

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.07.022

综 述

自噬在脓毒症心肌功能障碍发病机制中的作用研究进展

周颖综述 杨国辉审校



基金项目: 贵州省卫生健康委科学技术基金项目(gzwwkj2020-1-026); 贵州省黔西南州科技立项(2022-2-08)

作者单位: 550004 贵阳, 贵州医科大学研究生院(周颖), 贵州医科大学附属医院内科 ICU(周颖, 杨国辉); 562400 兴义, 贵州省黔西南布依族苗族自治州人民医院呼吸科(周颖)

通信作者: 杨国辉, E-mail: guohuiy2006@126.com

【摘要】 脓毒症是重症监护病房的常见病,也是危重症患者的主要死因。脓毒症心肌功能障碍是脓毒症引起的心功能不全,是脓毒症的常见并发症。文章从炎症反应、心肌抑制因子、心肌细胞线粒体功能、氧化应激、钙离子泵、内质网应激、心肌细胞凋亡、心脏微血管功能、交感神经与 β 肾上腺素受体、补体等方面阐述脓毒症心肌功能障碍的发病机制,探讨自噬作用在以上各个发病机制中的干预作用。从自噬角度干预脓毒症心肌功能障碍的病理生理过程可能成为治疗该病的新靶点。

【关键词】 脓毒症; 心肌功能障碍; 发病机制; 自噬; 干预作用

【中图分类号】 R542.2; R631+.2 【文献标识码】 A

Research progress on the role of autophagy in the pathogenesis of myocardial dysfunction in sepsis Zhou Ying, Yang Guohui. Department of Respiratory, People's Hospital of Qianxinan Buyi and Miao Minority Autonomous Prefecture, Guizhou Province, Guiyang 550004, China

Corresponding author: Yang Guohui, E-mail: guohuiy2006@126.com

Funding program: Science and Technology Fund Project of Guizhou Provincial Health Commission (GZWJKJ2020-1-026); Science and Technology Project of Qianxinan Buyi and Miao Autonomous Prefecture of Guizhou Province (2022-2-08)

【Abstract】 Sepsis is a common disease in intensive care units and a major cause of death for critically ill patients. Sepsis myocardial dysfunction is a common complication of sepsis caused by cardiac dysfunction. In this article, the following aspects were discussed: inflammatory reaction, myocardial inhibitor, mitochondrial function of myocardial cells, oxidative stress, calcium ion pump, Endoplasmic reticulum stress, myocardial cell apoptosis, cardiac microvascular function, Sympathetic nervous system and β Adrenergic receptor, complement and other aspects to elaborate the pathogenesis of myocardial dysfunction in sepsis, and explore the intervention role of autophagy in the above pathogenesis. Intervention of the pathophysiological process of sepsis myocardial dysfunction from the perspective of autophagy may become a new target for the treatment of the disease.

【Key words】 Sepsis; Myocardial dysfunction; Pathogenesis; Autophagy; Intervention effect

脓毒症是感染引起的危及生命的器官功能障碍^[1]。心脏是脓毒症常见累及器官,脓毒症心肌功能障碍(sepsis-induced myocardial dysfunction, SIMD)是脓毒症引起的心功能不全,其特点是左心室扩张功能和左心室射血分数下降,脓毒症患者中18%~65%发生心肌功能障碍,而在脓毒症休克患者发病率高达80%,脓毒症患者一旦发生SIMD病死率可高达70%,部分患者心功能障碍在脓毒症治疗7~10 d后症状可逐渐好转^[2]。自噬是细胞自我消化和净化的过程,将细胞多余和功能失调的蛋白质和细胞器等胞内物质进行降解和循环利用,对维持细胞稳态起重要作用^[3]。最近的多项研究表明,在细胞自噬基础水平上采取干预措施促进自噬有利于改善脓毒症所致的心肌功能障碍^[4-5]。文章对自噬在脓毒症心肌功能障碍发病机制中的

作用进行综述。

1 脓毒症心肌功能障碍

1.1 SIMD的定义 SIMD最初认为是心室射血分数的可逆性降低、左心室增大、对液体复苏和使用血管活性药物的治疗反应性差等^[6]。近年来,脓毒症心肌功能障碍普遍被接受的定义是脓毒症引起的左心和右心心肌收缩和舒张功能障碍,可导致微循环障碍和组织灌注不足加重^[7]。SIMD诊断标准主要有以下几条:(1)急性心功能障碍;(2)心脏整体的伴有心脏收缩力下降的心室功能障碍(收缩和/或舒张功能);(3)左心室增大;(4)对液体复苏和儿茶酚胺的反应减弱;(5)排除急性冠状动脉综合征引起的急性心功能障碍^[8]。脓毒症随着病情进展并发心肌功能障碍,临床监测可伴有血液动力学、心脏结构和功能

的动态变化^[9]。

1.2 SIMD 的发病机制和病理生理 病原体入侵导致宿主感染所致的炎症失衡是脓毒症发生的关键基础。宿主对侵入性病原体的初始急性反应通常会导致巨噬细胞吞噬病原体并产生炎症因子引发细胞因子风暴、激活先天免疫系统。心脏是脓毒症多脏器功能损伤的器官之一。SIMD 病理生理学是复杂的和多因素的,为更好认识和探究 SIMD,认识其发病机制尤为必要。

