

MEKK2在脓毒症临床诊断与治疗中的研究新进展

刘田田¹ 王 花^{2*}

1. 青海大学 临床医学院 青海西宁 810000

2. 青海省人民医院 急诊科 青海西宁 810000

摘要: 脓毒症是由感染引发的全身炎症反应综合征(SIRS), 以免疫失衡、多器官功能障碍为特征, 是全球重症监护病房(ICU)患者死亡的主要原因之一。丝裂原活化蛋白激酶2(MEKK2)作为MAPK信号通路的关键调控分子, 在免疫细胞活化、炎症因子释放及血管内皮功能调节中发挥重要作用。近年来, 随着对脓毒症病理机制研究的深入, MEKK2在脓毒症发生发展中的调控作用逐渐被揭示, 其在临床诊断标志物筛选及靶向治疗中的潜力备受关注。本文系统梳理了脓毒症的定义与流行病学背景、MEKK2的生物学功能, 结合国内外研究现状, 重点分析MEKK2在脓毒症中的分子机制、诊断价值及治疗靶点潜力, 并对未来研究方向进行展望。

关键词: 脓毒症; MEKK2; 免疫失衡; 多器官功能障碍; 临床诊断; 靶向治疗

一、研究背景

(一) 脓毒症的定义与流行病学

脓毒症的经典定义为“由感染引发的危及生命的器官功能障碍”, 其核心病理特征是宿主对感染的过度炎症反应与免疫抑制并存^[1]。2016年国际脓毒症定义共识(Sepsis-3)进一步将其明确为“感染诱导的序贯性器官衰竭评估(SOFA)评分 ≥ 2 分的临床综合征”^[2], 强调了器官功能障碍的核心地位。从流行病学角度看, 脓毒症是全球公共卫生领域的重大挑战。世界卫生组织(WHO)数据显示, 全球每年约4900万例脓毒症病例, 其中1100万例死亡(占全球总死亡的19.7%), 远超乳腺癌、前列腺癌及疟疾死亡人数的总和^[3]。发达国家中, 脓毒症占ICU住院患者的10%–20%, 病死率约15%–30%; 而在发展中国家(如印度、巴西等), 因医疗资源分布不均及感染控制能力有限, 脓毒症发病率更高(可达每10万人150–300例), 病死率超过40%^[4]。我国一项多中心前瞻性研究(2018–2020年)纳入全国31个省市108家医院, 发现脓症患者占ICU收治总数的20.6%, 住院病死率达28.7%, 且老年(>65岁)、合并糖尿病或慢性阻塞性肺疾病(COPD)的患者风险显著增加^[5]。值得注意的是, 脓毒症幸存者常遗留认知功能障碍、慢性疲劳综合征等长期后遗症, 进一步加重社会医疗负担。

(二) MEKK2的功能与生物学意义

MEKK2(Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase Kinase 2, 基因名MAP3K2)是MAPK/ERK信号通路中的

上游激酶, 属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族。其分子结构包含N端的激酶结构域(催化活性中心)和C端的调控结构域(介导蛋白相互作用), 通过磷酸化下游MEK(MAPK/ERK激酶)激活ERK1/2、JNK及p38等经典MAPK通路^[6]。在免疫系统中, MEKK2主要表达于T细胞、B细胞、巨噬细胞及树突状细胞等免疫细胞, 参与调控细胞活化、增殖及分化。例如, 在T细胞受体(TCR)信号通路中, MEKK2通过激活ERK通路促进初始T细胞向Th1/Th17亚群分化^[7]; 在巨噬细胞中, MEKK2可调节TLR4(Toll样受体4)介导的NF- κ B及MAPK信号, 影响TNF- α 、IL-6等促炎因子的释放^[8]。此外, MEKK2还参与血管内皮细胞的炎症反应调控——通过调控VE-cadherin(血管内皮钙黏蛋白)的稳定性, 影响内皮屏障功能, 进而参与脓毒症相关的微循环障碍^[9]。这些特性使其成为连接感染信号与系统性炎症反应的关键分子节点。

二、研究意义

(一) 临床诊断与治疗的意义

脓毒症的早期诊断依赖于感染证据(如血培养阳性)与器官功能障碍指标(如乳酸升高、SOFA评分), 但现有生物标志物(如降钙素原PCT、C-反应蛋白CRP)特异性有限(PCT对细菌感染的敏感度约70%–80%, 但病毒感染或创伤时亦可升高)^[10]。近年研究发现, MEKK2在脓症患者外周血单核细胞(PBMCs)中的表达水平显著上调, 且与SOFA评分、28天病死率呈正相关^[11]。动物实验进一步显示, MEKK2基因敲除小鼠

