

脓毒性心肌病的线粒体机制

方翔 王锦权

230001 安徽合肥,安徽医科大学附属省立医院(南区)重症医学科

通讯作者:王锦权, Email:jqwang604@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.02.019

【摘要】 脓毒性心肌病的发生率和病死率均较高,是脓毒症患者常见的死亡原因之一。脓毒性心肌病的发病机制尚不十分清楚,心肌细胞线粒体功能障碍在其病理过程中起着十分重要的作用。本文从心肌细胞线粒体能量代谢的调节、线粒体损伤机制、水通道蛋白的作用及线粒体动力学的调控等方面,综述脓毒性心肌病的线粒体机制,以期对早期预防其发生提供帮助。

【关键词】 脓毒性心肌病; 线粒体; 水通道蛋白; 线粒体动力学

基金项目: 安徽省科技计划项目(1403062022)

Role of mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of septic cardiomyopathy Fang Xiang, Wang Jinquan
Department of Intensive Care Unit, Anhui Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei 230001, Anhui, China

Corresponding author: Wang Jinquan, Email:jqwang604@163.com

【Abstract】 The incidence and mortality of septic cardiomyopathy were high, which is the common cause of death in the patients with sepsis. The pathogenesis of sepsis induced myocardial injury is still unclear. The mitochondrial dysfunction of myocardial cells plays a very important role in the pathophysiological mechanism. This review attempts to introduce the mitochondrial damage of cardiomyocyte from the regulation of mitochondrial energy metabolism, the mechanism of mitochondrial damage, the role of aquaporin and the adjustment of mitochondrial dynamic, in order to provide help for the early prevention of septic cardiomyopathy.

【Key words】 Septic cardiomyopathy; Mitochondrion; Aquaporin; Mitochondrial dynamics

Fund program: Science and Technology Planning Project of Anhui Province of China (1403062022)

脓毒症是一种危及生命的器官功能障碍,由机体对感染的反应不平衡引起^[1]。心脏是脓毒症发展过程中最脆弱的器官之一,脓毒性心肌病发生率约为 13.8%,此类患者住院时间明显延长,且病死率较高^[2],其主要心脏病理特征为:左心室扩张,左室射血分数(LVEF)下降,发病 7~19 d 后完全恢复正常^[3]。有研究显示,脓毒症患者中约有 20% 出现重度心力衰竭(LVEF $\leq$ 0.40),其病死率可高达 70%^[4]。及时诊断和积极有效治疗可以改善脓毒性心脏病患者的预后。心脏是机体中富含线粒体的重要器官,线粒体功能障碍会严重影响心脏功能,这也是脓毒性心肌病的重要病理生理机制之一。研究脓毒性心脏病患者的心肌细胞线粒体损伤机制,并采取相应的治疗措施减轻线粒体损伤,对于提高脓毒症治疗的成功率是非常重要的。现针对脓毒症时心肌线粒体功能障碍的机制进行综述。

1 线粒体能量代谢调节

线粒体约占心肌细胞体积的 30%,是心肌细胞氧化磷酸化和产生三磷酸腺苷(ATP)的主要场所,为心肌细胞收缩提供能量而不中断。葡萄糖和脂肪酸是心肌细胞线粒体氧化磷酸化的主要底物,线粒体能量来源的 70% 由长链脂肪酸的 β 氧化供应,是心肌收缩所需能量的主要来源。脂肪酸转位酶(FAT/CD36)、脂肪酸结合蛋白 3(FABP3)和脂肪酸转运蛋白(FATP)参与了心肌细胞对脂肪酸的摄取和运输过

