

NLRP3 炎症小体与线粒体功能障碍 在脓毒性心肌病发病机制中的交互作用

袁玉凡 沈琪 晋金兰

广州中医药大学深圳医院(福田)重症医学科,广东深圳 518034

通信作者:晋金兰, Email: jinjinlan@163.com

【摘要】 脓毒性心肌病(SCM)发病率高且发病机制复杂,会显著增加脓毒症患者病死率。NOD 样受体蛋白 3(NLRP3)炎症小体在 SCM 发病机制中起重要作用,心肌细胞线粒体功能障碍亦是 SCM 的重要发病机制之一, NLRP3 炎症小体激活与线粒体功能障碍密切相关,研究二者之间的交互作用机制有助于寻找 SCM 新的治疗方案。本文就 NLRP3 炎症小体与线粒体功能障碍在 SCM 发病机制中的交互作用及中医药防治 SCM 的相关机制进行综述,为深入探究 SCM 的治疗靶点提供理论参考依据。

【关键词】 脓毒性心肌病; NOD 样受体蛋白 3; 线粒体功能障碍; 交互作用

基金项目: 国家自然科学基金(82274288);广东省自然科学基金(2022A1515011641);深圳市科技计划项目(JCYJ20210324121808024, JCYJ20190809111013327)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20230518-00379

Interaction between NOD-like receptor protein 3 inflammatory corpuscles and mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of septic cardiomyopathy

Yuan Yufan, Shen Qi, Jin Jinlan

Department of Critical Care Medicine, Shenzhen Hospital (Futian) of Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen 518034, Guangdong, China

Corresponding author: Jin Jinlan, Email: jinjinlan@163.com

【Abstract】 Septic cardiomyopathy (SCM) has a high incidence and complex pathogenesis, which can significantly increase the mortality of sepsis patients. NOD-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammatory corpuscles play an important role in the pathogenesis of SCM. Mitochondrial dysfunction in cardiomyocytes is also one of the important pathogenesis of SCM. Activation of NLRP3 inflammatory corpuscles is closely related to mitochondrial dysfunction. The study of interaction mechanism between the two is helpful to find a new therapeutic scheme for SCM. This article reviews the interaction between NLRP3 inflammatory corpuscles and mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of SCM, as well as the related mechanisms of traditional Chinese medicine (TCM) prevention and treatment of SCM, providing theoretical reference for further exploring therapeutic targets for SCM.

【Key words】 Septic cardiomyopathy; NOD-like receptor protein 3; Mitochondrial dysfunction; Interaction

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82274288); Guangdong Provincial Natural Science Foundation (2022A1515011641); Shenzhen Science and Technology Plan Project (JCYJ20210324121808024, JCYJ20190809111013327)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20230518-00379

脓毒症是一种全身性器官功能损伤,是由感染引起的宿主反应失衡,从而对生命构成威胁。心脏不仅是脓毒症患者多发受累的器官之一,而且与脓毒症患者的长期预后有着密切的关联。根据最新的荟萃分析数据显示,重症监护病房(intensive care unit, ICU)患者脓毒症的预测发病率为每年 58/10 万,同时脓毒症病死率高达 26.7%^[1]。脓毒性心肌病(septic cardiomyopathy, SCM)是脓毒性休克早期阶段出现的与心肌缺血无关的急性、可逆性功能损害综合征,SCM 可能会进一步加重微循环问题和组织灌注不足。脓毒症患者一旦出现 SCM 并发症,通常预后并不乐观,病死率为 70%~90%^[2]。因此,对于脓毒症导致的心肌损伤,早期的评估、及时的干预、合适的处理措施尤其关键。SCM 的发病机制非常复杂,目前尚未完全阐明。最近的科学研究揭示,SCM 的发生发展是由人体免疫系统与心血管系统之间相互

作用导致的^[3]。

近 20 年来,SCM 的研究得到了广泛关注。有研究者指出, NOD 样受体蛋白 3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)是一个关键的先天性免疫传感器,在 SCM 发病过程中起到调节机体天然免疫和炎症反应的作用,这也是近年来的重要发现之一^[4]。研究表明,心肌细胞中的线粒体功能障碍是 SCM 发病的关键因素之一,由感染、外界刺激等因素触发的细胞应激会导致线粒体功能障碍,并进一步通过多种途径调控 NLRP3 炎症小体的活化过程^[5]。因此, NLRP3 炎症小体与线粒体功能障碍之间存在紧密联系,两者的相互作用在 SCM 发病过程中起到关键作用。本研究探讨 NLRP3 炎症小体与线粒体功能障碍在 SCM 发病过程中的相互影响,并对中医药在预防和治疗 SCM 方面的相关作用机制进行全面综述。

1 NLRP3 炎症小体

1.1 NLRP3 炎症小体的结构与功能: NLRP3 炎症小体是由 NLRP3 蛋白、凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein contain a CARD, ASC) 和天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 1 前体 (pro-caspase-1) 所构成的大分子蛋白复合体^[6]。NLRP3 具有 3 个不同的结构域: ① 含丰富亮氨酸重复序列的受体 (leucine-rich repeat, LRR) 结构域, 该结构域主要通过 LRR 识别和结合病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular pattern, PAMP) 或损伤相关分子模式 (damage-associated molecular pattern, DAMP); ② 热蛋白结构域 (pyrin domain PYD), 该结构域是连接下游连接蛋白和效应分子的关键部分; ③ 与下游基因表达调控有关的核苷酸脱氧结构域 (nucleotide binding and oligomerization domain, NBD)。具备三磷酸腺苷 (triphosphadenine, ATP) 酶活性的核苷酸结合及寡聚 (Nacht) 结构域构成了 NOD 样受体的核心组件。当 LRR 能够成功识别并与 PAMP 或 DAMP 结合时, 这些受体通过介导炎症小体组装成寡聚态, 进而触发受体的激活, 对引导下游信号至关重要。此外, 这些结构域还可与其他配体相互作用以实现信号转导, 从而影响细胞功能^[7]。

