

· 综述 ·

脓毒症心肌线粒体损伤的机制

王思, 张盼, 解俊敏

河北大学附属医院心血管内科, 河北 保定 071000

摘要: 脓毒症和感染性休克仍是危重症患者死亡的主要原因, 尽管到目前为止已经采用各种治疗策略, 但效果欠佳。脓毒症诱导的心肌功能障碍 (SIMD) 是严重脓毒症的一种常见并发症, 也是危重症患者死亡的主要原因之一。因此深入了解 SIMD 对脓毒症的治疗至关重要。线粒体作为心肌细胞能量代谢的主要场所, 其结构异常和功能障碍在其中起到重要作用。线粒体功能障碍主要包括: 氧化应激、线粒体解偶联、线粒体的质量控制系统紊乱、 Ca^{2+} 超载和线粒体膜通透性改变。

关键词: 脓毒症; 线粒体; 心肌功能障碍; 氧化应激; 钙超载; 线粒体质量控制

中图分类号: R459.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2024)12-1936-05

Mechanism of myocardial mitochondrial injury in sepsis

WANG Si, ZHANG Pan, XIE Junmin

Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding, Hebei 071000, China

Corresponding author: XIE Junmin, E-mail: junminxie@126.com

Abstract: Sepsis and infectious shock remain the leading causes of death in critically ill patients. Despite the adoption of various treatment strategies to date, the outcomes have been suboptimal. Sepsis-induced myocardial dysfunction (SIMD) is a common complication of severe sepsis. It is one of the leading causes of death. Therefore, further understanding of SIMD is very important for the treatment of sepsis. Mitochondria, as the main sites of energy metabolism of cardiomyocytes, play an important role in structural abnormalities and dysfunction. Mitochondrial dysfunction mainly includes oxidative stress, mitochondrial uncoupling, disturbance of mitochondrial quality control system, Ca^{2+} overload and altered mitochondrial membrane permeability.

Keywords: Sepsis; Mitochondrion; Cardiac dysfunction; Oxidative stress; Calcium overload; Mitochondrial quality control

Fund program: Hebei Province Medical Applicable Technology Tracking Project (GZ2022070)

2016 年第三次脓毒症和脓毒症休克国际共识中提出: 脓毒症是由宿主对感染的反应失调引起的危及生命的器官功能障碍, 是严重创(烧)伤、感染、外科大手术后常见并发症, 可进一步发展为多器官功能障碍, 甚至死亡^[1]。任何感染都可能发展为脓毒症, 而脓毒症的发生率高达所有住院患者的 1%~2%^[2]。心脏是易受影响的器官之一, 据估计, 10%~70% 的脓毒症病例会转变为脓毒症诱导的心肌功能障碍 (sepsis-induced myocardial dysfunction, SIMD), 其主要特征是单心室或双心室收缩或舒张功能障碍^[3]。SIMD 没有特效治疗方法, 目前针对 SIMD 的治疗管理仍基于控制潜在的感染过程和维持血流动力学稳定。因此, 需要探索其他潜在的治疗方法, 并进一步提高对 SIMD 病理生理学的认识。

线粒体占心肌细胞大小的三分之一, 在活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 生成和三磷酸腺苷 (triphosphadenine, ATP)

产生的调节中发挥着至关重要的作用, 这对维持心脏功能和保持心肌细胞存活是必要的, 任何与线粒体相关的改变都可能是 SIMD 的一个促成因素^[4]。本文针对脓毒症心肌线粒体的损伤机制作一综述, 旨在为深入研究脓毒症致病机制及临床诊疗提供新的思路。

1 线粒体结构异常

线粒体超微结构损伤可能在脓毒症心肌线粒体功能障碍的发病机制中起重要作用。目前, 脓毒症心肌线粒体结构损伤在广泛物种模型及患者中被证实^[4]。在脓毒症动物模型的研究中, 对照组小鼠心肌线粒体形态规则, 边界清晰, 基质均匀, 线粒体嵴致密, 无明显肿胀和空泡变性。而在内毒素诱导的大鼠模型中发现, 心肌线粒体形状不规则, 可见线粒体明显的肿胀和紊乱、线粒体结构的稀疏和空泡化, 以及线粒体嵴的

