

Sevoflurane Ameliorates Sepsis-induced Myocardial Injury in Rats Through the PI3K/Akt Pathway

Jing CHENG ¹ & Xuejie LI ² *

¹ Department of Anesthesiology, Shenzhen People's Hospital (The First Affiliated Hospital, Southern University of Science and Technology; The Second Clinical Medical College, Jinan University), Shenzhen Engineering Research Center of Anesthesiology

² Department of Anesthesiology, West China Hospital, Sichuan University and The Research Units of West China (2018RU012), Chinese Academy of Medical Sciences

SUMMARY. Volatile anesthetics are known to have beneficial anti-inflammatory effects. This study evaluated the protective effects of sevoflurane on inflammation, apoptosis and autophagy, and the signaling pathways involved in the heart during sepsis. The sepsis model in mice was induced by cecal ligation and puncture (CLP). Mice were exposed to sevoflurane for 2h. We found that middle and high doses of sevoflurane inhibited the increases of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-1 β (IL-1 β) that occurred in the serum and heart of CLP mice. The systolic blood pressure, ejection fraction (EF), fractional shortening (FS), α -myosin heavy chain (MHC) and β -MHC levels were lower, and S100 calcium binding protein A8 (S100A8) and A9 (S100A9) levels were higher in CLP mice than in control mice, which were reversed by sevoflurane treatment. In studying the related signaling pathways, we found that the expressions of Bcl2 and Bcl2/Bax were lower in CLP-induced hearts than in controls, whereas expressions of cleaved caspase 3 and cleaved caspase 8 were higher in CLP mice. These effects were reversed by sevoflurane treatment. Sevoflurane treatment prevented CLP-induced myocardial autophagy, as indicated by the reversal of changes in Atg3 and Atg5. Sepsis induction by CLP increased the levels of phosphorylated phosphoinositide 3-kinase (p-PI3K) and phosphorylated protein kinase B (p-Akt); sevoflurane treatment reversed these increases. Our results indicate that sevoflurane treatment improved CLP-induced cardiac dysfunction, and also reduced inflammation, apoptosis, and autophagy. Furthermore, our results suggest that sevoflurane attenuated CLP-induced sepsis by inhibiting the PI3K-Akt signaling pathways.

RESUMEN. Se sabe que los anestésicos volátiles tienen efectos antiinflamatorios beneficiosos. Este estudio evaluó los efectos protectores del sevoflurano sobre la inflamación, la apoptosis y la autofagia, y las vías de señalización implicadas en el corazón durante la sepsis. El modelo de sepsis en ratones se indujo mediante ligadura y punción cecal (CLP). Los ratones fueron expuestos a sevoflurano durante 2 horas. Descubrimos que las dosis medias y altas de sevoflurano inhibieron los aumentos del factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y la interleucina-1 β (IL-1 β) que se produjeron en el suero y el corazón de los ratones CLP. La presión arterial sistólica, la fracción de eyección (FE), el acortamiento fraccional (FS), los niveles de cadena pesada de α -miosina (MHC) y β -MHC fueron más bajos, y los niveles de proteína de unión al calcio S100 A8 (S100A8) y A9 (S100A9) fueron más altos en ratones con LPH que en ratones de control, lo que se revirtió con el tratamiento con sevoflurano. Al estudiar las vías de señalización relacionadas, encontramos que las expresiones de Bcl2 y Bcl2/Bax fueron más bajas en los corazones inducidos con LPH que en los controles, mientras que las expresiones de caspasa 3 escindida y caspasa 8 escindida fueron más altas en ratones con LPH. Estos efectos se revirtieron con el tratamiento con sevoflurano. El tratamiento con sevoflurano previno la autofagia miocárdica inducida por LPH, como lo indica la reversión de los cambios en Atg3 y Atg5. La inducción de sepsis por CLP aumentó los niveles de fosfoinosítido 3-quinasa fosforilada (p-PI3K) y proteína quinasa B fosforilada (p-Akt); el tratamiento con sevoflurano revirtió estos aumentos. Nuestros resultados indican que el tratamiento con sevoflurano mejoró la disfunción cardíaca inducida por CLP y también redujo la inflamación, la apoptosis y la autofagia. Además, nuestros resultados sugieren que el sevoflurano atenuó la sepsis inducida por CLP al inhibir las vías de señalización PI3K-Akt.

KEYWORDS: cecal ligation and puncture, PI3K-Akt, sepsis, sevoflurane.

* Author to whom correspondence addressed. E-mail: lizuima@hotmail.com