

# 脓毒性心肌病发病机制研究进展

柳启霞<sup>1</sup>, 赵延礼<sup>2</sup>, 甘桂芬<sup>3</sup>, 司立宁<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院临床医学院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学基础医学院, 青海 西宁

<sup>3</sup>青海大学附属医院重症医学科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年12月1日; 录用日期: 2023年12月28日; 发布日期: 2024年1月4日

## 摘要

脓毒症是人体对炎症反应失调引起机体系统或器官功能障碍, 如果不能早期识别及时治疗, 将导致休克、多器官功能衰竭, 甚至死亡。具有高发病率、高病死率的特点, 已成为急危重症患者死亡的第一大原因。脓毒性心肌病(sepsis cardio myopathy, SCM)是脓毒症引起的常见的并发症之一, 导致可逆性的左心室收缩功能障碍, 引起心输出量下降、休克、左心室扩张或不伴有右心衰竭, 使脓症患者死亡率增加至70%~90%, 是脓症患者主要死亡原因之一。目前, 脓毒性心肌病的发病机制尚无统一阐述, 但深入研究脓毒性心肌病的发病机制, 发现其潜在的治疗靶点, 可能会降低脓毒性心肌病患者的死亡率, 为临床带来福音。脓毒性心肌病的发病机制多样且尚无统一阐述, 本文将从氧化应激、线粒体自噬、钙稳态失衡、炎性细胞因子、一氧化氮、Toll样受体、免疫抑制等以上方面对脓毒性心肌病的发病机制进行综合论述。

## 关键词

脓毒症, 脓毒性心肌病, 发病机制

# Research Progress of Pathogenesis of Sepsis Cardiomyopathy

Qixia Liu<sup>1</sup>, Yanli Zhao<sup>2</sup>, Guifen Gan<sup>3</sup>, Lining Si<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Clinical Medicine School of Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>School of Basic Medical Sciences of Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>3</sup>Department of Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Dec. 1<sup>st</sup>, 2023; accepted: Dec. 28<sup>th</sup>, 2023; published: Jan. 4<sup>th</sup>, 2024

\*通讯作者。

文章引用: 柳启霞, 赵延礼, 甘桂芬, 司立宁. 脓毒性心肌病发病机制研究进展[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(1): 7-13.  
DOI: 10.12677/jcpm.2024.31002

## Abstract

Sepsis is a syndrome that causes life threatening organ dysfunction due to the host's disorder of response to infection. If it is not recognized early and treated in time, it will lead to shock, multiple organ failure, and even death. It has the characteristics of high morbidity and high mortality and has become the first cause of death in critically ill patients. sepsis cardiomyopathy (SCM) is one of the common complications caused by sepsis, which leads to reversible left ventricular systolic dysfunction, resulting in decreased cardiac output, shock, left ventricular dilatation, with or without right heart failure, and increasing the mortality rate of patients with sepsis to 70%~90%. It is one of the main causes of death in patients with sepsis. At present, there is no unified explanation of the pathogenesis of sepsis cardiomyopathy, but in-depth study of the pathogenesis of sepsis cardiomyopathy and the discovery of its potential therapeutic targets may reduce the mortality of patients with sepsis cardiomyopathy and bring good news to the clinic. The pathogenesis of sepsis cardiomyopathy is diverse and there is no unified explanation. This article will comprehensively discuss the pathogenesis of sepsis cardiomyopathy from the aspects of oxidative stress, mitophagy, calcium homeostasis imbalance, inflammatory cytokines, nitric oxide, Toll-like receptors, immunosuppression, etc.