1.2.1 炎性反应:病原体入侵机体后,产生大量的病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)及损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs),触发炎症级联反应,产生大量的炎症物质。机体通过 Toll 样受体(Toll like receptor, TLR)识别病原体的入侵,TLR 在免疫细胞以及包括心肌在内的其他细胞中表达,并与脂多糖(LPS)、细菌 DNA 等 PAMPs 相互作用,导致 NF- κ B 信号通路的激活,产生大量 TNF- α 、IL-6、IL-8 和 IL-1 β 等炎症因子^[10]。机体处于脓毒症状态,还产生大量 DAMPs。目前研究表明 DAMPs 主要有高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)、细胞外组蛋白、细胞 RNA 等。心肌细胞释放的 HMGB1 与 TLR4 结合后可导致活性氧(ROS)升高,可导致肌浆网中钙含量下降及钙离子泵收缩力降低^[11];HMGB1 参与心肌细胞自噬与凋亡,导致心肌损伤^[12-13]。上述研究表明,炎性反应是发生心肌功能障碍的基础。

1.2.2 心肌抑制因子:在合并可逆性心肌功能障碍的脓毒症患者中存在“心肌抑制物质”,而在对照组的非脓毒症患者的血清不存在,并且在体外试验已得到证明,如肿瘤坏死因子和 IL-1 β 等^[14]。有研究发现,减少心脏或血浆 TNF- α 、IL-1 β 可缓解 SIMD 相关表现。炎症反应产生大量心肌抑制因子,直接参与心肌功能障碍全部过程。

1.2.3 心肌细胞线粒体功能紊乱:线粒体功能障碍特点是结构异常、氧化应激增加、线粒体通透性转换孔(mPTP)异常开放、线粒体自噬等^[15]。有研究表明,采用盲肠结扎穿孔术(CLP)诱导脓毒症模型术后 12~24 h 后,小鼠心肌透射电镜提示线粒体出现肿胀、线粒体结构破坏^[16];在一项对脓毒症死亡患者的研究中,发现心脏中存在线粒体水肿和线粒体嵴的结构变化(空泡和塌陷)^[17]。线粒体是心肌细胞产生能量的代谢场所,当心肌细胞遭受脓毒症时,产生的 ROS 及 NO 增加,会导致线粒体 ATP 生成减少。线粒体约占心肌细胞 30%,当线粒体功能受损时,严重影响心肌功能和细胞代谢。因此,早期修复线粒体功能,可以改善脓毒症心肌功能损伤。

1.2.4 氧化应激:脓毒症激活多种炎症因子会刺激血管内皮一氧化氮产物活性氮(RNS)成分和氧化应激产物 ROS,在此过程不仅损伤血管内皮,ROS 和 RNS 还通过环腺苷酸/蛋白激酶 A(cAMP/PKA)和环鸟苷酸/蛋白激酶 G(cGMP/PKG)信号途径损害线粒体代谢,破坏线粒体并促进其凋亡^[18]。热休克蛋白 22(Hsp22)过表达通过靶向心肌细胞中氧化应激缓解 LPS 诱导的心肌损伤^[19];在脂多糖诱导的心肌损伤模型中,线粒体损伤产生过量的 ROS,细胞内的抗氧化能力减弱,加重线粒体的损伤,破坏线粒体结构。因此,减轻氧化应激可以改善脓毒症

的炎症反应和改善心肌细胞损伤。

1.2.5 心肌细胞钙离子泵功能失调:在脓毒症早期,心肌细胞的 Ca²⁺ 浓度增加,诱导细胞外 Ca²⁺ 的内流致心肌细胞钙超载,进而导致 mPTP 开放,诱导线粒体 DNA、细胞色素 C 释放到细胞质,激活凋亡并加剧心肌细胞收缩障碍^[20]。脓毒症期间,存储于肌浆网中的 Ca²⁺ ATP 酶(SERCA2)处于抑制状态,导致钙离子再摄取受阻,也会导致心肌收缩功能下降^[21]。钙离子泵功能参与心肌收缩和舒张,其功能失调势必引起心肌收缩和舒张功能异常。

1.2.6 内质网应激:内质网在细胞功能中负责蛋白质的加工和修饰。当机体处于脓毒症状态时,未折叠或错折叠的蛋白质积累,导致内质网应激可诱导细胞损伤或凋亡^[22]。在动物模型的研究中,如褪黑素、肝 X 受体激动剂通过抑制内质网应激缓解脓毒症心肌功能障碍^[23-24]。以上研究表明,脓毒症炎症反应加重加重心肌细胞损伤,减轻内质网应激可以改善 SIMD。

1.2.7 心肌细胞凋亡:心肌细胞凋亡是导致脓毒症心肌功能障碍的关键因素,凋亡蛋白酶活化导致 DNA 片段化,还直接诱导肌原纤维蛋白质分解和降解^[25]。在 LPS 诱导心肌细胞脓毒症模型中,mPTP 长时间开放导致细胞色素 C 释放和细胞凋亡途径激活^[26]。有研究表明,减少心脏内源性去甲肾上腺素或阻断 β_1 肾上腺素受体可以明显减轻脂多糖诱导的小鼠心肌细胞凋亡^[27]。脓毒症细胞的炎症损伤、氧化应激、线粒体的功能障碍、细胞内 Ca²⁺ 稳态失调等均致胞内凋亡信号通路被激活,诱发细胞凋亡。

