

解有成,肖曙芳,林雪梅,等. 线粒体质量控制系统在脓毒性心肌病发病中的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(6): 106-112.

Xie YC, Xiao SF, Lin XM, et al. Progress of research into mitochondrial mass control system's role in the pathogenesis of septic cardiomyopathy [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(6): 106-112.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.06.014

线粒体质量控制系统在脓毒性心肌病发病中的研究进展

解有成¹,肖曙芳²,林雪梅³,陈顺³,徐进^{1*},王菲^{1*}

(1.中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院,兰州 730050;
2.昆明市儿童医院,昆明 650500;3.云南省滇南中心医院,云南 红河 661000)

【摘要】 脓毒性心肌病(septic cardiomyopathy, SIC)是脓毒症中常见的器官功能障碍,其与患者高死亡率和不良预后密切相关。SIC发病机制复杂且缺乏有效的治疗手段是亟待解决的关键问题。既往研究表明,线粒体功能障碍在SIC的发生发展中扮演着重要角色。当机体发生SIC导致线粒体功能障碍时,线粒体质量控制系统(mitochondrial quality control system, MQC)的异常调控可使心肌细胞损伤加重。最近的研究显示,MQC可通过调节线粒体生物发生、线粒体融合/裂变和线粒体自噬来维持线粒体动态平衡。因此,本文就MQC在SIC发病中的作用及最新研究进行综述,并对其作为潜在的治疗靶点进行分析与展望。

【关键词】 脓毒症心肌病;线粒体质量控制系统;线粒体生物发生;线粒体融合和裂变;线粒体自噬

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2024) 06-0106-07

Progress of research into mitochondrial mass control system's role in the pathogenesis of septic cardiomyopathy

XIE Youcheng¹, XIAO Shufang², LIN Xuemei³, CHEN Shun³, XU Jin^{1*}, WANG Fei^{1*}

(1. the 940 Hospital of Joint Service Support Forces of the Chinese People's Liberation Army, Lanzhou 730050, China.
2. Kunming Children's Hospital, Kunming 650500. 3. South Yunnan Central Hospital of Yunnan Province, Honghe 661000)

【Abstract】 Septic cardiomyopathy (SIC) is an organ dysfunction frequently observed in sepsis and characterized by high mortality and poor prognosis. Understanding the complex pathogenesis of SIC and developing effective therapeutic tools are critical issues that require attention. Previous studies have demonstrated the significant role of mitochondrial dysfunction in the development of SIC. In the presence of SIC, and the mitochondrial dysfunction that result, the aberrant regulation of the mitochondrial quality control system (MQC) can exacerbate cardiomyocyte injury. Recent studies have demonstrated that the MQC maintains the dynamics of mitochondrial homeostasis through its regulation of mitochondrial

【基金项目】 国家自然科学基金(82160367);甘肃省自然科学基金(21JR1RA181);甘肃省卫生健康行业健康计划项目(GSWSKY2022-49)。

【作者简介】 解有成(1996—),男,硕士研究生,研究方向:脓毒性心肌病基础研究。E-mail:229627374@qq.com

【通信作者】 徐进(1982—),女,副主任医师,研究方向:脓毒症研究。E-mail:295146963@qq.com

王菲(1978—),女,硕士,副主任医师,硕士生导师,研究方向:脓毒症研究。E-mail:13919760202@126.com *共同通信作者

biogenesis, fusion/fission, and autophagy. This article provides an overview of the role of MQC in SIC pathogenesis, reviews the latest studies in the field, and analyzes MQC's potential as a therapeutic target.

【Keywords】 septic cardiomyopathy; mitochondrial quality control system; mitochondrial biogenesis; mitochondrial fusion and fission; mitochondrial autophagy

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

脓毒性心肌病(septic cardiomyopathy, SIC)是脓毒症中常见的器官功能障碍,其典型的临床特征是心室扩张和收缩力降低,是导致患者高死亡率和不良预后的主要原因之一^[1]。据最新的流行病学调查显示,脓症患者SIC的发病率在10%~70%不等,且有超过40%的脓症患者死于SIC所介导的心肌抑制^[2-3]。既往研究显示,SIC的潜在病理生理机制包括心肌细胞凋亡、氧化应激、过度炎症、线粒体功能障碍等,且缺乏有效的治疗方法^[4-5]。线粒体作为心肌容积的重要组成部分,越来越多证据表明线粒体功能障碍和结构损伤在SIC发生发展中起着关键作用^[6]。此外,有研究发现线粒体质量控制系统(mitochondrial quality control system, MQC)是维持线粒体平衡的重要机制,通过恢复MQC可改善由脓毒症所致的SIC和多器官衰竭^[7]。因此,本文对MQC在SIC发病中机制及靶向MQC在SIC患者中治疗