## Keywords

Sepsis, Sepsis Cardiomyopathy, Pathogenesis

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

脓毒症被定义为“由于宿主对感染的反应失调而导致的危及生命的器官功能障碍”，是急危重症患者的常见严重并发症之一，是威胁人类身体健康的重要疾病，具有发病率高、死亡率高、治疗费用高的特点。每年全球有数百万人诊断为脓毒症，病死率达 16.7%~33.3% [1]。脓毒性心肌病(sepsis cardiomyopathy, SCM)也被称为脓毒性心功能障碍(sepsis induced myocardial dysfunction, SIMD),是脓毒症中严重的并发症及主要死因之一，直接影响脓毒症患者的预后[2]。因此明确 SCM 的发病机制，对我们早期预防及治疗脓毒性心肌病，提高患者生存率有重大意义，但目前对 SCM 的发病机制无统一的阐述，本文将结合最新的国内外研究进展对脓毒性心肌病的发病机制进行综合阐述。

## 2. 脓毒性心肌病的定义和流行病学

目前 SCM 诊断缺乏特异性的“金标准”，临床上通过脓症患者出现心功能障碍或血流动力学的异常及结合心脏超声异常表现、心肌损伤标志物升高来诊断 SCM [3]。脓毒性心肌病的患病率从 10%到 70%不等[4] [5]，这一范围太大的原因是：(1) SCM 的定义不明确；(2) 用于评估心肌性能技术的多样性，早期通常包括有创血流动力学监测，可以测量充盈压力、心输出量和混合静脉血氧饱和度作为观察心输出量的指标。无创成像应用更广泛，但提供的心输出量和器官灌注充足的信息较少；(3) 对脓毒症期间 LVEF 的单一测量并不能排除或诊断心功能障碍[6]。因而脓毒性心肌病的发病率主要取决于所用的定义及采用的监测方法。

### 3. 脓毒性心肌病的特点

脓毒性心肌病最早由 McLean 等人于 1967 年描述, 确定心力衰竭(HF)的标准是低心脏指数(CI) [7]。随后, 在 1984 年 Parker 等使用放射性核素血管造影将 SCM 定义为脓毒症和脓毒症休克引起的可逆性心肌抑制, 左室射血分数(LVEF)降低  $< 40\%$ , 舒张末期和收缩末期平均容积(EDV, ESV)增加, 通常发生在脓毒症后 2~3 天内, 在 7~10 天恢复[8]。随着研究和认识的深入, 目前认为 SCM 不仅表现为左心功能障碍, 而且还累及到右心功能障碍, 因此脓毒性心肌病的特点表现为: (1) 心室扩张伴心室顺应性增加和充盈压力正常或降低, 与心源性休克的心室压力升高不同; (2) 射血分数(EF)降低, 但每搏输出量(SV)未减少; (3) 对液体复苏和儿茶酚胺的反应减弱; (4) 7~10 天内可逆, 心脏磁共振成像检查提示心肌水肿或代谢状态改变的变化, 和缺血和坏死所见的不可逆性不同; (5) 排除急性冠脉综合征的病因[9]。临床表现为血流动力学不稳定或终末器官灌注不足, 多脏器衰竭, 7~10 天恢复正常不遗留明确心脏后遗症[10]。

### 4. 脓毒性心肌病的发病机制

#### 4.1. 氧化应激和线粒体自噬

在脓症患者中, 线粒体功能障碍影响心功能障碍的发生、发展且在预后中起着至关重要的作用, 如线粒体的氧化应激、自噬等[11]。线粒体产生的氧化反应和亚硝化反应会损害心脏的收缩能力, 导致心肌细胞的功能和结构破坏[12]。有动物试验研究显示, 在脓毒症心功能障碍的大鼠中 NO 和超氧化物的生成增加, 从而产生过氧亚硝酸盐, 同时还发现脂质过氧化产物丙二醛水平增加。此外, 活性氮和活性氧大量产生引起脂质过氧化和酪氨酸硝化反应, 直接使心肌的收缩功能减低[13]。目前已有试验证实存在 SCM 的氧化应激机制的信号通路, 如抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路可以减轻脓毒症引起的心肌氧化损伤, 另外蛋白激酶 C $\beta$ 2 信号的激活可加重 SCM 的氧化损伤[14]。线粒体自噬在维持心血管细胞内稳态方面起着重要作用[15]。大量线粒体自噬的研究表明, 自噬的激活可以改善脓毒症所致的心功能障碍, 但最近有研究提出了相反的观点: 通过抑制自噬可改善脓毒症引起的心功能障碍, 但更多研究观点倾向于激活自噬可以改善 SCM 的损伤。自噬相关的负调节通路有 PI3K/Akt 和 mTOR、正调节通路有 AMPK。一些学者认为脓毒症时细胞的损伤与激活 PI3K/Akt/Bcl2 信号通路, 抑制 LPS 诱导的心肌细胞自噬有关[16]。但也有学者认为, 激活 PI3K/Akt 信号通路, 激活自噬, 可以抑制 SCM 的发生发展[17]。Han 等研究证实雷帕霉素可以改善心肌组织的病理损伤, 减轻心功能障碍, 增加 LVEF, 表明抑制 mTOR 通路可能通过激活自噬发挥保护心脏的作用, 当脓毒症时, 抑制自噬的机制与 AMPK 磷酸化水平有关用[18] [19]。目前研究表明, AMPK9 的磷酸化激活自噬机制从而抵抗脓毒症时的心功能损伤[20] [21]。AMPK 通过磷酸化丝氨酸 317 和丝氨酸 777 激活 ULK1 可能确保自噬发挥作用。ULK1 参与了 SCM 中与自噬相关的 PI3K/AK/mTOR 和 AMPK 通路的激活和终止[22]。已证实 SCM 中自噬反应的机制可能与 AMPK 激活和 mTOR1 抑制的 ULK1 的磷酸化有[23]。