1.2.8 心脏微血管功能紊乱:机体处于脓毒症状态时,尽管冠状动脉血流正常,微循环的内皮功能在炎症反应中受累是普遍存在的,包括细胞黏附增加、屏障功能丧失、细胞凋亡和促凝作用^[28]。在脓毒症动物模型中,微循环血管反应性降低、白细胞黏附性增加和微血管异质性已被报道。尽管败血症心肌功能障碍整体性、全局性心肌缺血并不明显,但心脏微循环血流的局部缺血可能会触发低灌注区的代偿性代谢停滞,导致败血症患者心脏功能和能量异常^[14]。

1.2.9 交感神经过度激活与 β 肾上腺素受体下调:机体处于严重感染时,交感神经过度兴奋导致心肌收缩能力下降;心动过速缩短了舒张期充盈时间,交感神经兴奋导致心室充盈不足;持续的交感神经兴奋抑制肾上腺素能 G 蛋白偶联损害心肌收缩能力^[29]。在动物模型中,血管内皮和心肌细胞对儿茶酚胺的反应性都降低, β -肾上腺素能受体在脓毒症中下调,腺苷酸环化酶和蛋白激酶 A 依赖的下游信号通路调节钙离子稳态而导致心肌损伤^[30]。

1.2.10 补体引发的心肌细胞损伤:脓毒症时补体被过度激活,产生的补体 C5a 与其受体相互作用,导致细胞炎症因子风暴、中性粒细胞免疫功能异常、DIC 等。补体 C5a 和胞外组蛋白诱导 Ca²⁺ 调节蛋白和 Na⁺-K⁺-ATP 酶减少,导致胞内 Ca²⁺ 浓度异常,同时也激活 NLRP3 炎症小体,从而导致脓毒症心肌病^[31]。Kalbitz 等^[32]研究表明,脓毒症血浆中出现 C5a 及其受体,在 CLP 大鼠中,通过阻断 C5a 抗体可以预防大鼠心脏功能和心肌细胞收缩功能障碍,左心室内压明显降低。提示针对

C5a 清除或 C5a 受体阻断的干预措施可能是治疗脓毒症心肌功能障碍的一种创新性治疗方法。

1.3 SIMD 的病理改变 在 SIMD 患者的心肌组织病理学检查中,表现为炎性细胞浸润,心肌间质见巨噬细胞、心肌纤维化、细胞内脂肪堆积^[33]。脓毒症心肌功能障碍小鼠模型的心肌细胞电镜查见线粒体水肿、线粒体嵴紊乱等结构破坏^[34]。

2 SIMD 的心肌细胞自噬

2.1 自噬概述 自噬是指细胞内物质或病原体被自噬体吞噬,然后与溶酶体融合而被降解的自然过程。自噬是一种进化上保守的周而复始过程,对清除胞质内长寿命蛋白质或功能失调的细胞器具有重要意义,并在此循环中提供能量和大分子前体参与生物能量及合成代谢。自噬被广泛分为三类:巨自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬。自噬过程包括启动、成核、延伸和形成双膜自噬体,随后自噬体与溶酶体融合形成自噬溶酶体,从而降解和回收自噬体隔离的底物^[35]。在自噬的诱导下自噬相关蛋白(ATG)募集到自噬前体组装位点(PAS),位于内质网与线粒体的接触部位,杯形结构的吞噬泡分离膜成核,并伸长、膨胀,最后封闭成一个双层囊泡,称为自噬小体,从而将吞噬的胞内物质作为自噬货物捕获,自噬小体的外膜与溶酶体膜融合形成自噬溶酶体,及其货物被自噬溶酶体降解^[36]。

2.2 自噬在脓毒症中的保护机制 自噬在脓毒症中可能通过清除病原体、中和微生物毒素、调节细胞因子释放、减少细胞凋亡等机制发挥保护作用^[36]。脓毒症时,可以通过多个作用靶点启动自噬信号^[37]。PMAP 和 DAMP 与模式识别受体(PRR)结合,病原体通过 TLR 活化下游的炎性信号、G⁻ 菌的 LPS 经 P38 信号通路等均可启动自噬^[38]。在高级生物中,哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1(mTORC1)、Unc-51 样自噬激活激酶 1(Unc-51-like autophagy activating kinase 1,ULK1)复合物参与自噬的启动,在脓毒症感染应激条件下,降低 mTORC1 的磷酸化水平,进一步催化 ULK1 和自噬相关基因 13(autophagy-related 13,ATG13)的磷酸化,从而启动自噬^[39]。自噬是宿主抵抗外界病原体和危险信号的关键防御机制,在诱导和调节自然免疫细胞炎性反应中发挥关键作用;然而,也有研究提示过度的自噬也可能对心肌细胞功能造成不利影响。