ASC 被视为与 NLRP3 炎症小体的生成及其死亡机制密切相关的关键连接蛋白。目前对其结构及功能的研究显示, ASC 包括羧基端吡啶结构域 (pyrin domain, PYD) 和氨基端半胱天冬酶募集结构域 (caspase recruitment domain, CARD) 两个关键结构域, 分别负责连接上游 NLRP3 的 PYD 结构域和下游天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 1 (caspase-1) 的 CARD 结构域^[8]。在此二聚效应的影响下, 两者各自充当信号分子和调节因子, 从而调控免疫反应和其他一系列生物活动。

caspase-1 代表 pro-caspase-1 在细胞质中的激活状态, 通常呈现为不太活跃的酶原状态。当其与激活剂结合后, 可被诱导形成一种高度保守的蛋白质复合体, 并参与细胞内多种生理过程, 包括信号转导、转录调控等。一旦激活, 白细胞介素前体 (pro-interleukins, pro-IL-1 β 、pro-IL-18) 将会转化为成熟的白细胞介素 (interleukins, IL-1 β 、IL-18)。这个结构在保持正常免疫反应和自身免疫疾病中发挥着极其关键的作用。除此之外, caspase-1 还拥有与生物体自我保护机制紧密相关的特殊细胞死亡方式, 被命名为细胞焦亡^[9]。

因此, NLRP3 炎症小体在多种疾病的炎症、免疫和代谢过程中起关键作用, 是一个关键的先天性免疫传感器, 能够对多种结构的 DAMP 作出响应, 从而引发炎症反应^[10]。

1.2 NLRP3 炎症小体的激活机制: NLRP3 炎症小体能被多种不同的物质激活, 包括细胞外 ATP、多种微粒 (如硅颗粒、石棉和明矾) 和 RNA-DNA 杂交物、淀粉样蛋白、胆固醇晶体、脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS)、肽聚糖、细菌 DNA 以及病毒病原体或线粒体的变化传输链^[11]。

NLRP3 炎症小体的活化过程可以被划分为两个核心步骤: 首先是启动, 随后是激活。在启动过程中, 某些特定

的模式识别受体, 如 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR), 具有识别 PAMP 的能力。随后激活核转录因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路, 导致炎症因子 IL-1 β 和 IL-18 水平上升。在激活阶段, 主要是由 PAMP 和 DAMP 触发, 促进 NLRP3 炎症小体的组装, caspase-1 介导的 IL-1 β 和 IL-18 分泌, 以及 Gasdermin D (GSDMD) 介导的细胞焦亡^[12]。

NLRP3 炎症小体是炎症反应的核心区域, 适当激活 NLRP3 炎症小体是有利的, 能够消除病原体的感染, 但是过度激活可能会引发过度的炎症反应, 从而导致机体受损。现有的研究证据指出, NLRP3 炎症小体在治疗自身免疫性疾病、神经退行性疾病以及代谢失调疾病等方面 (如脓毒症、类风湿性关节炎、脑缺血、阿尔茨海默病、多发性硬化、动脉粥样硬化等) 起到了一定的作用^[13]。因此, NLRP3 炎症小体已经成为治疗 SCM 有吸引力的靶点之一。

2 线粒体功能障碍与 NLRP3 炎症小体的交互作用

2.1 线粒体损伤激活 NLRP3 炎症小体: 在线粒体功能受损的情况下, 活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的生成和清除存在不平衡情况, ROS 的积累可以作为 DAMP 激活 NLRP3 炎症小体的一种途径, 并有可能触发一系列炎症级联反应^[14]。ROS 的主要来源是线粒体。当线粒体内膜上的电子传输链遭到破坏时, 血清解耦联蛋白 2 (uncoupling protein 2, UCP2) 的载体蛋白开始表达, ROS 在细胞内累积并释放到细胞质中, 与 NLRP3 蛋白结合, 从而激活 NLRP3 炎症小体^[15]。刘晶晶^[16]也强调, 提高 UCP2 水平可以保护线粒体功能, 并有助于抑制 NLRP3 炎症小体的激活。因此, UCP2 的表达能够调控 ROS 的释放, 进而触发 NLRP3 炎症小体激活, 导致心肌细胞焦亡。Zeng 等^[17]研究发现, 阿霉素能够增强线粒体动力相关蛋白 1 (dynamin-related protein 1, Drp1) 的磷酸化作用, 从而触发线粒体分裂, 导致大量线粒体 ROS 生成, 进一步触发 NLRP3 炎症小体介导的心肌细胞焦亡。Bronner 等^[18]发现, 需肌醇酶 1 α (inositol-requiring enzyme 1 α , IRE1 α) 能够触发依赖 ROS 的 NLRP3 转移到内质网与线粒体的连接位置, 从而激活 caspase-2 与促凋亡蛋白 Bid 之间的信号传递轴。这一过程会导致线粒体 DAMP 被释放, 并进一步激发 NLRP3 炎症小体的生成。上述研究均已证明, 线粒体受损时线粒体 ROS 释放量的增加有助于 NLRP3 炎症小体的形成。

然而, 有研究指出, 当分别用利奈唑胺、流感病毒和脑心肌炎病毒 (encephalomyocarditis-virus, EMCV) 处理巨噬细胞时, 都会诱发 NLRP3 炎症小体的激活^[19], 且不依赖于 ROS 的干预。因此, 推测这些感染诱导的炎症细胞释放的细胞因子在其中发挥重要作用。虽然有数据显示 NLRP3 炎症小体可能有被非线粒体 ROS 激活的可能性; 但已有众多已知的 NLRP3 炎症小体激动剂会引发线粒体功能障碍, 从而触发线粒体 ROS 的形成^[20]。近期研究表明, NLRP3 炎症小体的激活增强了线粒体氧化应激反应, 通过抑制 NLRP3 炎症小体的活化, 可以有效改善线粒体功能障碍^[21]。上述结果提示, NLRP3 炎症小体在细胞内诱导或介导的多种信号

通路中,线粒体功能同样发挥着重要作用。因此,NLRP3 与线粒体之间可能存在某种相互调节的关系,但其具体作用机制目前还不是十分明确。因此,仍需要深入研究 NLRP3 炎症小体与线粒体损伤之间复杂的相互作用和影响。