#### 4.2. 钙稳态失衡

线粒体是心肌细胞重要的钙库, 机体正常的情况下, 摄取大量的  $\text{Ca}^{2+}$  缓解心肌细胞胞质内高钙。脓毒症对心肌收缩功能的不利影响主要是由于线粒体功能障碍导致钙稳态失衡有关。有研究发现在 SCM 中心肌舒张期  $\text{Ca}^{2+}$  的排出受损, 导致  $\text{Ca}^{2+}$  超负荷, 进而影响其收缩期和舒张期功能[13]。心脏中储存和准备释放的  $\text{Ca}^{2+}$  的量由肌浆网  $\text{Ca}^{2+}$ -ATP 酶(SERCA2)调节。抑制 ERCA2 会损害心肌舒张松弛, 也是  $\text{Ca}^{2+}$  重新摄取到肌浆网受阻的次要原因。在多种微生物脓毒症的小鼠研究模型中也描述了脓毒症后的 SERCA2 抑制, 并且与射血分数下降和心功能不全有关[24]。MPTP (线粒体膜通透性转化孔)存在于线粒

体内膜, 线粒体内膜通常是不透气的, 但脓毒症中的钙超载会导致 MPTP 的通透性增加, 对于心肌细胞而言, MPTP 开放可导致 Caspase 蛋白的激活, 促进细胞凋亡, 从而导致心肌细胞收缩功能障碍[25]。研究发现, 抑制烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 2 稳定了细胞内钙稳态失衡及线粒体功能, 也在脓毒症引起的心功能障碍中起到了保护作用[26]。以上说明钙稳态的失衡参与了脓毒性心肌病的发生发展。

### 4.3. 炎性细胞因子

在脓毒症时, 大量的心肌抑制因子释放, 造成炎症因子风暴, 使脓毒症患者心功能受损, 加速了死亡的进程。其中炎性细胞因子在脓毒症心肌病发病机制中起主要作用[27]。Liwei Ji 等在 LPS 诱导的脓毒症小鼠实验中发现, 脓毒症引起较强的心肌炎症反应, 巨噬细胞聚集, 炎性细胞因子如肿瘤坏死因子 (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素  $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) 和白细胞介素 6 (IL-6) 的表达上调, 继而使心肌细胞受损, 造成心功能障碍[28]。在 Zhu H 等的研究中发现, THC (四氢姜黄素) 可显著减轻脓毒症小鼠的炎症反应, 通过上调丝裂原活化蛋白激酶磷酸酶 1, 阻断 c-jun 氨基末端激酶和细胞外信号调节蛋白激酶的磷酸化, 从而抑制细胞因子的释放, 包括 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6, 最终保护了脓毒症小鼠的心功能[29] [30]。已经证实这些细胞因子参与了脓毒症的病理生理过程, 且对心肌抑制有作用。

