



线粒体功能障碍在脓毒性心肌病中的研究进展

张共鹏, 程志鹏, 魏艳龙, 尚志文, 董孝, 汪锐, 叶红伟, 高琴

引用本文:

张共鹏,程志鹏,魏艳龙,尚志文,董孝,汪锐,叶红伟,高琴. 线粒体功能障碍在脓毒性心肌病中的研究进展[J]. 蚌埠医学院学报, 2022, 47(8): 1155-1159.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.08.038>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

肠三针治疗脓毒症肠功能障碍的临床疗效观察

Clinical efficacy of electroacupuncture at “Intestine Three Needles” in the treatment of intestinal dysfunction in sepsis

蚌埠医学院学报. 2021, 46(10): 1357-1359,1364 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.10.008>

不同营养供给方式对无胃肠道功能障碍脓毒症患者血糖控制和胃肠功能障碍发生的影响

Effect of different nutrition modes on the glycemic control and gastrointestinal dysfunction in sepsis patients without gastrointestinal dysfunction

蚌埠医学院学报. 2015, 40(10): 1341-1343 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2015.10.015>

降钙素原、血小板及D-二聚体检测在脓毒症预后中的价值

The prognostic value of the serum levels of procalcitonin, platelet and D-dimer in patients with sepsis

蚌埠医学院学报. 2018, 43(11): 1471-1473 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2018.11.022>

曲美他嗪治疗脓毒症心肌损伤的临床研究

Clinical research of trimetazidine in the treatment of myocardial injury in sepsis

蚌埠医学院学报. 2016, 41(11): 1443-1445 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.11.011>

电针对脓毒症心肌损伤病人microRNA-133a表达影响

Effect of electroacupuncture on the expression level of microRNA-133a in sepsis patients complicated with myocardial injury

蚌埠医学院学报. 2020, 45(3): 335-337,341 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.03.013>

线粒体功能障碍在脓毒性心肌病中的研究进展

张共鹏¹,程志鹏¹,魏艳龙¹,尚志文¹,董孝或¹,汪锐¹,叶红伟²,高琴²

[关键词] 脓毒症;脓毒性心肌病;线粒体功能障碍;综述

[中图分类号] R 33 [文献标志码] A DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.08.038

脓毒症是目前临床急危重症医学面临的重要问题,是住院病人死亡的重要原因之一。2016 年,脓毒症和感染性休克的第三版国际共识提出脓毒症 3.0 的新定义为机体对感染的反应失调进而导致多器官功能障碍^[1]。脓毒症如不能及早被发现并及时处理,可导致脓毒症休克、多脏器衰竭和死亡。最新报道显示,2017 年全球脓毒症病人人数达 4 890 万,其中 1 100 万例病人死亡,占全球死亡人数的 20%^[2]。在美国,每年有 170 万住院病人出现脓毒症,并导致 27 万人死亡^[3]。预防其诱因,减轻其并发症或器官功能障碍成为全球亟待解决的问题之一。

心脏功能障碍是脓毒症所导致的最常见的器官功能障碍,也称为脓毒性心肌病(sepsis-induced cardiomyopathy, SIC),SIC 病人心脏出现结构和功能上的改变,最早的表现左、右心室收缩和舒张功能障碍,心功能不全,主要有 3 个特征:左心室扩张、射血分数下降以及 7~10 d 内射血分数恢复^[4]。

线粒体不仅是负责营养代谢和能量产生的高度动态的细胞器,而且线粒体融合分裂、生物合成、介导不同细胞死亡等过程还共同参与疾病的发生发展,线粒体稳态对维护机体重要脏器的生理功能发挥关键作用。脓毒症诱导的心肌线粒体损伤或功能障碍是心肌细胞代谢障碍、能量产生不足、氧化应激、免疫失调的重要原因,严重时导致心脏等多器官衰竭,甚至死亡。因此,减轻线粒体功能障碍对于维持心肌正常功能活动至关重要,并且可能是为 SIC 提供更好预后的一种重要的可行措施^[5]。

SIC 时,线粒体功能障碍主要表现为线粒体抗氧化系统功能失衡、钙超载、线粒体生物发生、促进一氧化氮生成、线粒体解偶联、线粒体能量代谢紊乱、参与不同类别细胞死亡方式等机制。