2.3 干预自噬在 SIMD 中的治疗效果

2.3.1 自噬与炎性反应:炎性小体的激活会导致自噬的诱导,而自噬则抑制炎性小体的活动^[40]。自噬作为细胞自主防御的一种方式可以直接消除细胞内微生物,这一过程称之为异体吞噬^[41];Park 等^[42]的研究表明,从脓毒症幸存者中分离出的中性粒细胞自噬诱导增加,自噬诱导引发中性粒细胞胞外陷阱(NETs)形成,NETs 通过细胞外染色体骨架形成物理屏障和支架来容纳微生物并增强抗菌剂的协同作用,减少对宿主组织的损伤。然而,过度的自噬也会导致巨噬细胞的程序性细胞死亡^[43];当自噬与炎性反应不相适应时也会导致细胞内物质过量被降解,进一步加剧炎性反应。以上研究表明,当炎性反应明显而自噬不足时,采取干预措施增强自噬水平可改善脓毒症的炎性反应。

2.3.2 自噬与心肌抑制因子:目前已知的心肌抑制因子有 IL-

1、IL-6、TNF- α 、胞外组蛋白、HMGB1 等。Giegerich 等^[44]研究表明,增强自噬可以在 TLR4 信号通路中减轻脓毒症期间的过度炎性反应和 IL-1 β 的释放。Nakahira 等^[45]研究表明,自噬可以抑制巨噬细胞和树突细胞由 Toll 样受体诱导的 IL-1、IL-6、IL-18 的分泌。Zhao 等^[46]研究证实,激活的自噬降低了 TNF- α 、HMGB1、IL-6 的表达,减轻了脓毒症的细胞因子过度释放和肺损伤。因此,增强自噬可抑制炎性反应从而减轻心肌抑制因子释放,改善脓毒症炎性反应和减轻心肌损伤。

2.3.3 自噬与线粒体损伤:脓毒症导致线粒体损伤,加重心肌炎性反应和心脏功能障碍^[47]。自噬可以降解功能失调的线粒体,维持正常线粒体数量和功能^[48]。目前对 PTEN 诱导假定激酶 1(PINK1)和 Parkin 线粒体自噬途径最为清楚。有研究表明,美洲大蠊提取物(XML)经 PINK1/Parkin 途径介导的线粒体自噬作用减轻 LPS 诱导的心肌细胞炎性损伤及炎性因子表达。赵品等^[49]研究表明,不同剂量的脂多糖诱导的脓毒症小鼠心肌细胞线粒体 LC3-II/LC3-I、PINK1/Parkin 自噬相关蛋白表达不同;LPS 作用后 6 h 检测心肌线粒体 PINK1/Parkin 蛋白水平明显升高,而 LC3 蛋白明显升高见于 LPS 作用后 12 h,进一步证明,脓毒症早期就存在线粒体自噬。另外,处于脓毒症的早期,机体可上调线粒体自噬水平以清除受损的线粒体来保护心肌,但随着脓毒症病情加重,这种保护性代偿性机制减弱。

2.3.4 自噬与氧化应激:脓毒症机体产生 ROS 可以启动自噬。Li 等^[50]研究表明,芹菜素调节氧化应激增强自噬可减轻 LPS 诱导的心肌炎性反应心脏损伤,心肌细胞死亡。Jiang 等^[51]研究发现,鸢尾素通过 Funde1 依赖性线粒体自噬减轻感染性心肌病细胞模型中的氧化应激,缓解了线粒体功能障碍和细胞凋亡。然而另有研究表明,在 LPS 诱导的心肌细胞损伤模型中,瑞芬太尼通过部分抑制自噬来保护 H9C2 心肌细胞免受 LPS 诱导的氧化应激损伤。

2.3.5 自噬与钙离子泵功能失调:当心肌细胞钙离子泵功能异常如出现钙超载可激活线粒体自噬^[52]。Ahumada-Castro 等^[53]的研究表明,在钙离子转运受到抑制后,线粒体相关膜(MAM)激活依赖于 Beclin-1 的自噬信号通路。而 Fedeli 等^[54]研究发现,在家族性阿尔茨海默病中早老素 2 突变体通过改变钙离子稳态破坏自噬,因此,钙离子泵的功能与自噬相互干扰。

2.3.6 自噬与内质网应激:在内质网应激条件下,受损的线粒体和促炎因子可导致心肌细胞的炎性反应,而内质网应激触发的自噬可以通过降解受损的线粒体和炎性反应相关蛋白来抑制炎性反应,这也可以进一步抑制内质网应激^[55]。内质网在应激状态下,自噬可将错误折叠蛋白质清除^[56]。因此,自噬参与内质网应激保护心肌细胞,维持细胞内环境稳态。

2.3.7 自噬与心肌细胞凋亡:细胞凋亡加重心肌功能障碍。Sung 等^[57]的研究表明,中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)抑制自噬加剧了心肌缺血并诱导的心脏细胞凋亡,则足以证明促进自噬可以缓解细胞凋亡。McCormick 等^[58]研究表明,小鼠发生心肌梗死时,释放细胞色素 C 介导细胞凋亡,此时自噬被激活并参与清除细胞色素 C,减少心肌细胞凋亡并保护细胞功能。而 Tian 等^[59]研究表明,瞬时受体电位经典通道

(TRPC1)可促进脂多糖触发的细胞内 Ca^{2+} 释放,进而激活钙蛋白酶以调节心肌细胞凋亡和自噬,导致内毒素诱导的小鼠心功能不全。自噬除了对心肌具有保护性作用外,也可导致心肌细胞凋亡,病理状态下过度的凋亡将促进心肌病、心力衰竭进展。