2.2 线粒体自噬抑制 NLRP3 小体的活化:线粒体的损害被认为是 NLRP3 炎症小体过度活跃的关键因素,与此同时,NLRP3 炎症小体的激活常伴随线粒体的自噬调节失调。线粒体在维持机体能量稳态方面具有十分重要的作用,同时线粒体功能障碍又与多种疾病之间存在相关性。自噬是细胞进行的一种生理活动,其核心职责是清除细胞中不必要或受损的细胞器,并在控制线粒体的动力学和功能中发挥作用。此外,自噬还与其他许多病理机制(如凋亡等)有关。值得注意的是,线粒体自噬在保持心脏结构和功能的正常运行中发挥着重要作用,能够特异性清除受损的线粒体,从而确保细胞的稳定性和整体的能量供给。因此,当线粒体功能障碍时,线粒体的自噬过程能够加速线粒体的再生,进而确保线粒体质量的稳定控制。正如之前提到的,有证据显示,受损的线粒体会导致大量线粒体 ROS 生成,从而触发 NLRP3 炎症小体介导的心肌细胞焦亡^[22]。此外,线粒体还参与氧化应激、缺血/再灌注等过程中引起的一系列病理生理变化。因此,线粒体的自噬过程被视为调控 NLRP3 炎症小体激活的关键手段。也有研究显示,激活线粒体的自噬过程可有效抑制 NLRP3 炎症小体的生成及细胞焦亡^[23]。有研究指出,在去除微管相关蛋白 1 轻链 3 β (microtubule-associated protein 1 light chain 3 β , LC3 β) 的相关基因或自噬基因 Beclin-1 后,再使用 ATP 刺激巨噬细胞,会导致细胞内受损线粒体数量增加,同时 NLRP3 炎症小体的激活也会增加^[24]。线粒体的自噬作用是通过清理受损或功能不正常的线粒体,从而降低线粒体 ROS 水平,并进一步抑制 NLRP3 炎症小体的活化^[25]。另外, Peng 等^[26]的研究表明,线粒体自噬诱导剂能够增强清除功能失调线粒体的能力,进而抑制 NLRP3 炎症小体活化。相对而言,应用线粒体自噬抑制剂能够激活 NLRP3 炎症小体。在众多介导凋亡的通路中,自噬会影响细胞内信号转导过程,进而导致多种疾病发生,ROS 则是维持自噬进程至关重要的主要细胞内信号转导分子之一^[27]。综合分析表明,自噬和线粒体自噬是一种自我限制的机制,用于保护细胞不受过度炎症的侵害。这两种机制通过负向调控炎症小体的激活减轻炎症反应的损害,起到了关键的作用。然而,这些自噬途径以及线粒体自噬与 NLRP3 炎症小体之间的相互影响还需要进一步的研究。

3 NLRP3 炎症小体与线粒体在 SCM 发病机制中的作用

3.1 NLRP3 炎症小体在 SCM 发病机制中的作用:NLRP3 炎症小体是免疫系统中与炎症反应有关的代表性炎症小体,并被认为是一种能够触发先天性免疫反应的物质。该物质有能力通过触发多种细胞因子和炎症介质的生成,以及调控基因的表达来实现其抗炎效果。随着对脓毒症患者发病机制的深入了解,人们逐步认识到 NLRP3 炎症小体在心肌细胞焦亡过程中发挥主导作用,并在 SCM 发生发展过程中

起着至关重要的调控作用。此外,在脓毒症小鼠心肌组织中,NLRP3 炎症小体的表达被显著触发,这成为了导致心肌炎症和心肌细胞焦亡的一个核心因素^[28]。细胞焦亡的主导信号通路依赖于 caspase-1 的活化以及 ASC 的结合作用。利用这样的整合方式,能够募集 pro-caspase-1,并进一步将其转换为活跃的 caspase-1。而 NLRP3 炎症小体有能力调节 caspase-1 的活化,并促进炎症相关的细胞因子,如 IL-1 β 和 IL-18 的产生与释放,这也有可能触发细胞焦亡现象。有研究表明,通过抑制这种炎症小体的生成和激活,不仅可以优化 SCM 预后,还可能减少该通路下游的炎症反应和细胞焦亡^[29]。基础研究数据表明,在脓毒症小鼠体内敲除 caspase-1 基因或使用 NLRP3 抑制剂的情况下,其器官功能障碍得到一定程度改善。抑制 NLRP3 可以有效改善 LPS 诱导的脓毒症小鼠的心脏功能,并增加其存活率^[30]。且 NLRP3 炎症小体在一定程度上有调控炎症细胞生成和炎症介质释放的功能,有助于改善与脓毒症相关的心肌损伤。因此,探索如何抑制 NLRP3 炎症小体通路激活,以及如何调整炎症反应,为脓毒症的诊断和治疗提供了新的路径。

3.2 线粒体功能障碍在 SCM 发病机制中的作用:心脏是机体中含有丰富线粒体的关键器官,这些线粒体通过 ATP 生成心肌细胞所需的能量,并在维护心脏功能方面发挥着至关重要的作用。心肌细胞的线粒体损害不仅会妨碍机体对营养成分的吸收和氧化还原功能,同时也与动脉粥样硬化、糖尿病肾病、脓毒症等多种疾病有紧密联系^[31]。SCM 是由脓毒症导致的心脏心肌细胞中线粒体功能的损害。线粒体的稳定状态在 SCM 的形成和进展中发挥了不可或缺的作用。覃江^[32]观察到脓毒症动物模型心肌细胞线粒体肿胀、线粒体膜完整性下降、电子密度降低、线粒体基质凝聚、基质内囊泡形成,以及线粒体嵴缩短、丢失和损坏等多种现象,且这些结构变化可以持续 24 h。许多研究都指出,心肌细胞内线粒体受损是 SCM 形成的核心环节^[33]。在脓毒症发生时,心肌细胞的线粒体能量代谢障碍、线粒体动力学失衡、线粒体自噬功能失调,以及线粒体氧化应激损伤都会加剧心肌的损伤^[34]。脓毒症时线粒体的能量代谢及自噬活动可能导致线粒体结构异常和功能障碍^[2]。有研究表明,脓毒症后线粒体受损主要包括脂质过氧化损伤和氧化应激损伤两种途径^[35]。同时,脓毒症也会导致机体免疫应答、细胞因子释放和氧化应激水平增加。因此,越来越多的研究者认为,缓解线粒体功能障碍是提高 SCM 患者存活率的决定性因素^[36]。