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2024.12.024

基金项目: 河北省医学适用技术跟踪项目 (GZ2022070)

通信作者: 解俊敏, E-mail: junminxie@126.com

出版日期: 2024-12-20

破裂和消失^[5-6]。同样,在一项死于脓毒症患者的研究中发现,患者心肌线粒体存在明显肿胀和线粒体嵴结构改变(空泡和塌陷)^[7]。但在另一些研究中发现,虽然存在明显的心肌病和线粒体功能障碍,但无法识别线粒体形态学异常^[8]。因此,明显的线粒体形态学损伤并不一定是导致收缩功能障碍的先决条件,线粒体结构异常是否参与 SIMD 的发病机制尚不明确,还不能排除脓毒症心肌线粒体结构改变是由线粒体适应性改变引起,对此还需要进一步的研究来证明。

2 线粒体功能异常

2.1 氧化应激 线粒体呼吸链是产生 ROS 的主要场所,是电子在传递到末端氧化酶之前漏出呼吸链并消耗少量氧气生成的。在生理状态下,适量的 ROS 是吞噬细胞发挥吞噬和杀伤作用的主要介质,而过量的 ROS 会被自由基清除系统。发生脓毒症时,病原体及其毒素激活的炎症反应以及宿主本身不断释放的炎症介质,影响线粒体内氧化呼吸链的偶联过程,造成 ROS 生成增多^[5],而超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶以及还原性谷胱甘肽等抗氧化剂的浓度明显降低^[9]。因此氧化应激本质上是 ROS 产生和抗氧化剂产生之间的不平衡。ROS 可诱导 NOD 样受体蛋白 3 从细胞核易位到细胞质,促进半胱氨酸蛋白酶(Caspase)-1、白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 以及 IL-18 的表达,加重炎症反应^[10];ROS 可导致线粒体膜通透性增加,线粒体通透性转换孔打开,细胞色素 C(Cyt C)进入细胞质激活 Caspase-3,引起细胞凋亡^[11];ROS 还可通过 JNK/p38 丝裂原活化蛋白激酶信号通路或直接磷酸化激活 Bcl2 相关 X 蛋白(Bax),后者以二聚体的形式转移到线粒体,导致 Cyt C 的释放,诱导细胞凋亡^[12]。此外,线粒体中 ROS 的增加会导致脂质过氧化、蛋白质氧化和 DNA 碎片化^[13]。褪黑素通过增强核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)信号通路,减少 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NOD-like receptor pyrin domain containing protein 3, NLRP3)炎症小体和线粒体氧化损伤,防止细胞凋亡,从而减轻脓毒症的心肌损伤^[10]。SS-31 是一种最近开发的线粒体靶向抗氧化剂,具有平衡氧化/抗氧化比值的能力,通过调节谷胱甘肽过氧化物酶和超氧化物歧化酶来对抗 ROS 的产生;它还以心磷脂为靶点,抑制线粒体膜通道孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)打开,终止脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的凋亡,保护心肌细胞。SS-31 正在进行临床试验,且已被证明可以恢复线粒体 ATP 的生产和功能,并可以增加运动耐受性^[14]。除此之外, α -硫辛酸、柚皮苷等抗氧化剂也被证明可以恢复脓毒症模型心肌组织线粒体功能,改善心肌功能障碍^[15]。总之,氧化应激可能通过复杂途径在 SIMD 的线粒体损伤和功能障碍中发挥核心作用。因此抑制心肌线粒体 ROS 的过量产生可能是 SIMD 潜在的治疗靶点。

2.2 线粒体解偶联 解偶联蛋白(uncoupling protein, UCPs)是位于线粒体内膜上的阴离子质子转运蛋白。在生理条件下,部分质子穿过线粒体内膜通过 UCPs 绕过 FOF1-ATP 酶,导致

