

## 脓毒症心肌病的发病机制研究进展

李心瑶 陈俊 李灼

(南京医科大学附属儿童医院急诊/重症医学科, 江苏 南京 210008)

**【摘要】** 脓毒症是宿主对感染的反应失调而导致威胁生命的器官功能障碍, 脓毒症心肌病是严重脓毒症和脓毒性休克的并发症, 死亡率高, 预后不良, 但目前脓毒症心肌病的病理生理机制暂不明确, 尚无针对性的治疗措施。现总结目前关于脓毒症引起心肌功能障碍相关机制的研究现状, 为未来的研究和干预方向提供新思路。

**【关键词】** 脓毒症心肌病; 损伤相关分子模式; 病原体相关分子模式; 线粒体功能障碍; 铁死亡; 细胞焦亡

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.01.012

## Pathogenesis of Septic Cardiomyopathy

LI Xinyao, CHEN Jun, LI Zhuo

(Department of Emergency/Intensive Care, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, Jiangsu, China)

**【Abstract】** Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by the host's imbalance in response to infection. Septic cardiomyopathy is a complication of severe sepsis and septic shock, with high mortality and poor prognosis. However, the pathophysiological mechanism of septic cardiomyopathy is currently unclear, and there is no targeted treatment measure. The purpose of this review is to summarize the current research on the mechanism of myocardial dysfunction caused by sepsis, and provide new ideas for future research and intervention direction.

**【Keywords】** Septic cardiomyopathy; Damage-associated molecular pattern; Pathogen-associated molecular pattern; Mitochondrial dysfunction; Ferroptosis; Pyroptosis

2016 年第三次脓毒症与脓毒性休克定义的国际共识<sup>[1]</sup>将脓毒症定义为宿主对感染的反应失调而导致威胁生命的器官功能障碍。当血液循环、细胞代谢出现严重异常时, 脓毒症将会进展为脓毒性休克, 大幅度提高了死亡率。脓毒症心肌病(septic cardiomyopathy, SCM)是严重脓毒症和脓毒性休克常见的并发症。SCM 并没有明确的定义, 现阶段将 SCM 描述为: (1) 心室扩张伴心室顺应性增加; (2) 射血分数降低, 心输出量没有变化; (3) 对液体复苏和儿茶酚胺的反应性差; (4) 心室扩张及射血分数降低可在 7~10 d 内恢复; (5) 排除急性冠脉综合征作为病因<sup>[2]</sup>。在重症医疗领域中 SCM 是一个严重的临床问题, 尽管近年来对 SCM 的认识有了很大提高, 但其确切的发病机制尚未完全明了。现综述近期关于 SCM 发病机制的研究进展。

### 1 SCM 的发病机制

#### 1.1 损伤相关分子模式

心肌功能障碍是宿主对感染的反应失调, 这种反应失调是由损伤相关分子模式(damage-associated

molecular pattern, DAMP) 和病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP) 共同驱动<sup>[3]</sup>。DAMP 是内源性分子, 当组织损伤后 DAMP 从细胞中释放出来, 可作为免疫系统的有效激活剂, 启动并延续非感染性炎症反应, 导致全身炎症、器官损伤和死亡<sup>[4]</sup>。SCM 中普遍认同的 DAMP 包括高迁移率族蛋白 B1(high mobility group protein B1, HMGB1)、组蛋白、热休克蛋白(heat shock protein, HSP)、细胞外 RNA 和细胞游离 DNA。

HMGB1 是一种在所有哺乳动物细胞中表达的高度保守蛋白<sup>[5]</sup>。HMGB1 可通过偶发性坏死或受调控的细胞死亡过程(如细胞坏死、细胞焦亡、铁死亡或细胞凋亡)导致体细胞细胞质膜破坏从而被动释放。此外, HMGB1 也可通过细胞质囊泡主动释放<sup>[4]</sup>。最新研究<sup>[6-8]</sup>表明, 脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)刺激心肌细胞后 HMGB1 表达增加, 并且抑制 HMGB1 活性, 可缓解自噬流受阻, 减少心肌细胞凋亡。细胞外组蛋白作为内源性 DAMP, 可能以补体(C5a)依赖性的方