如上所述,线粒体功能障碍可能引发心肌细胞凋亡,进一步触发心力衰竭,从而对心脏功能产生严重的负面影响,这也是 SCM 的关键病理生理机制之一。受损的线粒体在合成 ATP 过程中表现出明显的功能衰退,进一步导致能量供给严重不足,从不同视角来看,受损线粒体已成为 ROS 持续生成的主要途径,进一步加重了心肌细胞的损伤,使其陷入了“ROS—线粒体损伤—ROS”的恶性循环^[37]。此外,由于线粒体膜上有大量 Ca²⁺ 外渗,引起脂质过氧化作用及氧自

由基产生,使得线粒体结构发生严重破坏,最终出现功能障碍甚至坏死。除了上述情况外,“炎症瀑布”的背后还隐藏着细胞凋亡、焦亡和铁死亡等多种细胞程序性死亡事件,都是脓毒症导致心肌受损的关键因素。另外,由于脓毒症本身对心脏造成一定程度的影响,使得心肌缺血后产生的自由基增多,从而加重心肌细胞氧化还原平衡失调,最终导致坏死或纤维化发生。因此,为缓解脓毒症导致的心肌损害和线粒体功能障碍,采取适当的措施显得尤为重要,这也可能是改善 SCM 预后的一个有力途径。

3.3 NLRP3 炎症小体与线粒体的交互作用在 SCM 发病机制中的作用:目前,SCM 的发病机制被认为是机体免疫系统与心血管系统之间的相互影响^[3]。在免疫系统中,NLRP3 炎症小体是 SCM 炎症反应中的标志性炎症小体。线粒体则作为心肌细胞中的能量代谢核心,对保持心肌的正常收缩和心脏的正常运作起到了不可或缺的作用,因此,线粒体已经成为心血管系统防护策略中的核心目标。此外,线粒体的功能失调在炎症反应中扮演着关键角色,炎症反应可能进一步导致线粒体功能受损,从而触发一系列细胞损害反应^[38]。后续研究已经证实,线粒体在 NLRP3 炎症小体的激活和细胞焦亡过程中起到了关键作用,并且在 SCM 的发病机制中也具有显著影响^[39]。

首先要明确的是,受损线粒体释放的 ROS 可以被视为 DAMP 激活 NLRP3 炎症小体的方式。有证据显示,线粒体 UCP 属于线粒体阴离子载体蛋白的超级家族,与 NLRP3 炎症小体的激活有着紧密的联系^[40]。从一方面看,线粒体的损伤可能会进一步触发 NLRP3 炎症小体的激活和依赖线粒体的 caspase-3 凋亡路径,最终可能导致细胞凋亡。研究者发现,受损线粒体可以通过线粒体钙单向转运体诱导高 Ca^{2+} 内流,还能产生大量 ROS,并将线粒体 DNA 释放到细胞质中,从而引发 NLRP3 炎症小体的激活和细胞凋亡^[41]。从一个不同的视角出发,线粒体的自噬机制有助于调整线粒体的平衡状态,进而有效抑制 NLRP3 炎症小体的激活。此外,线粒体还通过自噬机制清除损伤的细胞器和组织成分。在脓毒症发生时,NLRP3 炎症小体会被触发,可能会导致细胞内的线粒体功能受损,并触发炎症反应。因此,可以通过降低炎症因子水平来缓解脓毒症所造成的不良影响。同时,通过自噬机制介导的 NLRP3 炎症小体的失活,有助于缓解脓毒症引发的心肌损伤。还有研究指出,血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)能够通过调节 ROS/NLRP3 信号轴抑制炎症小体活化,从而减少 ROS、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-1 β 的合成^[42]。同时,HO-1 还能抑制线粒体的自噬过程,为心肌提供保护。然而,这种作用是否与 NLRP3 炎症小体和线粒体功能之间的相互作用有关,还需要进一步研究加以证实。因此,基于 NLRP3 炎症小体与脓毒症导致的线粒体功能障碍之间的深层联系,受损的线粒体会增加 ROS 数量,从而激活 NLRP3 炎症小体。这两种小体在 SCM 发病过程中的相互影响,为研究 SCM 新的治疗策略提供了有益的参考。

4 中药调控 NLRP3 炎症小体与线粒体功能障碍以改善 SCM

随着现代医学技术的不断进步,中医药的研究也越来越深入。由于其提取简便、毒性较低的特点,以及其出色的抗炎和抗氧化特性,中医药在脓毒症患者治疗中得到了广泛应用^[43-45]。中医药能够从多个角度、多个途径和多个靶点调节线粒体的结构和功能及 NLRP3 炎症小体,从而显著改善 SCM 患者的临床症状,这一点已经引起了学术界的广泛关注。

4.1 中药调控 NLRP3 炎症小体以改善 SCM:中药及其活性成分能够通过调节 NLRP3 炎症小体介导的心肌细胞焦亡,从而对 SCM 产生积极的改善效果。众多研究已揭示,多种中草药在心脏保护方面的功效与其抑制 NLRP3 炎症小体活化的能力密切相关。秦皮苷具有缓解 LPS 引发的 A549 细胞炎症反应的能力,还能抑制 NF- κ B 和 NLRP3 炎症小体信号通路中的蛋白质表达,从而对心肌细胞提供保护^[46]。红景天苷能够通过抑制 NLRP3 炎症小体的信号途径,减少炎症介质的释放,从而缓解脓毒症大鼠心脏的炎症反应,发挥其保护效果^[47]。还有研究指出,6-姜酚能够作用于核因子 E2 相关因子 2/HO-1 信号轴,与 NLRP3 炎症小体的调节有关,这有助于减轻氧化应激和炎症反应,从而保护心肌细胞^[48]。黄芪甲苷 IV 在脓毒性心功能障碍中扮演了关键的保护角色,其通过抑制心肌细胞中 NLRP3 炎症小体的激活,从而实现了对心脏的保护,进而降低 SCM 早期的过度炎症反应对心肌造成的损害^[49]。进一步研究揭示,黄连解毒汤中存在黄酮类物质,即红花素,可能是调节主要炎症介质生成的关键因素^[50-51]。同时,NLRP3 炎症小体的激活在炎症和细胞凋亡等应激反应中起到了至关重要的作用,从而进一步影响 SCM 的炎症反应。