1 线粒体抗氧化系统功能失衡

线粒体抗氧化系统功能失效增加机体诱导炎症、免疫、激素代谢和生物能反应的激活等,导致不可逆的氧化应激状

态和线粒体功能障碍或失效,参与脓毒症的发病机制^[6]。脓毒症时,机体产生的内毒素在心肌细胞中通过黄嘌呤氧化酶、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸/烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶诱导线粒体产生超氧化物、过氧化氢和羟基自由基,进一步刺激内皮细胞产生更多的活性氧(reactive oxygen species, ROS),引发恶性循环^[7]。

ROS 和活性氮超载等导致 SIC 中的氧化磷酸化特异性损伤(如复合物 I、复合物 IV、FOF1 功能障碍)^[8]。在脓毒症期间,NADPH 氧化酶家族是 ROS 的主要来源之一,它存在于各种细胞中,特别是吞噬细胞和内皮细胞,是炎症反应发生的核心^[9]。NADPH 氧化酶 2(NADPH oxidase 2, NOX2)在 ROS O₂⁻ 和 H₂O₂ 的生成中起重要作用^[10]。JOSEPH 等^[11]观察到脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)可以快速增加离体小鼠心肌细胞线粒体内的超氧化物并降低心肌收缩力,而 NOX2 的激活是这些异常活动所必需的,可能机制是脓毒症激活心肌 NOX2,促进线粒体超氧化物释放进而损害心肌细胞,导致线粒体功能障碍。此外,研究进一步观察到体内抑制 NOX2 可保护小鼠免受直肠结扎穿孔术(cecal ligation and puncture, CLP)诱导的脓毒症诱导的心肌收缩功能障碍。提示线粒体氧化应激超载是脓毒症心肌损伤的重要原因。

2 线粒体钙超载

线粒体正常功能的维持需要一定的质子梯度,而线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, mitoPTP)在维持质子梯度中发挥重要作用。在生理条件下,机体内正常浓度的 Ca²⁺ 转移到线粒体对维持线粒体功能是必要的, Ca²⁺ 在线粒体膜间隙和基质中发挥作用,调节底物载体的活性,刺激 TCA 循环、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸的合成,从而刺激呼吸链的活性,增加 ATP 的产生^[12]。但 Ca²⁺ 超载是 mitoPTP 开放的主要诱发因素^[13],且这一过程连同细胞色素 c 的释放和凋亡级联反应激活一起发生。正常情况下,线粒体可以吸收内质网释放的 Ca²⁺,缓冲 Ca²⁺ 的毒性作用^[11],线粒体 Ca²⁺ 内流由线粒体钙转运蛋白控制,而 Ca²⁺ 排出则由线粒体 Na⁺/Ca²⁺ 交换器和线粒体 H⁺/Ca²⁺ 交换器控制,两者协同作用维持线粒体 Ca²⁺ 稳定^[14]。但在脓毒症期间,内质网释放大量 Ca²⁺,超过了线粒体的吸收能力,使得线粒体中的 Ca²⁺ 超载,导致 mitoPTP 开放,线粒体膜电位丢失,线粒体逐渐肿胀直至外膜破裂,引起一系列病理变化。脓毒症诱导的心肌细胞损伤中, Ca²⁺ 的异常转运导致

[收稿日期] 2021-11-01 [修回日期] 2022-07-29

[基金项目] 国家自然科学基金(81770297);国家级大学生创新创业训练计划项目(202010367061, 202010367014, 201910367016)

[作者单位] 蚌埠医学院 1. 临床医学院, 2. 生理学教研室, 安徽 蚌埠 233000

[作者简介] 张共鹏(1999-),男,学生。

[通信作者] 高琴,硕士研究生导师,教授. E-mail:bbmcgq@126.com

mitoPTP的开放可引起半胱天冬酶蛋白的激活,并最终导致心肌细胞收缩功能障碍。研究发现,抑制 NOX2 可保持细胞内 Ca^{2+} 浓度和线粒体功能,减轻脓毒症心肌损伤^[11,15]。在脓毒症动物模型中,线粒体 Ca^{2+} 转运蛋白功能障碍,线粒体 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换器功能障碍会导致 SIC;包括抑制 L 型钙通道、肌浆网钙泵、兰尼碱受体 Ca^{2+} 泄漏增加、 Ca^{2+} 敏感性降低^[16]。