式出现,脓毒症通过释放 C5a 引起补体激活,并与其受体(C5aR1 和 C5aR2)相互作用,导致心肌细胞中 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor pyrin domain containing 3, NLRP3) 炎症小体和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)的激活,以及细胞外组蛋白的出现。这些引起心肌细胞中心肌肌质网/内质网钙 ATP 酶 2 (sarco/endoplasmic reticulum  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase 2, SERCA2)、线粒体钠钙交换蛋白( $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$  exchanger, NCLX)和钠钾 ATP 酶减少,活性氧(reactive oxygen species, ROS)、细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  累积以及细胞因子释放,最终导致心肌细胞功能障碍<sup>[9]</sup>。HSP 是维持细胞内稳态的分子伴侣,对免疫反应具有强大的作用<sup>[10]</sup>。有研究<sup>[11]</sup>表明,HSP70 通过改善线粒体功能障碍和抑制 NLRP3 炎症小体介导的细胞焦亡来改善脓毒症诱导的心肌功能障碍。同时,HSP70 也可抑制自噬激活来减少心肌细胞凋亡<sup>[12]</sup>。除此之外,细胞外 RNA 及细胞游离 DNA 释放到细胞外后可作为 DAMP 促进炎症发展。

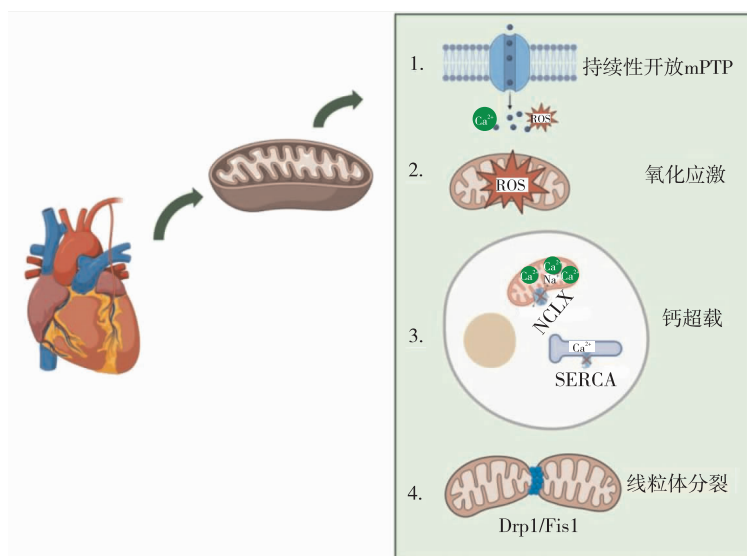
## 1.2 PAMP

LPS 也称为内毒素,是革兰氏阴性菌外膜的主要

成分。LPS 在细菌细胞壁破坏后被释放出来,并以细菌外膜囊泡的形式活跃分泌。LPS 信号通路主要涉及 LPS 与特异性免疫细胞受体的相互作用。Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 家族用于识别细菌 PAMP,以及细胞质部分用于细胞内信号传导。LPS 结合 TLR4 和髓样分化蛋白 2,即 TLR4-髓样分化蛋白 2 复合物,衔接蛋白随后被招募到复合物的胞内区域,激活髓样分化因子依赖性和非依赖性通路。白细胞介素 (interleukin, IL)-1 受体衔接蛋白和髓样分化蛋白 88 衔接,激活核因子  $\kappa\text{B}$  (nuclear factor- $\kappa\text{B}$ , NF- $\kappa\text{B}$ ) 和 MAPK,导致促炎细胞因子的产生。严重的细菌感染和血清中 LPS 的突然增加,使炎症因子不受控制地释放和免疫反应不适当地扩增,导致组织损伤、器官衰竭和死亡<sup>[13-14]</sup>。

## 1.3 线粒体功能障碍

心脏需大量的 ATP 来维持正常的收缩和舒张功能,95% 的 ATP 来自于线粒体的氧化磷酸化<sup>[15-16]</sup>,因此线粒体功能障碍导致的能量代谢衰竭可能参与 SCM 的发生发展(图 1)。