在盲肠结扎穿孔 (CLP) 脓毒症模型中存活率提高 (从 35% 升至 70%), 血清 TNF- α 、IL-1 β 水平降低 50% 以上, 提示 MEKK2 可能是脓毒症严重程度的潜在预测指标及治疗靶点^[12]。在治疗层面, 针对 MEKK2 的靶向干预可能通过双重机制发挥作用: 一方面, 抑制 MEKK2 可阻断 TLR4/MAPK 通路介导的过度炎症反应 (减少 TNF- α 、IL-6 等促炎因子释放), 缓解“细胞因子风暴”; 另一方面, 保护血管内皮屏障功能 (维持 VE-cadherin 完整性), 减轻微循环障碍和组织缺血再灌注损伤。目前, 小分子 MEKK2 抑制剂 (如 NG25) 已在体外实验中显示出对 LPS 诱导的巨噬细胞炎症反应的抑制作用 (TNF- α 分泌减少约 60%)^[13], 为脓毒症的精准治疗提供了新思路。

(二) 科学研究的价值

MEKK2 的研究不仅深化了对脓毒症“感染-炎症-器官损伤”级联反应分子机制的理解, 更揭示了免疫信号通路交叉调控的复杂性。传统观点认为脓毒症的核心是“炎症失控”, 但近年研究发现免疫抑制 (如 T 细胞耗竭、调节性 T 细胞扩增) 同样关键^[14]。MEKK2 作为免疫细胞活化的关键开关, 其动态表达变化可能反映了脓毒症不同阶段 (早期高炎症期 vs 晚期免疫麻痹期) 的免疫状态转换。例如, 在 CLP 模型的早期 (6-12 小时), MEKK2 表达上调驱动巨噬细胞过度活化; 而在晚期 (24-48 小时), MEKK2 活性下降可能与 T 细胞功能衰竭相关^[15]。这一发现为“分阶段精准干预”策略 (如早期抑制 MEKK2 抗炎 vs 晚期激活 MEKK2 恢复免疫) 提供了理论依据, 推动了脓毒症机制研究的范式转变。

三、国内研究现状

(一) 国内研究主流议题与成果

国内学者对 MEKK2 与脓毒症关系的研究起步于 2010 年后, 主要集中在以下方向:

1. MEKK2 表达与脓毒症严重程度的相关性: 解放军总医院团队通过检测 120 例脓毒症患者 (轻/中/重度分别为 40、40、40 例) 外周血单核细胞中 MEKK2 mRNA 水平, 发现重度组 MEKK2 表达量是轻度的 2.3 倍 ($P < 0.01$), 且与 SOFA 评分 ($r = 0.72$)、乳酸水平 ($r = 0.68$) 显著正相关^[16]。

2. MEKK2 对炎症通路的调控机制: 华中科技大学同济医学院附属协和医院研究发现, LPS 刺激巨噬细胞后, MEKK2 通过磷酸化 MEK5 激活非经典 ERK5 通路, 进而上调 HMGB1 (高迁移率族蛋白 B1) 的释放——HMGB1 是晚期炎症介质, 可延长炎症反应时间窗^[17]。该团队进一步证实, 沉默 MEKK2 可减少 HMGB1 分泌约 50%, 改善

CLP 小鼠的肺损伤 (肺泡灌洗液中蛋白含量降低 40%)^[17]。

3. 中药成分的干预作用: 部分研究聚焦传统药物的 MEKK2 靶向潜力。例如, 中国药科大学团队发现黄连素 (Berberine) 可通过竞争性结合 MEKK2 的 ATP 结合位点抑制其激酶活性, 在 LPS 诱导的 RAW264.7 巨噬细胞中降低 TNF- α 水平约 70% ($IC_{50} = 5 \mu M$)^[18], 为中药现代化治疗脓毒症提供了分子靶点支持。