3 线粒体生物发生

生理情况下,线粒体需要不断更新,因此需要新的健康线粒体来满足机体细胞代谢对能量的需求,即生物发生。线粒体生物发生是维持线粒体持续更新的必需过程,当线粒体生物发生出现失衡,直接影响线粒体正常功能。在脓毒症期间,过量的 ROS 和自由基生成损伤线粒体,导致线粒体合成受损。LPS 使过氧化物酶增殖体激活受体 γ 辅激活因子 1- α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α)、雌激素相关受体 α 以及过氧化物酶体增殖体被激活。线粒体生物发生在脓毒症早期减少,晚期增加。据报道,线粒体生物发生可能部分抵消线粒体蛋白质损耗,有助于维持危重病患者的线粒体功能和能量状态^[17]。促进线粒体生物发生可以改善脓毒症的预后。LI 等^[18]证实松戈林通过 Nrf2 与 PGC-1 α 共激活促进线粒体生物发生,从而减轻了脓毒症诱导的心肌损伤。YU 等^[19]证明褪黑素通过 AMPK-PGC-1 α -Sirtuin-3 信号通路增强线粒体生物发生来保护线粒体功能,另外 XIN 等^[20]发现, Sirtuin-3/AMPK 轴控制了 PGC-1 α 的转录和活性,从而促进线粒体生物发生,防止 LPS 诱导的线粒体损伤和心肌细胞死亡。然而过度的生物发生可以加重线粒体功能障碍。研究^[15]表明,PGC-1 α 的过表达引起过量的线粒体生物发生,可导致心力衰竭。吡格列酮和罗格列酮等过氧化物酶体增殖体激活受体 γ 激动剂都能诱导动物和人类的线粒体生物发生,还可以防止细胞线粒体因受到损伤刺激而发生的心肌功能障碍^[21]。以上结果提示适量的线粒体生物发生在脓毒症心肌损伤中起到保护作用。

4 一氧化氮生成增多

一氧化氮 (nitric oxide, NO) 在脓毒症中的作用近年来得到了证实。正常生理状态下,血管细胞中组成型 NO 合酶产生的 NO 对血管张力和血管内环境稳定具有重要的调节作用。脓毒性休克的特征之一是进行性血管扩张,随后血管收缩反应缺乏,导致血管麻痹,该过程与过量的 NO 产生有关,而且 NO 具有亲脂性和高扩散能力,很可能从邻近细胞到达线粒体^[22]。在脓毒症小鼠模型中,诱导型 NO 合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 活性明显增加,NO 产生增多,同时生成大量的具有高度细胞毒性的过氧亚硝酸盐 (peroxynitrite, ONOO⁻),导致蛋白质硝化并通过氧化脱氮作用引起 DNA 损伤^[23]。而且,NO 可与 O_2^- 相互作用产生 ONOO⁻,抑制线粒体复合物 I,损伤线粒体功能。NO 及其衍生物在调节心血管功能和血管紧张度方面也起着无可争

议的作用。ONOO⁻ 对脓毒症时心肌线粒体功能障碍有负面影响,它以多种方式抑制线粒体呼吸链,导致线粒体功能障碍和心肌收缩力降低^[24]。内毒素血症动物功能失调的心脏中,超氧化物、NO 和 ONOO⁻ 的生成导致心脏线粒体内 iNOS 活性升高,NO、超氧化物和 ONOO⁻ 的产生增加^[7]。在脓毒症的动物实验模型中,褪黑素可以抑制 iNOS 和线粒体 NO 合酶亚型的活性,从而降低 NO 水平,保护线粒体,防止器官衰竭和死亡^[25]。另外,中和干扰素- β 可以减少脓毒症炎症的传播以及持续产生的 NO 引起的有害生理效应^[26]。

5 线粒体解偶联

线粒体 ATP 和 ROS 的产生受解偶联蛋白 (uncoupling proteins, UCPs) 家族的调节,该蛋白位于线粒体内膜,可以催化调节质子从膜间传输到线粒体基质中^[27]。米切尔的能量转导化学分子理论指出,氧化磷酸化链将电子传输并最终转移到 O_2 上,此过程产生的自由能可用于建立穿过线粒体内膜的电化学 H^+ 梯度。质子通过 FOF1-ATPase 的 FO 亚单位返回基质,从而从 ADP 中再生 ATP。在生理条件下,一些 H^+ 无需 FOF1-ATPase 即可返回到线粒体基质中,可通过 UCPs 实现合成 ATP 的“线粒体解偶联”^[13]。目前,已经发现了 3 种 UCPs (UCP1、UCP2、UCP3),它们分别位于不同的组织中。其中 UCP2 在生理或病理状态下可以调节线粒体 ROS 的产生和能量传导,UCP2 表达与 ROS、线粒体肿胀度呈正相关,而与线粒体膜电位则呈负相关,抑制 UCP2 表达可抑制 ROS 产生,改变脂肪酸代谢,从而保护线粒体功能,这说明脓毒症模型心肌损伤时 UCP2 表达与线粒体损伤密切相关^[28]。向小鼠腹腔内注射 LPS,发现小鼠心功能明显下降,存活率降低,心肌 UCP2 表达上调;而敲除 UCP2 基因后,心肌损伤减轻,这表明 UCP2 是脓毒性心脏功能障碍的效应物^[29]。但也有研究表明,大鼠 H9C2 心肌细胞在 LPS 和肝素 G 条件下培养以模拟脓毒症条件,结果显示 ATP 水平降低,心肌细胞受到损伤,但当使用抗 UCP2 的小干扰 RNA 抑制 UCP2 的表达后,心肌损伤加重^[30]。这与黄锦达等^[28] 研究结果相矛盾,但也提示 UCP2 在 SIC 中可能发挥不同作用。