### 4.4. 一氧化氮

NO 是在一氧化氮合酶的参与下将 *L-精氨酸氧化生成*的。脓毒症的发生与心肌中一氧化氮合酶的表达有关系[31]。一氧化氮合酶的进一步表达促进了 NO 的生成增加, 导致心功能障碍。在人体内, 中性粒细胞表达诱导性的一氧化氮合酶(iNOS)。细菌感染导致 TLRs 激活, 导致炎症因子升高, 炎症因子过度刺激中性粒细胞, 导致 iNOS 的表达升高, 从而增加一氧化氮的分泌。实验表明, 由 iNOS 产生的一氧化氮会损害心脏功能, 例如会降低心肌对钙离子的反应性、线粒体功能障碍。一项研究表明, 褪黑素(iNOS 抑制剂)可以防止脓毒症后线粒体内稳态的破坏, 恢复 ATP 的生成, 并提高脓毒症患者的存活率。这一证据支持线粒体内稳态和 NO 增加在 SCM 发病机制中起作用的假说。

### 4.5. Toll 样受体(Toll-Like Receptor, TLRs)

TLRs 是细胞膜表面的跨膜糖蛋白, 通过识别不同病原体的相关分子模式(pathogeny associate molecule pattern, PAMP), 激活 NF- $\kappa$ B 信号通路, 引起机体炎症反应, 也是介导天然免疫反应的首要受体, 也可识别大量不同病原体相关分子模式并快速激发机体免疫应答[32]。已经有研究证实 TLR4 和 TLR2 在脓毒症导致的心脏功能异常中发挥关键作用, TLR 是识别病原体和产生持续性全身炎症瀑布效应的中间环节, 通过抑制 TLR 的功能, 可以调控脓毒症心功能障碍发病过程中的促炎反应, 缓解其发病的严重程度。单核细胞和巨噬细胞膜上 Toll 样受体(尤其是 TLR4)的激活会导致细胞因子如 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 和 IL-1 $\beta$  的产生, 这些细胞因子直接影响心肌细胞的收缩能力, 且在脓毒症初期造成瀑布式级联反应。在 Saiyang X 等的研究中发现 TLR7 的激活通过促进 cAMP-PKA-PLN 通路来保护脓毒症诱导的心功能不全, 我们发现 TLR7 可能是一个新的治疗靶点, 以阻断脓毒症心肌病和支持脓毒症期间的收缩功能[11]。

### 4.6. 免疫抑制

免疫抑制通常与脓毒症期间心室功能障碍的发病机制有关, 在此期间如果免疫系统能及时清除病原体, 机体就能迅速恢复免疫平衡。如果不能及时清除病原体, 免疫稳态将会失衡, 造成 SCM 患者的死亡, 越来越多的研究发现脓毒症患者及脓毒症所造成的并发症患者的死亡与免疫抑制和炎症的过度激活有关[33]。如中性粒细胞弹性酶(Neutrophil Elastase, NE), 高表达髓系细胞触发受体 2 (triggering receptor ex-

