）脓毒症模型	GPX4, GSH, 脂质过氧化, 铁线粒体形态	葛根素	谷氨酸兴奋性毒性miR-9-Sp/TFRCGOT1轴GPX4表达	115	

<<< 上接第4版

调和铁死亡的发生有关。T细胞脂质过氧化诱导铁死亡并降低对感染的免疫力，Gpx4 通过防止 TCR 触发后的膜脂质过氧化和铁死亡，对 CD8 T 细胞的稳态存活和 CD4+ 和 CD8+ T 细胞响应感染的扩增至关重要。铁死亡在脓毒症中可以是一把双刃剑，促进细菌入侵，诱发脓毒症，导致免疫细胞死亡，降低机体免疫功能，但也可以帮助免疫细胞破坏病原体。因此，在这两种效应之间找到平衡点非常重要，这样它们才能发挥积极作用。

2. 脓毒症相关器官损伤中的铁死亡

(1) 脓毒症相关心脏损伤（心肌梗死/新发心房颤动）

脓毒症引起的心力衰竭通常被称为脓毒症诱发的心肌病，是一种病理生理过程，包括循环心肌抑制剂增加、氧化和亚硝化应激及线粒体功能障碍，是脓毒症患者病情恶化和预后不良的主要原因。已经在脓毒性心肌病中研究了铁死亡。在脂多糖（LPS）刺激的脓毒症小鼠和 H9c2 肌成纤维细胞中观察到心肌细胞中铁死亡的激活，而对铁死亡的药理抑制作用可显著减轻 LPS 小鼠的心脏损伤、炎症并延长存活时间。右美托咪定和 Ferrostatin-1（一种铁死亡抑制剂）均已被证明可通过抑制铁死亡来缓解与脓毒症相关的心脏损伤。此外，在 LPS 诱导的内毒素血症小鼠模型中，观察到铁死亡通过增加心房脆弱性而导致新发心房颤动，而 FPN 敲低或铁死亡抑制剂减缓心房颤动的发作。由此可见，在脓毒症中，心肌细胞的铁死亡不仅会影响心肌的泵血功能，而且可能会扰乱心律，进一步加重对心功能的损害，导致循环衰竭。

(2) 急性肺损伤/ARDS

急性肺损伤（ALI）是脓毒症的常见并发症。在过去的几十年中，针对败血症引起的 ALI/ARDS 的有效药物和通气策略的开发并没有取得显著进展，因此有必要对相关机制进行研究。使用 GPX4 和 SLC7A11 作为监测标志物，已证实 Ferroptosis 在 LPS 诱导的急性肺损伤中起重要作用，而 Ferroptosis 抑制剂 Ferrostatin-1 可成功挽救肺组织学变化并具有有效的治疗益处。葛根素通过降低肺上皮细胞中铁的浓度，降低 GPX4 和 GSH 的表达和合成而发挥保护作用，从而防止铁死亡引起的上皮损伤。其他具有类似作用的分子及其机制也正在被证明。足三里穴的电针（EA）刺激（ST36）通过激活 $\alpha 7nAChR$ 抑制 LPS 诱导的肺泡上皮细胞铁死亡，减弱肺部炎症反应，从而减轻 LPS 诱导的 ALI/ARDS。伊曲康唑通过 Nrf2 通路抑制巨噬细胞铁死亡；硫化氢可减轻脓毒症引起的急性肺损伤中的铁死亡并阻断 mTOR 信号传导。

(3) 脓毒症相关的急性肾损伤

在各种急性肾损伤模型中，已观察到铁沉积过程，铁沉积过程可被铁死亡抑制剂（例如 Ferrostatin-1 和 lipostatin-1）抑制以发挥肾脏保护作用。除了铁超载引起的铁死亡之外，线粒体衍生的活性氧（ROS）也参与了一些败血症相关肾损伤细胞的铁死

亡。同样，抑制线粒体衍生的抗氧化剂 NADPH 氧化酶以增加 NADPH 水平可有效减少肾细胞的铁死亡（119）。Marin Couple-1（MCTR1）通过调节 Nrf2 表达水平进一步抑制肾组织铁死亡并挽救与脓毒症相关的急性肾损伤，该效果也通过 Nrf2 抑制剂得到验证。

(4) 脓毒症相关脑病

脓毒症相关脑病（SAE）、脓毒症栓塞（SEE）和脓毒症转移性脑炎（SME）是脓毒症动态发生的神经系统并发症，主要是由于脓毒症相关不受控制的神经炎症期间谷氨酸介导的兴奋毒性神经元损伤所致。近年来，针对铁死亡的治疗也为这种神经系统并发症带来了新的希望。在盲肠结扎穿孔（CLP）脓毒症模型中，随着谷胱甘肽过氧化物酶4（GPX4）失活和转铁蛋白上调，大脑中逐渐观察到铁死亡。fer-1 治疗通过阻断 Xc 系统和谷氨酸受体 N-甲基-D-



aspartate 受体亚基 2 成功抑制神经元铁死亡并减轻谷氨酸兴奋性毒性，这些过程最终在 SAE 期间保护突触和神经元完整性并改善 SAE 结果。并且铁死亡诱导剂会增加脓毒症相关的脑损伤。魏学彪等人的研究发现，关于脓毒症诱导的浆细胞样外泌体衍生的 lncRNANEAT1 表明它可能通过调节 miR-9-5p/转铁蛋白受体（TFRC）和谷氨酸-草酰乙酸转氨酶1（GOT1）轴来促进铁死亡，最终加剧 SAE。