的最新研究进展进行综述,以期加深对其认识。

1 MQC 的组成及作用

MQC 是一组调节线粒体生物发生、线粒体融合/裂变和线粒体自噬的适应性反应,其通过清除有缺陷的线粒体碎片和诱导线粒体分裂或再生对线粒体数量和质量进行调控,进而维持线粒体稳态^[8]。其中,线粒体生物发生和线粒体自噬主要参与对受损的线粒体清除和产生新的线粒体,而线粒体融合和裂变则是允许线粒体通过共享组件来补偿缺陷或清除受损线粒体的,从而保持线粒体的健康^[9]。当SIC致使线粒体功能障碍时,MQC的异常调控导致过度的线粒体裂变、线粒体自噬缺陷和生物发生的延迟,使得心肌细胞损伤加重。因此,针对MQC异常的靶向治疗在SIC患者中具有重要的潜在治疗价值(图1)。

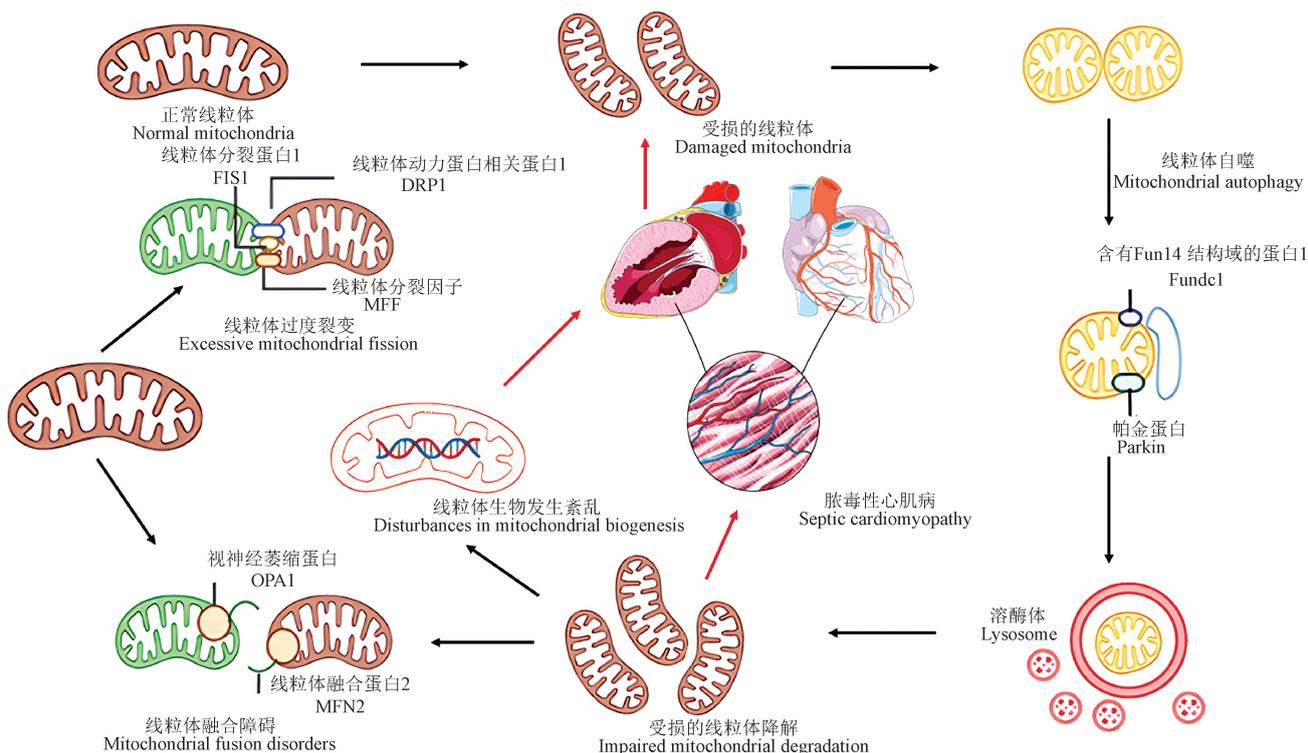


图1 线粒体质量控制系统在脓毒性心肌病的调控作用

Figure 1 Regulatory role of MQC in SIC

2 线粒体生物发生与 SIC

线粒体生物发生是通过多种因素的调控,包括核基因和线粒体基因的共同作用,从现有线粒体产生新线粒体的过程^[10],这一动态过程使得线粒体能够保持结构、功能和数量的稳定,以适应细胞能量需求增加的情况^[11]。在哺乳动物中,过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator- 1α , PGC- 1α) 是线粒体生物发生的主要调控因子,与线粒体生成的增加相关。PGC- 1α 受到沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1)、SIRT3 和蛋白激酶 (adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK) 等上游信号调节因子的控制,而 NRF1 和 NRF2 则是 PGC- 1α 的下游关键调节因子^[12]。

