

脓毒性心肌病临床研究进展

郭子宁 梁 群 贾 璇 吴民氏

摘 要 目前脓毒症仍然是 ICU 中常见且病死率较高的疾病,脓毒症典型特点为多器官衰竭。人体中全身器官系统相互依存,心血管系统作为器官系统的核心,有着不可替代作用。据研究调查显示,脓毒性心肌病是导致脓毒症死亡的重要因素,患有脓毒性心肌病的患者病死率高达 70%。但目前脓毒性心肌病未得到应有重视。甚至在定义、发病机制、治疗方法中尚未有明确指示。本文就脓毒性心肌病论述其诊断的问题,概述并介绍目前所了解到生物学指标以及较为前沿的散斑追踪等诊断工具,从炎性风暴、线粒体障碍以及铁死亡 3 种病理状态探讨其发病机制,并对治疗方法做出总结。旨在使读者更全面地了解脓毒性心肌病,强调进一步迫切需要研究的重要性,并了解潜在未来研究途径。

关键词 脓毒症 脓毒性心肌病 心功能 发病机制
中图分类号 R459.7 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.09.005

近年来,随着医疗水平发展,治疗脓毒症的手段越来越多样,但从结果来看,针对脓毒症的治疗并没有得到很大提升。脓毒症仍然是重症科里常见且病死率较高的疾病。根据 sepsis3.0,脓毒症被定义为一种宿主对感染的反应失调引起器官功能障碍的重大疾病^[1]。

目前临床上,脓毒症合并心功能障碍即被定义为脓毒性心肌病(sepsis-induced cardiomyopathy, SICM),脓毒症核心为多器官功能衰竭,各个器官功能命运相互依存,心血管系统是器官功能系统的核心,而心脏作为心血管系统中的重中之重,发挥着非同寻常的作用,心脏受损会促使机体血液全身供应减少,会导致出现组织缺氧、线粒体功能障碍和代谢功能障碍等,心脏作为脓毒症常见靶器官受损,已经成为造成脓毒症死亡一个重要危险因素^[2]。

根据研究显示,在脓毒症患者中,SICM 的患者病死率高达 70%^[3]。造成 SICM 病死率之高,主要原因是目前对 SICM 重视程度不够,甚至尚未有一个明确具体诊断定义标准。本文就 SICM 诊断、病理生理学以及治疗进行讨论,为大家对 SICM 目前研究临床进程以及未来临床进程发展有更加全面了解。

一、SICM 诊断

1. 具体诊断:SICM 是以心肌功能障碍为主,但心

肌障碍表现形式较多,目前已知 SICM 心肌障碍特征有:①左心室扩张,充盈压正常或低;②心室收缩能力降低;③右心室功能障碍或者左心室功能障碍;④对容量输注反应降低,由于表现特征多样,造成目前对于 SICM 定义多样,尚未形成一个统一标准^[4]。

SICM 早期被定义为急性左心室射血分数(left ventricular ejection fractions, LVEF)降低并伴有心室扩张,LVEF 在往后由于没有更好指标,一直被作为诊断 SICM“金标准”。实际上在随访统计后,LVEF < 40% 的患者中,病死率大幅度降低^[5]。随后在另外一项脓毒症休克患者调查中,SICM 被定义为射血分数(ejection fraction, EF) < 50%,相对于基线下降 > 10%,在这种定义规定下,有 SICM 和无 SCIM 的患者病死率差异不大^[5]。显然 LVEF 已经不能作为 SICM 定义中“金标准”,主要原因有 LVEF 只能反映心脏检测时的情况,在脓毒症治疗过程,受到液体复苏、机械通气及正性肌力药的影响,不能体现脓毒症时心功能障碍的演变过程,如前负荷降低可能引起测值升高,而足够的容量可能会降低 LVEF。此外,LVEF 反映的是左心室收缩压和左心室后负荷的叠加结果,若血管张力下降,后负荷降低,虽存在左心室收缩功能的严重受损,而 LVEF 值检测结果仍可能正常,因而仅凭 LVEF 诊断 SICM 有一定局限性和漏诊可能性^[2]。