(5) 其他

与脓毒症相关的其他损伤包括肝损伤和免疫抑制，并且逐渐确定铁死亡是其在这些方面的作用（表1）。鸢尾素可以影响 GPX4 表达并减轻 LPS 处理的肝细胞和 CLP 败血症小鼠模型中的铁死亡。铁死亡对免疫抑制的影响主要体现在减少免疫细胞数量和抑制免疫功能。此外，除了调控 GPX4、GSH、铁代谢等铁死亡关键分子，靶向 Nrf2、NADPH 等铁死亡调控途径外，FSP1、mTOR 等其他铁死亡调控分子在减少脓毒症相关器官损伤方面的作用也是一个脓毒症治疗的新选择。

3. 铁死亡相关药物治疗脓毒症的潜力

如上所述，右美托咪定、鸢尾素和 ferrostatin-1 可以作用于铁死亡相关分子，对脓毒症损伤发挥保护作用。随着临床研究的开展，这些治疗性分子在脓毒症治疗中的作用应逐步转化，铁死亡在脓毒症治疗中的未来前景广阔，更有前景的药物值得进一步探索。在脓毒症模型中，谷氨酰胺（GSH 合成的前体）

在急性肺损伤中的保护作用可以被 BSO（一种 GSH 合成抑制剂）逆转，表明它通过 GSH 起作用。反过来，GSH 是一种重要的抗铁死亡分子，外源性补充谷氨酰胺以抑制铁死亡可能是脓毒症的新兴治疗选择。青蒿琥酯以其在疟疾治疗中的突出作用而广为人知，它在诱导铁死亡中的作用直到最近才发现。随后的肝纤维化体内和体外实验表明，青蒿素通过引发铁蛋白自噬、导致铁积累、脂质过氧化升高和抗氧化能力降低，最终诱导细胞铁死亡发挥其治疗作用。在脓毒症的治疗中，青蒿素衍生物对脓毒症引起的肺损伤表现出显著的保护作用。青蒿琥酯（AS）上调 Nrf2 和 HO-1 等抗铁死亡系统的表达，并减轻肺组织中的中性粒细胞浸润和病理损伤。同样，青蒿琥酯（AS）也被证明在急性肺损伤中激活 mTOR/AKT 轴，这是铁死亡的另一个调节系统。青蒿素是否可以通过促进抗氧化系统的表达、抑制铁代谢相关的过氧化作用，最终抑制铁死亡的发生来保护脓毒症生物，仍有待研究。雷帕霉素（一种 mTOR 抑制剂）可降低 TfR1 表达并随后降低细胞内铁水平，激活铁调节蛋白-1/2（IRP1/2）系统，并补偿铁转运蛋白的下调以恢复铁稳态。目



前，雷帕霉素在脓毒症中的研究仅限于通过抑制 mTOR 激活自噬和抑制细胞焦亡，从而减少脓毒症小鼠的脓毒症反应、脓毒症脑损伤和认知障碍。鉴于 mTOR 对铁死亡的调控复杂，雷帕霉素可以通过精确调控脓毒症中的 mTOR，使铁死亡发生或得到适当及时的抑制，为脓毒症提供新的希望。总而言之，雷帕霉素的研究由来已久且相对完善，雷帕霉素已应用于多种疾病的临床。如果进一步研究和证实它通过铁死亡机制对脓毒症的保护作用，那么将有机会更迅速、更安全地研究有效的脓毒症药物。除了探索具有临床应用价值的药物如青蒿素和雷帕霉素通过铁死亡对脓毒症发挥保护作用的可能性外，其他铁死亡抑制剂如抑制 Nrf2 的安石榴苷和影响 Xc 系统和 GSH 合成的柳氮磺吡啶在脓毒症中也显示出很好的治疗效果。已相应地得到验证，但它们的作用机制是否与铁死亡的控制有关仍有待探索。

尽管已经讨论了上述各种有前景的药物，尤其是青蒿素和雷帕霉素，但是对这些药物的研究仍局限于实验阶段，临床应用仍需进行临床试验。即使投入临床应用，考虑到脓毒症患者病情复杂，机体功能脆弱，这些药物的安全

性、疗效和耐药性、适用性、经济性等诸多问题仍需持续关注和解决。综上所述，铁死亡相关药物机制探索到临床应用的过程漫长，随时都有可能失败，即使目前的研究失败，铁死亡仍然是一个充满潜力的方向，排除无用药物是发现下一个可能的唯一希望。如果能在特定情况下和特定细胞内有效控制铁死亡而不影响机体的其余部分，将导致脓毒症治疗取得突破。毫无疑问，了解铁死亡是否与这些药物的作用机制有关并探索新开发的药物可以为脓毒症提供新的途径。

