·综 述·

二氯乙酸盐在脓毒症中的作用及其分子机制研究进展

布祖克拉·阿布都艾尼[1]，张继园[2]，宋云林[1*]
（1. 新疆医科大学第一附属医院重症医学二科，新疆乌鲁木齐　830054；2. 新疆医科大学第一临床医学院，新疆乌鲁木齐市 830054）

摘要：脓毒症（sepsis）是感染诱发的全身炎症反应综合征，患者病理生理改变伴有代谢紊乱及炎症反应异常。然而，目前炎症 - 代谢重编程临床特征及相关分子机制仍不明确。近期有研究报道二氯乙酸盐（dichloroacetate，DCA）可逆转脓毒症继发的代谢重编程，参与细胞代谢、线粒体功能、氧化应激反应、糖脂代谢、蛋白质代谢及免疫调节，但具体作用机制尚未完全阐明。为进一步研究 DCA 对脓毒症的作用，该文综述目前 DCA 在脓毒症领域中应用情况及其可能分子机制，为防治脓毒症提供新靶点、新思路、新方法。

关键词：二氯乙酸盐；脓毒症；细胞代谢；丙酮酸脱氢酶复合物
中图分类号：R631　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2024）03-0333-05
DOI：10.13683/j.wph.2024.03.016

Research progress on the role and molecular mechanism of dichloroacetate in sepsis

Buzukela Abuduaini[1], ZHANG Jiyuan[2], SONG Yunlin[1*]
（*1. Intensive Care Unit Second, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Autonomous Region, China; 2. The First Clinical Medical College, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Autonomous Region, China*）

Abstract: Sepsis is a systemic inflammatory response syndrome induced by infection, and the pathophysiological changes are accompanied by metabolic disorders and abnormal inflammatory responses. However, the clinical characteristics and related molecular mechanisms of inflammation-metabolic reprogramming are still unclear. Recent studies have reported that dichloroacetate（DCA） can reverse the metabolic reprogramming secondary to sepsis, participate in cell metabolism, mitochondrial function, oxidative stress response, glucose and lipid metabolism, protein metabolism, and immune regulation, but the possible mechanism of action has not been fully clarified. To further study the effects of DCA on sepsis, this article reviewed the current application of DCA in sepsis and its possible molecular mechanisms, providing new targets, new ideas, and new methods for the prevention and treatment of sepsis.

Key words: dichloroacetate; sepsis; cell metabolism; pyruvate dehydrogenase complex

脓毒症（sepsis）是一种严重的全身性炎症反应[1]，可导致人体代谢率增加、供氧与需氧失衡，细胞代谢途径及能量形成方式改变，从氧化磷酸化转向糖酵解。糖酵解是一种无氧的能量产生过程，其代谢产物为乳酸。乳酸可被肝脏利用，通过乳酸循环转化为葡萄糖，再次参与能量的产生。乳酸与细胞代谢相辅相成，其既是细胞代谢的产物，又可被再次利用参与到细胞能量的产生过程。脓毒症患者血乳酸水平通常会升高，乳酸的过度积累导致酸中毒（acidosis），加重器官功能损伤，加快病情进展。因此，研究脓毒症患者代谢特征及相关分子机制，对于脓

收稿日期：2023-07-18
作者简介：布祖克拉·阿布都艾尼，科研秘书，住院医师，研究方向：脓毒症肝损伤。
通信作者：宋云林，主任医师，科主任，研究方向：急危重患者高级生命支持临床与基础研究。
基金项目：新疆维吾尔自治区卫生健康青年医学科技人才专项科研项目（WJWY-202336）

毒症的治疗具有重要意义。近期有研究报道，二氯乙酸盐（dichloroacetate，DCA）在细胞代谢调控中起重要作用[2]。但关于DCA与脓毒症的研究相对匮乏，故本文拟综述DCA在脓毒症领域中应用情况及其可能分子机制，为脓毒症治疗提供新方法、新思路。