6 线粒体能量代谢紊乱

线粒体能量代谢紊乱在疾病中的作用日趋引起重视。细胞的生命活动离不开能量,尤其像心肌、骨骼肌和神经细胞,其能量主要来自于线粒体产生的 ATP。在正常情况下,心脏中的线粒体通过氧化磷酸化获得 95% 的 ATP,ATP 的产生是通过许多底物的分解代谢进行的,包括脂肪酸 (fatty acids, FAs)、葡萄糖、酮体和氨基酸^[31]。SIC 的特征之一是 FAs 代谢改变。在临床脓毒症研究中,SIC 被证明伴随着心脏 FAs 摄取的减少以及心肌细胞中脂质和糖原的积累。FAs 在能源生产中所占份额有所下降^[32]。对死于脓毒症的病人的心脏进行了评估,发现心肌细胞内脂质积聚,这可能

是 FAs 氧化紊乱造成的^[33]。ZHENG 等^[34]在 CLP 诱导的实验性脓毒症模型的研究中发现,脓毒症显著增强了糖酵解,血清乳酸水平升高,糖酵解代谢在 SIC 中起作用;他们还观察到 2-脱氧-D-葡萄糖通过调节糖酵解代谢,可改善脓毒症小鼠模型的心功能和生存结果。

7 线粒体参与不同细胞死亡方式

脓毒症心肌损伤过程中,线粒体参与多种细胞死亡方式,包括凋亡、自噬、焦亡、铁死亡等。

7.1 凋亡和自噬

凋亡通过死亡受体途径或线粒体途径被激活,这两种途径的激活最终均可能导致肌动蛋白收缩装置的破坏和心肌细胞完整性的丧失。在 LPS 和 CLP 诱导的脓毒症发展过程中,机体通过激活外源性和内源性凋亡途径诱导心肌细胞凋亡^[35]。线粒体凋亡主要由 Bcl-2 家族成员控制,主要位于线粒体外膜。具体而言,凋亡由 Bcl-2 蛋白 Bax 和 Bak 所控制。在细胞凋亡中激活后,它们渗透线粒体外膜,并使凋亡因子(包括细胞色素 C)从内膜释放到细胞质中,进而激发级联激活,最终导致细胞死亡^[36]。Qiang-Xin 1 治疗有效阻止了心肌细胞中 caspase 家族成员(如 caspase-3、caspase-9 和 caspase-12)的激活,通过促进抗凋亡蛋白和预防促凋亡介质的激活,防止脓毒症诱导的线粒体依赖性凋亡,改善脓毒症小鼠的预后^[37]。

自噬包括自噬体的形成以及对特定物质的识别、自噬体的成熟和与溶酶体的融合几个阶段,参与多种疾病的发生。腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)对线粒体自噬等线粒体生物学和体内平衡的各个方面都有特定的调控作用^[38]。AMPK 直接磷酸化线粒体分裂因子 MF1,通过动力蛋白样蛋白 DRP1 调节线粒体分裂,并磷酸化自噬启动因子 ULK1,使其激活 VPS34、VPS15、ATG14L 和 Beclin1 组成的第三类 PI3K 复合物 I,这种复合物在新生的自噬体膜上产生磷脂酰肌醇-3-磷酸,以帮助形成自噬体膜^[39]。调节 AMPK 可以减少线粒体裂变,促进线粒体融合^[40]。