2.3.8 自噬与微血管功能:脓毒症感染时微血管的内皮细胞损伤,导致微血管功能紊乱。高路等^[60]研究表明,溶酶体组织蛋白酶 B 增加自噬保护缺氧诱导的心脏微血管内皮细胞损伤。王勇等^[61]研究表明,去肾交感神经可以增强血管内皮细胞自噬水平,抑制 NLRP3 炎性小体的活化,减轻炎症反应和改善血管内皮功能。体外研究发现 β 肾上腺素能刺激,促进细胞凋亡,诱导心脏肥大和心力衰竭。Nagoor-Meeran 等^[62]研究发现,使用 α -bisabolol(一种膳食倍半萜醇)在异丙肾上腺素诱导的心肌梗死大鼠模型中改善自噬通量和大鼠心肌组织病理损伤、溶酶体功能障碍。由此说明,自噬对过度的 β 肾上腺素刺激有保护作用。

2.3.9 自噬与补体系统:补体成分可引起血管扩张、毛细血管通透性增加以及血管平滑肌收缩等。Nguyen 等^[63]研究表明,C3a 和 C5a 受体抑制了依赖线粒体的自噬,发现来自敲除 C3a 受体和 C5a 受体基因小鼠的供者树突状细胞在受体小鼠中介导移植抗宿主病的能力减弱,此过程是促进自噬降低移植抗宿主病的免疫炎症反应。然而,在另一项研究中描述了 C5a 受体的相反结果,该结果表明 C5a 可以诱导并增强而不是抑制肺泡巨噬细胞的自噬,损伤前给予中和抗 C5a 抗体可改善肺损伤病理结果^[64]。虽然脓毒症心肌病中补体与自噬的研究甚少,但自噬与补体成分的相互联系不容忽视。

3 SIMD 的治疗困境

针对 SIMD 的治疗目前暂无相关指南推荐的特效方法。早期识别脓毒症、规范诊治脓毒症是防治 SIMD 的最好办法。在清除感染病灶的基础上给予积极有效的抗感染治疗是基石,液体容量复苏、血管活性药物的使用、改善心功能是稳定循环灌注关键,如病情仍进行性加重则给予体外膜肺(ECMO)等器官保护策略,目标是增加心输出量满足机体的最低需求。虽然研究不断深入,指南不断更新,但 SIMD 的病死率改善不明显。近年来多项基础研究表明自噬参与在脓毒症及其脓毒症所致的多脏器功能障碍的病理生理过程,增强自噬在脓毒症心肌功能障碍治疗中的价值受到研究者的广泛关注,但转化为临床治疗方案还需进一步验证^[4]。

4 小结与展望

脓毒症是临床上最常见的死亡原因之一,心脏是常见的累及脏器, SIMD 增加脓毒症的死亡风险。深入了解脓毒症心肌功能障碍的发病机制,有助于为临床医疗工作者提高诊治 SIMD 的能力。自噬在 SIMD 综合治疗中展现出积极有效的一面,基于目前所认识的发病机制,提出了各种潜在有效的治疗方法,但目前主要集中在离体细胞或动物脓毒症模型层面的研究,这有望成为未来临床研究的新方向。

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. DOI: 10. 1001/jama. 2016. 0287.

[2] Chen X, Liu X, Dong R, et al. A retrospective observational study of the association between plasma levels of interleukin 8 in 42 patients with sepsis-induced myocardial dysfunction at a single center between 2017 and 2020 [J]. *Med Sci Monit*, 2021, 27: e933065. DOI: 10. 12659/msm. 933065.

[3] Lei Y, Klionsky DJ. The emerging roles of autophagy in human diseases [J]. *Biomedicines*, 2021, 9 (11) : 1-43. DOI: 10. 3390/biomedicines9111651

[4] Sun Y, Cai Y, Zang QS. Cardiac autophagy in sepsis [J]. *Cells*, 2019, 8 (2) : 1-13. DOI: 10. 3390/cells8020141.

[5] Gao G, Chen W, Yan M, et al. Rapamycin regulates the balance between cardiomyocyte apoptosis and autophagy in chronic heart failure by inhibiting mTOR signaling [J]. *Int J Mol Med*, 2020, 45 (1) : 195-209. DOI: 10. 3892/ijmm. 2019. 4407.

[6] Romero-Bermejo FJ, Ruiz-Bailen M, Gil-Cebrian J, et al. Sepsis-induced cardiomyopathy [J]. *Curr Cardiol Rev*, 2011, 7 (3) : 163-183. DOI: 10. 2174/157340311798220494.

[7] 聂时南. 脓毒症心肌病——从发病机制到临床管理 [J]. *医学研究生学报*, 2022, 35 (5) : 449-454. DOI: 10. 16571/j. cnki. 1008-8199. 2022. 05. 001.

[8] Lheureux M, Sternberg M, Brath L, et al. Sepsis-induced cardiomyopathy: A comprehensive review [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2020, 22 (5) : 35. DOI: 10. 1007/s11886-020-01277-2.

[9] 王会迟, 田璐, 郑毅, 等. 脓毒症合并心肌功能障碍患者心肌损伤、血流动力学变化与心脏结构和功能的关系 [J]. *疑难病杂志*, 2023, 22 (1) : 25-29. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2023. 01. 005.

