

中医药治疗脓毒症心肌能量代谢障碍的研究进展*

刘迎庆, 项志兵

上海中医药大学附属第七人民医院, 上海 200137

摘要: 心肌能量代谢障碍是脓毒性心肌病重要的致病因素之一。中医学认为, 脓毒症性心肌病所致心肌线粒体能量代谢与心阳关系密切, 因此在辨证论治的基础上, 以温补类药物的应用为主, 根据不同分型及阶段佐以清热、活血疗法。中医药治疗脓毒性心肌能量代谢障碍具有多靶点、多重调节的优势, 主要通过减轻氧化应激、维持线粒体膜电位、抑制凋亡、保护线粒体结构、调节呼吸酶活性及激素分泌、调整底物代谢比例等方面改善心肌细胞能量代谢。目前, 脓毒症性心肌病病理因素的相关研究尚未完善, 可进一步加强信号通路、分子信号等相关机制研究。此外, 对于中医药治疗脓毒症心肌功能障碍的研究, 除了单味中药或方剂有效成分的研究, 亦可从整体观角度出发, 对脓毒症心肌功能障碍的证型规律进行总结, 归纳各证候相应的治法, 以期达到更好的临床疗效。

关键词: 脓毒症; 线粒体; 能量代谢障碍; 脓毒性心肌病; 温补类中药; 清热解毒类中药; 活血化瘀类中药

DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2023.11.368

中图分类号: R256.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-8999(2023)11-2293-08

Research Progress on Treatment of Myocardial Energy Metabolism Disorders in Sepsis with Traditional Chinese Medicine

LIU Yingqing, XU Zhibing

The Affiliated Seventh People's Hospital to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai China 200137

Abstract: Myocardial energy metabolism disorder is one of the important pathogenic factors of septic cardiomyopathy. Traditional Chinese medicine often believes that the energy metabolism of myocardial mitochondria caused by septic cardiomyopathy is closely related to heart yang. Therefore, on the basis of syndrome differentiation and treatment, the application of warming and tonifying drugs is mainly emphasized, and heat clearing and blood activating therapies are supplemented according to different types and stages. Traditional Chinese medicine has the advantage of multi target and multi regulation in treating septic myocardial energy metabolism disorders. It mainly improves myocardial cell energy metabolism by reducing oxidative stress, maintaining mitochondrial membrane potential, inhibiting apoptosis, protecting mitochondrial structure, regulating respiratory enzyme activity and hormone secretion, and adjusting substrate metabolism ratio. At present, research on the pathological factors of septic cardiomyopathy is not yet complete, and further research on signal pathways, molecular signals, and other related mechanisms can be strengthened. In addition, for the research on the treatment of sepsis myocardial dysfunction with traditional Chinese medicine, in addition to the study of the effective ingredients of single traditional Chinese medicine or formulas, the syndrome patterns of sepsis myocardial dysfunction can also be summarized from a holistic perspective, and the corresponding treatment methods for each syndrome can be summarized, in order to achieve better clinical efficacy.

Key words: sepsis; mitochondria; energy metabolism disorders; Septic cardiomyopathy; warming and tonifying Chinese medicine; heat-clearing and detoxifying Chinese medicine; blood circulation-promoting and stasis-resolving Chinese medicine

脓毒症是指宿主对感染的免疫反应失调而引起的器官功能障碍^[1]。脓毒症病理发展累及心脏时出现脓毒症心功能障碍(sepsis-induced myocardial

dysfunction, SIMD), 导致有效循环容量减少, 严重影响患者预后^[2]。目前, SIMD 的定义及诊断标准尚未完全统一, 其在脓症患者中的患病率约为 10%~70%^[3]。线粒体为心脏提供能量, 具有调节钙稳态、激素代谢和体温, 产生活性氧和氮物质, 传

* 基金项目: 上海市中医优势病种培育项目 (zybz-2017024)

