

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.08.021

综述

## 凝血功能紊乱在脓毒症心肌损伤发病机制中作用研究进展

廖夕茗综述 杨国辉审校



基金项目: 贵州省科学技术基金(gzsjk2020-1-026)

作者单位: 550001 贵阳, 贵州医科大学(廖夕茗); 贵州医科大学附属医院内科 ICU(廖夕茗、杨国辉)

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

**【摘要】** 脓毒症是各种感染引起的宿主反应失调进而导致危及生命的器官功能障碍, 全球发病率和病死率居高不下。脓毒症引起的心肌损伤(SIMI)是其最严重的并发症之一, 其复杂的病理生理机制涉及过度炎症反应、氧化应激、线粒体损伤、细胞凋亡、细胞自噬及凝血功能紊乱等。其中凝血功能紊乱在发病机制中具有重要作用, 早期识别和治疗凝血功能紊乱, 对改善患者心脏功能和预后至关重要。文章就凝血功能紊乱在 SIMI 中的角色作一综述, 探讨其作为治疗新靶点的可能性, 为临床提供参考。

**【关键词】** 脓毒症; 心肌损伤; 凝血功能紊乱; 发病机制**【中图分类号】** R542.2; R363.2+1 **【文献标识码】** A**Progress in the study of the role of coagulation dysfunction in the pathogenesis of sepsis-induced myocardial injury**

Liao Ximing\*, Yang Guohui. \*Guizhou Medical University/Department of Internal Medicine ICU, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guizhou Province, Guiyang 550001, China

Funding program: Guizhou Science and Technology Fund (gzsjk2020-1-026)

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

**【Abstract】** Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to various infections, with persistently high global incidence and mortality rates. Myocardial injury induced by sepsis is among its most severe complications, with its complex pathophysiological mechanisms involving excessive inflammatory responses, oxidative stress, mitochondrial damage, cell apoptosis, autophagy, and coagulation dysfunction. Coagulation dysfunction plays an indispensable role, where its early recognition and treatment are crucial for improving cardiac function and prognosis in patients. The article reviews the role of coagulation dysfunction in sepsis-induced myocardial injury (SIMI), discussing its potential as a new therapeutic target, providing a reference for clinical practice.

**【Key words】** Sepsis; Myocardial injury; Coagulation dysfunction; Pathogenesis

脓毒症(sepsis)是宿主对感染反应失控而导致的器官功能障碍,是急危重症患者主要死亡原因之一<sup>[1]</sup>,长期以来一直是全球临床医学研究的重点领域。2017年全球共有约4 890万例脓毒症患者,其中约有1 100万患者死于脓毒症相关原因,占全球死亡总数的近20%<sup>[2]</sup>。脓毒症心肌损伤(sepsis-induced myocardial injury, SIMI)是由脓毒症引起的一种可逆的心肌功能障碍,是脓毒症最严重的并发症之一,主要表现为心肌收缩和舒张功能障碍<sup>[3]</sup>。脓毒症所致心肌损伤的患病率可高达50%<sup>[4]</sup>。SIMI发病机制仍未完全阐明,目前主要包括过度炎症反应、氧化应激、线粒体损伤、细胞凋亡、细胞自噬、微循环障碍及凝血功能的激活等可能机制<sup>[5-6]</sup>,尚可能有其他多种因素参与,各种机制之间也会相互影响。其中凝血功能紊乱在其中所扮演的角色仍需深入探索,因此本文综述凝血功能紊乱在SIMI中的作用,为临床医生提供参考,旨在探讨从凝血功能紊乱角度干预SIMI的病理生理过程可能成为治疗该病的新靶点。

**1 脓毒症心肌损伤及发病机制**

**1.1 SIMI 定义** SIMI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<sup>[7]</sup>。目前SIMI尚无统一的诊断标准,临床中常采取传统的生物标志物如肌钙蛋白、氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)等以及超声心动图来识别心肌损伤,特别是超声心动图可以评估左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)和室壁运动,从而判断心肌是否有损伤或功能不全<sup>[8-9]</sup>。

**1.2 SIMI 发病机制** 当病原体入侵机体后,产生大量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),触发应激及炎症反应,产生大量细胞因子、补体,导致线粒体功能障碍、细胞代谢紊乱,进而导致心肌细胞自噬、凋亡、坏死、心功能受损<sup>[3]</sup>。