1 DCA细胞代谢调控及其临床应用

DCA是一种无色液体，有酸味，可溶于水和有机溶剂。研究显示，DCA是丙酮酸脱氢酶激酶（pyruvate dehydrogenase kinase，PDK）抑制剂[3]。PDK在人体能量代谢过程中起重要作用。正常情况下，PDK抑制线粒体活性，使细胞更多依赖于糖酵解来产生能量。DCA可抑制PDK活性，激活线粒体，使得细胞能够通过氧化磷酸化来产生能量。低氧诱导因子（hypoxia inducible factor，HIF）-1是一种在低氧条件下表达的转录因子，能促进糖酵解并抑制线粒体氧化磷酸化，使细胞在低氧条件下生存。DCA能通过抑制HIF-1活性来改变细胞能量代谢状态，该机制使DCA有潜力成为恶性肿瘤等疾病的治疗药物[4]。肿瘤细胞通常依赖于糖酵解产生能量，DCA可通过改变能量代谢方式来抑制肿瘤细胞生长[5]。此外，DCA可用于治疗先天性高乳酸血症（congenital hyperlactatemia）这一罕见遗传性疾病。先天性高乳酸血症患者体内存在乳酸积累，DCA通过改变细胞的代谢方式，减少乳酸产生，发挥治疗作用。

2 DCA治疗脓毒症的可能分子机制

2.1 DCA对线粒体的作用

无氧糖酵解在脓毒症的发病机制中起重要作用。丙酮酸脱氢酶复合物（pyruvate dehydrogenase complex，PDHC）在脓毒症中起关键调节作用。通过PDHC的去磷酸化及去乙酰化，上调PDHC活性，允许丙酮酸在有氧条件下转移到线粒体，促进乙酰辅酶A的产生，加速有氧氧化。PDHC被激活后通过调节乳酸平衡、炎症因子释放及能量代谢，从而改善脓毒症患者预后。包括DCA在内的多种药物可上调PDHC活性[6]。脓毒症果蝇模型显示，DCA可改变脓毒症的代谢效应，使乳酸及三羧酸（tricarboxylic acid，TCA）循环代谢物正常化，以提高存活率[7]。脓毒症患者能量代谢紊乱，其特征为糖酵解增强及线粒体呼吸减少。DCA作为丙酮酸脱氢酶（pyruvate dehydrogenase，PDH）激活剂，能恢复正常糖酵解功能[8]。此外，动物试验显示，DCA能改善内毒素所致的肝损伤、乳酸血症，并减慢心率、降低血压及心肌收缩力[9]。研究表明，脓毒症患者的耗氧量以及葡萄糖、丙酮酸的产生和氧化率增加；DCA能进一步增加耗氧量以及葡萄糖、丙酮酸氧化比例，并减少葡萄糖及丙酮酸的产生，相应地降低血乳酸水平。提示脓毒症期间乳酸的积累并非由组织氧化受限所致，而是由于丙酮酸生成加快导致[10]。DCA的主要作用机制可能是激活PDHC，从而加速葡萄糖、乳酸和丙酮酸氧化为乙酰辅酶A。DCA的耐受性较好，仅在接受长期DCA治疗的患儿中偶有轻度肝功能异常报道[11]。

2.2 DCA对糖异生的作用

DCA可能通过限制肌肉向肝脏供应糖异生底物以及直接抑制肝脏糖异生，从而降低血糖，改善2型糖尿病（diabetes mellitus）[12]。DCA对中间代谢途径产生多种影响，其刺激外周葡萄糖的利用，抑制糖原生成，从而降低血糖水平；同时，抑制脂肪及胆固醇生成，从而在短期内降低获得性或遗传性脂蛋白代谢疾病患者的血脂质及脂蛋白水平。DCA通过激活PDH活性促进乳酸氧化，降低乳酸中毒的发生风险。在心肌缺血或心力衰竭（heart failure）的情况下，DCA可能通过促进心肌对糖类及乳酸的代谢，以改善心输出量和左心室机械效率[13]。