pressed on myeloid cells-2, TREM2)的参与。中性粒细胞作为固有免疫的细胞之一, 机体免疫系统的第一道防线, 有消化、吞噬、杀菌作用。当机体被病原体感染后, 通过释放 NE 杀死病原体, 但是 NE 的大量释放会损伤周围的正常组织, 导致相应的器官功能障碍。中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂(Neutrophil Elastase inhibitor, NEI)抑制 NE 的活性, 减轻炎症反应, 减轻脓毒症症状[34]。有动物实验研究发现脓毒症动物的心脏、肝脏、肺中有大量的中性粒细胞浸润, 超氧化物歧化酶和过氧化氢酶活性降低, 可经过抗炎物质的处理后, 中性粒细胞浸润明显减少, 超氧化物歧化酶和过氧化氢酶活性升高, 降低了脓毒症动物各个脏器的炎性损伤。有研究发现在 COVID-19 流行期间, COVID-19 患者循环系统中的中性粒细胞胞外诱捕网的水平升高, 说明中性粒细胞也已经被激活。治疗发现 NEI 通过抑制 NE 的趋化作用, 减轻中性粒细胞的浸润, 进而减轻炎症反应。NEI 在治疗脓毒症中及脓毒症的新冠肺炎患者中发挥了极大作用。那么 NE 在 SCM 中也可能是损伤的主要原因, NEI 是否在心功能障碍的患者中起到像在肺中一样的保护作用呢? 需要我们深入研究还有最新研究发现在心脏损伤过程中, 心脏巨噬细胞(CRMs)在清除坏死细胞和碎片、促进血管生成、限制炎症和组织重塑等方面发挥着重要作用[35] [36]。有研究团队发现, 在盲肠结扎穿孔诱导的 SCM 小鼠动物模型中, 通过单细胞转录组学发现了一群心脏常驻巨噬细胞亚群, 其高表达髓系细胞触发受体 2 (triggering receptor expressed on myeloid cells-2, TREM2), 与 SCM 的病程密切相关。研究结果显示 TREM2 基因敲除或 TREM2hi 巨噬细胞缺失, 导致脓毒症心脏功能障碍加剧; 心包腔内移植 TREM2hi 亚型巨噬细胞可保护脓毒症造成的心功能障碍。该研究发现了脓毒症心功能障碍恢复的关键是免疫细胞亚群——以 TREM2 高表达为特征的心脏常驻巨噬细胞为著, 表明了免疫细胞亚群在脓毒症心功能障碍中的作用和机制, 为基于 TREM2hi 巨噬细胞的脓毒症心肌病治疗提供了新的方向[37]。

## 5. 结论

综上所述, 以上对 SCM 的发病机制从线粒体功能障碍、心肌抑制物、免疫机制方面分别所包括的氧化应激、线粒体自噬、钙稳态失衡、心肌细胞因子、一氧化氮、Toll 样受体、中性粒细胞释放出的胞外诱捕网、以及 TREM2 方面进行了综述。SCM 复杂的发病机制对 SCM 的诊治是一个严峻的挑战, 在没有明确发病机制时, 早期对 SCM 进展的控制极为重要, 有必要继续探索和完善 SCM 的发病机制。有研究发现 NEI 可减轻线粒体功能障碍和抑制炎症因子释放所导致的脓毒症, 在 ARDS 患者及最新的新型冠状病毒肺炎的救治中发挥了重要作用, 目前来说对 NEI 在 SCM 中的研究是一种最新的治疗研究方向, 具有很大的前景, 可防止 SCM 的发生及降低其死亡率。

## 基金项目

青海省 2022 年基础研究计划项目(2022-ZJ-754)。

## 参考文献

- [1] Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W., *et al.* (2021) Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Critical Care Medicine*, **49**, e1063-e1143.
- [2] Boissier, F. and Aissaoui, N. (2022) Septic Cardiomyopathy: Diagnosis and Management. *Journal of Intensive Medicine*, **2**, 8-16. <https://doi.org/10.1016/j.jointm.2021.11.004>
- [3] 中国中西医结合学会重症医学专业委员会, 中国医师协会中西医结合医师分会心脏介入专业委员会. 脓毒症心肌病中西医结合诊治专家共识[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2022, 29(1): 1-6.
- [4] Jeong, H., Lee, T., Bang, C., *et al.* (2018) Risk Factors and Outcomes of Sepsis-Induced Myocardial Dysfunction and Stress-Induced Cardiomyopathy in Sepsis or Septic Shock: A Comparative Retrospective Study. *Medicine*, **97**, e0263. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000010263>
- [5] Beesley, S.J., Weber, G., Sarge, T., *et al.* (2018) Septic Cardiomyopathy. *Critical Care Medicine*, **46**, 625-634.