**1.2.1 过度炎症反应:** SIMI与过度炎症反应密切相关,当脓毒

症发生时,大量的促炎细胞因子如肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白介素-6(IL-6)等产生,抑制心肌收缩,增加细胞凋亡,从而加重心肌功能障碍<sup>[10]</sup>。同时,促炎信号通路的激活也是 SIMI 病理生理的关键,肾素血管紧张素系统(RAS)通过丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、核因子  $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)和 Toll 样受体 4(TLR4)信号通路介导炎症反应,引起心肌细胞炎症反应损伤,其中 TLR4/NF- $\kappa$ B 被确认为炎症反应激活诱导的关键通路<sup>[11-12]</sup>。因此,基于减轻脓毒症的心肌炎症反应是改善 SIMI 的策略之一。

**1.2.2 氧化应激:**在脓毒症状态下,多种炎症因子的激活导致大量含氧活性物质(ROS)的产生,ROS 产生和线粒体抗氧化防御能力之间的不平衡进一步导致 ROS 和氧化应激的积累<sup>[13]</sup>。ROS 不仅损伤血管内皮,还可通过环腺苷酸(cAMP)/蛋白激酶 A(PKA)和环鸟苷酸(cGMP)/蛋白激酶 G(PKG)信号通路及氧化心磷脂释放细胞色素 C,损害线粒体代谢,并诱导其凋亡途径的激活,破坏线粒体功能,加剧心肌损伤<sup>[7,14]</sup>。核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)信号通路也参与了氧化应激的调节,其在 SIMI 期间的低表达加剧了 ROS 的产生<sup>[15]</sup>。Zhang 等<sup>[16]</sup>研究发现,抗白介素-16 中和抗体通过 Nrf2 信号通路调节氧化应激,从而改善小鼠的心脏功能及死亡率。因此,减轻氧化应激是治疗 SIMI 的有效手段之一。

**1.2.3 线粒体损伤:**心脏富含线粒体,线粒体参与能量供应和细胞内钙的调节,在脓毒症背景下,线粒体损伤导致能量供应不足、钙稳态失衡、氧化应激、线粒体自噬失调,共同加剧心肌细胞损伤。脓毒症诱导线粒体中 calpain-1 的积累,阻碍 ATP 合成并导致线粒体损伤<sup>[17]</sup>。脓毒症时激活的补体系统促使心肌细胞内钙超载触发了线粒体渗透性转换孔(mPTP)的开放,导致线粒体膜电位降低、线粒体肿胀以及线粒体外膜破裂,从而诱导心肌细胞凋亡信号的激活<sup>[18-19]</sup>。线粒体损伤时释放大量的 ROS,导致细胞内的抗氧化能力减弱,引起氧化应激,进一步加重线粒体损伤<sup>[20]</sup>。PTEN 诱导的激酶 1(PINK1)/Parkin 通路直接参与识别并标记受损线粒体,促进其自噬降解,以维持心肌细胞内环境的稳定<sup>[21]</sup>。因此调控线粒体自噬,帮助维持心肌细胞的功能,为 SIMI 提供了一种新的治疗途径。

**1.2.4 心肌细胞凋亡:**心肌细胞凋亡在 SIMI 中起着决定性作用,涉及复杂的分子机制和信号通路。在 SIMI 中,凋亡相关蛋白的表达和活化是心肌细胞凋亡的主要驱动因素。研究发现,抗凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)的表达下降,而促凋亡蛋白如 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)和半胱天冬酶-3(Caspase-3)的活性增加,导致心肌细胞凋亡<sup>[22-23]</sup>。Xu 等<sup>[24]</sup>的研究证实,参附注射液能够通过提升 Bcl-2 蛋白表达,降低 BH3 相互作用结构域死亡促进因子(Bid)、t-Bid 和 caspase-9 的表达,有效抑制 SIMI 小鼠心肌细胞的凋亡,从而改善 SIMI。SIMI 中心肌细胞凋亡的调控涉及多个信号通路,MAPK 信号通路的激活促进心肌细胞凋亡,而 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的激活则抑制心肌细胞凋亡;Xie 等<sup>[25]</sup>研究证实,虾青素能够通过调节 MAPK 和 PI3K/AKT/mTOR/GSK-3 $\beta$  信号通路的传导,减少心肌细胞凋亡,从而有效减轻 SIMI。因此,针对心肌细胞凋亡的治疗策略为改善心肌损伤提供了潜在靶点。