有研究^[41]表明,木犀草素通过 AMPK/ULK1 信号增加自噬来减轻 LPS 诱导的心肌损伤,同时减弱了脓毒症小鼠心肌中裂解的 caspase-3 和 caspase-9 的表达,发挥抗凋亡作用。此外,有研究^[42]证实了在 LPS 诱导的脓毒症模型中,人参皂甙 Rg3 可上调人原代肝细胞中的自噬相关蛋白,激活 AMPK 信号通路,促进线粒体自噬,抑制人原代肝细胞凋亡,从而保护脓毒症引起的细胞和器官损伤。研究人员分析,在脓毒症起始阶段,自噬是适应性的,以促进细胞存活和维持器官的正常功能。然而,随着脓毒症病程发展到严重阶段,自噬反应不充分,超过其控制范围,导致不适应的结果,出现细胞成分降解或是有毒物质积累,严重时会出现细胞不可逆死亡^[43]。

7.2 NOD 样受体蛋白 3 炎症小体介导的细胞焦亡

NOD 样受体蛋白 3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体是先天免疫系统的重要介质通路,在脓毒症诱导的心肌损伤

中具有重要作用。NLRP3 炎症小体复合物主要包括 3 个成员,即凋亡相关斑点样蛋白、NLRP3 和 caspase-1 的前体(pro-caspase-1)。NLRP3 作为复合物的核心蛋白,在细胞质中充当信号受体,一旦被激活,NLRP3 招募 ASC 和 pro-caspase-1,形成炎症小体复合物激活 caspase-1,切割 IL-1 β 和 IL-18 前体,成熟的 IL-1 β 和 IL-18 分泌到细胞外,参与炎症反应^[44]。焦亡是最近发现的一种程序性细胞死亡。其中,caspase-1 依赖性细胞焦亡最早是在感染了革兰阴性菌福氏志贺氏菌的小鼠巨噬细胞中被发现的^[45]。NLRP3 炎症小体可以识别包括 PAMP 和 DAMP 在内的多种刺激,以激活 pro-caspase-1 裂解形成活性 caspase-1,促使 IL-1 β 和 IL-18 的成熟和分泌,进而介导细胞焦亡^[46]。LPS 等外源性刺激和尿酸和 ATP 等内源性损伤信号可能会诱导共同途径激活 NLRP3 炎症小体,然后引发 caspase-1 依赖性细胞焦亡。QIU 等^[47]发现,LPS 在高糖条件下的 H9C2 心肌细胞中激活 NLRP3 炎症小体,通过上述级联反应过程介导细胞焦亡,同时,随着 ROS 的增加,这一反应过程加重。使用 caspase-1 抑制剂 Ac-YVAD-CMK 和炎症小体抑制剂 BAY11-7082 抑制 caspase-1 和 NLRP3 炎症小体时,H9C2 细胞中 LPS 诱导的细胞焦亡损伤显著降低。硫氧还蛋白相互作用蛋白(Thioredoxin-interacting protein, TXNIP)是一种内源性 ROS 清除蛋白硫氧还蛋白的抑制剂,当细胞受到各种因素诱导的 ROS 攻击时,它将从 TXNIP-硫氧还蛋白复合物中解离并结合 NLRP3。线粒体活性氧(mitochondrial ROS, mtROS)的过度产生是 NLRP3 炎症小体激活的一个关键因素。感染和内源性刺激使 NLRP3 向线粒体募集,线粒体复合物 I 抑制剂通过 NLRP3 激活增加 mtROS 的产生并诱导 IL-1 β 分泌,而这种激活可以被 ROS 清除剂阻断^[48]。在糖尿病肾病中,高水平的 mtROS 伴随硫氧还蛋白表达的抑制中断了硫氧还蛋白和 TXNIP 之间的相互作用,从而促进 TXNIP 与 NLRP3 的结合,导致 NLRP3/IL-1 β 信号通路的激活,即通过线粒体 ROS-TXNIP/NLRP3/IL-1 β 轴的激活损伤肾小管^[49]。siTXNIP 抑制了 NLRP3 的活化和 ROS 的产生,同时降低了 IL-1 β 和 IL-18 的水平,提高了过氧化氢酶和锰超氧化物歧化酶的水平,减轻了脓毒症的心肌损伤^[50]。LI 等^[51]揭示了 STING-IRF3 可以通过激活 NLRP3 触发 LPS 诱导的小鼠心脏功能障碍和细胞焦亡,而 STING 敲除可抑制 IRF3 的磷酸化和核转位,进而抑制 NLRP3 介导的心肌细胞焦亡,起到保护心肌的作用。