[10] Zhu Y, Deng J, Nan ML, et al. The interplay between pattern recognition receptors and autophagy in inflammation [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1209: 79-108. DOI: 10. 1007/978-981-15-0606-2_6.

[11] Zhang C, Mo M, Ding W, et al. High-mobility group box 1 (HMGB1) impaired cardiac excitation-contraction coupling by enhancing the sarcoplasmic reticulum (SR) Ca^{2+} leak through TLR4-ROS signaling in cardiomyocytes [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 74: 260-273. DOI: 10. 1016/j. yjmcc. 2014. 06. 003.

[12] Yu Y, Ou-Yang WX, Zhang H, et al. MiR-125b enhances autophagic flux to improve septic cardiomyopathy via targeting STAT3/HMGB1 [J]. *Exp Cell Res*, 2021, 409 (2) : 112842. DOI: 10. 1016/j. yexcr. 2021. 112842.

[13] Zhaolin Z, Guohua L, Shiyuan W, et al. Role of pyroptosis in cardiovascular disease [J]. *Cell Prolif*, 2019, 52 (2) : e12563. DOI: 10. 1111/cpr. 12563.

[14] Hollenberg SM, Singer M. Pathophysiology of sepsis-induced cardiomyopathy [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18 (6) : 424-434. DOI: 10. 1038/s41569-020-00492-2.

[15] Lin Y, Xu Y, Zhang Z. Sepsis-induced myocardial dysfunction (SIMD): The pathophysiological mechanisms and therapeutic strategies targeting mitochondria [J]. *Inflammation*, 2020, 43 (4) : 1184-1200. DOI: 10. 1007/s10753-020-01233-w.