程^[5]。FAT/CD36 是一种单链糖蛋白,位于细胞膜,在长链脂肪酸跨膜转运进入细胞内的过程中发挥重要作用,广泛分布在心肌细胞内。FATP 是一种多功能载体蛋白,长链脂肪酸的跨膜转运需要 FATP 载体蛋白的协助,长链脂肪酸转入细胞前可能先传递给 FATP,然后再转运入细胞内^[6]。FABP3 是细胞内一族多源性小分子(相对分子质量 14 000~15 000)蛋白,主要存在于心肌细胞内,参与长链脂肪酸的转运和能量代谢。在脂酰辅酶 A 合成酶(ACS)的作用下,心肌细胞胞质内长链脂肪酸活化后为脂酰辅酶 A;在位于线粒体外膜上的肉毒碱棕榈酰转移酶 1(CPT-1)和位于线粒体内膜的肉毒碱棕榈酰转移酶 2(CPT-2)的作用下,脂酰辅酶 A 进入线粒体基质,经过 β 氧化形成乙酰辅酶 A,再通过三羧酸循环合成 ATP^[7]。心肌细胞的能量代谢主要是由核受体家族在转录水平进行调节,包括过氧化物酶体增殖物活化受体(PPARs)、雌激素相关受体(ERs)以及过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 协同刺激因子 1 α (PGC-1 α)等。PPARs 与配体结合被激活后,再与视黄醇 X 受体(RXR)结合,形成一种异二聚体,PPAR γ /RXR 异二聚体又招募 PGC-1 α ,与靶基因启动子上游的 PPAR 反应元件(PPRE)结合,调节靶基因的转录。脂肪酸代谢相关基因如 FAT/CD36 和 CPT-1 的启动子上均含有 PPRE,因而 PPARs 通过调节脂肪酸的代谢,对 ATP 的产生进行调控。

2 脓毒症引起的线粒体损伤

脓毒症心肌抑制是脓毒症时常见的可逆性器官功能损害^[8],它重要的受损伤靶点是心肌细胞线粒体,脓毒症时心肌抑制的主要原因是线粒体功能障碍。脓毒症心肌细胞线粒体结构和功能的一系列改变,可引起心肌能量代谢障碍。Suliman 等^[9]给大鼠腹腔注射内毒素后 48 h 发现,心肌细胞线粒体数量减少,线粒体肿胀、内膜和外膜的连续性遭到破坏、嵴膨胀并出现“空泡样”改变;心肌细胞线粒体呼吸链功能发生障碍,电子传递链酶复合物在线粒体中的活性下降,在电子传递链中的终末酶复合物-细胞色素 C 氧化酶(复合体 IV)活性可降至正常值的 51%。Piel 等^[10]研究表明,感染性休克时复合体 IV 被竞争性抑制,对底物的氧化活性下降,ATP 产生减少,这可能是心肌收缩乏力的主要原因。脓毒症状态下,不同环境温度可能影响体内线粒体复合体 II 的活性,在寒冷的环境中线粒体复合体 II 的活性要高于室温条件下^[11]。呼吸链中的其他酶(如复合体 III 等)在脓毒症状态下也表现出不同程度的电子传递能力下降,导致 ATP 合成进一步减少,引起心肌收缩功能下降。能量运输、心肌收缩和 ATP 再生都与磷酸肌酸激酶相关,细菌内毒素可破坏线粒体的磷酸肌酸激酶-ATP 运载体系统,通过对心脏能量储备产生影响,同时激活炎症细胞,启动一系列生化级联过程,导致前列腺素和白细胞三烯等细胞因子释放^[12],进而导致心肌收缩能力下降。由此可见,无论是位于线粒体内膜的呼吸链系统,还是心脏供能系统,任何一个环节受到损伤,都将对心肌能量供应及心功能产生严重伤害。

3 脓毒症引起线粒体损伤的机制

线粒体通过 ATP 产生提供心肌细胞所需的能量,并在维持心脏功能中起关键作用。线粒体功能障碍是心肌细胞凋亡和心力衰竭的主要原因^[13]。脓毒症介导的线粒体功能障碍常出现在心肌炎症反应和细胞凋亡信号转导通路激活之前。线粒体损伤的主要机制包括能量代谢障碍、钙超载、自噬作用、线粒体内膜损伤等。