最近,一些研究探索了线粒体生物发生与 SIC 之间的相关性。Zhang 等^[13] 研究发现,在脓毒性心肌病的大鼠模型和脂多糖 (LPS) 处理 H9c2 心肌细胞模型中,PGC- 1α 蛋白低表达,而激活 PGC- 1α 的表达,可以激活线粒体生物发生和自噬功能,减少线粒体损伤,减少心肌细胞的凋亡。Hickson-bick 等^[14] 研究显示,在脓毒症大鼠模型中,与成年大鼠相比,新生大鼠心肌细胞中参与生物发生相关的因子如线粒体转录因子 A (mitochondrial transcription factor A, TFAM)、核呼吸因子 1 (nuclear respiratory factor 1, NRF-1) 及 PGC-1 的表达更加明显,对脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的心肌凋亡表现出更高的抵抗力。Kokkinaki 等^[15] 在脓毒症小鼠模型中发现心脏线粒体生物发生标志物 PGC 1α 和 PGC 1β 基因表达降低,线粒体中 TFAM 无明显变化,而 LGM2605 治疗可增加线粒体丰度且不影响线粒体生物发生相关基因表达。Oliveira 等^[16] 研究发现,在脓毒症期间,过量的活性氧 (reactive oxygen stke, ROS) 和自由基的产生损害了线粒体,导致线粒体合成受损,而生物发生在脓毒症早期减少,在脓毒症后期增加。Kraft 等^[17] 首次在临床中研究脓毒症患者中 MQC 相关生物标志物的表达水平,结果表明,相较非脓症患者,脓毒症休克患者血清 NRF1、TFAM、血红素加氧酶 1 (heme oxygenase 1, HMOX1) 等因子水平上升且与脓症患者器官功能障碍呈显著相关性,这也进一步验证了前期脓毒症动物和细胞模型中的结果。此外,Preau 等^[18] 研究

发现,线粒体生物发生的增加可以改善脓毒症的预后,而线粒体生物生成的抑制可以增加死亡率。上述这些研究结果均表明,增加线粒体生物发生可减轻脓毒症所致的心肌病,因此,靶向线粒体生物发生可作为治疗 SIC 的潜在策略。