**1.2.5 心肌细胞自噬:**自噬是一种保守的细胞内降解机制,通过溶酶体途径清除受损的细胞器和蛋白质,对于维持心肌细胞稳态和功能至关重要<sup>[7]</sup>。自噬的调控涉及多个信号通路,包括自噬的负调控和正调控途径。mTOR 信号通路是自噬的主要调控因子之一,通常抑制自噬过程。在脓毒症模型中,抑制 mTOR 信号通路可以增强自噬,改善心脏功能障碍<sup>[26]</sup>。AMPK 是细胞能量状态的感应器,其激活可以促进自噬。研究表明,AMPK 的激活和随后的 ULK1 磷酸化是启动心肌细胞自噬的关键步骤。在 SIMI 中,通过激活 AMPK 促进自噬,可能对减轻心肌损伤和改善心脏功能具有保护作用<sup>[27]</sup>。因此,深入掌握心肌细胞自噬调控的复杂机制,有助于开发潜在的治疗策略,以防止脓毒症引起的心脏损害。

SIMI 的发病机制是多方面、多层次的。这些机制相互作用、相互影响,尚可能有其他多种因素参与,共同导致心肌细胞的损伤和心脏功能的下降。因此,针对 SIMI 的治疗需要采取多方面的策略,深入理解这些复杂的发病机制对于开发新的治疗方法和提高脓毒症患者的生存率具有重要意义。

## 2 凝血功能紊乱与脓毒症心肌损伤

**2.1 脓毒症凝血功能紊乱** 在脓毒症中,凝血激活几乎是普遍事件,表现在脓毒症的早期阶段,并随着疾病进展而恶化<sup>[28]</sup>,因此,对脓毒症引发的凝血功能紊乱的病理生理学机制进行梳理。

**2.1.1 血管内皮损伤:**血管内皮细胞损伤是脓毒症病理过程的中心事件,其导致了血管通透性增加、凝血级联反应的激活、组织水肿以及重要器官的灌注受损<sup>[29]</sup>。正常情况下,内皮细胞通过分泌抗凝和促凝物质维持血液流动性和防止血栓形成<sup>[30]</sup>。脓毒症发生时,内皮细胞通过表达组织因子和黏附分子,释放血管性血友病因子(von willebrand factor, vWF)和凝血因子 VIII,促进了血栓反应<sup>[31]</sup>;同时,糖萼为保护血管内皮细胞和维持血管通透性的屏障,脓毒症时糖萼的降解和脱落导致内皮屏障功能受损,增加了血管通透性,暴露了血管基底膜,促进了血小板黏附和激活,进一步激活凝血级联反应<sup>[32]</sup>;此外,内皮细胞损伤还导致抗纤溶机制受损,如活化蛋白 C 的活化,减弱了其对抗凝因子 Va 和 VIIIa 的抑制作用,进一步加剧了凝血功能紊乱<sup>[33]</sup>。

**2.1.2 凝血激活:**凝血的激活包括外源性和内源性 2 条途径。在脓毒症中,炎症反应刺激导致单核细胞和巨噬细胞表面组织因子(tissue factor, TF)的表达增加,是触发外源性凝血途径的关键因素。TF 作为凝血启动因子,与血浆中的凝血因子 VIIa 结合,形成 TF/fVIIa 复合物,激活因子 X 转化为其活化形式 Xa, Xa 是关键凝血酶,它促进可溶性纤维蛋白原转变为纤维蛋白,形成血栓<sup>[34]</sup>。同时,吞噬细胞(如单核细胞和巨噬细胞)通过释放富含 TF 和磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS)的细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs),在其膜表面表达,从而启动内源性凝血激活过程,加剧脓毒症的凝血功能紊乱<sup>[35]</sup>。

**2.1.3 纤溶系统失衡:**在正常情况下,纤溶系统通过纤溶酶原激活物和纤溶酶原激活物抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)的平衡作用,维持血液的流动性和防止过度凝血<sup>[36]</sup>。在脓毒症条件下,纤溶系统受损,导致血栓的溶解过程受到抑制,从而促进了组织微循环中血栓的形成。这种平衡向