导细胞信号,调节细胞凋亡等作用。心肌线粒体功能障碍可诱导氧化应激、细胞凋亡、异常自噬等^[4],是引起心肌损伤的重要因素之一。线粒体能量代谢异常与脓毒症诱导的器官功能障碍密切相关^[5],对研究 SIMD 的病理机制具有重要意义。

1 心肌的正常能量代谢过程

生理状态下,为心脏代谢直接提供能量的是腺苷三磷酸(adenosine triphosphate,ATP)。线粒体是细胞内主要的供能细胞器,它主要通过氧化磷酸化合成 ATP,其产生途径来源于不同底物的代谢反应。心肌细胞可利用的能量底物包括葡萄糖、脂肪酸、酮体、乳酸、氨基酸等^[6],代谢底物的选择则取决于底物浓度、应激状态等^[7-8]。其中,约 60%~90% 的能量来源于脂肪酸 β 氧化,葡萄糖、乳酸氧化占比为 10%~40%,氨基酸和酮体代谢产能极少^[9]。作为心肌细胞最重要的两大代谢途径,葡萄糖与脂肪酸的代谢产能有相同的环节。葡萄糖在细胞质中经过糖酵解过程生成丙酮酸,丙酮酸在生成乙酰辅酶 A 的过程中进入线粒体,同时产生还原型辅酶 I(nicotinamide adenine dinucleotide,NADH),乙酰辅酶 A 经过三羧酸循环释放少量能量,生成 NADH、蛋白结合性载体(flavine adenine dinucleotide,reduced,FADH₂)两种参与电子传递的重要物质。脂肪酸在细胞质中转化为脂酰辅酶 A,进入线粒体基质后通过 β -氧化过程生成乙酰辅酶 A,并在此过程中产生 NADH、FADH₂。

线粒体产生的能量主要来源于内膜上的呼吸链,NADH 和 FADH₂ 是线粒体呼吸链的始动物质。线粒体内膜复合物 I、II、III、IV、V 及辅酶 Q、细胞色素等也参与 NADH、FADH₂ 两条电子传递链。复合物 I-IV 通过一系列偶联反应传递电子,获得泵入质子所需的能量。复合物 V 又名 F₀F₁-ATP 酶,主要利用质子浓度梯度驱动合成 ATP 分子。NADH 将电子传递给复合物 I,并泵出 4 个质子,产生少量能量,然后将两个电子转移给辅酶 Q。FADH₂ 将电子传入复合物 II,同样传递给辅酶 Q。辅酶 Q 将携带的电子传递给复合物 III,部分电子循环使用,其余到达细胞色素 C。复合物 IV 是电子链的终端,接受来自细胞色素 C 的电子。每次反应利用四个电子将一份氧气转化为两分子水,并泵出 4 个质子。经过一系列质子的泵出,质子浓度梯度得以积累,ATP 合酶得以启动,大量的 ATP 得以产生。

2 脓毒症对心肌能量代谢的影响

心脏是受脓毒症影响较大的器官之一,流行病

学显示 50% 以上的脓毒症患者会出现心功能不全,导致脓毒症死亡率增加 40%~70%^[10]。脓毒症心功能障碍的致病因素主要包括脓毒症产生的心肌抑制因子(如细胞因子、补体级联、病原体相关分子模式、内源性损伤相关分子模式等)、氧化应激、一氧化氮代谢改变、线粒体功能障碍、细胞内钙运动异常、心肌细胞凋亡、自主神经失调等^[3]。其中,能量代谢障碍是心肌细胞损伤的初始环节,也是导致心功能障碍的重要因素之一^[11],针对心肌能量代谢障碍的治疗可一定程度上改善心功能^[12]。

