



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.02.026

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.02.026

· 继续教育园地 ·

活性氧族在急性肾损伤后急性心力衰竭中的作用、机制及其临床治疗进展

荆淑卉 乔晞

【摘要】 急性肾损伤 (AKI) 是住院患者常见的并发症。临床和基础研究均表明, AKI 是一种系统性疾病, 对心脏有广泛的不利影响, 可造成急性心力衰竭 (AHF), 但 AKI 后 AHF 发生的确切机制仍不清楚, 氧化应激是 AKI 后 AHF 发生的关键因素。本文结合近年研究对氧化应激在 AKI 后 AHF 发生中的作用及相关机制进行综述, 旨在为临床治疗提供参考。

【关键词】 发病机制; 急性肾损伤; 急性心力衰竭; 活性氧族

【中图分类号】 R692; R541.9

【文献标识码】 A

急性肾损伤 (AKI) 是一组由不同病因引起的肾脏滤过功能急剧减退的临床综合征^[1-3]。研究显示 AKI 伴随着相关远处器官功能障碍如心脏和呼吸衰竭, 死亡率可上升至 60% ~ 80%^[4]。活性氧族 (ROS) 在 AKI 后急性心力衰竭 (AHF) 的发生发展中发挥着重要作用。本文就 ROS 在 AKI 后 AHF 发生中的作用、机制及针对性治疗进行综述, 旨在为减轻 AKI 后氧化应激及 AHF 的发生提供新的思路。

一、ROS 在 AKI 后 AHF 发生中的作用

心肾综合征 (CRS) 是指心脏或肾脏疾病引发的其中一个器官的急性或慢性功能障碍诱发另一个器官的急性或慢性功能障碍的临床综合征, 可分为 I ~ V 型, 其中 III 型 CRS 也称作急性肾心综合征, 即 AKI 导致的 AHF。Hatamizadeh 等^[5]提出, III 型 CRS 的发生机制可能与水电解质紊乱、容量超负荷、神经激素失调等因素相关。除此之外, 氧化应激在 AKI 后 AHF 发生中起重要作用。肾脏缺血再灌注损伤 (IRI) 后, 氧化应激增强、ROS 蓄积, 进而激活炎性细胞因子, 诱发心脏组织中氨基酸代谢紊乱、脂质过氧化增强, 损害心脏功能。Fox 等^[6]的研究结果显示, AKI 后 24 h 氨基酸耗竭, 抗氧化剂谷胱甘肽水平减低, 氧化应激反应明显增强, 嘌呤分解代谢增加, 引起心肌梗塞、心肌炎、心力衰竭等心脏应激症状的发生。转录因子 NF-E2 相关因子 2 (Nrf-2) 介导的抗氧化剂的表达在 AKI 后对心脏的保护中发挥重要作用。Amini 等^[7]的研究表明, 抗氧化剂柚皮苷和曲美他嗪单独或联合使用可激活 Nrf-2, 增强其下游血红素加氧-1 的表达, 减轻肾脏 IRI 所致的氧化应激反应, 从而改善心肌梗死。

基金项目: 山西省回国留学人员科研资助项目 (2020-186); 山西省留学回国人员科技活动择优资助项目 (2017-29)

作者单位: 030001 太原, 山西医科大学第二临床医学院 (荆淑卉); 山西医科大学第二医院肾内科 山西省肾脏病研究所 山西医科大学肾脏病研究所 (乔晞)

通讯作者: 乔晞, E-mail: qiaoxi7347@126.com

二、AKI 后产生 ROS 的主要来源

1. 黄嘌呤氧化还原酶 (XO): 是一种复杂的黄素酶, 这种酶在哺乳动物中以两种形式存在, 即黄嘌呤脱氢酶 (XDH) 和 XO, XDH 利用氧化型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD^+) 作为电子受体, XO 利用 O_2 作为电子受体产生 ROS^[8]。发生 AKI 时, 肾脏缺血导致细胞能量电荷消耗, 三磷酸腺苷 (ATP) 分解代谢引起次黄嘌呤积累, XDH 异构体通过蛋白质水解和 (或) 巯基氧化转换到 XO, 随后次黄嘌呤、XO 与 O_2 反应生成过氧化氢 (H_2O_2) 和超氧阴离子 (O_2^-), 产生超氧化物的爆发。