3.1 能量代谢障碍:在脓毒症状态下,心肌细胞受损,脂质蓄积和糖原沉积出现在细胞内,心肌细胞对乳酸摄入量增加,酮体、游离脂肪酸和葡萄糖摄入减少,线粒体 Na^+/K^+ -ATP 酶、 Ca^{2+} -ATP 酶活性显著下降^[14];由于能量供应不足,心肌收缩力明显下降。研究表明,脓毒症患者心肌细胞的细胞质中有脂质蓄积,提示脓毒症患者心肌细胞的能量供应从首选使用脂肪酸转变为使用糖,导致线粒体对脂肪酸摄取减少,从而造成细胞质内脂质堆积^[15]。同时,心肌细胞内 FABP3 的蛋白及 mRNA 表达均显著降低,引起心肌细胞内脂肪酸代谢紊乱;ACS 表达显著降低,且其活性也受到一定程度的抑制,导致脂肪酸被氧化利用明显减少;CPT-1 活性降低,使得脂肪酸在线粒体内 β 氧化减少,产生的 ATP 不能满足维持细胞功能的需要。此外,参与脂肪酸 β 氧化的关键酶,如中链酰基 CoA 脱氢酶(MCAD)和长链酰基脱氢酶(LCAD)等也被抑制,因此,心肌细胞内脂肪酸代谢下降,进而导致线粒体能量产生不足和心肌收缩功能障碍

碍^[16]。Drosatos 等^[17]研究表明,在脂多糖(LPS)的作用下,心肌细胞 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)信号通路可以被激活,c-Jun 作为 JNK 的底物直接与 PPAR α 启动子相结合,抑制 PPAR α 的表达,脂肪酸在线粒体内氧化减少,心肌细胞能量代谢障碍。心肌细胞内可特异性表达 PPAR γ ,罗格列酮作为 PPAR γ 的激动剂可促进线粒体中脂肪酸的氧化,逆转恶化的心脏功能,使脓毒症小鼠的存活率得以提高,证明炎症因子的过度释放与心肌抑制作用具有密切关系^[18]。但在该过程中并未出现肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1(IL-1)等炎症介质的形成减少,表明在脓毒症早期,炎症因子并不是导致脓毒性心脏病最重要的因素^[19]。

3.2 线粒体钙超载:线粒体钙超载是脓毒症介导线粒体损伤的重要机制。在脓毒症早期,心肌细胞内 Ca^{2+} 浓度明显升高,此时心肌收缩力增强;细胞外 Ca^{2+} 过量内流,超出肌浆网和肌钙蛋白的调控能力,心肌细胞内出现钙超载。线粒体是心肌细胞重要的钙库,正常情况下,其可以摄取大量 Ca^{2+} 以缓解心肌细胞细胞质内过高浓度的 Ca^{2+} 。线粒体损伤导致 ATP 产生减少,细胞质中 ATP 降低,使 ATP 依赖性心肌收缩和 Ca^{2+} -ATP 酶活性受到抑制;线粒体内 Ca^{2+} 信号转导也将发生变化,生物能量产生减少与脓毒症心肌抑制密切相关。线粒体钙超载的特点是线粒体膜通透性转换孔(MPTP)呈持续性高渗透状态,引起线粒体肿胀、变性和内部结构的破坏^[20];同时发生 ATP 耗竭、线粒体基质磷酸浓度升高和线粒体膜去极化等^[21]。MPTP 开放还可导致线粒体内的多种促凋亡物质,如细胞色素 C、凋亡诱导因子等释放入心肌细胞质,再激发天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶(caspase)家族产生级联反应,促使心肌细胞出现凋亡;目前认为 MPTP 的开放是决定脓毒症患者心肌细胞损伤的关键性因素^[22]。