2.3 DCA对TCA循环的作用

DCA可促进TCA循环代谢物水平恢复，并改善脓毒症患者肝功能[14]。厌氧糖酵解是将葡萄糖分解成丙酮酸及乳酸的过程，是脓毒症的主要代谢途径。PDHC是一个多酶复合物，在能量代谢中起关键作用。在有氧条件下，丙酮酸转移到线粒体，PDHC的活化将其被氧化成乙酰辅酶A，从而加速有氧氧化。磷酸化和乙酰化均会影响PDHC活性，进而影响能

量代谢的调节。PDHC 在脓毒症中的保护作用机制包括调节乳酸平衡及炎症介质的释放，重塑 TCA 循环，以及改善脂质和能量代谢。靶向 PDHC 的脓毒症治疗药物包括 DCA、氨力农（amrinone）及环丙沙星（ciprofloxacin）[15]。血管平滑肌的代谢特征是在充分氧化的条件下产生大量乳酸。DCA 可减少静息肌肉的乳酸产生，使葡萄糖代谢从乳酸产生转向增强葡萄糖氧化 [16]。脓毒症动物模型显示，肝细胞中 TCA 循环代谢物柠檬酸、顺酮酸及异酮酸增加，而延胡索酸和三酰甘油减少。在脓毒症发生发展中伴随着代谢重编程，DCA 则通过干预线粒体 PDHC/PDK 途径，逆转代谢重编程，维持能量稳态 [2]。

2.4 DCA 对脂代谢的作用

DCA 能降低高脂蛋白血症（hyperlipoproteinemia）患者血胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇水平及低密度脂蛋白胆固醇与高密度脂蛋白胆固醇比例 [17]。有研究报道 1 例患者在接受 DCA 治疗后发生多发性神经病（polyneuropathy），停药后好转，故不推荐长期口服 [18]。

研究报道，脓毒症患者循环中自由脂肪酸、酰肉碱增加，氨基酸水平降低，其中甘氨酸缺乏显著。腹腔注射 DCA 可逆转脓毒症引起的厌食、能量失衡、炎症、血脂异常、低血糖及甘氨酸缺乏 [19]。DCA 治疗可增加线粒体呼吸及 ATP 合成，减少氧化应激，改善代谢麻痹，恢复组织、器官和先天和适应性免疫细胞，提高脓毒症模型小鼠生存率 [20]。高乳酸血症是线粒体能量衰竭最常见标志。在缺氧、缺血的细胞中抑制糖酵解可能会进一步减少能量储备，乳酸酸中毒治疗通常应着眼于提高乳酸和氢离子的氧化去除，而不是抑制形成。ω-3 多不饱和脂肪酸是一类能避免细胞能量衰竭的营养素，其可改善乳酸酸中毒模型豚鼠酸碱平衡状态 [21]。

2.5 DCA 对蛋白代谢的作用

脓毒症患者葡萄糖及蛋白质 / 氨基酸的代谢率普遍加快 [22]。脓毒症会降低骨骼肌中活性 PDHC 比例，增加 PDK 活性。目前脓毒症增强 PDK 活性的具体机制尚不清楚，但可能与相关蛋白因子有关 [23]。研究显示，脓毒症模型动物肝脏丙氨酸、丝氨酸、苏氨酸、天冬酰胺、脯氨酸及甘氨酸均有不同程度增加，谷氨酰胺则减少，DCA 则能逆转肝脏氨基酸代谢的异常改变 [24]。此外，有学者发现，DCA 可调节脓毒症患者氨基酸谱的改变 [25]。脓毒症已被证明可通过抑制 PDH 活性减少骨骼肌葡萄糖氧化，并增加蛋白水解和支链氨基酸的使用。DCA 可逆转 PDH 活性抑制，通过增加葡萄糖和乳酸氧化来逆转肌肉过度分解及支链氨基酸依赖性，从而发挥脓毒症治疗作用 [26]。