2. 还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH) 氧化酶: 是机体 ROS 生成的主要酶类, 其在肾组织的表达具有特异性^[9]。在肾脏 IRI 诱导的 AKI 中, 多种因素通过激活 NADPH 氧化酶 (Nox) 产生大量 O_2^- 。如缺血缺氧时产生和释放的缺氧诱导因子 (HIF)-1 α , 促进 Nox 的激活。Nox 衍生的 ROS 又能刺激 HIF-1 α 的产生, 形成恶性循环。血管紧张素 II 可能是研究最多的激活 Nox 的物质, 肾脏 IRI 期间血管紧张素 II-1 型受体通过血管紧张素转换酶和糜蛋白酶在局部生成血管紧张素 II, 参与介导激活炎症和损伤^[10]。

3. 线粒体电子传递链 (ETC): 线粒体参与能量和自由基的生成过程, 维持细胞氧化还原和能量稳态, 在新陈代谢高度活跃的器官如心脏、大脑、肾脏中尤为重要, 受损的线粒体可产生大量 ROS, 诱发氧化应激反应。线粒体中呼吸链复合体 I 和 III 是线粒体 ROS 的重要来源之一, 电子经过 ETC 传递给 O_2 , 形成 O_2^- 。AKI 导致线粒体启动、释放应激信号, 膜去极化、膜电位下降, 线粒体膜通透性转换孔 (mPTP) 开放, 诱导细胞凋亡, 产生 ROS, 进一步加剧线粒体损伤^[11]。此外, 线粒体中含有能够在线粒体基质和膜中产生 ROS 的酶 (如 Nox)^[12]。在三羧酸循环中, NAD^+ 可向还原型辅酶 I (NADH) 转化, 病理情况下, NAD^+ / NADH 比率降低, 打破细胞内氧化还原平衡, ROS 生成增加。

4. 一氧化氮合酶 (NOS) 脱偶联: NOS 包括神经元型 NOS (nNOS)、内皮型 NOS (eNOS) 和诱导型 NOS (iNOS)。eNOS 分

布于肾小球毛细血管等肾脏血管内皮细胞中,刺激释放一氧化氮(NO)和调节血管内皮黏附分子-钙黏蛋白磷酸化,引起小动脉血管舒张,通过血管扩张和血液循环清除 ROS^[13],抑制血小板聚集和白细胞黏附等过程,具有抗氧化和抗炎作用,对心脏起着重要作用。AKI 后 eNOS 水平下调,影响心脏功能。Parenica 等^[14]研究发现在 ST 段抬高型心肌梗死患者中,NO 信号通路生物标志物(如血浆超氧化物歧化酶、尿酸)与 AKI 相关。脱偶联 eNOS 产生 O₂⁻,O₂⁻将 NO 氧化为氧化性更强的过氧亚硝基(ONOO⁻),继而氧化 eNOS 辅助因子,使更多 eNOS 脱偶联、ROS 增加,损伤血管内皮,进而引起心血管疾病的发生和进展。

三、ROS 促进 AHF 发生的机制

1. 炎症因子释放、炎症反应增强:ROS 触发炎症级联反应,如促进多种炎症细胞聚集、炎症因子和转录因子生成,导致炎症反应、纤维化和内皮功能障碍。AKI 后 ROS 水平增加可上调内皮细胞中核因子(NF)-κB 转录。NF-κB 是炎症反应中的主要转录因子,NF-κB 下游效应包括促炎症因子如肿瘤坏死因子(TNF)-α、IL-1β、IL-6 和 IL-8^[15]。腺苷酸活化蛋白激酶/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子-1α(AMPK/PGC-1α)信号传导激活可提高抗氧化功能,抑制炎症小体激活和炎症反应,改善心功能^[16]。Schunk 等^[17]的研究结果表明 IL-1α 通过促进巨噬细胞和中性粒细胞在组织中聚集,促进炎症损伤,心肌细胞凋亡加剧。

2. 线粒体功能障碍、能量代谢改变:在哺乳动物中,线粒体约占心脏总质量的 21%,因此心脏对线粒体功能障碍的影响高度敏感。线粒体中 mPTP 主要维持线粒体膜电位和细胞内外的离子平衡,保障线粒体功能的正常运转,ROS 促进 mPTP 的开放,长期开放会破坏质子梯度,线粒体膜电位紊乱,线粒体肿胀破裂,使凋亡物质释放到细胞质中从而启动细胞死亡信号传导通路。ROS 诱导线粒体内膜阴离子通道、氧化还原敏感的离子通道、ATP 敏感的 K⁺通道的激活。这些通道的激活消耗大量膜电位能量,ETC 传递功能障碍,心肌细胞代谢降低,诱发心律失常。同时膜电位能量的不足促进 NADH 及 NADPH 的大量消耗,激发 H₂O₂的继续生成^[18]。高水平 ROS 干扰兴奋收缩偶联,诱导表观遗传信号传导,促进心肌细胞凋亡。蓄积的 ROS 也可直接激活磷脂酶,破坏细胞膜,损伤线粒体 DNA 及其编码的蛋白质,减弱线粒体自噬,使线粒体结构及心脏功能受损^[19]。