以上多项研究都明确指出,中医药能通过抑制 NLRP3 炎症小体激活减轻炎症反应,减少心肌细胞焦亡。然而,中药对 NLRP3 炎症小体介导的心肌细胞焦亡的具体影响还需要进一步研究,这也为后续研究心肌细胞线粒体功能障碍导致 SCM 的发生机制提供了新的研究方向。

4.2 中药调控线粒体功能障碍以改善 SCM

4.2.1 中药调节线粒体能量代谢以改善 SCM:根据现代药理学研究,中医药能够通过多种方式调节心肌细胞的能量代谢,进而改善 SCM,同时也能刺激 ATP 的生成,从而增强心肌细胞的能量储备。研究显示,Ber 能够改善脓毒症大鼠的线粒体功能和心肌细胞的损害,调节线粒体的能量代谢,进而改善 SCM,这一机制可能与 Ber 能够抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路的激活有关^[52]。同时,Ber 还能减少 TNF- α 、IL-1 β 等炎症相关因子的表达,从而减轻脓毒症对心肌细胞的损害。此外,丹参饮能够通过增加心肌细胞中的抗凋亡因子 Bcl-2、减少凋亡因子 caspase-3 和细胞色素 C(cytochrome C, Cys C) 含量,进而有效抑制心肌细胞的凋亡过程^[53]。这不仅可以提高线粒体的能量代谢水平,还可以提高 ATP 的生成效率并降低心肌细胞的凋亡率。上述结果说明,在 SCM

发生发展过程中,氧自由基生成增多和氧化应激等线粒体能量代谢障碍会导致线粒体功能障碍,从而加重 SCM 的心肌损伤。因此,中医药在治疗 SCM 时,可能会通过调节 SCM 心肌线粒体的能量代谢失调来改善心肌损伤,这也可能是其治疗 SCM 的机制之一。

4.2.2 中药调节线粒体动力学以改善 SCM:线粒体的动态变化,如融合和裂变,构成了线粒体质量管理的关键环节,对于维持线粒体的稳定性具有至关重要的作用。SCM 时能够观察到线粒体裂变过度、融合过程抑制及生物合成能力降低等不均衡的动力学现象,这些变化可能是由线粒体结构和功能受损造成细胞能量消耗增加引起的。Drp1 在线粒体裂变过程中起到了关键的中介作用^[54]。Drp1 通过磷酸化修饰或去甲基化修饰调节基因转录表达水平及蛋白质折叠状态,以适应机体对环境变化所产生的应激反应。在脓毒症的发生发展过程中,Drp1 的激活触发了 Drp1 与 p53 之间的交互作用,进一步加重了线粒体的分裂、代谢紊乱和氧化压力,最终导致线粒体功能受损;还可能通过促进氧自由基产生,诱导细胞凋亡而引起脂质过氧化损伤。此外,Drp1 还参与调节心肌收缩力,并对心脏的结构和生理功能产生影响,导致 SCM 的发生^[55]。通过抑制 Drp1/p53 介导的线粒体裂变,可以减轻氧化应激,优化细胞呼吸和 ATP 生成,保持线粒体动力学平衡,并改善脓毒症小鼠心肌细胞的收缩功能,改善 SCM。

Chang 等^[56]研究指出,葛根素能够逆转由 LPS 引起的酶活性降低,并有效恢复线粒体内的腺苷二磷酸、碱性磷酸酶和腺苷单磷酸水平,显著减少了 LPS 诱导的大鼠心肌细胞 H9C2 中 ROS 的含量,并通过调整 Drp1 来缓解线粒体的损伤。黄芪总苷具有调节小鼠心肌细胞中 Drp1 蛋白表达的能力,进而影响线粒体的融合和分裂过程,有助于减轻心肌细胞损伤^[57]。因此,中医药可能会通过调控心肌线粒体的融合与分裂机制,调节线粒体动力学,从而更好地维护线粒体的结构和功能。这可能是中医药在调节线粒体动力学以改善 SCM 方面的一个新的研究趋势。

4.2.3 中药调控线粒体自噬以改善 SCM:自噬机制在维护细胞平衡方面起着至关重要的作用,并对由脓毒症引发的心肌功能损害具有保护性影响。研究证实,心肌细胞的自噬异常是 SCM 的主要致病途径^[58]。为改进线粒体的功能并发挥其治疗 SCM 的效果,调节与自噬相关的途径和蛋白质至关重要。线粒体自噬是选择性自噬的一种方式,其对受损或衰老的线粒体进行选择性降解,在保持能量平衡和减少功能障碍线粒体产生的 ROS 自由基方面发挥了关键作用^[59]。

动物实验验证,白藜芦醇苷展现出抗氧化和抗炎的属性,能够通过减少沉默信息调节因子 6 (silent information regulator 6, SIRT6) 抑制自噬活性,并通过减轻心肌线粒体结构损伤,为脓毒症心肌细胞提供必要的保护措施^[60]。有研究指出,生脉饮有可能通过抑制 caspase-3 对 Beclin-1 的分解作用,进一步促进 SCM 患者心肌线粒体的自噬过程,从而有助于调整心室结构重塑和心肌细胞凋亡,进一步延缓 SCM

的进展^[61]。因此,中医药在调节线粒体自噬以预防 SCM 方面的关键作用机制之一,很可能与心肌线粒体自噬蛋白生成和线粒体自噬活性密切相关,进而有助于改善线粒体的结构和功能,是 SCM 的有力治疗靶点。

4.2.4 中药减轻线粒体氧化应激损伤以改善 SCM:氧化应激被普遍看作脓毒症所致线粒体功能损伤的核心诱因。线粒体不仅是脓毒症中 ROS 的主要发源地,同时也是氧化应激损伤的主要目标,导致线粒体功能受损的正反馈循环现象。脓毒症一旦发生,免疫细胞的呼吸活动将会突然暴发,从而导致不稳定的铁池数量增加。这种变化可能与机体在缺氧条件下产生 ROS 有关。由于抗氧化机制的失衡和其他多种原因,细胞内 ROS 大量堆积导致线粒体外膜通透化现象,进一步引发线粒体结构和功能损害。在这种情况下,线粒体会生成或释放多种物质,这些物质可能直接或间接地引发细胞的死亡。从线粒体中释放的 Cys C 触发了 caspase 的级联反应,从而导致了细胞的内源性凋亡;从线粒体中释放的线粒体 DNA 作为 DAMP 的一部分,有能力通过激活炎症小体引发淋巴细胞焦亡^[59]。