抑制纤维蛋白溶解的转变,主要是由于 PAI-1 的过量产生,PAI-1 水平的升高抑制了纤溶酶原激活,阻碍了纤维蛋白的正常分解,进而增加了微血管内血栓的风险<sup>[37]</sup>。凝血功能紊乱是脓毒症关键病理生理过程,涉及血管内皮损伤、凝血激活、纤溶系统失衡等多个环节,导致微血栓形成,严重时甚至可能导致弥散性血管内凝血(DIC)乃至多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome,MODS)<sup>[28]</sup>。因此,深入理解凝血功能紊乱的机制对于开发针对性的治疗策略和改善脓毒症患者的临床预后具有重要意义。

2.2 凝血功能紊乱与脓毒症心肌损伤的关系 凝血功能紊乱与心肌损伤之间的关联是一个高度复杂且相互作用的过程,尤其是在脓毒症中。凝血功能紊乱不仅是脓症患者常见的并发症,也是 SIMI 发展的重要促进因素。

2.2.1 炎性反应与凝血功能紊乱的相互作用:脓毒症引起的全身性炎性反应释放大量的炎性因子,包括 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6 等,这些细胞因子不仅增强炎性反应,还直接激活凝血系统,促使血管内皮细胞和单核细胞等表达 TF,TF 与血浆中的 FVII 结合,形成 TF-FVIIa 复合物,激活 FX,进一步促进凝血酶的生成,导致纤维蛋白生成和血栓形成,减少心肌细胞的氧气和营养供应,促进缺氧性损伤<sup>[34,38]</sup>。同时,凝血系统的激活不仅是炎性反应过程的结果,也能反过来促进炎性反应,形成一个相互促进的恶性循环<sup>[39]</sup>。凝血酶是凝血过程中的关键酶,其不仅能将纤维蛋白原转变为纤维蛋白形成血栓,还能直接作用于血管内皮细胞和免疫细胞等,产生和释放更多的炎性因子,加剧炎性反应,从而抑制心肌收缩,增加心肌细胞凋亡<sup>[40]</sup>。此外凝血酶还可以直接作用于心肌细胞,通过与心肌细胞表面的蛋白酶活化受体(protease-activated receptors,PARs)相结合,激活心肌细胞内的信号传导途径,导致细胞应激反应、炎性反应增强和细胞凋亡,造成心肌损伤<sup>[41]</sup>。这种相互作用突显了炎性反应和凝血之间复杂的关联,以及它们在 SIMI 中的重要作用。

2.2.2 血管内皮损伤:脓毒症中,炎性介质和氧化应激等因素通过影响细胞内信号通路,如 p38 丝裂原活化蛋白激酶和细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase,ERK)通路的活化,导致内皮细胞骨架重组,细胞形态改变,以及细胞连接松弛,从而增加血管通透性<sup>[42]</sup>。此外,糖萼的结构和功能受损,减弱了血管壁的防护屏障,使血浆成分和水分更易渗透到组织间隙,从而引发组织水肿和增加血管通透性<sup>[43]</sup>。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)作为一种促进血管生长的因子,脓毒症发生时 VEGF 水平上调,可直接作用于内皮细胞,增加其通透性<sup>[44]</sup>。这些因素共同导致心肌组织间隙压力增加,干扰了氧气和营养物质的正常交换,并可能导致心脏填充受阻及心脏输出量下降,从而影响心肌细胞的正常代谢和功能,增加心脏负担,进一步损害心脏。同时,脓毒症引起的内皮细胞损伤还促使 vWF 释放到血管腔内,vWF 作为一种大型多聚体蛋白,在血管损伤部位通过与血小板表面的 GPIb 受体结合,促进血小板的黏附;vWF 还能桥接血小板与暴露的胶原蛋白,增强血小板之间的聚集,促进微血栓的形成,这进一步加剧心肌损伤<sup>[45]</sup>。这些过程共同构成了脓毒症中血管内皮功能

障碍对心脏功能的影响,揭示了治疗脓毒症时对维护血管内皮稳定性和防止微血栓形成的重要性。

2.2.3 微血栓形成:微血栓的形成是脓毒症中凝血功能紊乱的直接后果,主要影响心肌微循环,削减心肌细胞所需的氧气和营养供应,进而促进了缺氧性损伤的发生。这些微血栓不仅阻碍血流,引起心肌细胞供血不足,还能加剧局部的炎症反应<sup>[46]</sup>。在这个过程中,局部炎症反应的加剧进一步损害心肌细胞,其通过氧化应激、炎性因子释放等机制,直接和间接地影响心肌细胞的生存和功能。同时还进一步激活凝血系统,加速微血栓的形成。