底物氧化和 ATP 合成的不完全偶联,即线粒体解偶联^[16]。UCP1、UCP2 和 UCP3 是诱导质子泄漏的主要蛋白质,UCP1 全部表达于棕色脂肪组织,在产热过程中起重要作用。UCP2 和 UCP3 是导致棕色脂肪组织外可诱导质子泄漏的主要线粒体蛋白,均在心脏表达。研究报道在脓毒症动物模型中心脏 UCP2 表达增加,这与线粒体损伤、氧化应激和心肌功能障碍有关。在 Huang 等^[17]的研究中发现,LPS 增加了 ROS 的产生和降低了超氧化物歧化酶的水平。此外,LPS 损伤了线粒体超微结构,导致线粒体膜电位的破坏,以及线粒体 Cyt C 的释放,而 UCP2 基因敲除时,加重了线粒体损伤、氧化应激和 Cyt C 的释放;另一机制是 UCP2 在脓毒症时通过抑制 p38 MAPK 信号,保护心肌细胞免受 LPS 诱导的氧化应激和细胞凋亡。Chen 等^[18]研究表明,胰岛素上调的 UCP2 通过降低血清乳酸脱氢酶和心肌肌钙蛋白 T 水平,也可减轻线粒体氧化应激和心肌细胞凋亡。在另一研究中发现,LPS 引起小鼠心肌中 UCP2 的 mRNA 和蛋白质水平显著增加,同时伴有小鼠心功能显著下降以及小鼠存活率降低,而敲除 UCP2 基因后,小鼠心肌细胞内 ATP 水平降低,并提高了 LPS 诱导的心肌细胞膜电位,加重了线粒体的功能障碍^[19]。因此 UCP2 的增加可能保护心肌细胞免受脓毒症的侵害。此外, SIMD 也可诱导 UCP3 的表达增加^[17],但关于 UCP3 的研究尚少,未来也需要更多的关于 UCP3 的研究信息,以更好地了解线粒体解偶联在 SIMD 中的机制。

2.3 线粒体的质量控制系统 当面临不同条件时,线粒体通过质量控制系统(mitochondria quality control, MQC)来维持其功能,即去除和更换功能失调的线粒体,适应不断变化的条件,保持生物能量效率,防止细胞死亡。这些 MQC 包括分裂和融合、有丝分裂吞噬和生物发生。

线粒体的分裂和融合过程是维持线粒体大小、形状和数量的主要决定因素,在改变能量需求和环境压力条件下维持线粒体功能中起着关键作用。机体在早期遭受应激时,首先通过融合进行功能代偿,当线粒体损伤过度时,线粒体分裂增加,随后启动自噬和再循环^[20]。线粒体内外膜分裂和融合由不同基因编码的蛋白质介导,动力学相关蛋白 1(dynamine-related protein1, Drp1)和分裂蛋白 1 主要负责介导线粒体内外膜的分裂,线粒体内外膜的融合主要由线粒体融合蛋白(mitochondrial fusion protein, Mfn)1、Mfn2 和视神经萎缩相关蛋白 1 进行的^[21]。在 Zhong 等^[22]的研究中,通过免疫荧光染色观察到与对照组相比,LPS 组线粒体分裂为多个片段,心肌细胞内线粒体的平均长度缩短至约 4.4 μm 。随后进行免疫印迹实验发现 LPS 组的线粒体 Drp1 快速增加,而线粒体 Mfn1、Mfn2 和 OPA1 显著降低。同时,线粒体裂变引发了线粒体能量消耗增多,导致心肌收缩功能障碍。在另一脓毒症动物模型中观察到,线粒体碎片增多与 Drp1 激活有关,同时伴有线粒体膜电位下降、线粒体最大呼吸降低以及线粒体氧化应激显著增加,导致线粒体含量降低,溶酶体激活和最终的细胞死亡^[23]。

有丝分裂吞噬,即线粒体自噬,是一种选择性的自噬形式,是受损的蛋白质和细胞器在双膜囊泡(自噬体)中被输送

到溶酶体进行降解的过程,以避免激活细胞死亡,这对维持线粒体质量控制过程中起着重要作用^[24]。来自 Shi 等^[25]的研究中发现,盲肠结扎穿孔术后 12 小时后,LC3-II/LC3-I 比值增加,p26 的表达减少,使用丙戊酸通过增加 10 号染色体上缺失的张力同源物的表达和抑制 AKT/mTOR 通路加速心肌自噬,从而减轻线粒体结构破坏、提高 ATP 水平以及降低 ROS 含量。在另一 LPS 诱导的脓毒症模型中,经左西孟旦处理后激活了 PINK-1/Parkin 通路诱导的心肌线粒体自噬,减轻脓毒症心肌线粒体功能障碍,改善心脏功能^[26]。