[16] 蒋大军, 蒋万威, 周颖, 等. NLRC4 炎症小体介导自噬反应在脓毒症心肌功能障碍小鼠中的作用 [J]. *中国组织工程研究*, 2023, 27

- (23);3667-3673.
- [17] Takasu O, Gaut JP, Watanabe E, et al. Mechanisms of cardiac and renal dysfunction in patients dying of sepsis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(5):509-517. DOI:10.1164/rccm.201211-1983OC.
- [18] Stanzani G, Duchon MR, Singer M. The role of mitochondria in sepsis-induced cardiomyopathy [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865(4):759-773. DOI:10.1016/j.bbadis.2018.10.011.
- [19] Yu Y, Hu LL, Liu L, et al. Hsp22 ameliorates lipopolysaccharide-induced myocardial injury by inhibiting inflammation, oxidative stress, and apoptosis [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(2):12544-12554. DOI:10.1080/21655979.2021.2010315.
- [20] Mokhtari B, Yavari R, Badalzadeh R, et al. An overview on mitochondrial-based therapies in sepsis-related myocardial dysfunction: mitochondrial transplantation as a promising approach [J]. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2022, 2022:3277274. DOI:10.1155/2022/3277274.
- [21] Martin L, Horst K, Chiazza F, et al. The synthetic antimicrobial peptide 19-2.5 attenuates septic cardiomyopathy and prevents down-regulation of SERCA2 in polymicrobial sepsis [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:37277. DOI:10.1038/srep37277.
- [22] Li L, Peng X, Guo L, et al. Sepsis causes heart injury through endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis signaling pathway [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2020, 13(5):964-971.
- [23] Zhang J, Wang L, Xie W, et al. Melatonin attenuates ER stress and mitochondrial damage in septic cardiomyopathy: A new mechanism involving BAP31 upregulation and MAPK-ERK pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(3):2847-2856. DOI:10.1002/jcp.29190.
- [24] Han D, Li X, Li S, et al. Reduced silent information regulator 1 signaling exacerbates sepsis-induced myocardial injury and mitigates the protective effect of a liver X receptor agonist [J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 113:291-303. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2017.10.005.
- [25] Guo W, Long X, Lv M, et al. Effect of thymoquinone on sepsis-induced cardiac damage via anti-inflammatory and anti-apoptotic mechanisms [J]. *J Int Med Res*, 2022, 50(9):3000605221118680. DOI:10.1177/03000605221118680.
- [26] Xu J, Lin C, Wang T, et al. Ergosterol attenuates LPS-induced myocardial injury by modulating oxidative stress and apoptosis in rats [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48(2):583-592. DOI:10.1159/000491887.
- [27] Wang Y, Yu X, Wang F, et al. Yohimbine promotes cardiac NE release and prevents LPS-induced cardiac dysfunction via blockade of presynaptic α 2A-adrenergic receptor [J]. *PLoS One*, 2013, 8(5):e63622. DOI:10.1371/journal.pone.0063622.
- [28] Ince C, Mayeux PR, Nguyen T, et al. THE endothelium in sepsis [J]. *Shock*, 2016, 45(3):259-270. DOI:10.1097/shk.0000000000000473.
- [29] Wang Z, Lambden S, Taylor V, et al. Pharmacological inhibition of DDAH1 improves survival, haemodynamics and organ function in experimental septic shock [J]. *Biochem J*, 2014, 460(2):309-316. DOI:10.1042/bj20131666.
- [30] Rudiger A, Dyson A, Felsmann K, et al. Early functional and transcriptomic changes in the myocardium predict outcome in a long-term rat model of sepsis [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2013, 124(6):391-401. DOI:10.1042/cs20120334.
- [31] Fattahi F, Frydrych LM, Bian G, et al. Role of complement C5a and histones in septic cardiomyopathy [J]. *Mol Immunol*, 2018, 102:32-41. DOI:10.1016/j.molimm.2018.06.006.
- [32] Kalbitz M, Grailer JJ, Fattahi F, et al. Role of extracellular histones in the cardiomyopathy of sepsis [J]. *Faseb J*, 2015, 29(5):2185-2193. DOI:10.1096/fj.14-268730.
- [33] Celes MR, Prado CM, Rossi MA. Sepsis: Going to the heart of the matter [J]. *Pathobiology*, 2013, 80(2):70-86. DOI:10.1159/000341640.
- [34] Shi J, Chen Y, Zhi H, et al. Levosimendan protects from sepsis-inducing cardiac dysfunction by suppressing inflammation, oxidative stress and regulating cardiac mitophagy via the PINK-1-Parkin pathway in mice [J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(4):212. DOI:10.21037/atm-22-483.
- [35] Levy JMM, Towers CG, Thorburn A. Targeting autophagy in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(9):528-542. DOI:10.1038/nrc.2017.53.
- [36] Dikic I, Elazar Z. Mechanism and medical implications of mammalian autophagy [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(6):349-364. DOI:10.1038/s41580-018-0003-4.
- [37] 刘梦, 万敬员. 细胞自噬在脓毒症的作用及机制 [J]. *生理科学进展*, 2020, 51(4):269-272. DOI:10.3969/j.issn.0559-7765.2020.04.007.
- [38] 张楠, 廖海含, 唐其柱. 非选择性自噬在脓毒症心肌病中的研究进展 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2018, 20(11):1215-1218. DOI:10.3969/j.issn.1009-0126.2018.11.024.
- [39] Liu C, Liu Y, Chen H, et al. Myocardial injury: Where inflammation and autophagy meet [J]. *Burns Trauma*, 2023, 11:tkac062. DOI:10.1093/burnst/tkac062.
- [40] Feng Y, Liu B, Zheng X, et al. The protective role of autophagy in sepsis [J]. *Microb Pathog*, 2019, 131:106-111. DOI:10.1016/j.micpath.2019.03.039.
- [41] Mitchell G, Isberg RR. Innate immunity to intracellular pathogens: Balancing microbial elimination and inflammation [J]. *Cell Host Microbe*, 2017, 22(2):166-175. DOI:10.1016/j.chom.2017.07.005.
- [42] Park SY, Shrestha S, Youn YJ, et al. Autophagy primes neutrophils for neutrophil extracellular trap formation during sepsis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 196(5):577-589. DOI:10.1164/rccm.201603-0596OC.
- [43] Qiu P, Liu Y, Zhang J. Review: The role and mechanisms of macrophage autophagy in sepsis [J]. *Inflammation*, 2019, 42(1):6-19. DOI:10.1007/s10753-018-0890-8.
- [44] Giegerich AK, Kuchler L, Sha LK, et al. Autophagy-dependent PELI3 degradation inhibits proinflammatory IL1B expression [J]. *Autophagy*, 2014, 10(11):1937-1952. DOI:10.4161/auto.32178.
- [45] Nakahira K, Haspel JA, Rathinam VA, et al. Autophagy proteins regulate innate immune responses by inhibiting the release of mitochondrial DNA mediated by the NALP3 inflammasome [J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(3):222-230. DOI:10.1038/ni.1980.
- [46] Zhao H, Chen H, Xiaoyin M, et al. Autophagy activation improves lung injury and inflammation in sepsis [J]. *Inflammation*, 2019, 42