四、脓毒症铁死亡的其他观点

综上所述，铁死亡在脓毒症及其多器官损害和衰竭中的作用和可能的治疗方向正在逐渐被阐明，其未来的临床治疗前景广阔。在一组 ICU 患者中，Samya Van collie 和她的团队发现，重症患者多器官功能障碍的严重程度和死亡概率与催化铁水平和过度脂质过氧化有关。然而，在动物模型中，高可溶性铁抑制剂类似物阻断脂质过氧化可保护小鼠在实验性非脓毒症多器官功能障碍中免受伤害和死亡，但在脓毒症诱导的多器官功能障碍中未能做到这一点。以上结果可能与实验模型、实验条件等有关，值得进行更多的验证实验。进一步探索多器官衰竭或脓毒症患者发生铁死亡的条件，以及如何控制它以进行精确和分层的治疗，有望改善危重患者的临床结果。

五、结论

由于其高死亡率和发病率，脓毒症仍然是主要的疾病负担。宿主对感染的反应失调，引起多器官多系统的损伤和功能障碍是其主要发病机制和表现。随着管理方针的不断更新，其治疗和管理水平不断提高，但效果仍不尽如人意。了解脓毒症的潜在机制并开发针对机制的药物是治疗脓毒症最有效的方法和前进的方向。考虑到脓毒症时体内代谢的剧烈变化，铁死亡这种与铁代谢、脂质代谢甚至某些氨基酸代谢密切相关的细胞死亡类型引起了广泛关注。在这篇综述中，本文描述了信号通路，参与分子和其他参与铁死亡发展的调节分子，重点关注这些信号通路和调节分子的相互作用、它们在脓毒症中的作用，以及靶向它们的潜在药理作用。然而，这项研究仍然存在一些局限性。本文作者已尽力收集和回顾相关文献，但一些机制和监管关系仍未完全描述。由于目前的研究进展，本文对铁死亡相关器官损伤的讨论主要集中在药理学或铁死亡的参与上，其介导的具体机制尚未详细探讨，但这可能为未来提供思路研究并鼓励研究人员朝这个方向探索。

铁死亡是一个相对较新的领域，其在脓毒症的病理生理过程和治疗中的作用仍处于探索阶段。通过多种药物和途径干预铁死亡的发生和进展，无疑是未来脓毒症治疗研究的新方向。

（海南医学院第一附属医院急诊科
汪航飞 编译）

脓毒症对危重患者肝脏药物代谢的影响：荟萃分析

【据《Expert Opin Drug Metab Toxicol》2022年8月报道】题：脓毒症对危重患者肝脏药物代谢的影响：荟萃分析（荷兰鹿特丹伊拉斯姆斯大学医学中心重症监护室 作者Tim Mj Ewoldt等）

摘要：肝脏药物代谢对于改善脓毒症的药物给药策略很重要。由于吸收、分布、排泄和代谢的变化，危重患者的药代动力学发生了严重变化。由于肝血流量、药物代谢蛋白质可用性和蛋白质结合的变化，可能会改变肝脏药物代谢。本综述的目的是检查脓毒症患者肝脏药物代谢是否受到显著影响的证据，并为未来研究的需要提供见解。

这篇综述描述了败血症对人类肝脏药物代谢的影响。进一步讨论了临床试验、病理生理学和示例药物组。在Embase、Medline ALL Ovid和Cochrane CENTRAL试验注册库中进行了文献检索。

对脓毒症人群的药代动力学进行了有限的研究，一些试验研究了使用内毒素注射的健康个体。尽管有这种限制，但某些药物在脓毒症中的肝脏药物代谢似乎有所降低。有必要对脓毒症中肝代谢药物的药代动力学（PK）行为进行更多研究，使用炎症生物标志物、血流动力学变化、机械通气、器官支持和儿茶酚胺输注作为可能的混杂因素。

一、引言

脓毒症是对感染的一种危及生命和失调的全身反应。脓毒症或循环衰竭的感染性休克患者通常被送入重症监护室（ICU），接受静脉内（IV）药物治疗、强化监测和器官支持治疗。这些患者的平均死亡率从败血症的24%到感染性休克的35%。根据拯救脓毒症运动指南，几种药物对治疗脓毒症非常重要，包括抗生素、皮质类固醇、镇静剂、镇痛剂和血管活性药物。

重症患者的药物药代动力学可能会在入院期间发生严重改变和变化。目前，脓毒症患者的药物给药策略是根据经验选择的。该指南主要基于健康志愿者的PK研究，并未考虑脓毒症的极端生理变化。虽然一些药物是根据临床效果滴定的，但对于其他药物，临床反应不能直接测量。吸收、分布、代谢和排泄（也称为ADME）的PK原理可以在脓毒