当受损的线粒体通过有丝分裂吞噬作用被清除时,新的线粒体通过生物发生来产生。过氧化物酶体增殖物激活受体 1 辅激活蛋白 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ co-activator-1 α , PGC-1 α) 是线粒体生物发生的主要调节因子,PGC-1 α 与过氧化物酶体增殖物激活受体相互作用,激活多种转录因子,包括 Nrf1、Nrf2 和线粒体转录因子 A (mitochondrial transcription factor A, Tfam),这种协同信号级联诱导线粒体脱氧核糖核酸 (mitochondrial deoxyribonucleic acid, mtDNA) 复制数量和质量的增加^[27]。在 LPS 诱导的脓毒症小鼠模型中,线粒体生物合成相关因子的表达水平比对照组轻度增加,经宋果灵 (一种典型的 C₂₀-二萜生物碱) 处理后,通过结合 PGC-1 α 激活 Nrf2,进而增强了 Nrf1 和 Tfam 的基因诱导,促进线粒体生物发生。同时,增加了抗氧化物超氧化物歧化酶和过氧化氢酶,从而抑制 ROS 的产生,防止线粒体功能障碍^[28]。而在另一 LPS 诱导的脓毒症心肌细胞体外模型中发现,与对照组相比,LPS 组线粒体生物合成的相关基因,如 PGC-1 α 、Nrf2、Tfam 在转录水平显著下调,导致 ROS 增多、mPTP 的开放以及心肌细胞的凋亡增多。沉默信息调节蛋白 3 (SirT3) 的过表达增加了 AMP 依赖的蛋白激酶 (AMPK) 的活性,改善线粒体生物合成,维持了线粒体功能并减少脓毒症相关的心肌细胞损伤^[29]。因此,SirT3/AMPK 轴可能是生物合成的一种途径。两个实验在线粒体生物合成相关基因的表达上出现了相反的结果,可能是由于脓毒症心肌损伤的模型不同,但总体而言,线粒体的生物合成对脓毒症心肌损伤产生正面影响。

2.4 Ca²⁺ 超载和线粒体膜通透性 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^[30]。而在 SIMD 时,心肌细胞的细胞质中 Ca²⁺ 通过单向转运通道进入线粒体,引起线粒体内 Ca²⁺ 超载^[31]。Ca²⁺ 超载可以启动 mPTP 的开放,mPTP 是存在于线粒体内外膜之间的一组蛋白复合体,通过氧化磷酸化来驱动 ATP 合成酶,维持线粒体膜电位及细胞内外的离子平衡^[32]。而在脓毒症时,Ca²⁺ 超载以及持续的氧化应激状态,会使 mPTP 处于长期开放状态,导致线粒体膜电位降低,引起线粒体肿胀和细胞耗竭^[33],最终导致线粒体外膜破裂。mPTP 的异常开放也可导致 Cyt C 的释放,Cyt C 进入细胞质与凋亡酶激活因子等凋亡蛋白酶激活剂结合形成凋亡复合物,激活半胱氨酰天冬氨酸特异性蛋白酶,启动半胱氨天冬氨酸级联反应,最终导致细胞死亡^[34]。在脓毒症诱导的动物模型中发现,加入 Ca²⁺ 后,与对

照组相比,盲肠结扎穿孔组的线粒体肿胀程度增加,mPTP 的开放程度也越高。予以普拉克索干预后其通过降低 Ca²⁺ 浓度,减轻线粒体过氧化损伤,从而抑制 mPTP 的开放^[35]。同样在另一项研究中发现,环孢素 A 作为 mPTP 的特异性抑制剂,通过与线粒体基质的亲环蛋白 D 结合抑制 mPTP 开放,增强血管内皮细胞线粒体的功能,从而改善血管通透性,延长脓毒症大鼠的存活时间^[36]。由此可见,进一步从防止 Ca²⁺ 超载或抑制 mPTP 的开放角度研究脓毒症的作用机制将有利于开创新的治疗前景,为 SIMD 的治疗提供新的分子靶点。