注:mPTP,线粒体膜通透性转换孔;Drp1,线粒体动力相关蛋白 1;Fis1,线粒体分裂蛋白 1。

图 1 线粒体功能障碍参与 SCM 的发病机制

### 1.3.1 线粒体超微结构的改变

线粒体膜通透性转换孔是一种高电导通道,暂时开放(可逆)可使  $\text{Ca}^{2+}$  及 ROS 转运到细胞质中,持续性开放(不可逆)使线粒体内膜对离子和小分子溶质的渗透性突然增加,并允许代谢物质进入线粒体基质,这导致氧化磷酸化的解偶联,ROS 增加,ATP 的生产效率降低<sup>[17-19]</sup>。最新研究<sup>[20-21]</sup>表明,通过抑制线粒体膜通透性转换孔的开放和限制心脏组织钙含量超

载,可改善心肌结构和功能障碍。

### 1.3.2 氧化应激

ROS 是正常生理过程产生的产物,线粒体呼吸链复合体 I 和 III 生理性产生少量 ROS,生理浓度下 ROS 在细胞信号传导和维持组织稳态中发挥重要作用<sup>[22-23]</sup>。单个线粒体产生的 ROS 会诱导其他线粒体产生更多的 ROS,这种现象被称为 ROS 诱导的 ROS 释放现象,过量的 ROS 产生被称为氧化应激<sup>[24]</sup>。脓

毒症可通过增加氧化应激和过量产生线粒体 ROS (mtROS), 导致线粒体功能障碍。过量的 ROS 会损伤细胞, 并参与各种器官功能障碍。研究<sup>[22]</sup>表明, ROS 会导致 SCM 中氧化磷酸化通路的特异性损伤(如线粒体呼吸链复合体 I、复合体 IV 和 FOF1 功能障碍), 尤其是心肌细胞线粒体损伤。ROS 可诱导 NLRP3 从细胞核向细胞质转运, 解离性硫氧还蛋白互作蛋白可直接与细胞质 NLRP3 相互作用, 形成炎症小体, 引起心肌细胞损伤<sup>[25]</sup>。抑制 ROS 累积可阻断 NLRP3 介导的心肌细胞凋亡和焦亡, 改善心肌功能。目前研究<sup>[26]</sup>发现, 药物通过抑制 mtROS 的产生可改善 LPS 诱导的心肌功能障碍, 为干预 SCM 提供了新的治疗靶点。

### 1.3.3 钙超载

在脓毒症的早期阶段, 大量的  $\text{Ca}^{2+}$  从心肌细胞外流入细胞质, 导致细胞质中钙超载, 最终诱导线粒体钙超载。钙超载引起的线粒体损伤是脓毒症心肌功能障碍的重要机制。NCLX 介导的线粒体  $\text{Ca}^{2+}$  外排受阻是线粒体钙超载的重要因素<sup>[27]</sup>。最近研究<sup>[28]</sup>验证了脓毒症期间 PINK1-PKA-NCLX 轴在心肌细胞线粒体钙超载中起重要作用。另外, SERCA2a 负责  $\text{Ca}^{2+}$  从细胞质转运到肌质网来维持低的胞质钙水平, 脓毒症中 SERCA 活性降低而导致胞质钙水平升高, 进而导致线粒体钙超载<sup>[29-30]</sup>。有研究<sup>[31]</sup>表明, 心肌细胞丙酮酸激酶 M2 直接与 SERCA2a 相互作用并调节其蛋白表达。丙酮酸激酶 M2 缺乏导致 SERCA2a 下调后钙失衡、心肌细胞凋亡和心肌收缩障碍。通过限制钙超载可减轻脓毒症中心脏结构改变和功能障碍<sup>[32]</sup>。