3.3 线粒体自噬:线粒体自噬在维持心脏的正常结构和功能方面起着重要作用,是线粒体损伤的细胞特异性清除和维持体内平衡的重要调节机制^[23]。脓毒症状态下,受损伤的线粒体被自噬体吞没,在溶酶体内被溶解,因此,心肌细胞中的线粒体含量降低。如果线粒体自噬功能减弱,将导致受损线粒体的清除功能障碍,对心肌细胞功能造成不利影响。Piquereau 等^[22]发现,用 LPS 诱发的野生型小鼠心肌细胞线粒体功能障碍可以完全恢复,形态学和生物化学证据显示其功能恢复伴随着线粒体的自噬现象,表明线粒体自噬参与了脓毒症心肌细胞结构和功能的修复。自噬相关基因(Atg)复合体、细胞线粒体外膜蛋白 PINK1 和细胞质 parkin 在线粒体自噬中起关键作用^[24]。在正常条件下,PINK1 以线粒体膜电位依赖的方式降解,而在线粒体去极化过程中 PINK1 的积累诱导了 parkin 的积累,从而介导了自噬体对线粒体的包裹和线粒体膜电位的降低,PINK1/parkin 的增加可以反映线粒体自噬的状态。自噬基因也参与了自噬通路起始环节的调节,正常状态下微管相关蛋白轻链 3(LC3)表达为 LC3 I;在自噬发生时,LC3 II 大量表达并定位于自噬体膜上,LC3 II/LC3 I 水平可用来评估细胞的自噬状况^[25]。

赵品等^[26]在 LPS 诱导的小鼠脓毒症模型研究中发现, LPS 处理 6 h 血清心肌钙蛋白 I (cTnI) 开始升高, 线粒体膜电位下降; LPS 处理 6 h 心肌细胞及其线粒体自噬相关蛋白 LC3、PINK1 和 parkin 表达明显升高, 随后逐渐下降; LPS 处理 12 h 线粒体损伤最为严重。提示线粒体自噬可能发生在线粒体损伤之前。

3.4 线粒体内膜损伤:完整的线粒体内膜是进行氧化磷酸化、电子传递等功能的结构基础, 对建立和维持 ATP 合成过程中所需的质子电化学梯度具有非常重要的作用。当线粒体内膜结构和功能发生改变时, 导致细胞内/外信号转导功能障碍、 Ca^{2+} 浓度调节异常, 引起线粒体功能失调和能量代谢障碍^[27]。在脓毒症状态下, LPS 诱导心肌细胞出现“呼吸爆发”, 线粒体呼吸链的“电子漏”产生增多, 大量活性氧 (ROS) 的形成会破坏线粒体膜脂质, 破坏线粒体膜的结构完整性和相关酶的活性; MPTP 开放, 膜电位下降。Smeding 等^[28]的研究表明, 抑制 MPTP 开放可以促进脓毒症小鼠心肌细胞膜电位的恢复, 增加心肌收缩力, 降低脓毒症小鼠死亡率。川芎嗪 (一种中药活性生物碱) 可通过降低 TNF- α 水平, 显著减轻线粒体损伤, 减少心功能不全的发生^[29]。