症患者中改变。

首先，在吸收方面，在严重和急性器官功能障碍时，通常采用静脉给药，以保证药物的快速吸收和100%吸收。但是，如果口服药物，应牢记脓毒症患者的胃动力和排空能力严重降低，这会减慢药物在胃肠道（GI）中的吸收。其他可能影响药物胃肠道吸收的因素包括黏膜水肿、内脏低灌注、持续喂养、鼻胃抽吸和用于预防应激性溃疡的质子泵抑制剂处方。当药物静脉内给药时，这些因素都可以避免。

其次，药物分布可能会改变，因为静脉输液疗法是脓毒症低血压的常见治疗方法。由于这种治疗及脓毒症引起的毛细血管通透性增加，亲水性药物的分布容积增加。此外，用体外装置治疗可能会影响PK参数。体外膜肺氧合（ECMO）可以增加药物的分布容积，因为药物与回路的隔离、血液稀释和上述由危重疾病引起的生理变化。此外，连续肾脏替代疗法（CRRT）与分布容积的变化和高肾清除率药物的消除增加有关。

此外，白蛋白结合和 α 1-酸性糖蛋白（AGP）结合在脓毒症中发生改变。经常观察到由于频繁的低白蛋白血症导致白蛋白结合减少和AGP结合增加，因为这是一种急性期蛋白，因此经常观察到。这些因素可能导致高蛋白结合药物的活性部分存在差异，因为与蛋白结合的部分没有药理活性。

第三，脓毒症时药物的

排泄量可以增加也可以减少。高达50%的脓毒症人群发生急性肾损伤（AKI），其中约30%的患者需要肾脏替代治疗（RRT）。亲水性药物和活性代谢物的排泄减少可能导致毒性水平和潜在的有害副作用。另一方面，在脓毒症的急性期通常描述药物清除率增加。虽然确切的机制尚不清楚，但大多数年轻男性肾肌酐清除率（ARC）增加的患者尤其面临剂量不足的风险。

最后，药物代谢在脓毒症中的研究很少。目前，尚未发现讨论和审查脓毒症患者药物代谢的潜在变化。因此，本综述的主要目的是检查脓毒症患者肝脏药物代谢是否受到显著影响的证据，并为未来研究的需要提供见解。

二、方法论

1. 搜索

于2021年8月进行了文献检索，对发表日期没有限制。检索了三个数据库（Embase、Medline ALL Ovid和Cochrane CENTRAL试验注册库），以评估有关脓毒症对成人肝脏药物代谢影响的文献。详细的搜索词可以在补充文件1中找到。

2. 资格标准和研究选择

报告脓毒症对成人肝脏药物代谢影响的研究符合纳入标准。筛选标题和摘要以识别相关出版物。如果文章专门研究儿科人群、未描述脓毒症人群或者是临床病例、评论或信件，则文章被排除在外。筛选了纳入文章的参考列表以进行其他研究。数据集中的参考文献被Endnote X9（Clarivate，

2013）。

3. 数据提取

本研究从每项纳入研究中提取了以下数据：作者、发表年份、受试者数量、广泛的受试者特征、研究的药物、脓毒症对肝脏药物清除的影响以及炎症细胞因子对肝脏药物清除的影响。

三、脓毒症的肝脏药物代谢

1. 研究选择

图1显示了选择过程的流程图。去除重复后共提取3 538篇文章。筛选标题和摘要后，排除了3 526篇文章，筛选参考列表后确定了另外6篇文章。共纳入18篇文章进行全文分析，其中9篇符合纳入标准。在这些文章中，3篇通过注射内毒素在健康受试者中模拟脓毒症。一篇文章研究了连续通气ICU患者中咪达唑仑的代谢。托夫特等人研究了6例多器官衰竭的脓毒症患者输注后茶碱和乙二胺的代谢。格罗格等人观察到4名因感染性休克入住ICU患者的纳洛酮清除率。最后，3项研究描述了健康志愿者与接受脓毒症或脓毒性休克研究的入院重症患者相比的药物代谢。

2. 败血症作为新陈代谢的预测因子

本研究发现在九项纳入研究中的八项中，脓毒症对肝脏代谢有显著影响。谢德洛夫斯基等人表明男性健康志愿者在施用内毒素后苯那宗、己巴比妥和茶碱的代谢降低。在第一次内毒素给药后48小时，所有研究药物的这种效果都达到最大值。在对女性重复这项研究

后，显示了类似的结果。

此外，Shelly等人表明感染性休克导致通气ICU患者中咪达唑仑代谢减少为主要代谢物羟基咪达唑仑。病情好转后，代谢率恢复到正常水平。Mann等人观察到与健康受试者相比，脓毒症患者的新陈代谢较低。中心静脉压（CVP）与肝克林霉素代谢降低有很强的相关性。

Kruger等人脓毒症患者中观察到阿托伐他汀的最大浓度和曲线下面积（AUC）较高。有趣的是ICU患者中伴随的细胞色素P450（CYP）3A4抑制剂对这两个参数的影响甚至比脓毒症更大。托夫特等人观察了茶碱和乙二胺在输注两者的溶液（氨茶碱）后的清除。将乙二胺添加到茶碱中以增加其溶解度。研究人员发现茶碱的清除率降低了，半衰期增加了3倍。与正常相比，乙二胺的清除率为54%，外周组织的分布增加了6.5倍。麦克纳布等人观察到，与没有休克的ICU患者相比，吗啡的半衰期增加和肝血流量减少。Groeger等人注意到停止输注纳洛酮后，血液水平保持稳定。这可能是由于药物从外周组织向血流扩散及药物清除缓慢所致。最后，Polyac等人观察到氯唑沙宗的代谢没有显著降低，反应具有高度异质性。