加味真武汤有助于提高抗氧化酶谷胱甘肽过氧化物酶和超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 的活性,从而有助于减轻心肌氧化应激损伤的严重程度^[62]。黄连解毒汤与传统治疗方法结合使用,可以显著提高脓症患者血清中 SOD 水平和活性,同时也有助于降低自由基水平^[63],并缓解由氧化压力导致的心肌损伤。四逆汤有助于提升心肌细胞的抗氧化能力,并促进其呼吸与代谢活动加速,其工作原理可能与减少细胞内的 ROS 和脂质过氧化物有关^[64]。四逆汤的作用机制可能是通过降低凋亡因子 caspase-9 和 caspase-3 水平,进而降低 Cys C 释放量,从而达到对抗凋亡的效果^[65]。因此,中医药可抑制线粒体氧化应激、保护线粒体的结构和功能,是改善 SCM 的有效机制。

在预防和治疗 SCM 方面,中医药似乎为改进线粒体功能和调控 NLRP3 炎症小体激活提供了一个全新的治疗路径。尽管如此,目前大多数的预防和治疗策略还存在众多待解决的难题。首先,必须清楚地认识到,绝大多数研究依然聚焦于动物实验这一环节,而这一理论在临床实践中的适用性还需进一步探讨和研究。此外,考虑到大多数研究主要集中在单一治疗机制上,并不能充分展示中医药在多成分和多目标治疗方面的优势。同时也表明线粒体参与调节机体免疫反应及细胞凋亡过程,但其具体作用尚不明确。因此,深入探讨线粒体功能与 NLRP3 炎症小体的交互机制,以便更全面地理解中医药治疗目标,已成为迫切需要解决的复杂问题。展望未来,中医药在预防和治疗 SCM 相关疾病的过程中,将持续作为临床治疗的关键策略。同时,应注重挖掘传统医药对改善患者预后及提高生活质量等多方面的作用。需要将现有的中医药研究成果与实际的临床实践更紧密地结合,并充分考虑中医作为一个独特学科的特性。期待在将来,中医药能为干预线粒体功能和 NLRP3 炎症小体提供更详实且可信赖的理论支撑,进而增强 SCM 治疗的疗效。

5 总结

NLRP3 炎症小体是由核苷酸结合寡聚化结构域样受体家族成员和 Pyramid 家族成员共同构成的胞质多蛋白复合体,其功能与调节多种免疫反应相关分子在机体中发挥作用密切相关。线粒体是位于真核细胞胞质中的细胞器,并被双层磷脂膜所遮盖,其主要职责是调节细胞内的能量、体温、代谢产物的生物生成、维持细胞内钙的平衡,以及管理细胞的死亡机制。此外,线粒体还参与许多重要病理生理过程。关于 NLRP3 炎症小体与线粒体功能不平衡之间的交互作用,可能是 SCM 中心肌损伤的潜在机制。尽管如此, NLRP3 炎症小体与线粒体在 SCM 过程中的交互作用机制还需要进一步深入研究。目前还未发现针对该途径进行干预的特异性分子或靶点。随着对 NLRP3 炎症小体与线粒体交互调控机制在 SCM 治疗中的深入研究,能够抑制 NLRP3 炎症小体激活并改善线粒体功能障碍的药物,在 SCM 治疗领域显示了巨大的应用潜力。中药及其活性成分具备调节 NLRP3 炎症小体介导的心肌细胞焦亡和优化线粒体功能的能力,为临床治疗和新药的研发提供了一种有效的预防和治疗方法。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N, et al. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis [J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46 (8): 1552-1562. DOI: 10.1007/s00134-020-06151-x.
- [2] Lin H, Wang WT, Lee M, et al. Current status of septic cardiomyopathy: basic science and clinical progress [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 210. DOI: 10.3389/fphar.2020.00210.
- [3] Ehrman RR, Sullivan AN, Favot MJ, et al. Pathophysiology, echocardiographic evaluation, biomarker findings, and prognostic implications of septic cardiomyopathy: a review of the literature [J]. *Crit Care*, 2018, 22 (1): 112. DOI: 10.1186/s13054-018-2043-8.
- [4] 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.
- [5] Li JR, Wu XY, Li CZ, et al. Identification and validation of immune-related biomarker gene and construction of ceRNA networks in septic cardiomyopathy [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 912492. DOI: 10.3389/fcimb.2022.912492.
- [6] 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.
- [7] Paik S, Kim JK, Silwal P, et al. An update on the regulatory mechanisms of NLRP3 inflammasome activation [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18 (5): 1141-1160. DOI: 10.1038/s41423-021-00670-3.
- [8] Schmidt FI, Lu A, Chen JW, et al. A single domain antibody fragment that recognizes the adaptor ASC defines the role of ASC domains in inflammasome assembly [J]. *J Exp Med*, 2016, 213 (5): 771-790. DOI: 10.1084/jem.20151790.
- [9] Huang Y, Xu W, Zhou RB. NLRP3 inflammasome activation and cell death [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18 (9): 2114-2127. DOI: 10.1038/s41423-021-00740-6.
- [10] Rehn M, Chew MS, Olkkola KT, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock in adults 2021-endorsement by the Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2022, 66 (5): 634-635. DOI: 10.1111/aas.14045.
- [11] Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta [J]. *Mol Cell*, 2002, 10 (2): 417-426. DOI: 10.1016/s1097-2765(02)00599-3.
- [12] Fu JN, Wu H. Structural mechanisms of NLRP3 inflammasome assembly and activation [J]. *Annu Rev Immunol*, 2023, 41: 301-316. DOI: 10.1146/annurev-immunol-081022-021207.
- [13] 姜华, 闫宜青, 江维, 等. NLRP3 炎症小体活化、调控机制及相关疾病机制 [J]. *中国科学: 生命科学*, 2017, 47 (1): 125-131.