4 水通道蛋白 (AQP) 的作用

AQPs 是一种膜通道蛋白, 对水的选择性高, 与细胞和细胞器中水的跨膜转运以及水平衡的调节密切相关。心肌细胞水总转运量的 1/3 是由 AQPs 介导的; 但在病理状态下, 心肌细胞水的跨膜转运则主要依赖 AQPs。在心肌组织中分布较多的 AQPs 有 AQP-1、AQP-4、AQP-7 和 AQP-8。AQP-1 广泛分布于心肌组织, 主要表达于心肌细胞膜和血管内皮细胞。乙酰唑胺对 AQP-1 具有非特异性抑制作用, 可降低心肌组织中 AQP-1 的 mRNA 和蛋白表达, 改善心肌水肿^[30]。右美托咪定可通过下调心肌组织中 AQP-1 的表达来保护心肌细胞, 减轻心肌水肿^[31]。AQP-4 主要分布于心脏的闰盘、内皮细胞、肌纤维膜和质膜, 是心脏另一重要分支。心肌梗死可以引起心肌组织水肿, 此时, 心肌组织中 AQP-4 表达明显上调, AQP-4 mRNA 及其蛋白表达量与心肌梗死范围密切相关, 因此认为 AQP-4 参与了心肌梗死后心肌组织水肿形成的病理过程; 另外, AQP-4 对水的通透效率比 AQP-1 强。AQP-7 是一种促进甘油和水运输的水-甘油三酯通道蛋白, 甘油是心脏重要的能源提供者, 高果糖饮食可以防止剧烈运动诱导的心脏 AQP-7 蛋白表达增加, 这种抑制作用可能与果糖和甘油之间的竞争性结合有关^[32]。AQP-8 参与缺血缺氧/再灌注损伤等引起的心肌细胞线粒体肿胀、线粒体基质浸润, 电子传递速率和能量产生等过程也受到影响的^[33]。

5 线粒体动力学

线粒体是高度动态的管状网络细胞器, 通过细胞骨架的融合、分裂和相互连接维持其形态稳定性。线粒体融合和分裂的动态过程称为线粒体动态^[34]。线粒体融合使线粒体基质蛋白和 DNA 通过网络状结构进行交换, 使线粒体间的联系增加; 同时, 通过自噬来保证线粒体结构和功能的完整性^[35]。线粒体的融合和分裂与心肌细胞代谢、增殖、凋亡

等功能密不可分。

在心肌细胞中, 位于线粒体外膜的线粒体融合蛋白 1/2 (Mfn1/2) 不仅可调控线粒体外膜融合, 还参与调节细胞代谢; 缺乏 Mfn1/2 可引起线粒体膜融合障碍, 导致心肌细胞更易受到致伤因素的损害。Mfn2 对心肌细胞肥大、心肌坏死及凋亡等过程具有调控作用。研究显示, 心肌梗死大鼠心肌组织可见线粒体破裂, 同时伴有线粒体内膜融合蛋白-视神经萎缩蛋白 1 (Opa1) 的减少^[36]; 如果敲除大鼠的 Mfn1 和 Mfn2 基因, 心肌梗死大鼠将很快发生心功能不全^[37]。Mfn2 表达下调可以引发线粒体的去极化和细胞色素 C 的外漏, 心肌坏死增加^[38]。有研究显示, 发生心力衰竭后心肌细胞 Opa1 明显下降, 但 Mfn1 和 Mfn2 表达增加, 电镜下观察发现线粒体的体积减小、数量增多, 表明心力衰竭发生后心肌细胞线粒体融合能力下降^[37]。

6 结语

心脏功能障碍在患有严重脓毒症和脓毒性休克的患者中较常见, 心肌线粒体损害是导致其损伤的机制之一。脓毒性心脏病患者心脏线粒体功能障碍的机制尚不十分清楚, 目前认为脓毒症时线粒体内的能量代谢及线粒体自噬等可引起线粒体的结构异常和功能障碍。只有明确脓毒症心肌损害的相关机制, 及早而有效地防治其发生, 才能改善脓毒性心肌病的临床预后。