2.2.4 血流动力学改变:在脓毒症中,炎性反应细胞的激活显著增加诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的表达,导致一氧化氮(NO)的产生急剧增加,这一过程引发全身血管扩张和血压的显著下降,进而减少冠状动脉的血流量,降低心肌的氧气供应,尤其在脓毒症引起的低血压状况下更为明显;此外,过量的一氧化氮还通过 cGMP 依赖途径干扰心肌细胞内的钙离子调节,从而降低心肌收缩力,导致心功能障碍<sup>[6]</sup>。这些变化共同作用,加剧了脓毒症对心脏功能的负面影响。凝血功能紊乱导致血液黏稠度增加,影响了血液在血管中的流动性,增加了心脏泵血的负担,导致心脏输出量减少。此外,血流动力学的变化,如微血栓形成和血管阻力的增加,迫使心脏加大做功以维持适当的血流量,不仅增加了心肌的氧耗,而且在氧气供应不能满足需求的情况下,还可能导致心肌缺氧损伤。此外,即使在微循环障碍解除后,血流的突然恢复也可能引发缺血再灌注损伤,这种损伤涉及大量自由基的产生、钙离子超载以及炎症反应的加剧,从而对心肌细胞造成进一步损害<sup>[47]</sup>。

### 3 小结与展望

凝血功能紊乱不仅加剧了 SIMI,还可能进一步恶化脓毒症的整体病情,增加患者的死亡风险。因此,对于 SIMI 患者而言,早期识别和治疗凝血功能紊乱,以及针对其引起的病理生理变化采取有效的干预措施,对于改善 SIMI 患者的心脏功能和整体预后至关重要。未来的研究需要进一步深入探讨凝血功能紊乱与 SIMI 之间的具体相互作用机制,以发现更多潜在的治疗靶点,开发出更为有效的治疗策略,从而为 SIMI 患者提供更好的治疗方案,减轻心肌损伤,改善患者生存率。

### 参考文献

- [1] Bode C, Weis S, Sauer A, et al. Targeting the host response in sepsis: Current approaches and future evidence[J]. Crit Care, 2023, 27(1): 478. DOI: 10.1186/s13054-023-04762-6.
- [2] 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]. Lancet, 2020, 395(10219): 200-211. DOI: 10.1016/s0140-6736(19)32989-7.
- [3] 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.
- [4] Lin YM, Lee MC, Toh HS, et al. Association of sepsis-induced cardiomyopathy and mortality: A systematic review and meta-analysis[J]. Annals of Intensive Care, 2022, 12(1): 112. DOI: 10.1186/s13613-