### 1.3.4 线粒体动力学机制

线粒体动力学是指线粒体结构的动态变化, 包括线粒体形态、线粒体在细胞内的分布以及它们沿着细胞骨架的运动。线粒体不断分裂和融合, 形成一个动态的线粒体网络, 适应代谢变化, 保持细胞完整性, 防止自噬<sup>[33]</sup>。在细胞中, 线粒体分裂和融合之间存在高度调节的平衡, 从而维持正常的线粒体功能。线粒体分裂是由线粒体动力相关蛋白 1 (dynamitin-related protein 1, Drp1) 和线粒体分裂蛋白 1 调控<sup>[34]</sup>。在生理条件下, Drp1 主要存在于细胞质中, 但在激活后, Drp1 被招募到线粒体表面寡聚化与相应受体结合, 诱导线粒体分裂。尽管生理水平的分裂对于线粒体质量控制是必要的, 但过度分裂会导致线粒体功能障碍和氧化应激增加。抑制 Drp1 和线粒体分裂蛋白 1 的相互作用可减少病理性线粒体分裂, 促进 ATP 生成, 并预防心肌功能障碍, 提高脓毒症小鼠的存活率<sup>[35]</sup>。Drp1 介导的线粒体分裂可促进 SCM 的发生发展<sup>[36]</sup>, 同时, 抑制 Drp1 活性可改善线粒体功能, 从而减轻心肌抑制

和心肌细胞死亡<sup>[37-38]</sup>。

线粒体融合由线粒体融合蛋白 1/2 和视神经萎缩相关蛋白 1 介导。目前尚无线粒体融合相关蛋白参与 SCM 发病机制的研究。

### 1.4 铁死亡

铁死亡是近年来发现的一种特殊细胞死亡形式, 涉及正常生理及多种病理过程。形态学方面, 铁死亡表现为线粒体体积减小、内外膜密度增加和线粒体嵴减少或消失, 但细胞膜保持完整, 细胞核大小正常, 染色质无浓度变化; 生物化学方面, 细胞内谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 耗竭, 谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 活性降低, 脂质过氧化物不能被 GPX4 催化的还原反应代谢,  $\text{Fe}^{2+}$  通过芬顿反应氧化脂质, 产生大量 ROS, 促进铁死亡。胱氨酸/谷氨酸反转运体是一种氨基酸反转运蛋白, 是由两个亚基 SLC7A11 和 SLC3A2 组成的异源二聚体, 参与 GSH 的合成<sup>[39]</sup>。

目前研究<sup>[40]</sup>表明, LPS 增加了细胞核受体共激活因子 4 (nuclear receptor coactivator 4, NCOA4) 的表达, NCOA4 可直接与铁蛋白相互作用, 并以噬铁蛋白依赖的方式降解铁蛋白, 从而释放出大量的游离铁, 进而导致 mtROS 的产生和铁死亡。抑制铁死亡可减轻线粒体损伤, 提高脓毒症小鼠的心脏功能和存活率。脓毒症中 GSH 活性、GPX4 活性以及 SLC7A11 蛋白表达水平显著降低, 导致铁死亡诱导的氧化应激和脂质过氧化。而巯氢化钠可通过提高 GSH 水平减轻心肌氧化应激和脂质过氧化来保护脓毒性心肌损伤<sup>[41]</sup>。白藜芦醇通过上调 Sirt1/Nrf2 途径减少 SCM 铁死亡来改善心肌功能障碍<sup>[42]</sup>。LPS 增加了 p53 和铁蛋白的表达, 但降低了 GPX4 和 SLC7A11 的水平。跨膜蛋白 43 与之作用相反, 并且通过抑制铁死亡来防止 SCM<sup>[43]</sup>。铁死亡抑制剂 1 是铁死亡的特异性抑制剂, 通过抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路改善心肌功能障碍<sup>[44]</sup>。环维黄杨星 D (cyclovirobuxine D, CVB-D) 可通过抑制氧化应激、铁过载、脂质过氧化和  $\text{Ca}^{2+}$  内流来减少脓毒症诱导的心肌细胞铁死亡。在机制上, CVB-D 通过 IL-6/STAT3/铁调素轴促进铁转运蛋白介导的细胞内铁释放来抑制铁死亡。此外, CVB-D 被证明通过激活心肌细胞中的 Nrf2/SLC7A11/GPX4 轴来抑制铁死亡<sup>[45]</sup>。