7.3 铁死亡

铁死亡由 DIXON 等^[52]在 2012 年提出,铁死亡是由于细胞内 ROS 的积累超过了谷胱甘肽和以谷胱甘肽为底物的磷脂氢过氧化物酶维持的氧化还原含量所致。合成的小分子化合物 Erastin 可通过抑制半胱氨酸谷氨酸转运体以及谷胱甘肽过氧化物酶 4 活性触发铁死亡^[53]。线粒体促进脂质 ROS 的生成,这是铁死亡的先决条件,此外,前列腺素内过氧化物合酶 2 是公认的铁死亡标志物^[54]。在脓毒症小鼠心脏中也观察到其表达水平增加^[55]。在 LPS 诱导的大鼠肺部炎症模型中,铁作为免疫调节因子影响肿瘤坏死因子- α 的合成,最终加重肺损伤^[56]。LI 等^[57]证明了 LPS 刺

激增强了核受体共激活因子4的表达,核受体共激活因子4随后与铁蛋白相互作用并促进其自噬降解。铁蛋白的降解进一步释放大游离铁,并进一步激活位于线粒体膜上的线粒体铁离子转运蛋白。胞质游离铁通过线粒体铁离子转运蛋白转运到线粒体,引起线粒体铁超载和过量 ROS,最终触发心肌细胞脂质过氧化和心肌细胞铁死亡。

目前对 SIC 线粒体功能障碍的机制研究大部分都还是基于动物实验,对于临床治疗 SIC 是否有具体可行的针对线粒体靶向治疗的措施,仍有许多挑战。线粒体功能障碍是 SIC 的一个重要病理变化,因此靶向脓毒症中的线粒体功能障碍可能是潜在的治疗策略^[58]。我们相信,随着研究的不断深入,采用有效手段干预线粒体各关键环节,可以显著降低脓毒症的发病率及 SIC 的死亡率。

[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.
- [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.
- [3] RHEE C, DANTES R, EPSTEIN L, *et al.* Incidence and trends of sepsis in US hospitals using clinical vs claims data [J]. *JAMA*, 2017, 318(13):1241.
- [4] SATO R, NASU M. A review of sepsis-induced cardiomyopathy [J]. *Intensive Care*, 2015, 3:48.
- [5] ZHANG H, FENG YW, YAO YM. Potential therapy strategy: targeting mitochondrial dysfunction in sepsis [J]. *Mil Med Res*, 2018, 5(1):41.
- [6] DURAN-BEDOLLA J, MONTES DE OCA-SANDOVAL MA, SALDAÑA-NAVOR V, *et al.* Mitochondrial failure and multiple organ dysfunction [J]. *Clin Invest Med*, 2014, 37(2):E58.
- [7] AZEVEDO LC. Mitochondrial dysfunction during Sepsis [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2010, 10(3):214.
- [8] LEE WC, LI LC, CHEN JB, *et al.* Indoxyl sulfate induced oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and impaired biogenesis are partly protected by vitamin C and N-acetylcysteine [J]. *ScientificWorldJournal*, 2015, 2015:620826.
- [9] NERI M, RIEZZO I, POMARA C, *et al.* Oxidative-nitrosative stress and myocardial dysfunctions in sepsis: evidence from the literature and postmortem observations [J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016:3423450.
- [10] KIM YM, KIM SJ, TATSUNAMI R, *et al.* ROS-induced ROS release orchestrated by Nox4, Nox2, and mitochondria in VEGF signaling and angiogenesis [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2017, 312(6):C749.
- [11] JOSEPH LC, KOKKINAKI D, VALENTI MC, *et al.* Inhibition of NADPH oxidase 2 (NOX2) prevents sepsis-induced cardiomyopathy by improving calcium handling and mitochondrial function [J]. *JCI Insight*, 2017, 2(17):e94248.
- [12] ROSSI A, PIZZO P, FILADI R. Calcium, mitochondria and cell metabolism: a functional triangle in bioenergetics [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2019, 1866(7):1068.
- [13] CIMOLAI MC, ALVAREZ S, BODE C, *et al.* Mitochondrial mechanisms in septic cardiomyopathy [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(8):17763.