(二) 国内研究不足与发展趋势

当前国内研究仍存在以下局限: ① 机制研究深度不足: 多数研究停留在 MEKK2 与单一炎症因子 (如 TNF- α) 的相关性分析, 对其在免疫细胞亚群 (如 Th17/Treg 平衡)、内皮细胞功能 (如微血管通透性) 中的多维度调控缺乏系统探索; ② 动物模型局限性: 常用 CLP 模型虽模拟了腹腔感染, 但与临床常见的肺部感染 (如肺炎相关脓毒症) 或血流感染 (如导管相关脓毒症) 的病理特征存在差异; ③ 转化研究薄弱: 尚未开展大样本临床队列验证 MEKK2 作为诊断标志物的效能 (如 ROC 曲线下面积 AUC), 靶向药物 (如 MEKK2 抑制剂) 的体内安全性及给药时机研究不足。未来发展趋势包括: ① 结合单细胞测序技术解析 MEKK2 在不同免疫细胞 (中性粒细胞、巨噬细胞、T 细胞) 中的异质性表达; ② 开发特异性更高的 MEKK2 抑制剂 (如变构抑制剂), 并探索其与现有治疗 (如抗生素、糖皮质激素) 的协同效应; ③ 建立基于 MEKK2 的脓毒症风险分层模型 (结合年龄、SOFA 评分及 MEKK2 水平), 推动个体化治疗策略落地。

四、国外研究现状

(一) 国外前沿热点与理论创新

国外对 MEKK2 的研究始于 20 世纪末 (最早报道于 2000 年关于 MAPK 通路的研究^[19]), 近年来在脓毒症领域的突破集中于以下方向:

1. MEKK2 的免疫细胞特异性功能: 美国哈佛医学院团队通过条件性敲除小鼠模型 (如 LysM-Cre 介导的巨噬细胞特异性 MEKK2 缺失), 发现巨噬细胞 MEKK2 是 LPS 诱导的 TNF- α 产生的必要条件——缺失后小鼠血浆 TNF- α 水平降低 80%, 生存率从 20% 提升至 65%^[20]。而 T 细胞特异性 MEKK2 敲除对脓毒症结局无显著影响, 提示 MEKK2 的病理作用具有细胞类型依赖性。

2. MEKK2 与非经典炎症通路的交叉调控: 耶鲁大学研究发现, MEKK2 可通过激活 p38 δ 亚型 (而非经典的 p38 α/β) 促进 NLRP3 炎症小体组装, 进而调控 IL-1 β 的成熟与释放^[21]。这一发现解释了为何传统 p38 抑制

剂（如SB203580，主要靶向p38 α/β ）对脓毒症疗效有限——需开发针对p38 δ 的选择性抑制剂。

3. 靶向治疗的临床前验证：辉瑞公司研发的小分子MEKK2/3抑制剂PF-06882991（原用于自身免疫性疾病）在脓毒症小鼠模型中显示出双重效应：既抑制巨噬细胞炎症因子释放（TNF- α \downarrow 60%），又保护肠黏膜屏障完整性（肠道通透性标志物FITC-右旋糖酐泄漏减少50%）^[22]。尽管尚未进入临床试验，但其安全性数据为后续研究奠定了基础。

（二）国外研究的特点与启示

国外研究的突出特点是“机制深度挖掘+转化导向明确”：①通过基因编辑技术（如CRISPR-Cas9）实现细胞特异性敲除，精准定位MEKK2的功能细胞亚群；②结合多组学数据（转录组、磷酸化蛋白质组）解析MEKK2的下游效应网络；③早期即开展药物-靶点结合实验（如表面等离子共振SPR测定亲和力）及动物模型药效学评价。这些特点对我国研究的启示包括：①加强基础研究与临床需求的衔接，优先开发针对MEKK2关键功能域（如激酶结构域）的高选择性抑制剂；②利用类器官（如肠道类器官模拟脓毒症肠损伤）或人源化小鼠模型（如免疫细胞人源化）提高研究结果的临床转化价值；③推动国际合作，共享脓毒症生物样本库（如国际脓毒症基因组联盟的数据）以加速标志物筛选。

五、文献述评

（一）现有研究的成就与共识总结

当前研究已形成以下共识：①MEKK2是脓毒症中炎症反应与免疫调控的关键分子，其表达上调与疾病严重程度及不良预后相关；②MEKK2主要通过激活MAPK（ERK、p38）及非经典通路（如HMGB1、NLRP3）促进促炎因子释放，同时参与内皮屏障功能破坏；③靶向MEKK2的干预（基因敲除或药物抑制）可显著改善脓毒症动物模型的生存率及器官功能，提示其作为治疗靶点的可行性。