2.6 DCA 对免疫细胞的作用

PDK1 在脓毒症患者免疫耐受性单核细胞中持续表达，并抑制线粒体 PDHC，而 PDHC 是葡萄糖氧化的关键酶。DCA 可直接靶向 PDK 发挥抑制作用，重新激活 PDHC，进而增加线粒体生物能量，促进血管、免疫系统及其他器官稳态，加速病原菌提高患者生存率 [27]。代谢途径在宿主对细胞内清除病原体的控制中起关键作用。丙酮酸代谢可能是鼠伤寒沙门氏菌感染中的关键途径。DCA 通过抑制 PDK，激活 PDHC，并伴随经典活化型巨噬细胞 M1 的代谢重构，且不影响替代活化型巨噬细胞 M2；此外，DCA 治疗对细菌感染的细胞因子和趋化因子分泌影响较小，但在巨噬细胞 M1 和 M2 中可诱导活性氧产生，进而发挥抗菌作用 [28]。

短期 DCA 治疗不仅能降低血乳酸水平，还可改善大脑氧化代谢、神经元和胶质密度或功能的指标 [29]。最重要的是，DCA 具有诱导调节性 T 细胞分化和抑制辅助性 T 细胞 17 分化的作用，且该作用独立于 PDHC，但依赖于活性氧的产生 [30]。上述研究表明，DCA 在细胞代谢与免疫反应中起重要作用。

2.7 DCA 对氧化应激反应的作用

PDK4 可通过抑制 PDHC 阻止糖类氧化，并促进脂肪酸氧化。DCA 通过抑制 PDK4，可增加 PDH 活性，从而增加糖氧化并减少脂肪酸氧化，进而减少氧化应激，并提高心脏效率 [31]。血小板既是活性

氧来源，亦是活性氧靶点，值得注意的是，静息血小板依赖于氧化磷酸化和有氧糖酵解来产生能量，而活化血小板则依赖有氧糖酵解。DCA 通过抑制 PDK，可将血小板的代谢从有氧糖酵解转回到氧化磷酸化，从而抑制血小板异常激活，可能有助于改善氧化应激反应，保护器官功能。这种代谢重编程策略或能为血小板抑制提供新的研究方向[32]。

3 结语

DCA 是一种 PDH 活性刺激剂，其可通过参与细胞代谢、线粒体功能、氧化应激反应、糖脂代谢、蛋白质代谢以及免疫调节作用等多种机制，纠正脓毒症患者的代谢紊乱以及抑制异常炎症反应，从而发挥治疗作用。随着相关研究的开展，DCA 作用靶点或能为脓毒症的治疗药物研发提供新思路。

参考文献：

[1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, *et al*. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) [J]. J Am Med Assoc, 2016, 315 (8): 801-810.

[2] Mainali R, Zabalawi M, Long D, *et al*. Dichloroacetate reverses sepsis-induced hepatic metabolic dysfunction[J]. Elife, 2021, 10: e64611.

[3] Tataranni T, Piccoli C. Dichloroacetate (DCA) and cancer: an overview towards clinical applications[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 8201079

[4] Parczyk J, Ruhnau J, Pelz C, *et al*. Dichloroacetate and PX-478 exhibit strong synergistic effects in a various number of cancer cell lines[J]. Bio Med Central Cancer, 2021, 21 (1): 481.

[5] Latocha M, Zyrek L. Anti-cancer properties of dichloroacetate[J]. Pol Merkur Lekarski, 2022, 50 (296): 145-147.

[6] 吴洁, 张伟金, 赵淑灿, 等. 脓毒症代谢中丙酮酸脱氢酶复合体调控机制的研究进展[J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33 (6): 765-768.