3. 钙超载:心肌细胞内钙离子(Ca²⁺)水平与细胞外钙进入和内钙释放有关。Ca²⁺内流主要通过细胞膜上的 L 型钙通道进入,内钙的释放主要由肌浆网上的雷诺定受体 2(RyR2)通道释放。ROS 增加影响兴奋-收缩耦合的核心蛋白,通过 L-型钙通道增加 Ca²⁺的内流,反向钠钙交换体的激活增强 Ca²⁺内流和钠离子外流^[20]。过量的 ROS 可促进 RyR2 通道开放率增加、对 Ca²⁺激活敏感性增加,同时过量的 ROS 可抑制肌浆网 Ca²⁺-ATP 酶活性,降低收缩胞体中肌丝的钙敏感性,两者共同作用加重细胞内钙超载,造成自律细胞迟后除极,影响细胞电生理,触发恶性心律失常^[21]。线粒体通过线粒体钙单向转运体(MCU)摄取 Ca²⁺,通过 MCU 反转、线粒体钠钙交换器等排出 Ca²⁺,ROS 可触发线粒体氧化应激,加速线粒体功能障碍,导致

线粒体钙超载,过量的 ROS 和线粒体钙超载使细胞核 DNA 降解,心肌细胞分裂^[22]。钙超载可促进心肌僵直性挛缩,细胞张力增高,破坏细胞结构从而促进细胞死亡,引起心脏舒张功能障碍。同时,钙超载激活 Ca²⁺蛋白信使系统,与无活性的钙调蛋白(CaM)结合形成复合体激活 Ca²⁺/CaM 依赖性蛋白激酶(CaM-PK)。CaM-PK II 可直接磷酸化组蛋白去乙酰化酶,破坏细胞骨架及细胞膜完整性,导致肌原纤维强收缩,出现心肌功能障碍^[18]。

4. 细胞直接死亡及自噬平衡破坏:组织发生损伤时产生大量 ROS,导致抗氧化系统与氧化系统失衡,组织细胞直接或间接受到损害。累积的 ROS 激活应激通路,同时 ROS 与膜磷脂脂肪酸反应,影响膜流动性、离子通道、膜结合酶、线粒体等的生理功能,也可通过氧化应激介导的细胞凋亡直接破坏 DNA 并导致细胞死亡,发生不良的心肌重塑和发展性心力衰竭^[23]。同时,ROS 可通过多种调控机制促进自噬,如外源 H₂O₂可通过内质网应激途径激活自噬起始相关基因,加快微管相关蛋白 1 轻链 3(LC3)-I 向 LC3-II 的转换;ROS 也可激活磷脂酰肌醇 3 激酶,促使蛋白激酶 B 发生磷酸化,导致下游雷帕霉素靶蛋白活化,影响自噬体的形成和成熟,成为坏死性细胞死亡^[24]。

四、AKI 后 AHF 靶向治疗

1. 降低炎症反应及抗氧化治疗:激活 AMPK/PGC-1α 信号可提高机体抗氧化能力,保护心脏结构和功能。有研究发现,中叶素可与降钙素受体样受体与受体活化修饰蛋白组成的复合受体作用诱导抗氧化的 AMPK 通路激活,降低氧化应激反应,保护心功能^[25]。过量的 ROS 上调 NF-κB,促进炎症反应的发生。杨春华等^[26]的研究表明抑制 TAGLN2 基因表达可减少 ROS 产生,下调 NF-κB 信号,降低心肌细胞凋亡水平。

2. 减轻线粒体功能紊乱:mPTP 长期开放,线粒体肿胀破裂,凋亡物质释放,造成心肌细胞凋亡或坏死。目前常用的抑制 mPTP 开放的药物有腺苷及 HIF-1,前者可阻碍血管内皮细胞的激活从而抑制 mPTP 开放。后者主要通过增强糖酵解减轻线粒体氧化应激从而抑制 mPTP 开放,保护心脏^[27]。研究表明,亲环蛋白 D(CypD)参与调控 mPTP,CypD 药物抑制剂或敲除 CypD 编码基因可抑制 mPTP 开放,减少心肌细胞损伤^[28]。Mfn2 表达减少破坏线粒体内质网连接,线粒体对内质网的 Ca²⁺摄取减少,抑制 mPTP 开放^[29]。