- 022-01089-3.
- [5] 黄颖,唐立丽,关于琳,等. 脓毒症心肌损伤发病机制及治疗研究进展[J]. 实用医学杂志, 2023, 39 ( 14 ): 1848-1852. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-5725. 2023. 14. 021.
- [6] Kakihana Y, Ito T, Nakahara M, et al. Sepsis-induced myocardial dysfunction: Pathophysiology and management [ J ]. Journal of Intensive Care, 2016, 4; 22. DOI: 10. 1186/s40560-016-0148-1.
- [7] 周颖,杨国辉. 自噬在脓毒症心肌功能障碍发病机制中的作用研究进展[J]. 疑难病杂志, 2023, 22 ( 7 ): 776-781. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2023. 07. 022.
- [8] 颜培夏,王媛媛. HMGB1, cTn I, CK-MB 及 NT-proBNP 对脓毒症心肌损伤的诊断价值 [ J ]. 重庆医学, 2023, 52 ( 5 ): 737-741. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2023. 05. 021.
- [9] 王磊,谭睿,於江泉,等. 超声心动图在脓毒症心肌病中的应用进展[J/OL]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2021, 15 ( 6 ): 464-469. DOI: 10. 3877/cma. j. issn. 1674-0785. 2021. 06. 011.
- [10] Habimana R, Choi I, Cho HJ, et al. Sepsis-induced cardiac dysfunction: A review of pathophysiology [ J ]. Acute Crit Care, 2020, 35 ( 2 ): 57-66. DOI: 10. 4266/acc. 2020. 00248.
- [11] Ning L, Rong J, Zhang Z, et al. Therapeutic approaches targeting renin-angiotensin system in sepsis and its complications [ J ]. Pharmacol Res, 2021, 167; 105409. DOI: 10. 1016/j. phrs. 2020. 105409.
- [12] Chen H, Liu Q, Liu X, et al. Berberine attenuates septic cardiomyopathy by inhibiting TLR4/NF-κB signalling in rats [ J ]. Pharm Biol, 2021, 59 ( 1 ): 121-128. DOI: 10. 1080/13880209. 2021. 1877736.
- [13] 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.
- [14] Dudek J. Role of cardiolipin in mitochondrial signaling pathways [ J ]. Front Cell Dev Biol, 2017, 5; 90. DOI: 10. 3389/fcell. 2017. 00090.
- [15] Bi CF, Liu J, Yang LS, et al. Research progress on the mechanism of sepsis induced myocardial injury [ J ]. Journal of inflammation research, 2022, 15; 4275-4290. DOI: 10. 2147/jir. S374117.
- [16] Zhang J, Yang Z, Liang Z, et al. Anti-Interleukin-16 neutralizing antibody treatment alleviates sepsis-induced cardiac injury and dysfunction via the nuclear factor erythroid-2 related factor 2 pathway in mice [ J ]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021; 6616422. DOI: 10. 1155/2021/6616422.
- [17] Zhang M, Wang G, Peng T. Calpain-mediated mitochondrial damage: An emerging mechanism contributing to cardiac disease [ J ]. Cells, 2021, 10 ( 8 ): 2024. DOI: 10. 3390/cells10082024.
- [18] 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.
- [19] Zetoune FS, Ward PA. Role of complement and histones in sepsis [ J ]. Frontiers in Medicine, 2020, 7; 616957. DOI: 10. 3389/fmed. 2020. 616957.
- [20] Zhou Q, Xie M, Zhu J, et al. PINK1 contained in huMSC-derived exosomes prevents cardiomyocyte mitochondrial calcium overload in sepsis via recovery of mitochondrial Ca<sup>2+</sup> efflux [ J ]. Stem Cell Research & Therapy, 2021, 12 ( 1 ): 269. DOI: 10. 1186/s13287-021-02325-6.
- [21] Shi J, Chen Y, Zhi H, et al. Levosimendan protects from sepsis-induced cardiac dysfunction by suppressing inflammation, oxidative stress and regulating cardiac mitophagy via the PINK-1-Parkin pathway in mice [ J ]. Annals of Translational Medicine, 2022, 10 ( 4 ): 212. DOI: 10. 21037/atm-22-483.
- [22] Liu AB, Li SJ, Yu YY, et al. Current insight on the mechanisms of programmed cell death in sepsis-induced myocardial dysfunction [ J ]. Front Cell Dev Biol, 2023, 11; 1309719. DOI: 10. 3389/fcell. 2023. 1309719.
- [23] Chiong M, Wang ZV, Pedrozo Z, et al. Cardiomyocyte death; Mechanisms and translational implications [ J ]. Cell Death Dis, 2011, 2 ( 12 ): e244. DOI: 10. 1038/cddis. 2011. 130.
- [24] Xu P, Zhang W Q, Xie J, et al. Shenfu injection prevents sepsis-induced myocardial injury by inhibiting mitochondrial apoptosis [ J ]. J Ethnopharmacol, 2020, 261; 113068. DOI: 10. 1016/j. jep. 2020. 113068.
- [25] Xie WJ, Hou G, Wang L, et al. Astaxanthin suppresses lipopolysaccharide-induced myocardial injury by regulating MAPK and PI3K/AKT/mTOR/GSK3β signaling [ J ]. Molecular Medicine Reports, 2020, 22 ( 4 ): 3338-3346. DOI: 10. 3892/mmr. 2020. 11443.
- [26] Qiao Y, Wang L, Hu T, et al. Capsaicin protects cardiomyocytes against lipopolysaccharide-induced damage via 14-3-3γ-mediated autophagy augmentation [ J ]. Front Pharmacol, 2021, 12; 659015. DOI: 10. 3389/fphar. 2021. 659015.
- [27] Mao JY, Su LX, Li DK, et al. The effects of UCP2 on autophagy through the AMPK signaling pathway in septic cardiomyopathy and the underlying mechanism [ J ]. Annals of Translational Medicine, 2021, 9 ( 3 ): 259. DOI: 10. 21037/atm-20-4819.
- [28] Iba T, Umemura Y, Wada H, et al. Roles of coagulation abnormalities and microthrombosis in sepsis: Pathophysiology, diagnosis, and treatment [ J ]. Arch Med Res, 2021, 52 ( 8 ): 788-797. DOI: 10. 1016/j. aremed. 2021. 07. 003.
- [29] Bermejo-Martin JF, Martín-Fernández M, López-Mestanza C, et al. Shared features of endothelial dysfunction between sepsis and its preceding risk factors ( aging and chronic disease ) [ J ]. Journal of Clinical Medicine, 2018, 7 ( 11 ): 400. DOI: 10. 3390/jcm7110400.
- [30] Radeva MY, Waschke J. Mind the gap: Mechanisms regulating the endothelial barrier [ J ]. Acta Physiol ( Oxf ), 2018, 222 ( 1 ). DOI: 10. 1111/apha. 12860.
- [31] Steinert M, Ramming I, Bergmann S. Impact of von willebrand factor on bacterial pathogenesis [ J ]. Frontiers in Medicine, 2020, 7; 543. DOI: 10. 3389/fmed. 2020. 00543.
- [32] Martin L, Koczera P, Zechendorf E, et al. The endothelial glycocalyx: New diagnostic and therapeutic approaches in sepsis [ J ]. BioMed Research International, 2016, 2016; 3758278. DOI: 10. 1155/2016/3758278.
- [33] Ince C, Mayeux PR, Nguyen T, et al. The endothelium in sepsis [ J ]. Shock, 2016, 45 ( 3 ): 259-270. DOI: 10. 1097/shk. 0000000000000473.
- [34] Meggie MP, Chou T. Surface-dependent coagulation enzymes. Flow kinetics of factor Xa generation on live cell membranes [ J ]. J Biol Chem, 2001, 276 ( 11 ): 7827-7835. DOI: 10. 1074/jbc. M003275200.