[7] Bakalov V, Reyes-Uribe L, Deshpande R, *et al*. Dichloroacetate-induced metabolic reprogramming improves lifespan in a drosophila model of surviving sepsis[J]. PLoS One, 2020, 15 (11): e0241122.

[8] L'Her E, Sebert P. Effects of dichloroacetate and ubiquinone infusions on glycolysis activity and thermal sensitivity during sepsis[J]. J Lab Clin Med, 2004, 143 (6): 352-357.

[9] Irita K, Okabe H, Koga A, *et al*. The limiting effect of dichloroacetate on endotoxin-induced liver damage in starved rats[J]. J Surg Res, 1994, 56 (3): 216-220.

[10] Gore DC, Jahoor F, Hibbert JM, *et al*. Lactic acidosis during sepsis is related to increased pyruvate production, not deficits in tissue oxygen availability[J]. Ann Surg, 1996, 224 (1): 97-102.

[11] Arnon S, Litmanovits I, Regev R, *et al*. Dichloroacetate treatment for severe refractory metabolic acidosis during neonatal sepsis[J]. Pediatr Infect Dis J, 2001, 20 (2): 218-219.

[12] Katayama Y, Kawata Y, Moritoh Y, *et al*. Dichloroacetate, a pyruvate dehydrogenase kinase inhibitor, ameliorates type 2 diabetes via reduced gluconeogenesis[J]. Heliyon, 2022, 8 (2): e08889.

[13] Stacpoole PW. The pharmacology of dichloroacetate[J]. Metabolism, 1989, 38 (11): 1124-1144.

[14] Stacpoole PW. Review of the pharmacologic and therapeutic effects of diisopropylammonium dichloroacetate (DIPA) [J]. J Clin Pharmacol J New Drugs, 1969, 9 (5): 282-291.

[15] Zeng Z, Huang Q, Mao L, *et al*. The pyruvate dehydrogenase complex in sepsis: metabolic regulation and targeted therapy[J]. Front Nutr, 2021, 8: 783164.

[16] Barron JT, Parrillo JE. Production of lactic acid and energy metabolism in vascular smooth muscle: effect of dichloroacetate[J]. Am J Physiol, 1995, 268 (2 Pt 2): H713-H719.

[17] Stacpoole PW, Moore GW, Kornhauser DM. Metabolic effects of dichloroacetate in patients with diabetes mellitus and hyperlipoproteinemia[J]. N Engl J Med, 1978, 298 (10): 526-530.

[18] Moore GW, Swift LL, Rabinowitz D, *et al*. Reduction of serum cholesterol in two patients with homozygous familial hypercholesterolemia by dichloroacetate[J]. Atherosclerosis, 1979, 33 (3): 285-293.

[19] Oh TS, Zabalawi M, Jain S, *et al*. Dichloroacetate improves systemic energy balance and feeding behavior during sepsis[J]. JCI Insight, 2022, 7 (12): e153944.

[20] McCall CE, Zhu X, Zabalawi M, *et al*. Sepsis, pyruvate, and mitochondria energy supply chain shortage[J]. J Leukoc Biol, 2022, 112 (6): 1509-1514.

[21] Stacpoole PW. Lactic acidosis and other mitochondrial disorders[J]. Metabolism, 1997, 46 (3): 306-321.

[22] Gore DC, Jahoor F, Hibbert J, *et al*. Except for alanine, muscle protein catabolism is not influenced by alterations in glucose metabolism during sepsis[J]. Arch Surg, 1995, 130(11): 1171-1176.

[23] Vary TC. Increased pyruvate dehydrogenase kinase activity in response to sepsis[J]. Am J Physiol, 1991, 260(5 Pt 1): E669-E674.

[24] Vary TC, Siegel JH, Placko R, *et al*. Effect of dichloroacetate on plasma and hepatic amino acids in sterile inflammation and sepsis[J]. Arch Surg, 1989, 124(9): 1071-1077.