总之，在9项研究中的6项研究中描述了脓毒症期间肝脏药物（苯那宗、六巴比妥、茶碱、乙撑二胺、吗啡和咪达唑仑）代谢降低的关联。纳洛酮可能降低了新陈代谢，但停止给药后血浆水平恒定也可以通过从外周隔室持续扩散来解释。口服阿托伐他汀的AUC较高，间接表明代谢清除率降低。

3. 炎症作为新陈代谢的预测因子

白细胞介素（IL）和肿瘤坏死因子 α （TNF- α ）是在炎症反应中起主要作用的细胞因子。谢德洛夫斯基等人发现，峰值TNF- α 水平（ $r=0.84$ ）和IL-6水平（ $r=0.86$ ）与成年男性注射内毒素48小时后苯那宗代谢的变化之间存在很强的负相关。在女性中，发现了相同的关系，尽管相关系数略低（分别为 $r=0.54$ 和 $r=0.70$ ）。Polyac等人发现，代谢和IL-6水平之间没有相关性。

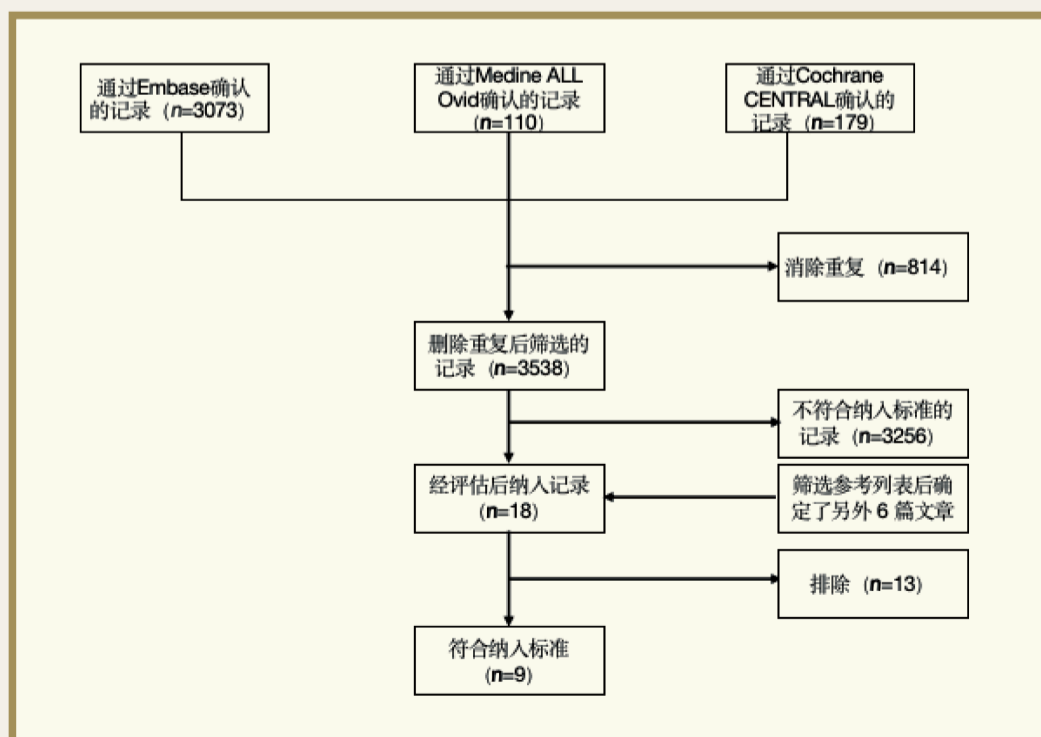
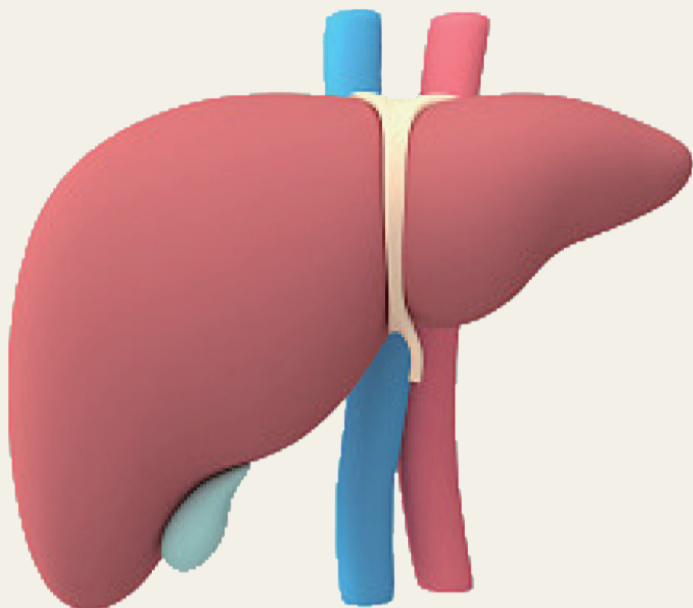