3 靶向线粒体生物发生与 SIC 的治疗

目前,越来越多的证据表明靶向线粒体生物发生的治疗策略可作为潜在逆转脓毒症引起的器官功能障碍的手段^[7]。Rahmel 等^[19] 研究表明,在脓症患者早期阶段刺激 TFAM 的表达已被证明有利于防止脓毒症所致的器官功能障碍,因为它的信号传导可以激活线粒体生物发生并保护线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA)。此外,有研究发现,给予脓毒症小鼠外源性硫化钠治疗后线粒体生物发生增加更明显,且线粒体功能得到改善,这表明针对粒体生物发生治疗可以改善脓毒症心肌损伤。Smeding 等^[20] 证明,盲肠结扎穿刺 (cecal ligation puncture, CLP) 诱导的脓毒症小鼠中,白藜芦醇治疗增加了 PGC- 1α 表达,提高了参与解毒、氧化应激和生物发生相关因子的基因表达水平,抑制了炎症,改善了心肌收缩力,并逆转了与脓毒症相关的心脏重塑,维持心肌的能量生成能力,防止了二次损伤,但对 48 h 的小鼠死亡率没有影响。研究发现,由 AICAR (AMP 依赖的蛋白激酶激动剂) 诱导的去乙酰化酶 3 (Sirtuin-3, SIRT3) 的过表达可以通过 AMP 依赖的蛋白激酶 (AMPK) 途径维持线粒体生物生成并减少活性氧的产生,从而保护心肌细胞免受脓毒症的影响^[21]。另一项研究表明,乙酰胆碱可通过 PGC- 1α 途径促进线粒体生物生成,从而改善线粒体功能^[22]。然而,值得注意的是,过度的生物生成会加重线粒体的功能障碍。Lehman 等^[23] 研究表明,心肌细胞特异性 PGC- 1α 的过度表达导致线粒体生物生成显著增加,但也会导致心力衰竭。因此,当前需要更多的研究去进一步阐明线粒体生物生成在 SIC 治疗中的作用。Zhu 等^[6] 发现,苯丙素类化合物毛蕊花糖苷可通过抑制氧化应激、炎症和细胞凋亡以及促进线粒体生物发生来预防脓毒症诱发的心肌病。

4 线粒体融合裂变与 SIC

线粒体动态调控包括融合和裂变,由核心蛋白包括线粒体动力蛋白相关蛋白 1 (dynamins-related

protein 1, Drp1)、线粒体分裂蛋白 1 (fission protein 1, Fis1)、线粒体融合蛋白 1 (mitofusin1/2, Mfn1/2) 以及视神经萎缩因子 1 (opticatrophy 1, Opa1) 等介导。裂变通过 Drp1 和 Fis1 复合物使线粒体分裂成多个独立的线粒体^[9], 融合则由 Mfn1/2 和 Opa1 介导促进线粒体合并形成大型或网状结构, 并实现物质和能量交换^[24]。当机体遭受脓毒症时, 线粒体融合和裂变的失调导致结构和功能的改变, 进一步导致氧化应激的产生和细胞凋亡。

目前, 有少量研究评估了心脏线粒体裂变和融合与 SIC。在脓毒症期间, 线粒体功能障碍导致线粒体裂变的激活和线粒体融合的失活, 这导致了线粒体功能障碍和损伤, 最终导致器官衰竭。最近, Zhu 等^[25] 研究发现, 在 CLP 小鼠心脏模型中心脏过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator activated receptor, PPAR) 信号通路下降最显著, PPAR α 在 3 个 PPAR 家族成员中下降最显著, 此外, 还伴有线粒体复合物活性降低以及 Drp1/Mfn1 蛋白水平升高, 最后导致线粒体功能障碍, 线粒体受损和 ATP 含量降低, RNA 测序结果进一步表明, 心肌细胞 PPAR 缺乏症增强了 LPS 处理的组织脂肪代谢的损害。Shang 等^[26] 在 LPS 诱导的心肌细胞模型中发现, 巨噬细胞刺激蛋白 1 (macrophage-stimulating protein1, Mst1) 表达迅速上调, 增加的 Mst1 通过诱导线粒体应激促进心肌细胞死亡。其具体机制是 Mst1 表达升高上调了 Drp1, 后者启动了线粒体裂变。线粒体过度裂变引起线粒体氧化损伤、线粒体膜电位降低、线粒体促凋亡元件易位进入细胞质/细胞核、线粒体能量功能障碍和线粒体凋亡活化, 而抑制线粒体裂变可维持线粒体功能并有利于心肌细胞存活。另一研究表明, 小鼠脓毒症模型中, 内毒素血症使 Drp1 激活和 OPA1 下调与线粒体结构异常、心肌线粒体裂变和融合的不平衡, 最后导致心脏收缩力下降^[27]。Preau 等^[28] 在 LPS 小鼠的心脏中也观察到了类似的现象。然而, 值得注意的是, Piquereau 等^[29] 在对小鼠进行亚致死性 LPS 剂量处理后, OPA1 的表达有轻微增加, 这些相互矛盾的结果可能反映了脓毒症的类型和严重程度不同时, Drp1 和 OPA1 的表达也存在差异。

