

## • 综述 •

## 丙酮酸乙酯抗脓毒症作用的研究进展

李锐(综述) 吴承堂(审校)

【关键词】 脓毒症; 丙酮酸乙酯; 炎症介质

脓毒症是创伤、烧伤、休克、感染等临床急危重病患者的严重并发症,也是脓毒性休克、多器官功能障碍综合征(MODS)的主要诱因,在美国的发病率为 0.25%~0.30%,病死率很高,是美国第十位死因<sup>[1]</sup>。目前对脓毒症的发病机制尚未完全阐明。除积极支持治疗外,被临床证实有确切疗效的抗脓毒症治疗方案很少<sup>[2]</sup>。其中,丙酮酸乙酯是近年来在动物实验中发现的一种有效抗炎物质,现将其研究进展作一简述。

## 1 丙酮酸乙酯的结构及理化特性

丙酮酸乙酯是丙酮酸的酯化物,其结构式为  $\text{CH}_3\text{COCOOCH}_2-\text{CH}_3$ ,相对分子质量为 116.5,原本作为一种工业原料而被广泛应用,其最先应用于动物实验是作为丙酮酸的替代物。丙酮酸是一种三碳化合物,作为糖代谢过程中的最后产物,氧供不足时丙酮酸在乳酸脱氢酶的作用下直接转化为乳酸,迅速为机体提供能量;氧供足够时丙酮酸可以转入线粒体内氧化为乙酰辅酶 A,而乙酰辅酶 A 是三羧酸循环的起点。此外,丙酮酸也是糖异生途径的起始。因此,丙酮酸在机体能量代谢中起着重要的作用<sup>[3]</sup>。但是丙酮酸在水溶剂中容易转化成 2-羟基-2-甲基-4-酮戊二酸,这是一种有潜在毒性的物质,可以阻断三羧酸循环,因此其在临床上的应用受到限制。动物实验证明丙酮酸乙酯和丙酮酸具有相同的药理作用,且丙酮酸乙酯的作用比相同 mmol 的丙酮酸更加有效,一方面说明了丙酮酸乙酯可以代替丙酮酸,另一方面也说明它还可能其他的药理作用<sup>[4]</sup>。

## 2 丙酮酸乙酯抗脓毒症作用机制

2.1 抗氧化作用:丙酮酸乙酯是一种抗氧化剂和活性氧清除剂,其抗氧化功能部分是由于  $\alpha$ -酮基的存在而使其在体内无需通过酶即可与过氧化氢( $\text{H}_2\text{O}_2$ )发生作用,同时丙酮酸乙酯对其他的活性氧基团如一氧化氮(NO)、OH<sup>-</sup>等的产生也有抑制作用<sup>[5,6]</sup>。活性氧(reactive oxygen sepsis, ROS)是多种细胞发生氧化应激所产生氧的部分还原代谢产物,包括  $\text{O}_2^-$ 、NO 等自由基产物以及  $\text{H}_2\text{O}_2$ 、ONOO<sup>-</sup> 等非自由基产物。细胞只要产生一种活性氧,就可通过自由基链反应产生其他活性氧<sup>[7]</sup>。体内活性氧不断产生,也不断被体内抗氧化系统清除,保持平衡状态。现有的证据提示,平衡状态中的活性氧不但具有信号转导和调控细胞等生理功能,还可以参与介导多种炎症介质的生物活性作用或直接损伤细胞结构<sup>[8]</sup>。因此,适量的活性氧具有调节生理的功能,但过量则导致细胞损伤。脓毒症患者由于体内免疫细胞大量被激活,细胞内线粒体发生呼吸爆发,释放了大大超过体内正常水平的活性氧,导致氧化应激损伤<sup>[8]</sup>。作为一种经验性的治疗方案,丙酮酸乙酯已应用于被认为是全部或者部分由氧化反应而引起的各种病理过程中。

2.2 抗炎介质:丙酮酸乙酯可调节多种炎症介质的释放,包括早期和晚期炎症介质。丙酮酸乙酯可降低肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和白细胞介素-6(IL-6)的表达,但可提高 IL-10 的浓度<sup>[9]</sup>。丙酮酸乙酯可有效抑制内毒素诱导的鼠类巨噬细胞样细胞-RAW264.7 分泌 NO 和 IL-1,并明显阻断了诱导型一氧化氮合酶和 IL-1 mRNA 的转录<sup>[6]</sup>。高迁移率族蛋白 B-1(high mobility group box-1, HMGB-1)是一类非组蛋白,在细胞核内含量极其丰富,参与核内众多复杂有序的功能过程。近年研究证实, HMGB-1 也存在于核外,并可能是一种炎症介质,可由巨噬细胞或单核细胞主