2. 生物学诊断:(1)生物学指标:生物学指标作为诊断各种疾病的重要手段,在 SICM 也发挥重要作用。脓毒症患者中肌钙蛋白指标与左心室功能,脓毒症发生严重程度,病死率有较大关联,在一项对 1200 多例脓毒症患者进行 Meta 分析,有 61% 肌钙蛋白升

基金项目:国家自然科学基金资助项目(面上项目)(81974557);
黑龙江中医药大学校级科技创新研究平台项目(2018pt06)
作者单位:150040 哈尔滨,黑龙江中医药大学
通信作者:梁群,主任医师,博士生导师,电子信箱:2955271723@qq.com

高患者病死率是没有检测的 2 倍^[5]。利钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 作为心肌特异性指标,对 SICM 病死率也有重要作用,BNP 与病死率呈正相关且作为参考治疗指标作用优于肌钙蛋白^[6]。BNP 和肌钙蛋白由于其特异性不足,并不能作为独立预测或者诊断指标,但是可以作为 SICM 疗效和预后参考的一种重要方式。近年来,在 Hanumanthu 等^[7] 研究中,白蛋白被证明能够单独预测 SICM 发展严重程度,白蛋白是一种急性期反应物,随着脓毒症的恶化而减少,是脓毒症严重程度的指标。但是由于样本量小等原因,不足以支撑其观点。(2) 散斑追踪:既往研究已经证明,LVEF 已经不能作为 SICM 的“金标准”,作为 LVEF 替代物的散斑追踪技术已经越来越被认可,使用半自动算法,该算法检测通过组织内超声波束的漫反射引起的离散灰度变化形成散斑图案,或者简单理解为通过声学“斑点”来追踪心肌节段。这种独特模式用来识别跟踪并量化出二维和三维心肌组织变形和运动^[8]。散斑追踪技术最终能测量出复杂心肌组织变形,相对于 LVEF 受到负荷条件影响以及分布式冲击导致伪常态化,散斑追踪技术能发现亚临床状态下的心肌异常运动,而此种心肌异常可能是心血管疾病患者发生心血管疾病的独立预测因子^[9]。目前,在多项检测对比下,GLS 被证明为最敏感的 SICM 测量方法,并且这些患者 LVEF 值是正常的^[8]。虽然目前已经证明散斑追踪已经被证明为 SICM 较为敏感的指标,但由于其需要特殊设备和特殊条件,并不能马上成为诊断 SICM 的方式,未来如何需要进一步证实。

二、病理生理学

虽然目前 SICM 发病机制尚未明确阐述,但是从大量文献中可以了解到,SICM 发病机制与脓毒症革兰阴性菌入侵密切相关,内毒素是不可忽略的一点。由于内毒素的存在,直接导致了脓毒症患者机体的炎性风暴,以及线粒体障碍从而驱使 ROS, NO 等大量产生进而引起氧化应激是 SICM 潜在的重要发病因素^[10]。铁死亡是最近较为前沿与 SICM 相关发病机制,下面将从这 3 方面解释 SICM 的发病机制。

1. 炎性风暴:在组织学检查上,SICM 表现为间质炎性浸润,伴有胶原沉积增多,淀粉样细胞里脂质积聚和收缩装置破坏^[11]。脓毒症期间,革兰阴性菌入侵人体,其外膜的脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 结构脱落,产生内毒素。内毒素通过 PAMPs (病原体相关

识别模式),与 TLR4 受体结合,激活 NF- κ B (核因子激活的 B 细胞的 κ -轻链增强) 信息通路,这条通路随后呼叫下游其他通路,产生炎性细胞因子。在脓毒症期间,这种信息不断被放大,一方面,破坏机体免疫系统平衡,进行至免疫抑制;另一方面,循环系统组织中大量的炎性介质致使心肌细胞的炎症过度激活,造成心肌细胞损伤,从而加剧病情发展最终至不可控状态,形成所谓“炎性风暴”^[12]。

肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 是由活化巨噬细胞释放,在免疫系统早期发生时候已经出现,作为炎性细胞因子的“先锋军”。与白细胞介素 (interleukin, IL)-1 β 通过自分泌和旁分泌两种不同的方式,引起炎症级联反应,并进一步通过诱导其他细胞因子,如 IL-1、IL-6、IL-8 的加速释放,这使得心肌细胞内的环磷酸腺苷水平降低,抑制了心肌收缩;同时细胞内超负荷的活性氮、氧,造成心肌细胞负反应,抑制心肌细胞,引发更加严重的心肌损伤,从而进一步加重心脏功能障碍^[13,14]。脓毒症下还会使 RhoA/ROCK 信号通路被激活,研究证实脓毒症期间,内毒素促使细胞骨架改变、线粒体裂变以及自噬来进一步损伤心脏功能。此外在大鼠实验中,给予 RhoA/ROCK 抑制剂,能够抑制 TNF- α 诱导各种恶性反应尤其是针对于心肌细胞方面,这些发现表明了 TNF- α 可能通过 RhoA/ROCK 信号通路进一步加重脓毒症心肌功能损伤,似乎与 SICM 有相关联系^[15]。

炎性风暴不是单一发挥其作用,由于炎性风暴产生,人体中损伤相关分子模式 (DAMPs) 被激活。在这种情况下,溶酶体脱落导致内皮糖萼降解,内皮糖萼降解产物硫酸乙酰肝素释放,而溶酶体中自有乙酰肝素降解硫酸乙酰肝素则会导致内皮糖萼重塑,从而不断循环此过程^[11]。脓毒症患者中硫酸乙酰肝素片段增多会诱导心肌细胞和心肌细胞线粒体障碍的促炎反应,进一步导致炎性风暴再次加重^[16]。高迁移蛋白 1 (HMGB1) 也是在炎性风暴下由内毒素介导产生一种物质,可刺激机体多种细胞合成、释放 TNF- α 、IL-6 等多种炎性细胞因子,对血管内皮功能产生一定损伤,从而降低机体生物屏障功能、物质转运功能以及协同白细胞调控炎性反应的能力,与 TLR4 相结合亦加重心功能障碍,其研究值得进一步探讨。

2. 线粒体障碍:一般情况下,心脏能量主要通过脂肪酸氧化来供给。线粒体作为能量供给“主力军”发挥不可替代的作用。正常情况下,线粒体通过 4 个

复合物产生能量,分别为复合物 I、复合物 II、复合物 III 以及复合物 IV。在复合物 I 到 II 过程中以单价方式还原 O,从而产生少量 $O^{\cdot -}$ (超氧阴离子)作为正常代谢产物。随后,抗氧化系统里的超氧歧化酶以及还原型谷胱甘肽会代谢消除超氧阴离子,从而达到维持平衡的目的。而在脓毒症期间,由于活性氧大量产生,同时超氧歧化酶以及还原型谷胱甘肽水平降低,超出抗氧化系统所能代谢的最大程度,打破了正常平衡导致氧化应激。在脓毒症大鼠灌注实验中也证明了这一现象,还原型谷胱甘肽在心肌线粒体中 6h 之内耗竭,超氧歧化酶活性 4h 之内降低,以致抗氧化系统逐渐开始失衡^[7]。同时内毒素也会产生大量 ROS 和 NO,进一步加强氧化应激。

氧自由基前体通常为 ROS,包括 $O_2^{\cdot -}$, H_2O_2 和羟基自由基(OH)。生理状态下,ROS 水平在一定程度上的增加会提高细胞对环境的适应能力;而在病理状态下,ROS 的过度产生则使脂质、蛋白质过氧化,损伤心肌细胞内的功能蛋白,令细胞内信号转导异常。氧自由基作为氧化应激产物,由于其自由电是在外层轨道上存在一个或者多个自由电子特征,存在极大不稳定具有很高活性和毒性,不同自由基反映活性各不同^[18]。由于氧化应激状态,部分氧自由基会对机体内生物分子进行毒性修饰,特别是针对 DNA、脂类和蛋白质。过氧亚硝酸为 NO 介导毒性物质,由 NOS 产生 NO 和 O_2 结合形成。脓毒症期间,大量 NO 和 O_2 产生,大量过氧亚硝酸形成,主要抑制呼吸链控制作用。另一方面,内毒素会导致诱导性一氧化氮酶(iNOS)产生,iNOS 会在炎性反应条件下产生大量氧自由基,活性氧簇的蓄积会引起脂质和蛋白质氧化、一氧化氮氧化失活,损伤内皮功能,进一步损伤心肌功能^[19]。ROS 大量产生不单单局限于针对本身线粒体,同时还会导致细胞色素 C 解离,正常细胞色素 C 在缺氧条件下,会释放进入细胞内,保持细胞供氧同时,维持细胞稳态。由于 ROS 大量产生,心磷脂作为线粒体的主要成分,因为其被氧化导致线粒体过渡孔打开,细胞色素 C 解离,影响线粒体呼吸。同时氧化应激情况下,过氧化物增殖酶激活受体 γ (PPAR γ) 转录共激活因子(PGC)家族激活,PGC-1 α 和 PGC-1 β 是最重要两个因子^[20]。主要作用于调节心脏中线粒体能量代谢和线粒体 ROS 产生。通过 PAMPs 和 DAMPs 均可下调 PGC-1 抑制剂,导致心脏能量不断代谢代偿继而导致病态。