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] Sato R, Kuriyama A, Takada T, et al. Prevalence and risk factors of sepsis-induced cardiomyopathy: A retrospective cohort study [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95 (39): e5031. DOI: 10.1097/MD.0000000000005031.
- [3] Potz BA, Sellke FW, Abid MR. Endothelial ROS and Impaired Myocardial Oxygen Consumption in Sepsis-induced Cardiac Dysfunction [J]. J Intensive Crit Care, 2016, 2 (1). pii: 20.
- [4] 彭红艳, 祝益民. 迷走神经与脓毒症心肌损伤的研究进展 [J]. 中华急诊医学杂志, 2014, 23 (9): 1065-1067. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2014.09.031.
Peng HY, Zhu YM. Research progress of myocardial injury in vagus nervi and sepsis [J]. Chin J Emerg Med, 2014, 23 (9): 1065-1067. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2014.09.031.
- [5] Coort SL, Bonen A, van der Vusse GJ, et al. Cardiac substrate uptake and metabolism in obesity and type-2 diabetes: role of sarcolemmal substrate transporters [J]. Mol Cell Biochem, 2007, 299 (1-2): 5-18. DOI: 10.1007/s11010-005-9030-5.
- [6] Stahl A. A current review of fatty acid transport proteins (SLC27) [J]. Pflügers Arch, 2004, 447 (5): 722-727. DOI: 10.1007/s00424-003-1106-z.
- [7] Palomer X, Salvadó L, Barroso E, et al. An overview of the crosstalk between inflammatory processes and metabolic dysregulation during diabetic cardiomyopathy [J]. Int J Cardiol, 2013, 168 (4): 3160-3172. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.07.150.
- [8] 汪宗显, 李宏亮, 么改琦, 等. 脓毒症心肌抑制对脓毒性休克患者血流动力学和器官功能及预后的影响 [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (3): 180-184. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.03.005.
Wang ZY, Li HL, Yao GQ, et al. Impacts of sepsis-induced myocardial dysfunction on hemodynamics, organ function and prognosis in patients with septic shock [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (3): 180-184. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.03.005.
- [9] Suliman HB, Welty-Wolf KE, Carraway M, et al. Lipopoly-saccharide induces oxidative cardiac mitochondrial damage and