动分泌,亦可由坏死组织细胞被动释放<sup>[10]</sup>。在脓毒症动物模型中,相对于 TNF- $\alpha$ 、IL-1 等早期炎症细胞介质, HMGB-1 出现较晚,延续时间较长。在内毒素脓毒症动物模型中可观察到, HMGB-1 浓度在内毒素攻击 8~32 h 后稳步升高。由于其分泌特点, HMGB-1 被称为晚期炎症介质<sup>[10]</sup>。丙酮酸乙酯可有效抑制 HMGB-1 释放,降低实验动物死亡率。应用丙酮酸乙酯治疗盲肠结扎穿孔术(CLP)致脓毒症模型小鼠,结果发现,在脓毒症发生后 24 h 后再给予受试动物也同样有效。脓毒症形成 24 h 后 TNF- $\alpha$ 、IL-1 浓度已呈明显下降,而 HMGB-1 浓度显著升高,证实丙酮酸乙酯可通过抑制 HMGB-1 的释放而起到抑制炎症的作用<sup>[11]</sup>。丙酮酸乙酯对早期和晚期炎症细胞因子都有抑制作用,说明其可在脓毒症发病全过程中使用。这也是与其他专门抑制 TNF 和 IL-1 药物的区别。

丙酮酸乙酯抑制炎症可能还与抑制核转录因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)有关。NF- $\kappa$ B 是一种参与多种炎症介质基因表达的转录因子, NF- $\kappa$ B 信号转导系统途径是通过由内毒素、细胞因子引起的单核细胞活化,促进其他细胞因子释放。NF- $\kappa$ B 过度刺激及长时间激活与脓毒症的发生、发展有密切关系<sup>[12]</sup>。已经证实,丙酮酸乙酯可以抑制 NF- $\kappa$ B 的活性及其信号传递,抑制 NF- $\kappa$ B 的作用,并最终抑制了包括 TNF、ILs、HMGB-1 等在内的一部分炎症介质的释放<sup>[9,13]</sup>。实验中观察到,应用丙酮酸乙酯治疗后,细胞内谷胱甘肽(GSH)水平显著降低,而使用丙酮酸乙酯的同时应用 GSH 类似物,则丙酮酸乙酯的抗炎作用受到抑制<sup>[6]</sup>,提示丙酮酸乙酯的抗炎作用也可能是通过降低细胞内 GSH 水平来介导的。

2.3 脏器保护功能:丙酮酸乙酯可以显著减轻大鼠缺血-再灌注损伤模型动物器官的结构和功能损害,对心、肝、肾等

基金项目:广东省重点科技攻关资助项目(2002c31004);广东省自然科学基金资助项目(032901)

作者单位:510515 广州,南方医科大学南方医院普通外科

通讯作者:吴承堂,副教授

作者简介:李锐(1977-),男(汉族),福建省寿宁县人,硕士研究生,医师。

重要生命器官有保护作用。在大鼠的心肌缺血-再灌注模型中,应用丙酮酸乙酯治疗后发现,用药组大鼠心肌三磷酸腺苷含量平均高出对照组约 7 倍,心肌梗死面积则减少,且心功能明显好于对照组,表明丙酮酸乙酯在心肌缺血-再灌注病理过程中起到减轻心肌损伤、提高局部组织能量供应的能力,从而保护心脏功能<sup>[14]</sup>。在肝损伤模型中,丙酮酸乙酯治疗组动物病理组织学提示,肝细胞的脂肪沉积及点状坏死明显减轻,血丙氨酸转氨酶降低<sup>[15]</sup>,对肝脏表面小血管再灌注造成的损伤亦有保护作用<sup>[13]</sup>。应用丙酮酸乙酯治疗脓毒症模型动物,其血肌酐水平显著降低,肾小管损伤程度也明显减轻,并且应用时机可以在脓毒症后 12 h<sup>[16]</sup>。丙酮酸乙酯还可以提高脓毒症模型动物的生存率(80%比 30%,  $P < 0.005$ ),延长实验动物的生存时间[(498 ± 48) min 比 (362 ± 30) min;  $P = 0.0014$ ]<sup>[9,11]</sup>。此外,对于急性坏死性胰腺炎及其引起的局部炎症和全身多器官功能衰竭,丙酮酸乙酯也有显著的治疗效果<sup>[17]</sup>。研究表明<sup>[5,13,18]</sup>:胃肠道对 MODS 的转归有重要影响,保护肠黏膜屏障功能,可以阻断 MODS 的胃肠道机制,显著提高 MODS 的治愈率;丙酮酸乙酯可以有效保护小肠缺血-再灌注损伤模型鼠肠黏膜上皮屏障功能,降低肠黏膜通透性,病理检查可见肠黏膜损伤减轻,肠道淋巴结细菌移位率显著减少,且这种效应与丙酮酸乙酯的剂量有显著性量-效关系;炎症发生后较长的一段时间内给予丙酮酸乙酯治疗仍然有效,这为治疗提供了时间窗。