3 结论和展望

目前还不清楚 SIMD 的相关机制对线粒体功能障碍的影响程度,但脓毒症中激活的线粒体通路似乎有潜在的保护作用,如线粒体解偶联、线粒体自噬和线粒体生物合成,但如果不予以调控,可能会发展成有害的影响。因此 SIMD 在短期内可能是一种适应性的保护机制。尽管有许多新的和有效的靶向线粒体的治疗方法,但由于大多数机制及药物是在实验模型上研究的,这些模型并不能完全模拟脓毒症患者的特征,特别是有基础疾病的患者,因此,未来还需进一步完善动物模型,纳入更多的危险因素,为临床提供更多的理论基础,以更好地揭示 SIMD 的病理机制,为 SIMD 提供新的靶标及治疗策略,从而有助于此类疾病的有效防治和临床结局的最终改善。

利益冲突 无

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] Huang M, Cai SL, Su JQ. The pathogenesis of sepsis and potential therapeutic targets[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(21): 5376.
- [3] Salami OM, Habimana O, Peng JF, et al. Therapeutic strategies targeting mitochondrial dysfunction in sepsis-induced cardiomyopathy [J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2024, 38(1): 163-180.
- [4] Lin Y, Xu YC, Zhang ZC. Sepsis-induced myocardial dysfunction (SIMD): the pathophysiological mechanisms and therapeutic strategies targeting mitochondria [J]. Inflammation, 2020, 43(4): 1184-1200.
- [5] Wu B, Song HX, Fan MM, et al. Luteolin attenuates sepsis-induced myocardial injury by enhancing autophagy in mice[J]. Int J Mol Med, 2020, 45(5): 1477-1487.
- [6] Liang DS, Huang AR, Jin YM, et al. Protective effects of exogenous NaHS against sepsis-induced myocardial mitochondrial injury by enhancing the PGC-1 α /NRF2 pathway and mitochondrial biosynthesis in mice [J]. Am J Transl Res, 2018, 10(5): 1422-1430.
- [7] Takasu O, Gaut JP, Watanabe E, et al. Mechanisms of cardiac and renal dysfunction in patients dying of sepsis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187(5): 509-517.
- [8] Standage SW, Bennion BG, Knowles TO, et al. PPAR α augments heart function and cardiac fatty acid oxidation in early experimental