- biogenesis [J]. *Cardiovasc Res*, 2004, 64 (2): 279–288. DOI: 10.1016/j.cardiores.2004.07.005.
- [10] Piel DA, Deutschman CS, Levy RJ. Exogenous cytochrome C restores myocardial cytochrome oxidase activity into the late phase of sepsis [J]. *Shock*, 2008, 29 (5): 612–616. DOI: 10.1097/SHK.0b013e318157e962.
- [11] 闫盼盼, 杨丽萍, 黄睿, 等. 不同环境温度对虚寒证和虚热证线粒体复合体 II 活性的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2015, 35 (4): 434–437. DOI: 10.7661/CJIM.2015.04.0434.
- Yan PP, Yang LP, Huang R, et al. Effect of different ambient temperature on the activity of mitochondrial complex II in cold deficiency syndrome and deficiency syndrome [J]. *CJITWN*, 2015, 35 (4): 434–437. DOI: 10.7661/CJIM.2015.04.0434.
- [12] 刘传勇, 江莲英, 吕曦, 等. 动脉血乳酸测定在严重脓毒症患儿病情转归中的评价 [J]. *实用检验医师杂志*, 2011, 3 (2): 106–107. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2011.02.012.
- Liu CY, Jiang LY, Lyu X, et al. Evaluation of arterial blood lactic acid measurement in the prognosis of severe sepsis in children [J]. *Chin J Clin Pathol*, 2011, 3 (2): 106–107. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2011.02.012.
- [13] 赵志伶, 樊巧鹰, 汪宗昱, 等. 脓毒症心肌抑制的临床表现及发病机制研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26 (7): 525–528. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.07.018.
- Zhao ZL, Fan QY, Wang ZY, et al. Clinical manifestations and pathogenesis of myocardial necrosis in sepsis [J]. *Chin Crit Care Med*, 2014, 26 (7): 525–528. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.07.018.
- [14] 王秋卉, 王锦权, 叶文, 等. 脓毒症对肝脏线粒体膜损伤机制的实验研究 [J]. *中国急救医学*, 2008, 28 (2): 147–150. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2008.02.016.
- Wang QH, Wang JQ, Ye W, et al. Study of impairment mechanism of hepatocellular mitochondrial membrane in septic rabbit [J]. *Chin J Crit Care Med*, 2008, 28 (2): 147–150. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2008.02.016.
- [15] 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.
- [16] 赵华杰. 白藜芦醇对脓毒症大鼠心肌能量代谢的影响 [J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27 (12): 980–983. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.12.008.
- Zhao HJ. Effect of resveratrol on myocardial energy metabolism in sepsis rats [J]. *Chin Crit Care Med*, 2015, 27 (12): 980–983. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.12.008.
- [17] Drosatos K, Pollak NM, Pol CJ, et al. Cardiac Myocyte KLF5 Regulates Ppara Expression and Cardiac Function [J]. *Circ Res*, 2016, 118 (2): 241–253. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306383.
- [18] 贾莉莉, 喻文立, 翁亦齐, 等. 肝移植患者新肝期血清炎症因子的变化及其对心肌损伤的机制研究 [J/CD]. *实用器官移植电子杂志*, 2015, 3 (6): 354–357. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2015.06.008.
- Jia LL, Yu WL, Weng YQ, et al. The study of the changes of the inflammatory mediators and myocardial injury during the neohepatic stage in patients undergoing liver transplantation [J/CD]. *Prac J Organ Transplant (Electronic Version)*, 2015, 3 (6): 354–357. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2015.06.008.
- [19] Drosatos K, Khan RS, Trent CM, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ activation prevents sepsis-related cardiac dysfunction and mortality in mice [J]. *Circ Heart Fail*, 2013, 6 (3): 550–562. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000177.
- [20] 金善子, 王胜. 线粒体通透性转换孔在脓毒症心肌抑制发生过程中的作用 [J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28 (8): 747–751. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.08.018.
- Jin SZ, Wang S. The role of mitochondrial permeability transition pore in the occurrence of septic myocardial depression [J]. *Chin Crit Care Med*, 2016, 28 (8): 747–751. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.08.018.
- [21] Yarana C, Sripetchwandee J, Sanit J, et al. Calcium-induced cardiac mitochondrial dysfunction is predominantly mediated by cyclosporine A-dependent mitochondrial permeability transition pore [J]. *Arch Med Res*, 2012, 43 (5): 333–338. DOI: 10.1016/j.arcmed.2012.06.010.
- [22] Piquereau J, Godin R, Deschênes S, et al. Protective role of PARK2/Parkin in sepsis-induced cardiac contractile and mitochondrial dysfunction [J]. *Autophagy*, 2013, 9 (11): 1837–1851. DOI: 10.4161/autophagy.26502.
- [23] Lo Verso F, Carnio S, Vainshtein A, et al. Autophagy is not required to sustain exercise and PRKAA1/AMPK activity but is important to prevent mitochondrial damage during physical activity [J]. *Autophagy*, 2014, 10 (11): 1883–1894. DOI: 10.4161/autophagy.23154.