图1 搜索策略和收录文章的流程图

<<< 上接第6版



4. 病理生理背景

两个主要的酶途径负责肝脏药物代谢：I期和II期代谢。主要途径是I期代谢，主要由CYP促进。CYP具有多种表达量不同的同工酶，因此代谢能力存在差异。II期代谢包括与内源性物质的结合。

肝脏代谢中一个非常重要的因素是提取率。根据药物的特性，多种因素会影响药物的代谢率（图2）。具有高代谢酶能力和向肝细胞快速扩散的药物具有高提取率。因此，代谢主要依赖于肝流量。蛋白质结合和代谢能力的影响对于低比率的药物更为重要。在中等提取率的情况下，血流量、代谢能力和血浆结合都很重要。最近的一篇综述研究了炎症对新陈代谢的影响，但作者并未对脓毒症综合征进行整体评估。由于酶表达的改变，炎症已被证明在降低药物代谢方面发挥重要作用。然而，肝血流量改变和血清蛋白结合变化的影响尚不清楚。

炎症对药物代谢的影响已在癌症、心力衰竭和类风湿疾病中得到深入研究。描述了多种机制来解释肝脏药物代谢的这种减少。这些机制之一是内毒素对库普弗细胞的影响。库普弗细胞的激活导致肝细胞附近细胞因子的释放，从而导致CYP酶表达和药物代谢的改变。此外，由于缺血或内毒素引起的肝损伤也会导致药物代谢受到抑制。脓毒症对不同的酶有不同的影响，但它们的下调最为显著。在动物模型中也观察到脓毒症的总体代谢率和肝脏代谢率下降。此外，药物排泄到胆汁中也同样减少。这些是否可以转化为人类尚不清楚，特别是因为重症患者的剧烈血流动力学变化。

除了上述机制外，败血症和感染性休克还会导致内脏血

流量和耗氧量发生变化。尽管在脓毒症的早期阶段内脏血流量通常会增加，但内脏耗氧量也会增加，导致通过门静脉到达肝脏的氧气减少。此外，输注儿茶酚胺可增加脓毒症的内脏血流量，但不影响高提取率药物利多卡因的药物代谢。这表明另一个因素，如蛋白质结合或酶表达，可能是脓毒症的限制因素。影响肝脏和内脏循环的另一个因素是机械通气的存在。由于胸腔内的正压，血流减少，从而降低高提取率药物的代谢。

脓毒性变化也可能导致药物蛋白质结合的变化，从而导致游离部分的变化。低白蛋白血症在危重病中很普遍，这导致白蛋白结合药物的游离部分更高。感染性休克本身可能导致某些白蛋白结合药物的游离部分增加，这表明可用白蛋白的结合能力也可能受到影响。对于与AGP结合的药物，其作用不同于与白蛋白结合的药物：由于AGP的产生在炎症期间上调，因此与这种蛋白质结合的药物具有较低的游离分

数。更高的游离分数可能导致更高的药物清除率，这取决于代谢的限制因素。

研究表明，在注射内毒素的健康志愿者中，氯唑沙宗的肝脏药物代谢没有变化。氯唑沙宗是CYP2E1的底物。有研究描述了由于儿茶酚胺在分离的人肝细胞中的作用，CYP2E1不会被下调。在同一实验中，其他CYP酶如CYP3A4、CYP2B6和CYP1A2在肝细胞中显著下调。儿茶酚胺诱导IL-6产生，发挥类似的炎症作用。Polyac等人的事实。测量肝脏药物代谢没有变化可能表明脓毒症代谢减少的主要机制是由细胞因子对CYP酶的影响促进的。

5. 药物

(1) 抗生素和抗真菌药

抗菌药物是脓毒症治疗中最重要的干预措施之一。大多数抗生素经肾脏排泄而没有广泛代谢。幸存的脓毒症运动建议根据脓毒症的PK变化调整抗菌药物，但对这些患者的药物代谢变化知之甚少。大环内酯类抗生素克林霉素似乎降低了新陈代谢。抗真菌药大多在排泄前被代谢，通常是治疗药物监测（TDM）的主题，这是一种基于血清药物水平评估的个体化给药策略，因为剂量和（肝）毒性之间存在明显的相关性。例如，伏立康唑是一种由CYP2C19代谢的药物，在CRP升高的患者中代谢明显减少。相反，其他研究报告了剂量不足的风险增加，个体间差异很大，这表明肝脏代谢增加。TDM可能被证明是个体化给药的一种解决方案。