线粒体功能障碍机制其他令人值得关注的是,单

一的三磷酸腺苷减少并不会直接造成严重的心肌细胞功能障碍,补偿糖酵解可以一定程度地弥补这一缺失,然而因为单纯地补偿糖酵解无法完全满足能量需求,因此人体会降低细胞的代谢活性以适应能量不足的情况,引发类似于细胞冬眠的机制来保护细胞死亡。另有研究表明,SICM 期间,组织耗氧量增加,问题的关键不是氧输送率,而是氧利用率。线粒体不能利用输送的氧气,这造成了细胞的病理性缺氧状态。线粒体呼吸速率降低,耗氧和产能同时减少,使心肌收缩能力降低,导致心肌的结构性改变,心脏产生压力、射血能力减低,进一步加重了 SICM。

3. 铁死亡:Tang 等^[23]在近年提出铁死亡概念。与正常细胞凋亡、细胞坏死以及自噬比较,铁死亡是一种铁依赖性的,新型的细胞程序性死亡方式^[21]。铁死亡是由于细胞内 ROS 的积累超过了谷胱甘肽和以谷胱甘肽为底物的磷脂氢过氧化物酶维持的氧化还原含量所致。脓毒症期间,LPS 刺激增强了核受体共激活因子 4 的表达,核受体共激活因子 4 随后与铁蛋白相互作用并促进其自噬降解,大量游离铁出现促使线粒体铁离子转运蛋白过度释放,从而导致线粒体铁超载和过量 ROS,铁超载会导致氧化还原过程失衡,最终触发心肌细胞脂质过氧化和心肌细胞铁死亡,这一过程似乎是 SICM 潜在发病机制^[22]。Li 等^[23]研究证实,铁蛋白吞噬介导的铁死亡是脓毒症诱导的心脏损伤的关键机制之一,在脂多糖诱导的脓毒症小鼠模型中,研究人员发现脂多糖增加了核受体辅激活因子 4 的表达。Li 等^[23]在心力衰竭大鼠和异丙肾上腺素诱导的脓毒症模型中证明了心肌细胞发生铁死亡。但目前针对铁死亡研究都处于初步试验阶段,铁死亡是否为 SICM 潜在发病机制仍需进一步求证。也有部分观点认为脓毒症患者血红素加氧酶-1 的表达上调配合铁死亡共同导致铁超载进一步加重 SICM,此类研究相当缺乏,值得深入研究。

三、治 疗

1. 传统疗法:目前除了关于早期目标导向疗法(early goal-directed therapy,EGDT)初步研究外,还没其他明确独立 SICM 治疗方法,EGDT 疗法到目前为止还没有得到广泛认可,仍有待于进一步检验。SICM 治疗仍是使用“脓毒症生存运动”指南中把液体复苏当作基石,SICM 临床表现为低灌注、左右心室射血分数降低,心脏作为全身血流泵器官,早期进行液体复苏,确保各个脏器组织灌注对 SICM 患者至关

重要,根据推荐指南,液体复苏早期应该立即补液,并且在3h内输液至少 $0.03\text{L}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 晶体液^[24]。在近年来一项Meta研究中,白蛋白代替0.9%氯化钠溶液进行复苏,病死率有降低的趋势;此外白蛋白作为氧自由基的抗氧化剂,还可以针对SICM发病机制中氧化应激问题,但仍未开展大量临床试验,值得深入研究。