- (2):426-439. DOI:10.1007/s10753-018-00952-5.
- [47] Yao X, Carlson D, Sun Y, et al. Mitochondrial ROS induces cardiac inflammation via a pathway through mtDNA damage in a pneumonia-related sepsis model[J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0139416. DOI: 10.1371/journal.pone.0139416.
- [48] 张欣桐, 刘景卓, 李盼, 等. 线粒体自噬在脓毒症中的研究进展[J]. *中国医药导报*, 2021, 18(10): 39-42.
- [49] 赵品, 高金鉴, 姜静, 等. 脂多糖诱导脓毒症小鼠心肌细胞及线粒体自噬[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2016, 32(2): 177-181. DOI: 10.13423/j.cnki.cjemi.007651.
- [50] Li F, Lang F, Zhang H, et al. Apigenin alleviates endotoxin-induced myocardial toxicity by modulating inflammation, oxidative stress, and autophagy[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 2302896. DOI: 10.1155/2017/2302896.
- [51] Jiang X, Cai S, Jin Y, et al. Irisin attenuates oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and apoptosis in the H9C2 cellular model of septic cardiomyopathy through augmenting fundc1-dependent mitophagy[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 2989974. DOI: 10.1155/2021/2989974.
- [52] Li A, Gao M, Liu B, et al. Mitochondrial autophagy: Molecular mechanisms and implications for cardiovascular disease[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(5): 444. DOI: 10.1038/s41419-022-04906-6.
- [53] Ahumada-Castro U, Silva-Pavez E, Lovy A, et al. MTOR-independent autophagy induced by interrupted endoplasmic reticulum-mitochondrial Ca^{2+} communication: A dead end in cancer cells[J]. *Autophagy*, 2019, 15(2): 358-361. DOI: 10.1080/15548627.2018.1537769.
- [54] Fedeli C, Filadi R, Rossi A, et al. PSEN2 (presenilin 2) mutants linked to familial Alzheimer disease impair autophagy by altering Ca^{2+} homeostasis[J]. *Autophagy*, 2019, 15(12): 2044-2062. DOI: 10.1080/15548627.2019.1596489.
- [55] Zhang C, Syed TW, Liu R, et al. Role of endoplasmic reticulum stress, autophagy, and inflammation in cardiovascular disease[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2017, 4: 29. DOI: 10.3389/fcvm.2017.00029.
- [56] Nakatogawa H. Autophagic degradation of the endoplasmic reticulum[J]. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, 2020, 96(1): 1-9. DOI: 10.2183/pjab.96.001.
- [57] Sung HK, Chan YK, Han M, et al. Lipocalin-2 (ngal) attenuates autophagy to exacerbate cardiac apoptosis induced by myocardial ischemia[J]. *J Cell Physiol*, 2017, 232(8): 2125-2134. DOI: 10.1002/jcp.25672.
- [58] McCormick J, Suleman N, Scarabelli TM, et al. STAT1 deficiency in the heart protects against myocardial infarction by enhancing autophagy[J]. *J Cell Mol Med*, 2012, 16(2): 386-393. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2011.01323.x.
- [59] Tian W, Liu SY, Zhang M, et al. TRPC1 contributes to endotoxemia-induced myocardial dysfunction via mediating myocardial apoptosis and autophagy[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 181: 106262. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106262.
- [60] 高路, 姚瑞, 李亚彭, 等. 溶酶体组织蛋白酶 B 增加自噬保护缺氧诱导的心脏微血管内皮细胞损伤[J]. *中国药理学通报*, 2022, 38(1): 53-60.
- [61] 王勇, 牛伟华, 卢成志, 等. 去肾交感神经对 2 型糖尿病大鼠血管内皮细胞自噬及 NLRP3 活化的影响[J]. *天津医药*, 2022, 50(8): 810-816.
- [62] Nagoor-Meeran MF, Azimullah S, Laham F, et al. α -Bisabolol protects against β -adrenergic agonist-induced myocardial infarction in rats by attenuating inflammation, lysosomal dysfunction, NLRP3 inflammasome activation and modulating autophagic flux[J]. *Food Funct*, 2020, 11(1): 965-976. DOI: 10.1039/c9fo00530g.
- [63] Nguyen H, Kuril S, Bastian D, et al. Complement C3a and C5a receptors promote GVHD by suppressing mitophagy in recipient dendritic cells[J]. *JCI Insight*, 2018, 3(24): 121697. DOI: 10.1172/jci.insight.121697.
- [64] Hu R, Chen ZF, Yan J, et al. Complement C5a exacerbates acute lung injury induced through autophagy-mediated alveolar macrophage apoptosis[J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5(7): e1330. DOI: 10.1038/cddis.2014.274.

(收稿日期: 2023-02-14)

(上接 775 页)

- [41] Liang Y, Liu Z, Qu L, et al. Inhibition of the IRE1/JNK pathway in renal tubular epithelial cells attenuates ferroptosis in acute kidney injury[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 927641. DOI: 10.3389/fphar.2022.927641.
- [42] Tao WH, Shan XS, Zhang JX, et al. Dexmedetomidine attenuates ferroptosis-mediated renal ischemia/reperfusion injury and inflammation by inhibiting ACS14 via $\alpha 2$ -AR[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 782466. DOI: 10.3389/fphar.2022.782466.
- [43] Balzer MS, Doke T, Yang YW, et al. Single-cell analysis highlights differences in druggable pathways underlying adaptive or fibrotic kidney regeneration[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 4018. DOI: 10.1038/s41467-022-31772-9.
- [44] Martin-Sanchez D, Ruiz-Andres O, Poveda J, et al. Ferroptosis, but not necroptosis, is important in nephrotoxic folic acid-induced AKI[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(1): 218-229. DOI: 10.1681/ASN.2015121376.
- [45] Yao W, Liao H, Pang M, et al. Inhibition of the nadph oxidase pathway reduces ferroptosis during septic renal injury in diabetic mice[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 1193734. DOI: 10.1155/2022/1193734.
- [46] Qiongyue Z, Xin Y, Meng P, et al. Post-treatment with irisin attenuates acute kidney injury in sepsis mice through anti-ferroptosis via the SIRT1/Nrf2 pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 857067. DOI: 10.3389/fphar.2022.857067.
- [47] Qiu W, An S, Wang T, et al. Melatonin suppresses ferroptosis via activation of the Nrf2/HO-1 signaling pathway in the mouse model of sepsis-induced acute kidney injury[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 112: 109162. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.109162.
- [48] Ma D, Li C, Jiang P, et al. Inhibition of ferroptosis attenuates acute kidney injury in rats with severe acute pancreatitis[J]. *Dig Dis Sci*, 2021, 66(2): 483-492. DOI: 10.1007/s10620-020-06225-2.

(收稿日期: 2023-02-02)