- [24] Kubli DA, Gustafsson AB. Mitochondria and mitophagy: the yin and yang of cell death control [J]. *Circ Res*, 2012, 111 (9): 1208–1221. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.112.265819.
- [25] 马泰, 孙国平, 李家斌. 细胞自噬的研究方法 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 2012, 39 (3): 204–209. DOI: 10.3724/SP.J.1206.2012.00010.
- Ma T, Sun GP, Li JB. Methods for autophagy detection [J]. *Prog Biochem Biophys*, 2012, 39 (3): 204–209. DOI: 10.3724/SP.J.1206.2012.00010.
- [26] 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.cjmi.007651.
- Zhao P, Gao JJ, Jiang J, et al. Myocardial cells and mitochondrial autophagy in sepsis mice induced by lipopolysaccharide [J]. *Chin J Cell Mol Immunol*, 2016, 32 (2): 177–181. DOI: 10.13423/j.cnki.cjmi.007651.
- [27] 邵婧, 王国兴, 金明, 等. 中药 912 液对脓毒症大鼠心肌细胞线粒体抗氧化防御体系酶的影响 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2010, 17 (3): 163–165. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2010.03.011.
- Shao J, Wang GX, Jin M, et al. Effect of 912 solution on enzymes of myocardial mitochondrial antioxidant defense system in rats with sepsis [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2010, 17 (3): 163–165. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2010.03.011.
- [28] Smeding L, Plötz FB, Groeneveld AB, et al. Structural changes of the heart during severe sepsis or septic shock [J]. *Shock*, 2012, 37 (5): 449–456. DOI: 10.1097/SHK.0b013e31824c3238.
- [29] 刘炳炜, 刘长文, 胡炜, 等. 川芎嗪对脓毒症心肌损伤患者血清细胞因子及心功能的影响 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2017, 24 (1): 17–20. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.01.006.
- Liu BW, Liu CW, Hu W, et al. Effect of tetramethylpyrazine injection on serum cytokines and cardiac function in patients with sepsis myocardial damage [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2017, 24 (1): 17–20. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.01.006.
- [30] Ding FB, Yan YM, Huang JB, et al. The involvement of AQP1 in heart oedema induced by global myocardial ischemia [J]. *Cell Biochem Funct*, 2013, 31 (1): 60–64. DOI: 10.1002/cbf.2860.
- [31] 吉春玲, 瞿详, 任亦频, 等. 右美托咪定对脓毒症大鼠心肌组织水通道蛋白-1 及炎症细胞因子水平的干预作用 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2014, 21 (4): 266–269. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2014.04.007.
- Ji CL, Qu X, Ren YP, et al. Dexmedetomidine intervention effects on aquaporin-1 and inflammatory cytokines in myocardial tissue of septic rat [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2014, 21 (4): 266–269. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2014.04.007.
- [32] Karaca A, Palabiyik O, Taştekin E, et al. High fructose diet suppresses exercise-induced increase in AQP7 expression in the in vivo rat heart [J]. *Anatol J Cardiol*, 2016, 16 (12): 916–922. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2016.6958.
- [33] 张霖, 王锦权, 陶晓根, 等. 水通道蛋白 8 对脓毒症大鼠肝细胞线粒体形态的影响 [J]. *中国急救医学*, 2013, 33 (4): 292–295, 后插 1. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2013.4.002.
- Zhang L, Wang JQ, Tao XG, et al. Effect of aquaporin-8 expression on the morphology of hepatocyte mitochondria in sepsis rats [J]. *Chin J Crit Care Med*, 2013, 33 (4): 292–295, insert 1 after. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2013.4.002.
- [34] Elgass K, Pakay J, Ryan MT, et al. Recent advances into the understanding of mitochondrial fission [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1833 (1): 150–161. DOI: 10.1016/j.bbamer.2012.05.002.
- [35] Sharp WW, Archer SL. Mitochondrial dynamics in cardiovascular disease: fission and fusion foretell form and function [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2015, 93 (3): 225–228. DOI: 10.1007/s00109-015-1258-2.
- [36] Chen Y, Liu Y, Dorn GW 2nd. Mitochondrial fusion is essential for organelle function and cardiac homeostasis [J]. *Circ Res*, 2011, 109 (12): 1327–1331. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.258723.
- [37] Chen L, Gong Q, Stice JP, et al. Mitochondrial OPA1, apoptosis, and heart failure [J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 84 (1): 91–99. DOI: 10.1093/cvr/cvp181.
- [38] Parra V, Eisner V, Chiong M, et al. Changes in mitochondrial dynamics during ceramide-induced cardiomyocyte early apoptosis [J]. *Cardiovasc Res*, 2008, 77 (2): 387–397. DOI: 10.1093/cvr/cvm029.

(收稿日期: 2017-10-13)