5 靶向线粒体融合和分裂与 SIC 治疗

大量研究已经证实, 线粒体裂变的增加促进了

线粒体碎片的形成诱导的心肌细胞死亡, 而抑制 Drp1 和 Mfn1/2 的过度表达可以提高心肌细胞的线粒体存活, 减少心肌损伤。因此, 维持线粒体裂变和融合的动态平衡, 可能是预防和治疗 SIC 的一个新方法^[30]。研究发现, mdivi-1 可以通过抑制 Drp1 的 GTP 酶活性来抑制其功能, 并通过保护线粒体形态、改善线粒体功能、防止细胞凋亡、抑制线粒体通透性转换孔开放等来保护心脏免受损伤^[31]。Tan 等^[32] 研究报道, 鸢尾素治疗通过抑制 JNK-LATS2 信号通路, 抑制 DRP1 相关的线粒体裂变, 从而减弱了败血症介导的心肌抑制和心肌细胞死亡。Wang 等^[33] 研究发现, CLP 诱导的 SIC 大鼠模型和 LPS 刺激的 H9c2 细胞中, 氯马斯汀下调了 Drp1 的表达和活性氧的产生, 并上调了 ATP 水平和抗氧化剂线粒体超氧化物歧化酶的表达, 这表明氯马斯汀对线粒体损伤、功能紊乱和线粒体氧化应激有保护作用。Shang 等^[34] 研究显示, SRV2 (一种促裂变蛋白) 敲除促进了心肌细胞的存活, 并减弱了 LPS 诱导的炎症反应, 进一步研究发现 SRV2 通过 Mst1-Hippo 信号调节 Drp1 的表达, 激活 Mst1-Hippo 途径可以消除 SRV2 敲除对 Drp1 表达的抑制作用, 提高的心肌细胞存活率和增加线粒体保护。这表明 SRV2-Mst1-Drp1 信号通路是 SIC 中提高心肌细胞存活率和线粒体稳态的一个新的调节因子。另一研究显示, 新型化合物 NSC228155 可调控脓毒症小鼠心肌细胞中线粒体 Drp1 和 Mfn1/2 的表达, 裂变和融合的动态平衡, 减轻心肌细胞的线粒体损伤, 显著改善了心脏功能, 因此可能是治疗脓毒性心肌病的潜在新疗法^[4]。Wu 等^[35] 研究发现钙结合蛋白 S100a8/a9 在介导 SIC 中起关键作用, 可通过激活 TLR4-ERK1/2-Drp1 依赖性线粒体裂变和功能障碍, 阻断 S100a8/a9 可能是预防脓症患者 SIC 的有前途的治疗策略。

6 线粒体自噬与 SIC

线粒体自噬是清除多余或受损线粒体的过程, 以维持细胞中线粒体数量和功能。研究表明, 有两种不同的途径参与线粒体自噬调节, 分别是 PINK1/Parkin 途径和与泛素无关的途径, 诱导线粒体自噬发生, 完成受损线粒体的清除^[7]。

最近的研究报道, 在脓毒症期间线粒体自噬的变化。Wu 等^[36] 研究发现, 在败血症小鼠的心脏和 LPS 处理的心肌细胞中线粒体自噬被上调, 表现为

LC3II 和 Beclin-1 的表达增加, p62 的表达减少, 以及自噬体的积累。此外, Beclin-1 是最早被发现的哺乳动物自噬效应因子之一, 研究发现, 在心肌细胞中过量表达 Beclin-1 信号, 可以通过激活 PINK1/Parkin 途径增加有丝分裂, 以改善心脏功能障碍^[37]。研究表明, 与 *nlrp3*^{-/-} 脓毒症小鼠相比, *nlrp3*^{+/+} 的脓毒症小鼠的线粒体损伤、细胞凋亡和线粒体自噬更为明显, 且 Parkin 和 PINK1 表达水平更高^[38]。此外, 在严重腹膜炎的脓毒症模型大鼠中, Watts 等^[39]观察到心脏功能下降, 细胞能量储存耗尽, 以及线粒体密度减少约 30%, 且心脏的超微结构分析显示, 在退化的线粒体中, 有两个形态正常的线粒体群体, 这表明有选择的自噬的发生。