- <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002851>
- [6] Hollenberg, S.M. and Singer, M. (2021) Pathophysiology of Sepsis-Induced Cardiomyopathy. *Nature Reviews Cardiology*, **18**, 424-434. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-00492-2>
- [7] MacLean, L., Mulligan, W., McLean, A., et al. (1967) Patterns of Septic Shock in Man—A Detailed Study of 56 Patients. *Annals of Surgery*, **166**, 543-562. <https://doi.org/10.1097/0000658-196710000-00004>
- [8] Parker, M., Shelhamer, J., Bacharach, S., et al. (1984) Profound but Reversible Myocardial Depression in Patients with Septic Shock. *Annals of Internal Medicine*, **100**, 483-490. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-100-4-483>
- [9] 刘霜, 曲东. 脓毒性心肌病临床诊治进展[J]. 中国小儿急救医学, 2022(1): 6-11.
- [10] L'Heureux, M., Sternberg, M., Brath, L., et al. (2020) Sepsis-Induced Cardiomyopathy: A Comprehensive Review. *Current Cardiology Reports*, **22**, Article No. 35. <https://doi.org/10.1007/s11886-020-01277-2>
- [11] Xie, S.Y., et al. (2021) Activation of Toll-Like Receptor 7 Provides Cardioprotection in Septic Cardiomyopathy-Induced Systolic Dysfunction. *Clinical and Translational Medicine*, **11**, e266. <https://doi.org/10.1002/ctm2.266>
- [12] Giustina, A.D., Bonfante, S., Zarbato, G.F., et al. (2017) Dimethyl Fumarate Modulates Oxidative Stress and Inflammation in Organs after Sepsis in Rats. *Inflammation*, **41**, 315-327. <https://doi.org/10.1007/s10753-017-0689-z>
- [13] Plack, D., Royer, O., Couture, E., et al. (2022) Sepsis-Induced Cardiomyopathy Reviewed: The Case for Early Consideration of Mechanical Support. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, **36**, 3916-3926. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2022.04.025>
- [14] Lei, S., Zhang, Y., Su, W., et al. (2018) Remifentanyl Attenuates Lipopolysaccharide-Induced Oxidative Injury by Downregulating PKC $\beta$ 2 Activation and Inhibiting Autophagy in H9C2 Cardiomyocytes. *Life Sciences*, **213**, 109-115. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.10.041>
- [15] Bravo-San, P.J., Kroemer, G. and Galluzzi, L. (2017) Autophagy and Mitophagy in Cardiovascular Disease. *Circulation Research*, **120**, 1812-1824. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311082>
- [16] Yuan, M. and Wang, T. (2020) The New Mechanism of Ghrelin/GHSR-1a on Autophagy Regulation. *Peptides*, **126**, Article ID: 170264. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2020.170264>
- [17] Yu, T., Liu, D., Gao, M., et al. (2019) Dexmedetomidine Prevents Septic Myocardial Dysfunction in Rats via Activation of  $\alpha$ 7nAChR and PI3K/Akt-Mediated Autophagy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **120**, Article ID: 109231. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109231>
- [18] Han, W., Wang, H., Su, L., et al. (2018) Inhibition of the mTOR Pathway Exerts Cardioprotective Effects Partly through Autophagy in CLP Rats. *Mediators of Inflammation*, **2018**, Article ID: 4798209. <https://doi.org/10.1155/2018/4798209>
- [19] Qiao, Y., Wang, L., Hu, T., et al. (2021) Capsaicin Protects Cardiomyocytes against Lipopolysaccharide-Induced Damage via 14-3-3 $\gamma$ -Mediated Autophagy Augmentation. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article ID: 659015. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.659015>
- [20] Wu, B., Song, H., Fan, M., et al. (2020) Luteolin Attenuates Sepsis-Induced Myocardial Injury by Enhancing Autophagy in Mice. *International Journal of Molecular Medicine*, **45**, 1477-1487. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4536>
- [21] Di, S., Wang, Z., Hu, W., et al. (2020) The Protective Effects of Melatonin against LPS-Induced Septic Myocardial Injury: A Potential Role of AMPK-Mediated Autophagy. *Frontiers in Endocrinology*, **11**, Article No. 162. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00162>
- [22] Löffler, A., Alers, S., Dieterle, A., et al. (2011) Ulk1-Mediated Phosphorylation of AMPK Constitutes a Negative Regulatory Feedback Loop. *Autophagy*, **7**, 696-706. <https://doi.org/10.4161/autophagy.7.7.15451>
- [23] Ren, J., Xu, X., Wang, Q., et al. (2016) Permissive Role of AMPK and Autophagy in Adiponectin Deficiency-Accentuated Myocardial Injury and Inflammation in Endotoxemia. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, **93**, 18-31. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2016.02.002>
- [24] Messina, A., Villa, F. and Cecconi, M. (2021) Heart Dysfunction in Septic Patients: From Physiology to Echocardiographic Patterns. In: Vincent, J.-L., Ed., *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2021*, Springer, Berlin, 55-66. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-73231-8\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-030-73231-8_6)
- [25] Wang, L., Wang, Z., Liu, X., et al. (2022) Effects of Extracellular Histones on Left Ventricular Diastolic Function and Potential Mechanisms in Mice with Sepsis. *American Journal of Translational Research*, **14**, 150-165.
- [26] 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.
- [27] Lin, H., Wang, W., Lee, M., et al. (2020) Current Status of Septic Cardiomyopathy: Basic Science and Clinical Progress. *Frontiers in Pharmacology*, **11**, Article No. 210. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00210>
- [28] Ji, L., He, Q., Liu, Y., et al. (2022) Ketone Body beta-Hydroxybutyrate Prevents Myocardial Oxidative Stress in Septic