### 1.5 细胞焦亡

在细胞和分子水平上, 细胞焦亡是 SCM 的重要病理生理学机制。细胞焦亡的经典形式是由炎症小体激活的胱天蛋白酶 (caspase) 家族和 Gasdermin 蛋白家族 Gasdermin D 蛋白介导。NLRP3 是启动免疫反应和炎症小体形成的重要介质, 促进促炎细胞因子 (如

caspase-1、IL-1 $\beta$  以及 IL-18) 的成熟和分泌,并引发焦亡。在脓毒症中,焦亡可导致细胞膜破裂,释放多种炎症因子。研究发现,TLR4 激活 STING-IRF3 途径,通过敲低 STING 有效抑制 LPS 诱导后心肌中 NLRP3 的表达,而与心肌细胞焦亡相关的 caspase-1、IL-1 $\beta$  和 IL-18 等炎症因子的蛋白水平也降低。然而,LPS 诱导的 ROS 释放促进 NLRP3 向细胞质转移,并导致硫氧还蛋白互作蛋白与炎症小体结合,启动焦亡途径,导致心肌细胞死亡。总体而言,细胞焦亡参与 SCM 的发生发展,通过靶向焦亡机制或上游靶向因子调节剂以直接或间接的方法抑制细胞焦亡会对心肌细胞产生保护作用<sup>[25,46-47]</sup>。

## 2 总结

目前 SCM 的发病机制暂不明确,但可见 SCM 是由多方面因素导致的疾病,微生物毒素通过多种途径诱导心肌损伤,线粒体功能障碍在 SCM 的发生发展中起重要作用,通过氧化应激、Ca<sup>2+</sup> 失衡等方面加重心肌细胞损伤。除此之外,铁死亡作为近年来新发现的细胞死亡形式受到广泛关注,其中的机制尚需更多的深入研究阐述。这些机制的阐明有助于发现 SCM 新的干预靶点,改善脓毒症患者的预后。