去甲肾上腺素在目前没有更好的药物治疗之前,仍然是我们的首选。因为相对于肾上腺素和多巴胺,去甲肾上腺素在病死率研究中占绝对优势,接受肾上腺素和多巴胺治疗时病死率更高^[25]。

2. 新兴疗法: 炎症风暴作为SICM重要发病机制,针对炎症风暴治疗仍在不断探求,目前已证实单一治疗炎症细胞因子并不能改善心功能,LPS作为内毒素一种,在最近一项研究中体外造模干扰LPS能使心功能指标有好转,因此对于干扰LPS药物,仍然值得进一步研究。

另一方面,线粒体障碍上,Szeto-Schiller肽(SSP)作为线粒体靶向药物已被证实有效。SSP一种具有极高水溶性四肽药物,能够结合心磷脂发挥强大的抗氧化作用并且可以逆转线粒体相关的功能障碍,同时可以清除多种氧化剂和过氧化物,包括超氧化物、过氧化氢和过氧亚硝酸盐,以及减弱脂质过氧化作用。铁死亡方面药物治疗,尚处于不断探索阶段。

褪黑素具有抗炎、抗氧化的作用,褪黑素介导对靶向受体相互作用蛋白激酶的抑制作用改善了线粒体生物能,减少了线粒体引发的氧化损伤所持续的线粒体生物学,减轻心排出压力,使钙循环正常化,并激活了心肌细胞的细胞信息通路。褪黑素治疗尚处于动物阶段,但是值得我们进一步期待。

四、展 望

综上所述,由于SICM心肌障碍表现多样性以及不断研究佐证,LVEF已经不能成为一个合格标准,找出一个全新“金标准”诊断是迫切需要。肌钙蛋白以及BNP等生物学指标由于特异性不足不能被作为诊断指标,白蛋白仍在求证阶段,把生物学指标运用在疗效以及预后上能得到更大的好处。内毒素所导致的“炎症风暴”、线粒体障碍中的氧化应激以及铁死亡是SICM重要病理演变机制,仍处在动物实验阶段,未来进一步研究需要我们进一步努力。临床上,SICM尚未有单独特定治疗指南,目前治疗仍然按照传统治疗方法比较保险,及时液体复苏以及有效药物

治疗是降低病死率重要措施。新兴干扰LPS和线粒体靶向药物具有很大意义,但都处于动物实验阶段。

在脓毒症治疗选择中,应全面了解心血管系统,脓毒性心肌病作为导致脓毒症病死率较高的重要并发症需得到重视。本文介绍了SICM概况以及目前公认力较强的几种病理机制和治疗方法。虽然针对脓毒症的认识在不断加深,但脓毒性心肌病背后的病理生理机制尚不明确,治疗方面也未有特定的治疗方案。最后,随着研究的不断深入,会有越来越多的有效干预手段应用在SICM的各种关键环节,显著降低脓毒症以及SICM病死率,期待未来更多的研究来探讨和解决SICM的问题。

参考文献

- 1 孙剑会, 刘迪, 张华才, 等. 病毒性脓毒症的发病机制及其对严重急性呼吸综合征冠状病毒脓毒症治疗的指导意义[J]. 中华危重症医学杂志, 2020, 13(1): 8-14
- 2 朱莉娟, 谭利平. 脓毒性心肌病的诊断和治疗研究进展[J]. 重庆医学, 2021, 50(6): 1068-1071
- 3 董成贞, 苏美仙. 脓毒症心肌抑制的治疗进展[J]. 医学综述, 2020, 26(20): 4017-4021
- 4 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, 郭力恒, 等. 脓毒性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): 6
- 5 L'Heureux M, Sternberg M, Brath L, *et al.* Sepsis-induced cardiomyopathy: a comprehensive review[J]. Curr Cardiol Rep, 2020, 22(5): 35
- 6 Fang X, Wang H, Han D, *et al.* Ferroptosis as a target for protection against cardiomyopathy[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116(7): 2672-2680
- 7 Hanumanth B, Nair AS, Katamreddy A, *et al.* Sepsis-induced cardiomyopathy is associated with higher mortality rates in patients with sepsis[J]. Acute Crit Care, 2021, 36(3): 215-222
- 8 Fu X, Lin X, Seery S, *et al.* Speckle-tracking echocardiography for detecting myocardial dysfunction in sepsis and septic shock patients: a single emergency department study[J]. 世界急诊医学杂志(英文版), 2022, 3: 013
- 9 Vallabhajosyula S, Rayes HA, Sakhuja A, *et al.* Global longitudinal strain using speckle-tracking echocardiography as a mortality predictor in sepsis: a systematic review[J]. J Intensive Care Med, 2019, 34(2): 87-93
- 10 Solaki V, Makris D, Mantzaris K, *et al.* Sepsis-induced cardiomyopathy: oxidative implications in the initiation and resolution of the damage[J]. Oxid Med Cell Longev, 2017, 2017: 7393525
- 11 Tigabu B, Davari M, Kebriaeezadeh A, *et al.* Is Albumin-based resuscitation in severe sepsis and septic shock justifiable? an evidence from a cost-effectiveness evaluation[J]. Ethiop J Health Sci, 2019, 29(1): 869-876