- [14] KWONG JQ, MOLKENTIN JD. Physiological and pathological roles of the mitochondrial permeability transition pore in the heart [J]. *Cell Metab*, 2015, 21(2):206.
- [15] PAN P, WANG X, LIU D. The potential mechanism of mitochondrial dysfunction in septic cardiomyopathy [J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(6):2157.
- [16] HOBAI IA, EDGEComb J, LABARGE K, *et al.* Dysregulation of intracellular calcium transporters in animal models of sepsis-induced cardiomyopathy [J]. *Shock*, 2015, 43(1):3.
- [17] CARRÉ JE, ORBAN JC, RE L, *et al.* Survival incritical illness is associated with early activation of mitochondrial biogenesis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182(6):745.
- [18] LI Y, FENG YF, LIU XT, *et al.* Songorine promotes cardiac mitochondrial biogenesis via Nr2f induction during sepsis [J]. *Redox Biol*, 2021, 38:101771.
- [19] YU L, GONG B, DUAN W, *et al.* Melatonin ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury in type 1 diabetic rats by preserving mitochondrial function: role of AMPK-PGC-1 α -SIRT3 signaling [J]. *Sci Rep*, 2017, 7:41337.
- [20] XIN T, LU C. SirT3 activates AMPK-related mitochondrial biogenesis and ameliorates sepsis-induced myocardial injury [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(16):16224.
- [21] SUPINSKI GS, SCHRODER EA, CALLAHAN LA. Mitochondria and critical illness [J]. *Chest*, 2020, 157(2):310.
- [22] JIN YH, LI ZT, CHEN H, *et al.* Effect of dexmedetomidine on kidney injury in sepsis rats through TLR4/MyD88/NF- κ B/iNOS signaling pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(11):5020.
- [23] CINELLI MA, DO HT, MILEY GP, *et al.* Inducible nitric oxide synthase: regulation, structure and inhibition [J]. *Med Res Rev*, 2020, 40(1):158.
- [24] TSOLAKI V, MAKRIS D, MANTZARLIS K, *et al.* Sepsis-induced cardiomyopathy: oxidative implications in the initiation and resolution of the damage [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017:7393525.
- [25] COLUNGA BIANCATELLI RML, BERRILL M, MOHAMMED YH, *et al.* Melatonin for the treatment of sepsis: the scientific rationale [J]. *J Thorac Dis*, 2020, 12(Suppl 1):S54.
- [26] RACKOV G, SHOKRI R, DE MON MÁ, *et al.* The Role of IFN- β during the course of sepsis progression and its therapeutic potential [J]. *Front Immunol*, 2017, 8:493.
- [27] HASLIP M, DOSTANIC I, HUANG Y, *et al.* Endothelial uncoupling protein2 regulates mitophagy and pulmonary hypertension during intermittent hypoxia [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(5):1166.
- [28] 黄锦达, 陈胜利, 吕娟娟, 等. 解偶联蛋白 2 与脂多糖诱导脓毒症大鼠心肌线粒体损伤的关系 [J]. *中国当代儿科杂志*,