(2) 皮质类固醇

脓毒症中其他常用的处

方药是皮质类固醇作为抗炎治疗。如果足够的液体复苏和血管加压药治疗不足以恢复血流动力学稳定性，建议他们在感染性休克中给药。副作用，例如葡萄糖失调可能与剂量有关。泼尼松是泼尼松龙的前体药物，是一种有效的化合物。这两种化合物的代谢都涉及I相和II相反应，尽管这两个阶段的参与程度仍不清楚。地塞米松由CYP3A4代谢。在化疗中，血尿素和丙氨酸转氨酶（ALT）水平及联合使用CYP3A4抑制剂似乎会影响地塞米松的清除率，这表明与泼尼松龙的联合清除率相似。CYP3A4也清除泼尼龙的松龙。在急性呼吸窘迫综合征（ARDS）中，与健康个体相比，清除率没有发现差异，但他们确实发现它具有自我诱导作用，随着时间的推移增加清除率。由于缺乏特定的ICU或脓毒症PK模型，以及这些药物可能影响肝脏代谢的抗炎作用，因此很难预测脓毒症中PK会发生什么。

(3) 镇静药

入ICU期间经常使用镇静药，如咪达唑仑、巴比妥类药物和丙泊酚，以促进机械通气。咪达唑仑清除率在严重脓毒症中显著降低。咪达唑仑清除率也随着APACHE II评分的增加而降低。在儿童中观察到类似的效果，C反应蛋白（CRP）和器官衰竭与药物清除率呈显著负相关。与10 mg/L相比，CRP为300 mg/L的清除率降低65%，三个衰竭器官与一个衰竭器官相比清除率降低35%。然而，成年脓毒症患者的群体PK模型仍然缺失。如今，巴比妥类药物很少用于成年脓毒症人群。谢德洛夫斯

基等人表明，注射内毒素后巴比妥类六巴比妥的代谢显著降低。常用的镇静剂是丙泊酚。这是一种提取率高的药物，这意味着血流对新陈代谢的影响应该是最重要的。然而，在包含29例患者的小型PK研究中，脓毒症不是清除率的显著协变量。对于未来的研究，应检查苯二氮卓类药物（如咪达唑仑）的PK和PD，因为剂量过高可能会导致副作用。

(4) 镇痛药

机械通气期间通常需要使用阿片类药物进行治疗。阿片类药物蓄积经常是ICU治疗中的一个问题。一种普遍且经常处方的阿片类药物是吗啡。吗啡被代谢成活性代谢物，然后通过肾脏排泄消除。严重全身炎症反应综合征的危重患者的吗啡清除率显著降低，表明代谢降低。在同一项研究中，利多卡因的代谢没有变化。尽管由于其高提取率，肝血流量似乎是清除吗啡的最重要因素，但可能涉及其他机制。麦克纳布等人发现，感染性休克时清除率和肝血流量减少。芬太尼是另一种常用的阿片类药物，被CYP3A4清除为非活性代谢物。另一种常用的阿片类药物是瑞芬太尼。这种药物通过血浆酯酶具有独特的代谢途径，可保证相当恒定且较短的半衰期，与器官功能不全无关。

四、结论

本综述为脓症患者肝脏药物代谢显著改变的假设提供了支持。然而，对这一特定人群的药物代谢进行了有限的研究，一些试验研究了使用内毒素注射的健康个体。尽管存在这一限制，但本综述表明，某些药物在脓毒症中的肝脏药物代谢降低。有必要对危重患者肝脏代谢药物的药代动力学行为进行更多研究。

五、专家意见

脓毒症患者的PK变化很大，似乎对于某些药物，肝脏代谢降低。了解哪些因素导致脓症患者药物代谢的变异性有助于调整给药策略并在降低毒性的同时保持治疗效果。目前的证据并没有完全描述脓毒症的哪些变化是导致临床情况下肝脏代谢变化的原因。这可能导致对这些重症患者来说不是最佳的给药策略。为了优化给药策略，需要确定药物代谢的可变性和混杂因素。