(下转第45页)

胞质信号产生的增殖信号传递到细胞核,从而驱动癌细胞增殖和进展^[15]。

本研究发现,过表达 ANKRD13A 可显著降低 MEK1/2 的磷酸化水平,并且抑制其下游转录因子的表达水平。因此,笔者猜测在肝癌细胞中,ANKRD13A 可能通过抑制 MEK1/2 的磷酸化,进而抑制细胞的增殖与迁移能力。本研究通过比较 30 例肝癌患者的癌组织和癌旁组织中 ANKRD13A 的 mRNA 水平,发现 ANKRD13A 在癌旁组织中的表达水平显著高于癌组织。并且发现在癌组织中,其蛋白水平也显著降低。进一步研究发现,过表达 ANKRD13A 可显著抑制肝癌细胞的增殖与迁移能力。以上结果提示,ANKRD13A 在肝癌的发生、发展过程中具有重要的抑制作用。然而本实验存在一定的不足,仅初步发现 ANKRD13A 可以调控 MEK1/2 的磷酸化,并影响其下游分子,但是否存在与之相互作用分子共同调节该通道的具体机制仍值得深入探讨。

综上所述,本研究表明,ANKRD13A 可能通过抑制 MEK1/2 的磷酸化,进而抑制肝癌细胞的增殖与迁移能力,在肝癌的发生、发展过程中发挥了重要的抑制作用。本研究有望为肝癌发病机制的研究及肝癌治疗靶点的研发提供新思路。

参考文献

- 1 Chen W, Zheng R, Zhang S, *et al.* Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115–132
- 2 Zhou MG, Wang HD, Zeng XY, *et al.* Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet*, 2019, 394(10204): 1145–1158
- 3 Yao YQ, Gong YB. Research progress of Chinese medicine in preven-