### 3 展望

目前对脓毒症中炎症反应机制尚不是十分明确,如何调理脓毒症中失衡的免疫反应仍将是今后治疗研究的重点。丙酮酸乙酯作为抗脓毒症的经验性用药,在动物实验中取得了令人兴奋的结果,同时其作用机制也得到了深入的研究。但目前对于丙酮酸乙酯的应用也仅

限于动物实验,其安全性和有效性尚有待于进一步验证,同时丙酮酸乙酯在脓毒症中的抗炎症作用机制仍有待于进一步阐明,以便为临床提供更有效的治疗方法。

### 参考文献:

- Martin G S, Mannino D M, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000 [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348: 1546 - 1554.
- 林洪远, 盛志勇. 脓毒症免疫调理治疗的新思路[J]. *中国危重病急救医学*, 2004, 16: 67 - 69.
- 顾天爵, 主编. 生物化学[M]. 第 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 1995. 72 - 120.
- Sims C A, Wattanasirichaigoon S, Mencia M J, et al. Ringer's ethyl pyruvate solution ameliorates ischemia/reperfusion induced intestinal mucosal injury in rats [J]. *Crit Care Med*, 2001, 29: 1513 - 1518.
- Dobsak P, Courderot - Masuyer C, Zeller M, et al. Antioxidative properties of pyruvate and protection of the ischemic rat heart during cardioplegia[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1999, 34: 651 - 659.
- Song M, Kellum J A, Kaldas H. Evidence that glutathione depletion is a mechanism responsible for the anti - inflammatory effects of ethyl pyruvate in cultured lipopolysaccharide - stimulated RAW 264. 7 cells [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2004, 308: 307 - 316.
- Cai H, Harrison D G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress [J]. *Circ Res*, 2000, 87: 840 - 844.
- Wiest R, Rath H C. Gastrointestinal disorders of the critically ill: bacterial translocation in the gut [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2003, 17: 397 - 425.
- Venkataraman R, Kellum J A, Song M, et al. Resuscitation with Ringer's ethyl pyruvate solution prolongs survival and modulates plasma cytokine and nitrite/nitrate concentrations in a rat model of lipopolysaccharide - induced shock [J].

*Shock*, 2002, 18: 507 - 512.

- Wang H, Bloom O, Zhang M, et al. HMG - 1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice [J]. *Science*, 1999, 285: 248 - 251.
- Ulloa L, Ochani M, Yang H, et al. Ethyl pyruvate prevents lethality in mice with established lethal sepsis and systemic inflammation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99: 12351 - 12356.
- 李立斌, 陈如坤. NF - kappaB 与危重病治疗 [J]. *国外医学生理病理科学与临床分册*, 2004, 24: 95 - 97.
- Uchiyama T, Delude R L, Fink M P. Dose - dependent effects of ethyl pyruvate in mice subjected to mesenteric ischemia and reperfusion [J]. *Intensive Care Med*, 2003, 29: 2050 - 2058.
- Woo Y J, Taylor M D, Cohen J E, et al. Ethyl pyruvate preserves cardiac function and attenuates oxidative injury after prolonged myocardial ischemia [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2004, 127: 1262 - 1269.
- Yang R, Han X, Delude R L, et al. Ethyl pyruvate ameliorates acute alcohol - induced liver injury and inflammation in mice [J]. *J Lab Clin Med*, 2003, 142: 322 - 331.
- Miyaji T, Hu X, Yuen P S, et al. Ethyl pyruvate decreases sepsis - induced acute renal failure and multiple organ damage in aged mice [J]. *Kidney Int*, 2003, 64: 1620 - 1631.
- Yang R, Uchiyama T, Alber S M, et al. Ethyl pyruvate ameliorates distant organ injury in a murine model of acute necrotizing pancreatitis [J]. *Crit Care Med*, 2004, 32: 1453 - 1459.
- Sappington P L, Han X, Yang R, et al. Ethyl pyruvate ameliorates intestinal epithelial barrier dysfunction in endotoxemic mice and immunostimulated caco - 2 enterocytic monolayers [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2003, 304: 464 - 476.

(收稿日期: 2005 - 01 - 08)

修回日期: 2005 - 03 - 23)

(本文编辑: 郭方)

• 读者 • 作者 • 编者 •

## 《中国危重病急救医学》杂志 2005 年 5~8 期重点内容

第 5 期 脑血管疾病与外科

第 7 期 创伤与修复

第 6 期 呼吸系统疾病

第 8 期 感染与多器官功能衰竭

(本刊编辑部)