下转第8版 >>>

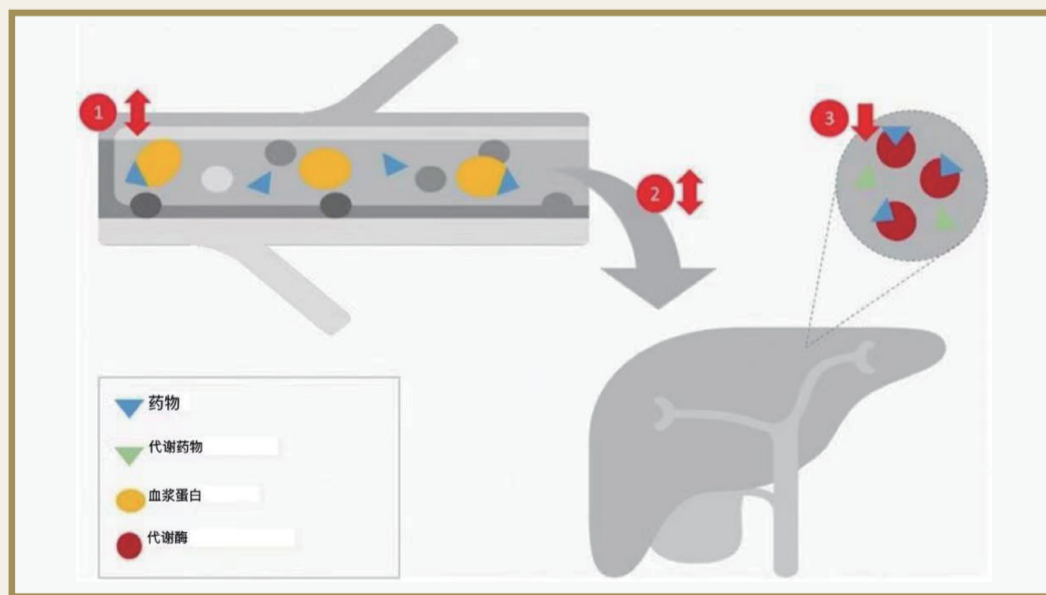


图2 影响肝脏代谢率的因素是①蛋白质结合，②肝血流量和③酶表达。在脓毒症中，蛋白质结合可以增加或减少，这取决于结合蛋白，例如白蛋白或 α 1-酸性糖蛋白（AGP）。脓毒症时肝血流量通常减少，但在早期脓毒症时可增加。脓毒症中酶的表达通常降低

海南医学院第一附属医院急诊科介绍



海南医学院第一附属医院急诊科始建于20世纪70年代，经过几代人的不懈努力，已成长为具有急危重患者全方位紧急救护能力的现代化“急诊科”。目前是全国唯一的国家卫健委获批的“国家临床重点专科”，也是省级临床中心建设优势学科和“海南省急诊医学质量控制中心”挂靠单位；目前已实现了院前急救-院内急诊-ICU一体化的救治体系，除显著缩短了急危重病人救治时间及救治成功率，还实现了重症院内早期救治、重要脏器功能支持保护及治疗的一体化。急诊科目前总床位数69张，其中急诊门诊21张、急诊观察病区33张、急诊ICU15张；拥有医师35名，其中高级职称8名，中级职称21名，硕博比例占23%；护士90名，其中副主任护师5名，主管护师25名，护师53名，本硕比例占76%。海附一急诊科正以专业梯队合理，急救经验丰富、救治设备齐全，一天24小时，一周7天，一年365天的全新面貌服务于辖区内居民。

“健康所系，性命相托”，海附一急诊科将一如既往，为公众的健康平安幸福吉祥保驾护航！

<<< 上接第7版

已经命名了一些可能影响脓毒症中药物代谢的机制改变。脓毒症早期肝血流量可增加或因休克而减少。在酸性和碱性药物的情况下，游离药物分数分别根据它们与白蛋白或AGP的结合而改变。最后，代谢酶通常被下调，但有时不受药物清除代谢途径的影响。这种机制反应的多样性使预测个体患者的药物代谢变化变得复杂。

为了适应药物代谢反应的广泛变异性，必须努力优化脓毒症早期的剂量。根据测量药物或代谢物浓度（TDM）调整剂量是可能的。此外，基于模型的精确给药（MIPD）代表了一种给药工具，其中使用数学模型结合单独测量的患者特征和疾病特征来计算最佳剂量。如果了解更多关于脓毒症期间肝脏药物代谢的协变量的信息，那么最早可以在使用MIPD的第一次剂量时个性化剂量。通过微针或微透析持续监测药物水平，结合来自患者记录的血流动力学和生物标志物数据，可以在这些框架中使用，以优化整个入院期间的剂量。特别是对于没有明显即时临床效果的药物，如抗生素，早期剂量优化以提高疗效很重要。特别是对于肝功能障碍，最大肝容量

测试可能有助于整合到MIPD框架中。脓毒症期间其他病理生理变化的影响需要在实施PK模

型之前或期间进行评估。

一些讨论的研究是在健康受试者身上进行的，用内毒素

注射模拟脓毒症。这些模型对脓毒症患者的转化受到质疑。尽管临床反应似乎与脓毒症相

似，但细胞因子反应和时间无法与其他动物感染模型相媲美，例如盲肠结扎和穿孔诱导的那些。此外，内毒素注射不能模拟脓毒症的复杂治疗，因为没有考虑入院、机械通气、器官衰竭、器官支持和儿茶酚胺输注的影响。这些参数可能对估计代谢变异性很重要，因为它们会影响肝血流量、酶可用性或未结合的药物浓度。内毒素注射引发的反应可能揭示肝脏代谢和药物清除的变化方向。然而，由于细胞因子反应的差异，无法推断影响的大小。

已经做出了一些努力来量化肝脏药物代谢率，并可用于优化剂。未来的研究将需要评估ICU脓症患者肝脏代谢药物的PK。此外，未来的研究还应侧重于收集有关炎症生物标志物、血流动力学变化、机械通气、器官支持和儿茶酚胺输注等可能的混杂因素的数据。

最后，由于对脓毒症期间肝脏药物代谢的研究很少，因此需要评估该人群的药物剂量。早期识别具有毒性或剂量不足风险的药物并使用TDM调整剂量在此过程中起着至关重要的作用。

（海南医学院第一附属医院急诊科
汪航飞 编译）