sis in renal Tubular Epithelial Cells[J]. *Current Pharmaceutical Design*, 2022, 28(34):2825-2834. DOI:10.2174/1381612828666220902123755.

[25] Zhu H, Wang X, Wang X, et al. Curcumin attenuates inflammation and cell apoptosis through regulating NF-κB and JAK2/STAT3 signaling pathway against acute kidney injury [J]. *Cell Cycle*, 2020, 19(15):1941-1951. DOI:10.1080/15384101.2020.1784599.

[26] Bennett CF, Latorre-Muro P, Puigserver P. Mechanisms of mitochondrial respiratory adaptation [J]. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 2022, 23(12):817-835. DOI:10.1038/s41580-022-00506-6.

[27] Tan Z, Liu Q, Chen H, et al. Pectolarigenin alleviated septic acute kidney injury via inhibiting Jak2/Stat3 signaling and mitochondria dysfunction [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2023, 159:114286. DOI:10.1016/j.biopha.2023.114286.

[28] Zhang L, Miao M, Xu X, et al. From physiology to pathology: The role of mitochondria in acute kidney injuries and chronic kidney diseases [J]. *Kidney Diseases*, 2023, 9(5):342-357. DOI:10.1159/000530485.

[29] Jannig PR, Dumesic PA, Spiegelman BM, et al. SnapShot: Regulation and biology of PGC-1α [J]. *Cell*, 2022, 185(8):1444-1444. e1. DOI:10.1016/j.cell.2022.03.027.

[30] Green DR, Levine B. To be or not to be? How selective autophagy and cell death govern cell fate [J]. *Cell*, 2014, 157(1):65-75. DOI:10.1016/j.cell.2014.02.049.

[31] Tran M, Tam D, Bardia A, et al. PGC-1α promotes recovery after acute kidney injury during systemic inflammation in mice [J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2011, 121(10):4003-4014. DOI:10.1172/JCI58662.

[32] Fontecha-Barriuso M, Martín-Sánchez D, Martínez-Moreno JM, et al. PGC-1α deficiency causes spontaneous kidney inflammation and increases the severity of nephrotoxic AKI [J]. *The Journal of Pathology*, 2019, 249(1):65-78. DOI:10.1002/path.5282.

[33] Giacomello M, Pyakurel A, Glytsou C, et al. The cell biology of mitochondrial membrane dynamics [J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2020, 21(4):204-224. DOI:10.1038/s41580-020-0210-7.

[34] Tanriover C, Copur S, Ucku D, et al. The mitochondrion: A promising target for kidney disease [J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(2):570. DOI:10.3390/pharmaceutics15020570.