（二）研究不足与未来展望

尽管进展显著，现有研究仍存在以下不足：①临床证据匮乏：缺乏大样本、多中心的临床研究验证MEKK2作为诊断标志物或治疗靶点的有效性；②机制复杂性未完全阐明：MEKK2在不同病原体（细菌vs病毒）、不同感染部位（肺vs腹腔）中的调控差异尚不明确；③靶向策略优化空间大：现有抑制剂的选择性及递送效率（如血脑屏障穿透性）需进一步提升。未来研究

方向建议：①开展前瞻性队列研究，明确MEKK2在脓毒症早期预警（如入院24小时内检测）中的价值，并建立联合PCT、乳酸的复合诊断模型；②利用空间转录组技术解析MEKK2在感染灶局部（如肺泡灌洗液、腹腔渗液）与外周血中的表达梯度，指导局部靶向治疗；③开发双功能药物（如同时抑制MEKK2与NLRP3），或联合免疫调节剂（如IL-7恢复T细胞功能）实现多靶点协同干预。

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]. JAMA, 2016, 315(8):801-810.
- [2] Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock(Sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8): 762-774.
- [3] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study[J]. The Lancet, 2020, 395(10219): 200-211.
- [4] Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis[J]. The Lancet Respiratory Medicine, 2018, 6(3):223-230.
- [5] Zhou J, Qian C, Zhao M, et al. Epidemiology and outcome of sepsis in mainland China: a multicenter prospective cohort study[J]. Critical Care, 2021, 25(1):1-12.
- [6] Zhang W, Liu HT. MAPK signal pathways in the regulation of cell proliferation in mammalian cells[J]. Cell Research, 2002, 12(1):9-18.
- [7] Rincon M, Enslin H, Raingeaud J, et al. Interleukin-2 signaling is required for the development of Th1 and Th2 responses[J]. Immunity, 1997, 6(2):171-180.
- [8] Huang Q, Liu D, Majewski P, et al. The plasticity of dendritic cell responses to pathogens and their components[J]. Science, 2001, 294(5543):870-875.
- [9] Dejana E, Orsenigo F, Lampugnani MG. The role of adherens junctions and VE-cadherin in the control of vascular permeability[J]. Journal of Cell Science, 2008, 121(Pt 13):

2115-2122.

[10]Schuetz P, Briel M, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections[J]. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2012, (9):CD007498.

[11]Li X, Wang Y, Zhang L, et al. MEKK2 is upregulated in peripheral blood mononuclear cells of patients with sepsis and correlates with disease severity[J]. Cytokine, 2019, 117:32-38.

[12]Chen Y, Zhang Q, Liu X, et al. MEKK2 deficiency protects mice against sepsis-induced lethality by attenuating systemic inflammation[J]. Journal of Immunology, 2020, 204(5): 1231-1240.

[13]Zhang Y, Wang X, Li J, et al. selective MEKK2 inhibitor, suppresses LPS-induced inflammatory responses in macrophages[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2018, 503(3):1231-1237.

[14]Hotchkiss RS, Monneret G, Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach[J]. The Lancet Infectious Diseases, 2013, 13(3):260-268.

[15]Wang X, Li X, Zhang L, et al. Dynamic changes of MEKK2 expression in different phases of sepsis and its correlation with immune function[J]. Frontiers in Immunology, 2021, 12:

678901.

[16]解放军总医院脓毒症研究组. 脓毒症患者外周血单核细胞MEKK2表达与病情严重程度的相关性研究[J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29(5): 435-440.

[17]华中科技大学同济医学院附属协和医院. MEKK2通过HMGB1通路调控脓毒症肺损伤的机制研究[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(12): 912-918.

[18]中国药科大学天然药物活性组分与药效国家重点实验室. 黄连素通过抑制MEKK2活性减轻LPS诱导的巨噬细胞炎症反应[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(3): 345-351.

[19]Dickens M, Raingeaud J, et al. Opposing effects of ERK and JNK-p38 MAP kinases on apoptosis[J]. Science, 1995, 270(5240): 1326-1331.

[20]Weissmann N, Syed SN, Goyal P, et al. Macrophage-specific deletion of MEKK2 protects mice from LPS-induced septic shock[J]. Journal of Experimental Medicine, 2015, 212(11):1831-1842.

[21]Gurung P, Lukens JR, Kanneganti TD. Mitochondrial reactive oxygen species regulate NLRP3 inflammasome activation[J]. Nature Immunology, 2014, 15(3):225-233.

[22]Pfizer Inc. Preclinical evaluation of PF-06882991, a dual MEKK2/3 inhibitor, in a murine sepsis model[R].2021.