3. 抑制钙超载,钙超载促进 AHF 的发生,RyR2 通道参与调节 Ca²⁺水平。临床上将 RyR2 受体作为新的治疗靶点。Gong 等^[30]的研究结果表明,CaM 在 Ca²⁺依赖性的信号通道中起重要作用,外源性补充 CaM 可抑制 RyR 受体激活,减轻心肌细胞内钙超载,用于治疗心力衰竭中出现的致死性心律失常。

五、小结

患者 AKI 后 ROS 大量生成,致使炎症反应增强、线粒体功能障碍、钙超载等,在促进 AHF 发生中发挥着重要作用。然而多种治疗方案在临床上未能明显改善患者预后,因此对于抗 AKI 后 AHF 在分子基因水平的基础研究还需进一步挖掘为未来治疗提供新的选择。

参 考 文 献

- [1] Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury [J]. Lancet, 2019, 394(10212):1949-1964.
- [2] 王文蕾, 沈清. 急性肾损伤的流行病学和早期诊断及治疗进展 [J]. 中国医药, 2024, 19(1):137-141.
- [3] 韩云彪, 包蓉, 朱立革, 等. 急性肾损伤患者的营养管理 [J]. 临床内科杂志, 2024, 41(6):435-436.
- [4] Lee SA, Cozzi M, Bush EL, et al. Distant Organ Dysfunction in Acute Kidney Injury: A Review [J]. Am J Kidney Dis, 2018, 72(6):846-856.
- [5] Hatamizadeh P, Fonarow GC, Budoff MJ, et al. Cardiorenal syndrome: pathophysiology and potential targets for clinical management [J]. Nat Rev Nephrol, 2013, 9(2):99-111.
- [6] Fox BM, Gil HW, Kirkbride-Romeo L, et al. Metabolomics assessment reveals oxidative stress and altered energy production in the heart after ischemic acute kidney injury in mice [J]. Kidney Int, 2019, 95(3):590-610.
- [7] Amini N, Sarkaki A, Dianat M, et al. Protective effects of naringin and trimetazidine on remote effect of acute renal injury on oxidative stress and myocardial injury through Nrf-2 regulation [J]. Pharmacol Rep, 2019, 71(6):1059-1066.
- [8] Carcy R, Coughnon M, Poet M, et al. Targeting oxidative stress, a crucial challenge in renal transplantation outcome [J]. Free Radic Biol Med, 2021, 169:258-270.
- [9] Andreadou I, Schulz R, Papapetropoulos A, et al. The role of mitochondrial reactive oxygen species, NO and H₂S in ischaemia/reperfusion injury and cardioprotection [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(12):6510-6522.
- [10] Zhou H, Toan S. Pathological Roles of Mitochondrial Oxidative Stress and Mitochondrial Dynamics in Cardiac Microvascular Ischemia/Reperfusion Injury [J]. Biomolecules, 2020, 10(1):85.
- [11] Gu M, He P, Lyu C, et al. Spinosin and 6'''-Feruloylspinosin protect the heart against acute myocardial ischemia and reperfusion in rats [J]. Mol Med Rep, 2019, 20(5):4253-4261.
- [12] Andreadou I, Schulz R, Papapetropoulos A, et al. The role of mitochondrial reactive oxygen species, NO and H₂S in ischaemia/reperfusion injury and cardioprotection [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(12):6510-6522.
- [13] Ricciardi CA, Gnudi L. Vascular growth factors as potential new treatment in cardiorenal syndrome in diabetes [J]. Eur J Clin Invest, 2021, 51(9):e13579.
- [14] Parencia J, Kala P, Mebazaa A, et al. Activation of the Nitric Oxide Pathway and Acute Myocardial Infarction Complicated by Acute Kidney Injury [J]. Cardiorenal Med, 2020, 10(2):85-96.
- [15] Andreadou I, Schulz R, Papapetropoulos A, et al. The role of mitochondrial reactive oxygen species, NO and H₂S in ischaemia/reperfusion injury and cardioprotection [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(12):6510-6522.
- [16] Sun JP, Shi L, Wang F, et al. Modified Linggui Zhugan Decoction Ameliorates Glycolipid Metabolism and Inflammation via PI3K-Akt/m TOR-S6K1/AMPK-PGC-1 α Signaling Pathways in Obese Type 2 Diabetic Rats [J]. Chin J Integr Med, 2022, 28(1):52-59.
- [17] Schunk SJ, Triem S, Schmit D, et al. Interleukin-1 α Is a Central Regulator of Leukocyte-Endothelial Adhesion in Myocardial Infarction and in Chronic Kidney Disease [J]. Circulation, 2021, 144(11):893-908.
- [18] Bertero E, Maack C. Calcium Signaling and Reactive Oxygen Species in Mitochondria [J]. Circ Res, 2018, 122(10):1460-1478.
- [19] Demine S, Renard P, Arnould T. Mitochondrial uncoupling: A key controller of biological processes in physiology and diseases [J]. Cells, 2019, 8(8):795.
- [20] van der Pol A, van Gilst WH, Voors AA, et al. Treating oxidative stress in heart failure: past, present and future [J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21(4):425-435.
- [21] 周鑫, 于睿, 林萍. 参附汤通过 Ca²⁺ SERCA2a 调控心力衰竭大鼠内质网应激改善心肌损伤研究 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(9):36-40.
- [22] Vaeyens MM, Jorge-Peas A, Barrasa-Fano J, et al. Matrix deformations around angiogenic sprouts correlate to sprout dynamics and suggest pulling activity [J]. Angiogenesis, 2020, 23(3):315-324.
- [23] Zhou H, Toan S. Pathological Roles of Mitochondrial Oxidative Stress and Mitochondrial Dynamics in Cardiac Microvascular Ischemia/Reperfusion Injury [J]. Biomolecules, 2020, 10(1):85.
- [24] Gao Q. Oxidative Stress and Autophagy [J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1206:179-198.
- [25] Chen K, Yan M, Li Y, et al. Intermedin 53 enhances angiogenesis and attenuates adverse remodeling following myocardial infarction by activating AMP activated protein kinase [J]. Mol Med Rep, 2017, 15(4):1497-1506.
- [26] 杨春华, 王珂, 魏振衡, 等. TAGLN2 基因 siRNA 对脂多糖诱导的 H9C2 心肌细胞凋亡及氧化损伤的机制研究 [J]. 临床内科杂志, 2019, 36(4):267-270.
- [27] Wang G, Huang H, Zheng H, et al. Zn²⁺ and mPTP Mediate Endoplasmic Reticulum Stress Inhibition-Induced Cardioprotection Against Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury [J]. Biol Trace Elem Res, 2016, 174(1):189-197.
- [28] 隋少梅. 亲环蛋白 D 介导的线粒体通透性转换孔开放对神经元树突突起形成的影响及机制研究 [D]. 济南: 山东大学, 2019.
- [29] Tian F, Zhang Y. Overexpression of SERCA2a Alleviates Cardiac Microvascular Ischemic Injury by Suppressing Mfn2-Mediated ER/Mitochondrial Calcium Tethering [J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9:636553.
- [30] Gong D, Chi X, Wei J, et al. Modulation of cardiac ryanodine receptor 2 by calmodulin [J]. Nature, 2019, 572(7769):347-351.