7 靶向线粒体自噬与 SIC 治疗

鉴于自噬在 SIC 的进展中扮演的重要角色, 因此, 基于自噬的药理调节剂有望在 SIC 疾病模型中产生治疗效果^[40]。Shang 等^[26]研究结果表明, Mst1 通过调节 Parkin 相关的线粒体自噬和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) - 细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 信号通路在 SIC 发挥有害作用, 而调节 Mst1 表达的策略可被视为控制败血症诱发的心脏损伤的有效方法。Zhang 等^[41]研究表明, 米诺环素能诱导脓毒症小鼠的心肌有丝分裂, 它还能激活 mTORC2, 增肌的心肌细胞线粒体自噬, 减少线粒体损伤和改善心脏功能。Wu 等^[36]研究发现, 木犀草素可在增加脓毒症细胞和动物模型中 Lc3II 和 Beclin-1 的表达, 减少 p62 的表达, 增加脓毒症大鼠心肌细胞中自噬体的数量。而值得注意的是, 自噬抑制剂 3-MA 治疗可以逆转木犀草素诱导的自噬上调, 同时伴随着线粒体膜电位的降低和心肌细胞凋亡的增加, 这也进一步表明木犀草素治疗可能通过增加自噬而在脓毒症中发挥保护作用。Andres 等^[42]证明, 长期服用辛伐他汀可以通过转运 Parkin 和 p62/自噬接头受体蛋白 1 (sequestosome 1 receptor protein, Sqstm1) 诱导 HL-1 细胞和心肌细胞的有丝分裂, 从而提供心脏保护的益处。同时, 还能诱导生物生成, 改善线粒体功能。雷帕霉素一种常用的自噬诱导药理制剂, 有研究报道, 在小鼠 CLP 诱导的脓毒症模型中, 可以保护败血症引起的器官损伤, 提高脓毒症小鼠的生存率被证明可以改善心脏性能^[43]。然而, 也有报道称, 雷帕霉素对 CLP 诱导

的脓毒症小鼠存活率以及对 LPS 诱导的脓毒症小鼠的肺部损伤有不利影响^[44]。但鉴于雷帕霉素对自噬缺乏特异性, 因此目前自噬在脓毒症中的病理作用暂无明确结论。迄今为止, 对 SIC 如何激发线粒体自噬反应的具体机制仍不明确, 但该领域研究将极大地促进针对自噬因素的新型药物干预的发展, 这可能成为对抗 SIC 治疗的潜在的有效策略。

8 前景与展望

当前, 各种药物已被用于治疗脓毒症, 以防止脓毒症引起的心肌病或多器官功能障碍, 然而, 其未能产生令人期待的临床效果, 这也推动着研究者去探索更多针对 SIC 的治疗策略。近些年, 大量研究对 MQS 在 SIC 的发生和发展的作用进行了广泛的探索, 并取得了一定的进步, 但绝大多数的结果都是基于动物实验或基于细胞的研究, 缺乏向临床的转化。因此, 临床医生、研究人员和科学家应考虑对这些针对线粒体异常的药物进行更多和更大的临床研究, 并将动物和细胞操作转移到临床试验中, 以产生对脓毒症心肌病患者的治疗效果。除此之外, 在将基础研究结果转化为临床实践前有几个关键问题需要前瞻性解决。首先, MQS 受损的血清生物标志物缺乏特异性, 很难评估或持续监测 SIC 的进展。其次, 对 MQS 的复杂的交互作用仍然未知, 迫切需要探究与线粒体生物发生、线粒体动力学以及线粒体自噬有关的上游和下游因素之间的关系。在一些临床试验中, 一些药物或小分子化合物部分证明对 SIC 中心肌线粒体功能的保护作用, 然而, 还需要进一步尝试寻找针对 MQS 的联合疗法。此外, 如何开发针对 MQS 患者更精确、个性化和优化的治疗方法也是需要解决的关键问题。最后, 目前需要对 SIC 有一个明确的定义和诊断标准, 因为这对及时识别和治疗有帮助。综上, 当前针对 SIC 中靶向 MQC 的治疗具有极大的潜力, 有可能改变当前治疗格局, 使更多 SIC 患者受益。

参考文献:

- [1] MARTIN L, DERWALL M, AL ZOUBI S, et al. The septic heart: current understanding of molecular mechanisms and clinical implications [J]. Chest, 2019, 155(2): 427-437.
- [2] SHANG X, LIN K, ZHANG Y, et al. Mst1 deletion reduces septic cardiomyopathy via activating Parkin-related mitophagy [J]. J Cell Physiol, 2020, 235(1): 317-327.
- [3] VALLABHAJOSYULA S, SHANKAR A, VOJINI R, et al. Impact of right ventricular dysfunction on short-term and long-