- 2016,18(2):159.
- [29] TANG R, QI PP, LIU YS, *et al.* Uncoupling protein 2 drives myocardial dysfunction in murine models of septic shock [J]. *Biomed Res Int*,2019,2019:9786101.
- [30] ZHENG G, LYU J, LIU S, *et al.* Silencing of uncoupling protein 2 by small interfering RNA aggravates mitochondrial dysfunction in cardiomyocytes under septic conditions [J]. *Int J Mol Med*,2015, 35(6):1525.
- [31] WENDE AR, BRAHMA MK, MCGINNIS GR, *et al.* Metabolic origins of heart failure [J]. *JACC Basic Transl Sci*,2017,2(3): 297.
- [32] WASYLUK W, NOWICKA-STAŻ KA P, ZWOLAK A. Heart metabolism in sepsis-induced cardiomyopathy-unusual metabolic dysfunction of the heart [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021,18(14):7598.
- [33] ROSSI MA, CELES MR, PRADO CM, *et al.* Myocardial structural changes in long-term human severe sepsis/septic shock may be responsible for cardiac dysfunction [J]. *Shock*,2007,27(1):10.
- [34] ZHENG Z, MA H, ZHANG X, *et al.* Enhanced glycolytic metabolism contributes to cardiac dysfunction in polymicrobial sepsis [J]. *J Infect Dis*,2017,215(9):1396.
- [35] SMEDING L, PLÖTZ FB, GROENEVELD AB, *et al.* Structural changes of the heart during severe sepsis or septic shock [J]. *Shock*,2012,37(5):449.
- [36] UGARTE-URIBE B, GARCÍA-SÁEZ AJ. Apoptotic foci at mitochondria; in and around Bax pores [J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*,2017,372(1726):20160217.
- [37] XU X, LIU Q, HE S, *et al.* Qiang-Xin I formula prevents sepsis-induced apoptosis in murine cardiomyocytes by suppressing endoplasmic reticulum and mitochondria-associated pathways [J]. *Front Pharmacol*,2018,9:818.
- [38] HERZIG S, SHAW RJ. AMPK: guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*,2018,19(2):121.
- [39] BENTO CF, RENNA M, GHISLAT G, *et al.* Mammalian autophagy: how does it work? [J]. *Annu Rev Biochem*,2016, 85:685.
- [40] 王雪如, 门运政, 胡森, 等. AMPK 介导线粒体融合与裂变在抑制 P2X7 受体抗神经元缺氧/复氧损伤中的作用 [J]. *蚌埠医学院学报*,2020,45(6):714.
- [41] WU B, SONG H, FAN M, *et al.* Luteolin attenuates sepsis-induced myocardial injury by enhancing autophagy in mice [J]. *Int J Mol Med*,2020,45(5):1477.
- [42] XING W, YANG L, PENG Y, *et al.* Ginsenoside Rg3 attenuates sepsis-induced injury and mitochondrial dysfunction in liver via AMPK-mediated autophagy flux [J]. *Biosci Rep*,2017,37(4): BSR20170934.
- [43] SUN Y, CAI Y, ZANG QS. Cardiac autophagy in sepsis [J]. *Cells*,2019,8(2):141.
- [44] SHEN HH, YANG YX, MENG X, *et al.* NLRP3: a promising therapeutic target for autoimmune diseases [J]. *Autoimmun Rev*, 2018,17(7):694.
- [45] QIU Z, LEI S, ZHAO B, *et al.* NLRP3 inflammasome activation-mediated pyroptosis aggravates myocardial ischemia/reperfusion injury in diabetic rats [J]. *Oxid Med Cell Longev*,2017: 9743280
- [46] MAN SM, KARKI R, KANNEGANTI TD. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases [J]. *Immunol Rev*,2017, 277(1):61
- [47] QIU Z, HE Y, MING H, *et al.* Lipopolysaccharide (LPS) aggravates high glucose and hypoxia/reoxygenation-induced injury through activating ROS-dependent NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis in H9C2 cardiomyocytes [J]. *J Diabetes Res*, 2019,2019:8151836
- [48] DAN DUNN J, ALVAREZ LA, ZHANG X, *et al.* Reactive oxygen species and mitochondria: a nexus of cellular homeostasis [J]. *Redox Biol*,2015,6:472.
- [49] HAN Y, XU X, TANG C, *et al.* Reactive oxygen species promote tubular injury in diabetic nephropathy: the role of the mitochondrial ros-txnip-nlrp3 biological axis [J]. *Redox Biol*, 2018,16:32.
- [50] YANG C, XIA W, LIU X, *et al.* Role of TXNIP/NLRP3 in sepsis-induced myocardial dysfunction [J]. *Int J Mol Med*, 2019,44(2):417.
- [51] LI N, ZHOU H, WU H, *et al.* STING-IRF3 contributes to lipopolysaccharide-induced cardiac dysfunction, inflammation, apoptosis and pyroptosis by activating NLRP3 [J]. *Redox Biol*, 2019,24:101215.
- [52] DIXON SJ, LEMBERG KM, LAMPRECHT MR, *et al.* Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*,2012, 149(5) 1060.
- [53] STOCKWELL BR, FRIEDMANN ANGELI JP, BAYIR H, *et al.* Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease [J]. *Cell*,2017,171(2):273.
- [54] YANG WS, SRIRAMARATNAM R, WELSCH ME, *et al.* Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4 [J]. *Cell*, 2014,156(1/2):317.
- [55] SHEN E, FAN J, CHEN R, *et al.* Phospholipase c gamma 1 signalling regulates lipopolysaccharide-induced cyclooxygenase-2 expression in cardiomyocytes [J]. *J Mol Cell Cardiol*,2007,43(3):308
- [56] LÊ BV, KHORSI-CAUET H, BACH V, *et al.* Modulation of pseudomonas aeruginosa lipopolysaccharide-induced lung inflammation by chronic iron overload in rat [J]. *FEMS Immunol Med Microbiol*,2012,64(2):255
- [57] LI N, WANG W, ZHOU H, *et al.* Ferritinophagy-mediated ferroptosis is involved in sepsis-induced cardiac injury [J]. *Free Radic Biol Med*,2020,160:303
- [58] ZHANG H, FENG YW, YAO YM. Potential therapy strategy: targeting mitochondrial dysfunction in sepsis [J]. *Mil Med Res*, 2018,5(1):41.