(收稿日期:2024-01-22)

(本文编辑:李昊阳)

• 读者 • 作者 • 编者 •

欢迎订阅《临床内科杂志》

《临床内科杂志》是由湖北省卫生健康委员会主管、湖北省医学会主办的内科学类综合性学术期刊,创刊于 1984 年,以广大临床内科医生为主要读者对象,以“更新知识和提高内科医师的诊治水平”为办刊宗旨,报道内科各专业领先的科研成果和临床诊疗经验,内容密切结合内科临床实践,对内科临床工作有很强的指导作用,杂志的总体设计和学术导向有着鲜明的特色。本刊辟有综述与讲座、论著、论著摘要、临床诊治经验与教训、病例报告、临床基础研究、继续教育园地、临床诊疗指南(解读)等栏目。结合我国重要卫生事件和临床工作的需要以及国际医学发展的动态,每期选定一个颇受临床医生关注的专题,并约请国内知名专家为之撰写专题讲座和综述,刊出具有导向性的综述与讲座类文章是本刊的特色,在国内众多的同类期刊中独树一帜。

《临床内科杂志》是内科领域中综合实力较强、并在内科同类期刊中排名较前的期刊,是全国中文内科学类核心期刊,国家科学技术部中国科技论文统计源期刊,并被多家数据库收录。月刊,大 16 开本,88 页,每月 15 号出版,每期定价 12.00 元,全年 144.00 元。国际标准刊号:1001-9057,国内统一刊号:42-1139/R,邮发代号:38-93。

编辑部地址:武汉市武昌区东湖路 117 附 1 号;邮政编码:430071;联系电话:027-87893477;本刊网址: <http://www.lcnkzz.com>; E-mail: lcnkzz@sina.com

欢迎投稿! 欢迎订阅!

本刊编辑部