- ting recurrence and metastasis of liver cancer[J]. *Chinese Journal of Basic Chinese Medicine*, 2021, 27(5): 871–875
- 4 陈肠, 曾川, 张献全. 肝细胞肝癌的靶向及免疫治疗研究现状与进展[J]. *医学信息*, 2019, 32(3): 15–48
- 5 Daocharad B, Hidehito Y, Hidetaka T, *et al.* The Ankrd13 family of ubiquitin – interacting motif – bearing proteins regulates valosin – containing protein/p97 protein – mediated lysosomal trafficking of caveolin 1[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(12): 6218–31
- 6 Satpathy S, Wanger SA, Beli P, *et al.* Systems – wide analysis of BCR signalosomes and downstream phosphorylation and ubiquitylation [J]. *Mol Syst Biol*, 2015, 11(6): 810
- 7 Raffaella A, Sabrina C, Marinella P, *et al.* miR – 204 targeting of Ankrd13A controls both mesenchymal neural crest and lens cell migration[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e61099
- 8 Minho Won, Kyeong Ah Park, Sup Kim, *et al.* ANKRD13a controls early cell – death checkpoint by interacting with RIP1 independent of NF – kappaB[J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(6): 1152–1163
- 9 Givant – Horwitz, V, Davidson, B, Lazarovici P, *et al.* Mitogen – activated protein kinases (MAPK) as predictors of clinical outcome in serous ovarian carcinoma in effusions [J]. *Gynecologic Oncology*, 2003, 91(1): 160–172
- 10 Han J, Liu Y, Yang S, *et al.* MEK inhibitors for the treatment of non – small cell lung cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 1
- 11 姚建妮, 周毅, 袁观斗, 等. 免疫疗法在肝细胞癌中的应用研究进展[J]. *中华实验外科杂志*, 2020, 37(10): 5
- 12 Siu EH, Chan AW, Chong CC, *et al.* Treatment of advanced hepatocellular carcinoma: immunotherapy from checkpoint blockade to potential of cellular treatment[J]. *Transl Gastroenterol Hepatol*, 2018, 3: 89
- 13 Tanno H, Yamaguchi H, Goto E, *et al.* The Ankrd 13 family of UIM – bearing proteins regulates EGF receptor endocytosis from the plasma membrane[J]. *Mol Biol Cell*, 2012, 23(7): 1343–53
- 14 Zhou W, Xu SL, Deng TF, *et al.* LncRNA USP30 – AS1 promotes the survival of acute myeloid leukemia cells by cis – regulating USP30 and ANKRD13A[J]. *Human Cell*, 2022, 35: 360–378
- 15 Zhou X, Zhu A, Gu X, *et al.* Inhibition of MEK suppresses hepatocellular carcinoma growth through independent MYC and BIM regulation[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2019, 42(3): 369–380

(收稿日期: 2022–09–06)

(修回日期: 2022–10–04)

(上接第 22 页)

- 12 沙俊生, 张楠, 孙维义, 等. 大承气汤联合西医在脓毒症治疗中的相关研究进展[J/OL]. *中国实验方剂学杂志*: 1–10
- 13 张共鹏, 程志鹏, 魏艳龙, 等. 线粒体功能障碍在脓毒性心脏病中的研究进展[J]. *蚌埠医学院学报*, 2022, 47(8): 1155–1159
- 14 刘洋, 梁群, 李鹤然, 等. 中医药治疗脓毒症心肌损伤的研究进展[J]. *中国中医急症*, 2022, 31(7): 1298–1301
- 15 Shen YL, Shi YZ, Chen GG, *et al.* TNF – alpha induces Drp1 – mediated mitochondrial fragmentation during inflammatory cardiomyocyte injury[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(4): 2317–2327
- 16 Sullivan RC, Rockstrom MD, Schmidt EP, *et al.* Endothelial glycolyx degradation during sepsis: causes and consequences[J]. *Matrix Biol Plus*, 2021, 12: 100094
- 17 Cimolai MC, Alvarez S, Bode C, *et al.* Mitochondrial mechanisms in septic cardiomyopathy[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(8): 17763–17778
- 18 Lundgren C, Sjostrand D, Biner O, *et al.* Scavenging of superoxide by a membrane – bound superoxide oxidase[J]. *Nat Chem Biol*, 2018, 14(8): 788–793
- 19 Cimolai MC, Alvarez S, Bode C, *et al.* Mitochondrial mechanisms in septic cardiomyopathy[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(8): 17763–

17778

- 20 陈德, 梁譔, 牛小伟, 等. 线粒体质量控制系统与脓毒性心脏病发病机制相关性的研究进展[J]. *中国急救医学*, 2022, 42(9): 803–808
- 21 Tang D, Kang R, Berghe TV, *et al.* The molecular machinery of regulated cell death[J]. *Cell Res*, 2019, 29(5): 347–364
- 22 Sae – Khaw K, Charoensappakit A, Visitchanankun P, *et al.* Pathogen – Associated Molecules from gut translocation enhance severity of cecal ligation and puncture sepsis in iron – overload beta – thalassemia mice [J]. *J Inflamm Res*, 2020, 13: 719
- 23 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
- 24 王小明, 袁周, 陈齐红, 等. 不同晶体液早期复苏对感染性休克患者内环境的影响: 一项前瞻性随机对照研究[J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30(9): 824–882
- 25 Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, *et al.* Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021[J]. *Intensive Care Med*, 2021, 47(11): 1181–1247

(收稿日期: 2022–09–27)

(修回日期: 2022–10–27)