- polymicrobial sepsis[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2017, 312(2): H239-H249.
- [9] 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.
- [10] Rahim I, Sayed RK, Fernández-Ortiz M, et al. Melatonin alleviates sepsis-induced heart injury through activating the Nrf2 pathway and inhibiting the NLRP3 inflammasome[J]. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2021, 394(2): 261-277.
- [11] Xu P, Zhang WQ, Xie J, et al. Shenfu injection prevents sepsis-induced myocardial injury by inhibiting mitochondrial apoptosis[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 261: 113068.
- [12] Uddin MJ, Jeong J, Pak ES, et al. CO-releasing molecule-2 prevents acute kidney injury through suppression of ROS-Fyn-ER stress signaling in mouse model[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 9947772.
- [13] Barrera MJ, Aguilera S, Castro I, et al. Dysfunctional mitochondria as critical players in the inflammation of autoimmune diseases: potential role in sjögren's syndrome[J]. *Autoimmun Rev*, 2021, 20(8): 102867.
- [14] Liu Y, Yang WJ, Sun XD, et al. SS31 ameliorates sepsis-induced heart injury by inhibiting oxidative stress and inflammation[J]. *Inflammation*, 2019, 42(6): 2170-2180.
- [15] Jia J, Gong XY, Zhao Y, et al. Autophagy enhancing contributes to the organ protective effect of alpha-lipoic acid in septic rats[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1491.
- [16] Jastroch M, Divakaruni AS, Mookerjee S, et al. Mitochondrial proton and electron leaks[J]. *Essays Biochem*, 2010, 47: 53-67.
- [17] Huang JD, Peng WW, Zheng YJ, et al. Upregulation of UCP2 expression protects against LPS-induced oxidative stress and apoptosis in cardiomyocytes[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 2758262.
- [18] Chen YT, Chen GD, Zhang JL, et al. Uncoupling protein 2 facilitates insulin-elicited protection against lipopolysaccharide-induced myocardial dysfunction[J]. *Mat Express*, 2020, 10(3): 337-349.
- [19] 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.
- [20] Tan Y, Xia FF, Li LL, et al. Novel insights into the molecular features and regulatory mechanisms of mitochondrial dynamic disorder in the pathogenesis of cardiovascular disease[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6669075.
- [21] Tilokani L, Nagashima S, Paupe V, et al. Mitochondrial dynamics: overview of molecular mechanisms[J]. *Essays Biochem*, 2018, 62(3): 341-360.
- [22] Zhong JK, Tan Y, Lu JH, et al. Therapeutic contribution of melatonin to the treatment of septic cardiomyopathy: a novel mechanism linking Ripk3-modified mitochondrial performance and endoplasmic reticulum function[J]. *Redox Biol*, 2019, 26: 101287.
- [23] 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.
- [24] Romanello V, Sandri M. The connection between the dynamic remodeling of the mitochondrial network and the regulation of muscle mass[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(4): 1305-1328.
- [25] Shi XH, Liu Y, Zhang DQ, et al. Valproic acid attenuates sepsis-induced myocardial dysfunction in rats by accelerating autophagy through the PTEN/AKT/mTOR pathway[J]. *Life Sci*, 2019, 232: 116613.
- [26] Shi J, Chen YH, Zhi HJ, et al. Levosimendan protects from sepsis-inducing cardiac dysfunction by suppressing inflammation, oxidative stress and regulating cardiac mitophagy via the PINK-1-Parkin pathway in mice[J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(4): 212.
- [27] Li PA, Hou XL, Hao SC. Mitochondrial biogenesis in neurodegeneration[J]. *J Neurosci Res*, 2017, 95(10): 2025-2029.
- [28] Li Y, Feng YF, Liu XT, et al. Songorine promotes cardiac mitochondrial biogenesis via Nrf2 induction during sepsis[J]. *Redox Biol*, 2021, 38: 101771.
- [29] Xin T, Lu CZ. Sirt3 activates AMPK-related mitochondrial biogenesis and ameliorates sepsis-induced myocardial injury[J]. *Aging*, 2020, 12(16): 16224-16237.
- [30] 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): 1068-1078.
- [31] 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.
- [32] Kumar S, Ashraf R, Aparna CK. Mitochondrial dynamics regulators: implications for therapeutic intervention in cancer[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2022, 38(3): 377-406.
- [33] Federico M, De la Fuente S, Palomeque J, et al. The role of mitochondria in metabolic disease: a special emphasis on heart dysfunction[J]. *J Physiol*, 2021, 599(14): 3477-3493.
- [34] Morciano G, Naumova N, Koprowski P, et al. The mitochondrial permeability transition pore: an evolving concept critical for cell life and death[J]. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 2021, 96(6): 2489-2521.
- [35] 彭成欢, 向常清, 张世忠, 等. 基于线粒体通透性转换孔调控的脓毒症心肌损伤及普拉克索保护机制的研究[J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(20): 2115-2120.
- Peng CH, Xiang CQ, Zhang SZ, et al. Exploration on the pramipexole protects the cardiac function of rats with sepsis by regulating cardiomyocytes mitochondrial permeability transition pore[J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2022, 42(20): 2115-2120.
- [36] 吴跃, 朱娉, 张杰, 等. 环孢素 A 对脓毒症大鼠血管通透性的保护作用[J]. *药学报*, 2020, 55(8): 1823-1829.
- Wu Y, Zhu Y, Zhang J, et al. The protective effects of cyclosporin A on vascular permeability in sepsis rats[J]. *Acta Pharm Sin*, 2020, 55(8): 1823-1829.

收稿日期:2023-11-10 编辑:叶小舟