- term mortality in sepsis: a meta-analysis of 1373 patients [J]. *Chest*, 2021, 159(6): 2254–2263.
- [4] JIANG Y, LI Y, ZHANG Y, et al. NSC228155 alleviates septic cardiomyopathy via protecting mitochondria and inhibiting inflammation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 116: 109847.
- [5] ZHENG X, ZHENG Y, WANG J, et al. Binimetinib ameliorates the severity of septic cardiomyopathy by downregulating inflammatory factors [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 113(Pt B): 109454.
- [6] ZHU X, SUN M, GUO H, et al. Verbascoside protects from LPS-induced septic cardiomyopathy via alleviating cardiac inflammation, oxidative stress and regulating mitochondrial dynamics [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 233: 113327.
- [7] WU Y, YAO Y M, LU Z Q. Mitochondrial quality control mechanisms as potential therapeutic targets in sepsis-induced multiple organ failure [J]. *J Mol Med*, 2019, 97(4): 451–462.
- [8] JI L, HE Q, LIU Y, et al. Ketone body β -hydroxybutyrate prevents myocardial oxidative stress in septic cardiomyopathy [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 2513837.
- [9] CHANG X, TOAN S, LI R, et al. Therapeutic strategies in ischemic cardiomyopathy: focus on mitochondrial quality surveillance [J]. *EBioMedicine*, 2022, 84: 104260.
- [10] GUREEV A P, SHAFOROSTOVA E A, POPOV V N. Regulation of mitochondrial biogenesis as a way for active longevity: interaction between the Nrf2 and PGC-1 α signaling pathways [J]. *Front Genet*, 2019, 10: 435.
- [11] ZHU H, TOAN S, MUI D, et al. Mitochondrial quality surveillance as a therapeutic target in myocardial infarction [J]. *Acta Physiol*, 2021, 231(3): e13590.
- [12] STANZANI G, DUCHEN M R, SINGER M. The role of mitochondria in sepsis-induced cardiomyopathy [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865(4): 759–773.
- [13] ZHANG T, LIU C F, ZHANG T N, et al. Overexpression of peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1- α protects cardiomyocytes from lipopolysaccharide-induced mitochondrial damage and apoptosis [J]. *Inflammation*, 2020, 43(5): 1806–1820.
- [14] HICKSON-BICK D L M, JONES C, BUJA L M. Stimulation of mitochondrial biogenesis and autophagy by lipopolysaccharide in the neonatal rat cardiomyocyte protects against programmed cell death [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2008, 44(2): 411–418.
- [15] KOKKINAKI D, HOFFMAN M, KALLIORA C, et al. Chemically synthesized Secoisolaricresinol diglucoside (LGM2605) improves mitochondrial function in cardiac myocytes and alleviates septic cardiomyopathy [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 127: 232–245.
- [16] OLIVEIRA T S, SANTOS A T, ANDRADE C B V, et al. Sepsis disrupts mitochondrial function and diaphragm morphology [J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 704044.
- [17] KRAFT B D, CHEN L, SULIMAN H B, et al. Peripheral blood mononuclear cells demonstrate mitochondrial damage clearance during sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2019, 47(5): 651–658.
- [18] PREAU S, VODOVAR D, JUNG B, et al. Energetic dysfunction in sepsis: a narrative review [J]. *Ann Intensive Care*, 2021, 11(1): 104.
- [19] RAHMEL T, MARKO B, NOWAK H, et al. Mitochondrial dysfunction in sepsis is associated with diminished intramitochondrial TFAM despite its increased cellular expression [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 21029.
- [20] SMEDING L, LEONG-POI H, HU P, et al. Salutary effect of resveratrol on sepsis-induced myocardial depression [J]. *Crit Care Med*, 2012, 40(6): 1896–1907.
- [21] LIU J, YAN W, ZHAO X, et al. Sirt3 attenuates post-infarction cardiac injury via inhibiting mitochondrial fission and normalization of AMPK-Drp1 pathways [J]. *Cell Signal*, 2019, 53: 1–13.
- [22] SUN L, ZHAO M, YU X J, et al. Cardioprotection by acetylcholine: a novel mechanism via mitochondrial biogenesis and function involving the PGC-1 α pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2013, 228(6): 1238–1248.
- [23] LEHMAN J J, BARGER P M, KOVACS A, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 promotes cardiac mitochondrial biogenesis [J]. *J Clin Invest*, 2000, 106(7): 847–856.
- [24] FORRESTER S J, PRESTON K J, COOPER H A, et al. Mitochondrial fission mediates endothelial inflammation [J]. *Hypertension*, 2020, 76(1): 267–276.
- [25] ZHU X X, WANG X, JIAO S Y, et al. Cardiomyocyte peroxisome proliferator-activated receptor α prevents septic cardiomyopathy via improving mitochondrial function [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(11): 2184–2200.
- [26] SHANG X, LI J, YU R, 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.
- [27] SÁNCHEZ-VILLAMIL J P, D'ANNUNZIO V, FINOCCHIETTO P, et al. Cardiac-specific overexpression of thioredoxin 1 attenuates mitochondrial and myocardial dysfunction in septic mice [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2016, 81(Pt B): 323–334.
- [28] PREAU S, DELGUSTE F, YU Y, et al. Endotoxemia engages the RhoA kinase pathway to impair cardiac function by altering cytoskeleton, mitochondrial fission, and autophagy [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2016, 24(10): 529–542.
- [29] 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.
- [30] CIMOLAI M C, ALVAREZ S, BODE C, et al. Mitochondrial mechanisms in septic cardiomyopathy [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(8): 17763–17778.
- [31] JI Y, LENG Y, LEI S, et al. The mitochondria-targeted antioxidant MitoQ ameliorates myocardial ischemia-reperfusion