## 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.
- [2] Lima MR, Silva D. Septic cardiomyopathy: a narrative review [J]. *Rev Port Cardiol*, 2023, 42(5):471-481.
- [3] 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.
- [4] Denning NL, Aziz M, Gurien SD, et al. DAMPs and NETs in sepsis [J]. *Front Immunol*, 2019, 10:2536.
- [5] Sessa L, Bianchi ME. The evolution of High Mobility Group Box (HMGB) chromatin proteins in multicellular animals [J]. *Gene*, 2007, 387(1-2):133-140.
- [6] Yu Y, Ou-Yang WX, Zhang H, et al. MiR-125b enhances autophagic flux to improve septic cardiomyopathy via targeting STAT3/HMGB1 [J]. *Exp Cell Res*, 2021, 409(2):112842.
- [7] Voelker MT, Hechaichi N, Ndongson-Dongmo B, et al. Role of the lectin-like domain of thrombomodulin in septic cardiomyopathy [J]. *Life Sci*, 2022, 306:120830.
- [8] Qiu Y, Yu Y, Qin XM, et al. CircTLK1 modulates sepsis-induced cardiomyocyte apoptosis via enhancing PARP1/HMGB1 axis-mediated mitochondrial DNA damage by sponging miR-17-5p [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(17):8244-8260.
- [9] Fattahi F, Frydrych LM, Bian G, et al. Role of complement C5a and histones in septic cardiomyopathy [J]. *Mol Immunol*, 2018, 102:32-41.
- [10] Calderwood SK, Gong J, Murshid A. Extracellular HSPs: the complicated roles of extracellular HSPs in immunity [J]. *Front Immunol*, 2016, 7:159.
- [11] Song C, Zhang Y, Pei Q, et al. HSP70 alleviates sepsis-induced cardiomyopathy by attenuating mitochondrial dysfunction-initiated NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis in cardiomyocytes [J]. *Burns Trauma*, 2022, 10:tkac043.
- [12] Liu X, Zhang C, Zhang C, et al. Heat shock protein 70 inhibits cardiomyocyte necroptosis through repressing autophagy in myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2016, 52(6):690-698.
- [13] Ryu JK, Kim SJ, Rah SH, et al. Reconstruction of LPS transfer cascade reveals structural determinants within LBP, CD14, and TLR4-MD2 for efficient LPS recognition and transfer [J]. *Immunity*, 2017, 46(1):38-50.
- [14] Dickson K, Lehmann C. Inflammatory response to different toxins in experimental sepsis models [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18):4341.
- [15] Lopaschuk GD, Karwi QG, Tian R, et al. Cardiac energy metabolism in heart failure [J]. *Circ Res*, 2021, 128(10):1487-1513.
- [16] Daniels LJ, Varma U, Annandale M, et al. Myocardial energy stress, autophagy induction, and cardiomyocyte functional responses [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2019, 31(6):472-486.
- [17] Pérez MJ, Quintanilla RA. Development or disease: duality of the mitochondrial permeability transition pore [J]. *Dev Biol*, 2017, 426(1):1-7.
- [18] Kwong JQ, Molkentin JD. Physiological and pathological roles of the mitochondrial permeability transition pore in the heart [J]. *Cell Metab*, 2015, 21(2):206-214.
- [19] Endlicher R, Drahota Z, Štefková K, et al. The mitochondrial permeability transition pore—Current knowledge of its structure, function, and regulation, and optimized methods for evaluating its functional state [J]. *Cells*, 2023, 12(9):1273.
- [20] Sen P, Gupta K, Kumari A, et al. Wnt/ $\beta$ -catenin antagonist pyvinium exerts cardioprotective effects in polymicrobial sepsis model by attenuating calcium dyshomeostasis and mitochondrial dysfunction [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2021, 21(7):517-532.
- [21] 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.
- [22] Pan P, Wang X, Liu D. The potential mechanism of mitochondrial dysfunction in septic cardiomyopathy [J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(6):2157-2169.
- [23] Su LJ, Zhang JH, Gomez H, et al. Reactive oxygen species-induced lipid peroxidation in apoptosis, autophagy, and ferroptosis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:1-13.
- [24] Zorov DB, Juhaszova M, Sollott SJ. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release [J]. *Physiol Rev*, 2014, 94(3):909-950.
- [25] 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.
- [26] Song P, Shen DF, Meng YY, et al. Geniposide protects against sepsis-induced myocardial dysfunction through AMPK $\alpha$ -dependent pathway [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 152:186-196.
- [27] Luongo TS, Lambert JP, Gross P, et al. The mitochondrial Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchanger is essential for Ca<sup>2+</sup> homeostasis and viability [J]. *Nature*, 2017, 545(7652):93-97.
- [28] 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 Res Ther*, 2021, 12(1):269.
- [29] Primeau JO, Armanious GP, Fisher ME, et al. The Sarcoplasmic Reticulum Calcium ATPase [J]. *Subcell Biochem*, 2018, 87:229-258.
- [30] Zhang J, Liu H, Li S, et al. SERCA1 attenuates diaphragm relaxation and uptake rate of SERCA in rats with acute sepsis [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(4):5015-5022.
- [31] Ni L, Lin B, Shen M, et al. PKM2 deficiency exacerbates gram-negative sepsis-induced cardiomyopathy via disrupting cardiac calcium homeostasis [J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1):496.

- [29] Schumacher K, Dagres N, Hindricks G, et al. Characteristics of PR interval as predictor for atrial fibrillation: association with biomarkers and outcomes [J]. *Clin Res Cardiol*, 2017, 106(10):767-775.
- [30] Olsen FJ, Bertelsen L, Vejstrup N, et al. Association between four-dimensional echocardiographic left atrial measures and left atrial fibrosis assessed by left atrial late gadolinium enhancement [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2022, 24(1):152-161.
- [31] Cau R, Bassareo P, Suri JS, et al. The emerging role of atrial strain assessed by cardiac MRI in different cardiovascular settings; an up-to-date review [J]. *Eur Radiol*, 2022, 32(7):4384-4394.
- [32] Tsang TS, Barnes ME, Abhayaratna WP, et al. Effects of quinapril on left atrial structural remodeling and arterial stiffness [J]. *Am J Cardiol*, 2006, 97(6):916-920.
- [33] Gerds E, Wachtell K, Omvik P, et al. Left atrial size and risk of major cardiovascular events during antihypertensive treatment; losartan intervention for endpoint reduction in hypertension trial [J]. *Hypertension*, 2007, 49(2):311-316.
- [34] Zhang Y, Zhang L, Fan X, et al. Captopril attenuates TAC-induced heart failure via inhibiting Wnt3a/ $\beta$ -catenin and Jak2/Stat3 pathways [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 113:108780.
- [35] Verbrugge FH, Omote K, Reddy YNV, et al. Heart failure with preserved ejection fraction in patients with normal natriuretic peptide levels is associated with increased morbidity and mortality [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(20):1941-1951.
- [36] Kuwahara K. The natriuretic peptide system in heart failure: diagnostic and therapeutic implications [J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 227:107863.
- [37] Liu Y, Lv H, Tan R, et al. Platelets promote Ang II (angiotensin II)-induced atrial fibrillation by releasing TGF- $\beta$ 1 (transforming growth factor- $\beta$ 1) and interacting with fibroblasts [J]. *Hypertension*, 2020, 76(6):1856-1867.