[35] Zheng QY, Li Y, Liang SJ, et al. LIGHT deficiency attenuates acute kidney disease development in an in vivo experimental renal ischemia and reperfusion injury model [J]. *Cell Death Discovery*, 2022, 8:399. DOI:10.1038/s41420-022-01188-x.

[36] Hao S, Huang H, Ma RY, et al. Multifaceted functions of Drp1 in hypoxia/ischemia-induced mitochondrial quality imbalance: From regulatory mechanism to targeted therapeutic strategy [J]. *Military Medical Research*, 2023, 10:46. DOI:10.1186/s40779-023-00482-8.

[37] Garza-Lombó C, Pappa A, Panayiotidis MI, et al. Redox homeostasis, oxidative stress and mitophagy [J]. *Mitochondrion*, 2020, 51:105-117. DOI:10.1016/j.mito.2020.01.002.

[38] Deng Z, He M, Hu H, et al. Melatonin attenuates sepsis-induced acute kidney injury by promoting mitophagy through SIRT3-mediated TFAM deacetylation [J]. *Autophagy*, 2024, 20(1):151-165. DOI:10.1080/15548627.2023.2252265.

[39] Tang C, Han H, Yan M, et al. PINK1-PRKN/PARK2 pathway of mitophagy is activated to protect against renal ischemia-reperfusion injury [J]. *Autophagy*, 2018, 14(5):880-897. DOI:10.1080/15548627.2017.1405880.

[40] Wang Y, Cai J, Tang C, et al. Mitophagy in Acute Kidney Injury and Kidney Repair [J]. *Cells*, 2020, 9(2):338. DOI:10.3390/cells9020338.

(收稿日期:2024-04-13)

(上接 1005 页)

[35] Iba T, Ogura H. Role of extracellular vesicles in the development of sepsis-induced coagulopathy [J]. *Journal of Intensive Care*, 2018, 6:68. DOI:10.1186/s40560-018-0340-6.

[36] 白凡,白欢.脓毒症相关凝血功能紊乱的研究进展[J].*临床检验杂志*, 2023, 41(8):618-623. DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2023.08.13.

[37] Napolitano F, Giudice V, Selleri C, et al. Plasminogen system in the pathophysiology of sepsis: Upcoming biomarkers [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(15):12376. DOI:10.3390/ijms241512376.

[38] Zhang YY, Ning BT. Signaling pathways and intervention therapies in sepsis [J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2021, 6(1):407. DOI:10.1038/s41392-021-00816-9.

[39] Stark K, Massberg S. Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(9):666-682. DOI:10.1038/s41569-021-00552-1.

[40] Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: Challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms [J]. *Blood*, 2019, 133(9):906-918. DOI:10.1182/blood-2018-11-882993.

[41] Heuberger DM, Schuepbach RA. Protease-activated receptors (PARs): Mechanisms of action and potential therapeutic modulators in PAR-driven inflammatory diseases [J]. *Thrombosis Journal*, 2019, 17:4. DOI:10.1186/s12959-019-0194-8.

[42] Simoneau B, Houle F, Huot J. Regulation of endothelial permeability and transendothelial migration of cancer cells by tropomyosin-1 phosphorylation [J]. *Vascular cell*, 2012, 4(1):18. DOI:10.1186/2045-824x-4-18.

[43] Chelazzi C, Villa G, Mancinelli P, et al. Glycocalyx and sepsis-induced alterations in vascular permeability [J]. *Crit Care*, 2015, 19(1):26. DOI:10.1186/s13054-015-0741-z.

[44] Tang AL, Peng Y, Shen MJ, et al. Prognostic role of elevated VEGF in sepsis: A systematic review and meta-analysis [J]. *Frontiers in Physiology*, 2022, 13:941257. DOI:10.3389/fphys.2022.941257.

[45] Chen J, Chung DW. Inflammation, von Willebrand factor, and ADAMTS13 [J]. *Blood*, 2018, 132(2):141-147. DOI:10.1182/blood-2018-02-769000.

[46] Yajnik V, Maarouf R. Sepsis and the microcirculation: The impact on outcomes [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2022, 35(2):230-235. DOI:10.1097/aco.0000000000001098.

[47] He J, Liu D, Zhao L, et al. Myocardial ischemia/reperfusion injury: Mechanisms of injury and implications for management (Review) [J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2022, 23(6):430. DOI:10.3892/etm.2022.11357.

(收稿日期:2024-02-27)