- injury by enhancing PINK1/Parkin-mediated mitophagy in type 2 diabetic rats [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2022, 27(4): 353–367.
- [32] 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.
- [33] WANG X, XIE D, DAI H, et al. Clemastine protects against sepsis-induced myocardial injury *in vivo* and *in vitro* [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(3): 7134–7146.
- [34] SHANG X, ZHANG Y, XU J, et al. SRV2 promotes mitochondrial fission and Mst1-Drp1 signaling in LPS-induced septic cardiomyopathy [J]. *Aging*, 2020, 12(2): 1417–1432.
- [35] WU F, ZHANG Y T, 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.
- [36] WU B, SONG H, FAN M, et al. Luteolin attenuates sepsis-induced myocardial injury by enhancing autophagy in mice [J]. *Int J Mol Med*, 2020, 45(5): 1477–1487.
- [37] SUN Y, YAO X, ZHANG Q J, et al. Beclin-1-dependent autophagy protects the heart during sepsis [J]. *Circulation*, 2018, 138(20): 2247–2262.
- [38] RAHIM I, SAYED R K, FERNÁNDEZ-ORTIZ M, et al. Melatonin alleviates sepsis-induced heart injury through activating the Nrf2 pathway and inhibiting the NLRP3 inflammasome [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2021, 394(2): 261–277.
- [39] WATTS J A, KLINE J A, THORNTON L R, et al. Metabolic dysfunction and depletion of mitochondria in hearts of septic rats [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2004, 36(1): 141–150.
- [40] GALLUZZI L, BRAVO-SAN PEDRO J M, LEVINE B, et al. Pharmacological modulation of autophagy: therapeutic potential and persisting obstacles [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(7): 487–511.
- [41] ZHANG E, ZHAO X, ZHANG L, et al. Minocycline promotes cardiomyocyte mitochondrial autophagy and cardiomyocyte autophagy to prevent sepsis-induced cardiac dysfunction by Akt/mTOR signaling [J]. *Apoptosis*, 2019, 24(3/4): 369–381.
- [42] ANDRES A M, HERNANDEZ G, LEE P, et al. Mitophagy is required for acute cardioprotection by simvastatin [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 21(14): 1960–1973.
- [43] LIU W, GUO J N, MU J, et al. Rapamycin protects sepsis-induced cognitive impairment in mouse hippocampus by enhancing autophagy [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2017, 37(7): 1195–1205.
- [44] FIELHABER J A, CARROLL S F, DYDENSBERG A B, et al. Inhibition of mammalian target of rapamycin augments lipopolysaccharide-induced lung injury and apoptosis [J]. *J Immunol*, 2012, 188(9): 4535–4542.

〔收稿日期〕2023-07-15