- [14] Rong R, Yang RL, Li HB, et al. The roles of mitochondrial dynamics and NLRP3 inflammasomes in the pathogenesis of retinal light damage [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2022, 1508 (1): 78-91. DOI: 10.1111/nyas.14716.
- [15] Zhou RB, Yazdi AS, Menu P, et al. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation [J]. *Nature*, 2011, 469 (7329): 221-225. DOI: 10.1038/nature09663.
- [16] 刘晶晶. UCP2 对脓毒症心肌能量代谢途径的作用和机制研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2023.
- [17] Zeng C, Duan FQ, Hu J, et al. NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis contributes to the pathogenesis of non-ischemic dilated cardiomyopathy [J]. *Redox Biol*, 2020, 34: 101523. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101523.
- [18] Bronner DN, Abuaita BH, Chen XY, et al. Endoplasmic reticulum stress activates the inflammasome via NLRP3- and caspase-2-driven mitochondrial damage [J]. *Immunity*, 2015, 43 (3): 451-462. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.08.008.
- [19] Ichinohe T, Yamazaki T, Koshiba T, et al. Mitochondrial protein mitofusin 2 is required for NLRP3 inflammasome activation after RNA virus infection [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110 (44): 17963-17968. DOI: 10.1073/pnas.1312571110.
- [20] Dominic A, Le NT, Takahashi M. Loop between NLRP3 inflammasome and reactive oxygen species [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2022, 36 (10-12): 784-796. DOI: 10.1089/ars.2020.8257.
- [21] Tschopp J, Schroder K. NLRP3 inflammasome activation: the convergence of multiple signalling pathways on ROS production? [J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10 (3): 210-215. DOI: 10.1038/nri2725.
- [22] 王佳慧. 调控线粒体 ROS 和 NLRP3 对高糖诱导的 H9C2 心肌细胞死亡的影响 [D]. 蚌埠: 蚌埠医学院, 2021.
- [23] Zhong ZY, Umemura A, Sanchez-Lopez E, et al. NF-kB restricts inflammasome activation via elimination of damaged mitochondria [J]. *Cell*, 2016, 164 (5): 896-910. DOI: 10.1016/j.cell.2015.12.057.
- [24] Zhang XL, Zeng WY, Zhang Y, et al. Focus on the role of mitochondria in NLRP3 inflammasome activation: a prospective target for the treatment of ischemic stroke (review) [J]. *Int J Mol Med*, 2022, 49 (6): 74. DOI: 10.3892/ijmm.2022.5130.
- [25] Lin QS, Li S, Jiang N, et al. PINK1-parkin pathway of mitophagy protects against contrast-induced acute kidney injury via decreasing mitochondrial ROS and NLRP3 inflammasome activation [J]. *Redox Biol*, 2019, 26: 101254. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101254.
- [26] Peng W, Peng F, Lou YL, et al. Autophagy alleviates mitochondrial DAMP-induced acute lung injury by inhibiting NLRP3 inflammasome [J]. *Life Sci*, 2021, 265: 118833. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118833.
- [27] Shimada K, Crother TR, Karlin J, et al. Oxidized mitochondrial DNA activates the NLRP3 inflammasome during apoptosis [J]. *Immunity*, 2012, 36 (3): 401-414. DOI: 10.1016/j.immuni.2012.01.009.
- [28] Kumar V. Inflammasomes: Pandora's box for sepsis [J]. *J Inflamm Res*, 2018, 11: 477-502. DOI: 10.2147/JIR.S178084.
- [29] 黄薇. UCP2 通过调控 NLRP3 炎症小体通路改善脓毒症心肌损伤的机制研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2021.
- [30] Zhang WB, Xu XM, Kao R, et al. Cardiac fibroblasts contribute to myocardial dysfunction in mice with sepsis: the role of NLRP3 inflammasome activation [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (9): e107639. DOI: 10.1371/journal.pone.0107639.
- [31] Suffredini AF, Fromm RE, Parker MM, et al. The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin [J]. *N Engl J Med*, 1989, 321 (5): 280-287. DOI: 10.1056/NEJM198908033210503.
- [32] 覃江. 脓毒症并发心肌损伤的研究进展 [J]. *临床合理用药杂志*, 2018, 11 (9): 164-165. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2018.03.081.