- Cardiomyopathy. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2022**, Article ID: 2513837. <https://doi.org/10.1155/2022/2513837>
- [29] Zhu, H., Zhang, L., Jia, H., *et al.* (2022) Tetrahydrocurcumin Improves Lipopolysaccharide-Induced Myocardial Dysfunction by Inhibiting Oxidative Stress and Inflammation via JNK/ERK Signaling Pathway Regulation. *Phytomedicine*, **104**, Article ID: 154283. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154283>
- [30] Song, Z., Zhang, Y., Zhang, H., *et al.* (2020) Isoliquiritigenin Triggers Developmental Toxicity and Oxidative Stress-Mediated Apoptosis in Zebrafish Embryos/Larvae via Nrf2-HO1/JNK-ERK/Mitochondrion Pathway. *Chemosphere*, **246**, Article ID: 125727. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.125727>
- [31] Preiser, J., Zhang, H., Vray, B., *et al.* (2001) Time Course of Inducible Nitric Oxide Synthase Activity Following Endotoxin Administration in Dogs. *Nitric Oxide: Biology and Chemistry*, **5**, 208-211. <https://doi.org/10.1006/niox.2001.0342>
- [32] Shang, X., Li, J., Yu, R., *et al.* (2019) Sepsis-Related Myocardial Injury Is Associated with Mst1 Upregulation, Mitochondrial Dysfunction and the Drp1/F-actin Signaling Pathway. *Journal of Molecular Histology*, **50**, 91-103. <https://doi.org/10.1007/s10735-018-09809-5>
- [33] Liu, D., Huang, S., Sun, J., *et al.* (2022) Sepsis-Induced Immunosuppression: Mechanisms, Diagnosis and Current Treatment Options. *Military Medical Research*, **9**, Article No. 56. <https://doi.org/10.1186/s40779-022-00422-y>
- [34] 姚璐, 徐继前, 杨小博, 等. 中性粒细胞弹性蛋白酶及其抑制剂在脓毒症中作用的研究进展[J]. *中华危重病急救医学*, 2022(11): 1209-1212.
- [35] Nicolás-Ávila, J., Lechuga-Vieco, A., Esteban-Martínez, L., *et al.* (2020) A Network of Macrophages Supports Mitochondrial Homeostasis in the Heart. *Cell*, **183**, 94-109.e23. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.031>
- [36] Alvarez-Argote, S. and O'Meara, C. (2021) The Evolving Roles of Cardiac Macrophages in Homeostasis, Regeneration, and Repair. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 7923. <https://doi.org/10.3390/ijms22157923>
- [37] Zhang, K., Wang, Y., Chen, S., *et al.* (2023) TREM2(hi) Resident Macrophages Protect the Septic Heart by Maintaining Cardiomyocyte Homeostasis. *Nature Metabolism*, **5**, 129-146. <https://doi.org/10.1038/s42255-022-00715-5>