[25] Vary TC, Placko R, Siegel JH. Pharmacologic modulation of increased release of gluconeogenic precursors from extra-splanchnic organs in sepsis[J]. Circ Shock, 1989, 29(1): 59-76.

[26] Vary TC, Siegel JH, Zechnich A, *et al*. Pharmacological reversal of abnormal glucose regulation, BCAA utilization, and muscle catabolism in sepsis by dichloroacetate[J]. J Trauma, 1988, 28(9): 1301-1311.

[27] McCall CE, Zabalawi M, Liu T, *et al*. Pyruvate dehydrogenase complex stimulation promotes immunometabolic homeostasis and sepsis survival[J]. JCI Insight, 2018, 3(15): e99292.

[28] Van Doorn CLR, Schouten GK, van Veen S, *et al*. Pyruvate dehydrogenase kinase inhibitor dichloroacetate improves host control of *Salmonella enterica* serovar typhimurium infection in human macrophages[J]. Front Immunol, 2021, 12: 739938.

[29] De Stefano N, Matthews PM, Ford B, *et al*. Short-term dichloroacetate treatment improves indices of cerebral metabolism in patients with mitochondrial disorders[J]. Neurology, 1995, 45(6): 1193-1198.

[30] Makita N, Ishiguro J, Suzuki K, *et al*. Dichloroacetate induces regulatory T-cell differentiation and suppresses Th17-cell differentiation by pyruvate dehydrogenase kinase-independent mechanism[J]. J Pharm Pharmacol, 2017, 69(1): 43-51.

[31] Rezaei Nasab H, Habibi AH, Nikbakht M, *et al*. Changes in serum levels and gene expression of PGC-1α in the cardiac muscle of diabetic rats: the effect of dichloroacetate and endurance training[J]. Cell J, 2021, 22(4): 425-430.

[32] Nayak MK, Dhanesha N, Doddapattar P, *et al*. Dichloroacetate, an inhibitor of pyruvate dehydrogenase kinases, inhibits platelet aggregation and arterial thrombosis[J]. Blood Adv, 2018, 2(15): 2029-2038.

（编辑：王　佳）

（上接第303页）

[15] Lei H, Chen M, Zhang N, *et al*. A systematic review and meta-analysis on the efficacy and safety of traditional Chinese medicine bath in the treatment of psoriasis vulgaris[J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(10): 10674-10683.

[16] Lu PH, Tai YC, Yu MC, *et al*. Western and complementary alternative medicine treatment of uremic pruritus: a literature review[J]. Tzu Chi Med J, 2020, 33(4): 350-358.

[17] Rastogi A, Bhatt N, Rossetti S, *et al*. Management of hyperphosphatemia in end-stage renal disease: a new paradigm[J]. J Ren Nutr, 2021, 31(1): 21-34.

[18] Gao Z, Li X, Miao J, *et al*. Impacts of parathyroidectomy on calcium and phosphorus metabolism disorder, arterial calcification and arterial stiffness in haemodialysis patients[J]. Asian J Surg, 2019, 42(1): 6-10.

[19] 陈建强, 郑泽荣, 吴唐英. 祛风汤加减治疗维持性血液透析皮肤瘙痒患者的临床效果[J]. 中国当代医药, 2022, 29(10): 143-146.

[20] 徐秦甜. 当归饮子加减对血虚风燥型维持性血液透析患者皮肤瘙痒的临床研究[D]. 浙江: 浙江中医药大学, 2020.

[21] Chi XG, Ma Z, Zhang WB, *et al*. Effects of high-flux hemodialysis combined with levocarnitine on vascular calcification, microinflammation, hepcidin, and malnutrition of elderly patients on maintenance hemodialysis[J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(3): 3286-3298.

[22] 胡晓丁, 段瑞, 张巧巧, 等. 雷公藤多苷片联合盐酸左西替利嗪胶囊治疗皮肤瘙痒症的效果分析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(13): 100-101.

（编辑：虞　瑛）