- [33] Zheng ZB, Ma H, Zhang X, et al. Enhanced glycolytic metabolism contributes to cardiac dysfunction in polymicrobial sepsis [J]. *J Infect Dis*, 2017, 215 (9): 1396–1406. DOI: 10.1093/infdis/jix138.
- [34] Chan DC. Mitochondrial dynamics and its involvement in disease [J]. *Annu Rev Pathol*, 2020, 15: 235–259. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032711.
- [35] Zang Q, Maass DL, Tsai SJ, et al. Cardiac mitochondrial damage and inflammation responses in sepsis [J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2007, 8 (1): 41–54. DOI: 10.1089/sur.2006.033.
- [36] Rudiger A, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction [J]. *Crit Care Med*, 2007, 35 (6): 1599–1608. DOI: 10.1097/01.CCM.0000266683.64081.02.
- [37] Yang H, Zhang ZC. Sepsis-induced myocardial dysfunction: the role of mitochondrial dysfunction [J]. *Inflamm Res*, 2021, 70 (4): 379–387. DOI: 10.1007/s00011-021-01447-0.
- [38] Cruz CM, Rinna A, Forman HJ, et al. ATP activates a reactive oxygen species-dependent oxidative stress response and secretion of proinflammatory cytokines in macrophages [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282 (5): 2871–2879. DOI: 10.1074/jbc.M608083200.
- [39] Chen HG, Mao X, Meng XY, et al. Hydrogen alleviates mitochondrial dysfunction and organ damage via autophagy-mediated NLRP3 inflammasome inactivation in sepsis [J]. *Int J Mol Med*, 2019, 44 (4): 1309–1324. DOI: 10.3892/ijmm.2019.4311.
- [40] Suliman HB, Welty-Wolf KE, Carraway M, et al. Lipopolysaccharide induces oxidative cardiac mitochondrial damage and biogenesis [J]. *Cardiovasc Res*, 2004, 64 (2): 279–288. DOI: 10.1016/j.cardiores.2004.07.005.
- [41] Yu JJ, Nagasu H, Murakami T, et al. Inflammasome activation leads to caspase-1-dependent mitochondrial damage and block of mitophagy [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111 (43): 15514–15519. DOI: 10.1073/pnas.1414859111.
- [42] Bian HT, Wang GH, Huang JJ, et al. Dihydrolipoic acid protects against lipopolysaccharide-induced behavioral deficits and neuroinflammation via regulation of Nrf2/HO-1/NLRP3 signaling in rat [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17 (1): 166. DOI: 10.1186/s12974-020-01836-y.
- [43] He JZ, Zhao XJ, Lin XF, et al. The effect of Xinmailong infusion on sepsis-induced myocardial dysfunction: a pragmatic randomized controlled trial [J]. *Shock*, 2021, 55 (1): 33–40. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001592.
- [44] 朱海云, 阙建英, 曹书华. 扶正解毒化痰颗粒治疗脓毒性心肌病的临床研究 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2016, 23 (3): 245–247. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.03.006.
- [45] He SS, Zhao JX, Xu XL, et al. Uncovering the molecular mechanism of the Qiang-Xin I formula on sepsis-induced cardiac dysfunction based on systems pharmacology [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 3815185. DOI: 10.1155/2020/3815185.
- [46] Li WF, Li WQ, Zang LL, et al. Fraxin ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice by inhibiting the NF- κ B and NLRP3 signalling pathways [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 67: 1–12. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.12.003.
- [47] Zheng T, Wang QB, Bian F, et al. Salidroside alleviates diabetic neuropathic pain through regulation of the AMPK-NLRP3 inflammasome axis [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2021, 416: 115468. DOI: 10.1016/j.taap.2021.115468.
- [48] Hong MK, Hu LL, Zhang YX, et al. 6-gingerol ameliorates sepsis-induced liver injury through the Nrf2 pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 80: 106196. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106196.
- [49] Huang X, Zhang MZ, Liu B, et al. Astragaloside IV attenuates polymicrobial sepsis-induced cardiac dysfunction in rats via IKK/NF- κ B pathway [J]. *Chin J Integr Med*, 2021, 27 (11): 825–831. DOI: 10.1007/s11655-021-2869-9.
- [50] 陈桂荣, 徐煜彬, 郭松. 黄连解毒汤抗脓毒症的药效学物质基础和作用机制研究可视化分析 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2022, 29 (3): 268–273. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.03.003.
- [51] 郭松, 徐煜彬, 陈桂荣. 红花素抗脓毒症潜在靶点筛选及鉴定 [J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33 (1): 23–27. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200508-00368.
- [52] 晋金兰, 邓哲彤, 吕荣贵, 等. Notch 和核因子- κ B 信号通路在心肌梗死大鼠心肌细胞中的表达变化 [J]. *中华心血管病杂志*, 2017, 45 (6): 507–512. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2017.06.013.
- [53] 呼明哲, 李湘玲, 金静怡, 等. 丹参饮预处理对心肌缺血再灌注大鼠血流动力学和线粒体能量代谢的影响 [J]. *中成药*, 2022, 44 (7): 2119–2125. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2022.07.009.
- [54] Cereghetti GM, Stangherlin A, Martins de Brito O, et al. Dephosphorylation by calcineurin regulates translocation of Drp1 to mitochondria [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105 (41): 15803–15808. DOI: 10.1073/pnas.0808249105.
- [55] Shang XL, Li J, Yu RG, et al. Sepsis-related myocardial injury is associated with Mst1 upregulation, mitochondrial dysfunction and the Drp1/F-actin signaling pathway [J]. *J Mol Histol*, 2019, 50 (2): 91–103. DOI: 10.1007/s10735-018-09809-5.
- [56] Chang X, He YH, Wang L, et al. Puerarin alleviates LPS-induced H9C2 cell injury by inducing mitochondrial autophagy [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2022, 80 (4): 600–608. DOI: 10.1097/FJC.0000000000001315.
- [57] 黄海军. 黄芪总皂通过干预 BNIP3/LNIX 和 FUNDC1 介导的线粒体分裂和融合影响心肌重构的机制 [D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2023. DOI: 10.27465/d.cnki.gzzyc.2021.000100.
- [58] 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/auto.26502.
- [59] Kim MJ, Bae SH, Ryu JC, et al. SESN2/sestrin2 suppresses sepsis by inducing mitophagy and inhibiting NLRP3 activation in macrophages [J]. *Autophagy*, 2016, 12 (8): 1272–1291. DOI: 10.1080/15548627.2016.1183081.
- [60] Hou CY, Tain YL, Yu HR, et al. The effects of resveratrol in the treatment of metabolic syndrome [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (3): 535. DOI: 10.3390/ijms20030535.
- [61] Cao Y, Han XT, Pan HW, et al. Retraction note: emerging protective roles of shengmai injection in septic cardiomyopathy in mice by inducing myocardial mitochondrial autophagy via caspase-3/Beclin-1 axis [J]. *Inflamm Res*, 2023, 72 (4): 745. DOI: 10.1007/s00011-023-01706-2.
- [62] 陶延丽, 许绍信, 王琳. 加味真武汤对心肾阳虚型慢性心力衰竭患者心肌纤维化、氧化应激、血管内皮功能及心肌能量代谢的影响 [J]. *中医药导报*, 2021, 27 (6): 86–90. DOI: 10.13862/j.cnki.cn43-1446/r.2021.06.020.
- [63] 龙敏, 张玉琴, 岳煜, 等. 黄连解毒汤联合西药治疗脓毒症心肌损伤疗效研究 [J]. *陕西中医*, 2022, 43 (3): 329–333. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2022.03.014.
- [64] 张戟凤, 王国明, 刘秀丽, 等. 当归四逆汤对心肌缺血大鼠心肌 SOD 及 MDA 表达的影响 [J]. *中医药导报*, 2017, 23 (2): 21–24. DOI: 10.13862/j.cnki.cn43-1446/r.2017.02.005.
- [65] 赵静. 探讨四逆汤干预 TAC 诱导的慢性小鼠心肌凋亡的实验研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.

(收稿日期: 2023-05-18)
(责任编辑: 张耘菲 李银平)

关于经过广告审批后的广告中存在不规范医学名词术语未予更改的声明

依照广告审批的相关规定,按照广告厂家的要求,本刊刊登的伊力佳、血必净及新活素广告图片和内容均按照广告审查批准文件的原件刊出,故广告内容中“适应症”“禁忌症”未按标准医学名词术语修改为“适应证”“禁忌证”,“其它”未修改为“其他”,时间单位仍用汉字表示,剂量单位“ml”未修改为“mL”,“kcal”未修改为“kJ”,“mmHg”未修改为“kPa”。特此声明!