收稿日期:2023-04-18

(上接第 47 页)

- [32] Zhu XX, Wang X, Jiao SY, et al. Cardiomyocyte peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  prevents septic cardiomyopathy via improving mitochondrial function [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(11):2184-2200.
- [33] Wai T, Langer T. Mitochondrial dynamics and metabolic regulation [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2016, 27(2):105-117.
- [34] Rodrigues T, Ferraz LS. Therapeutic potential of targeting mitochondrial dynamics in cancer [J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 182:114282.
- [35] Haileselassie B, Mukherjee R, Joshi AU, et al. Drp1/Fis1 interaction mediates mitochondrial dysfunction in septic cardiomyopathy [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 130:160-169.
- [36] Wu F, Zhang YT, Teng F, et al. S100a8/a9 contributes to sepsis-induced cardiomyopathy by activating ERK1/2-Drp1-mediated mitochondrial fission and respiratory dysfunction [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 115:109716.
- [37] Tan Y, Ouyang H, Xiao X, et al. Irisin ameliorates septic cardiomyopathy via inhibiting DRP1-related mitochondrial fission and normalizing the JNK-LATS2 signaling pathway [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2019, 24(3):595-608.
- [38] Mukherjee R, Tetri LH, Li SJ, et al. Drp1/p53 interaction mediates p53 mitochondrial localization and dysfunction in septic cardiomyopathy [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2023, 177:28-37.
- [39] Li J, Cao F, Yin HL, et al. Ferroptosis: past, present and future [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2):88.
- [40] Li N, Wang W, Zhou H, et al. Ferritinophagy-mediated ferroptosis is involved in sepsis-induced cardiac injury [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 160:303-318.
- [41] Cao G, Zeng Y, Zhao Y, et al. H<sub>2</sub>S regulation of ferroptosis attenuates sepsis-induced cardiomyopathy [J]. *Mol Med Rep*, 2022, 26(5):335.
- [42] Zeng Y, Cao G, Lin L, et al. Resveratrol attenuates sepsis-induced cardiomyopathy in rats through anti-ferroptosis via the Sirt1/Nrf2 pathway [J]. *J Invest Surg*, 2023, 36(1):2157521.
- [43] Chen Z, Cao Z, Gui F, et al. TMEM43 protects against sepsis-induced cardiac injury via inhibiting ferroptosis in mice [J]. *Cells*, 2022, 11(19):2992.
- [44] Xiao Z, Kong B, Fang J, et al. Ferrostatin-1 alleviates lipopolysaccharide-induced cardiac dysfunction [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(2):9367-9376.
- [45] Wang J, Guan P, Chen Y, et al. Cyclovirobuxine D pretreatment ameliorates septic heart injury through mitigation of ferroptosis [J]. *Exp Ther Med*, 2023, 26(2):407.
- [46] Sheng SY, Li JM, Hu XY, et al. Regulated cell death pathways in cardiomyopathy [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(8):1521-1535.
- [47] Fan Y, Guan B, Xu J, et al. Role of toll-like receptor-mediated pyroptosis in sepsis-induced cardiomyopathy [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 167:115493.

收稿日期:2023-09-20