2.1 氧化应激

2.1.1 活性氧与活性氮 生理状态下,活性氧(reactive oxygen species,ROS)的产生保持着动态平衡。ROS 具有介导信号通路、维持多系统稳态等作用^[13],是线粒体氧化代谢的副产物,复合物 I、II、III 等线粒体酶是产生 ROS 的主要部位。过量 ROS 可直接损伤线粒体 DNA^[14],并通过激活 PINK1、PARK2 等促进线粒体自噬^[15-16],ROS 造成的组织缺氧也将导致线粒体呼吸功能降低。脓毒症状态下,病原体及炎症因子刺激单核巨噬细胞产生大量 ROS、活性氮,导致抗氧化系统崩溃^[17]。一氧化氮可以抑制血小板聚集、调控血管活性、增强中性粒细胞及巨噬细胞的细胞毒性。高浓度一氧化氮使线粒体锰超氧化物歧化酶失活,亦可致复合物 I 活性降低,抑制呼吸链,加剧电子泄露,从而加重氧化应激损伤^[18]。氧化应激的产物过氧亚硝酸盐可使蛋白质变性、膜损伤、DNA 损伤,对呼吸链及 ATP 合酶产生不可逆的抑制作用^[19]。针对氧化应激的治疗,抗氧化剂在脓毒症动物模型和临床试验中有较好的效果,抑制诱导型一氧化氮合酶可减轻脓毒症的组织损伤^[20-21]。

2.1.2 脂质的氧化 过量 ROS 导致脂质过氧化、蛋白质变性和核酸改变,造成细胞及线粒体结构破坏。脂质过氧化过程生成新的自由基,进一步加剧氧化损伤^[22]。心磷脂(cardiolipin,CL)是一种仅存于线粒体膜系统的特异性磷脂,具有提高电子传递效率、增强 ATP 酶及复合物活性、调控膜通透性及稳定膜结构等功能,极易被 ROS 氧化。此外,随着 CL 的破坏,通过 CL 结合在内膜上的细胞色素 C 大量释放^[23],对呼吸链造成严重破坏的同时促进了细胞凋亡。心肌细胞表面的极低密度脂蛋白受体在心肌能量代谢、脂肪酸表达及线粒体膜稳态中发挥重要作用^[24]。ROS 使炎症因子和黏附因子表达增加,同时氧化极低密度脂蛋白使其含量明显减少,从而导致能量代谢效率降低^[25]。此外,氧化应激诱导线粒体 DNA 损伤,可进一步加剧线粒体功能障碍^[26],

引发心肌组织损伤,造成心功能障碍^[27]。

2.2 自噬与凋亡 脓毒症状态下内毒素、缺氧及氧自由基等可激活细胞凋亡的内在途径,致使线粒体通透性转换孔开放,引起线粒体跨膜电位丧失。线粒体膜的不稳定性增加了细胞色素 C 的释放,细胞色素 C 结合并激活凋亡蛋白酶激活因子-1 和 pro-caspase-9 形成凋亡小体。细胞毒性 T 细胞通过穿孔素颗粒酶途径及 FasL/FasR 基因的相互作用诱导细胞凋亡。肿瘤坏死因子- α 可以促进线粒体活性氧的产生,降低复合物 I 的活性,抑制线粒体氧化磷酸化反应,增加凋亡相关因子细胞色素 C 氧化酶释放。此外,凋亡因子 caspase-3 和 caspase-9 的激活进一步加剧了线粒体的破坏^[28]。

2.3 钙离子超载 钙离子发挥着参与细胞信号转导、兴奋-收缩偶联、调节细胞功能及凋亡等作用。脓毒症时,内毒素和细胞因子产生的协同作用常引起低钙血症^[29]。另外,脓毒症产生的 ROS 导致脂质过氧化,激活磷脂酶 C,促进三酰甘油和三磷酸肌醇的生成,触发钙信号导致内质网 Ca^{2+} 的释放及 Ca^{2+} 跨膜转运失调,线粒体通透性转换孔开放,从而抑制线粒体功能,加重能量代谢障碍。脓毒症时,PINK1 可作用于钠钙泵进而影响心肌细胞线粒体的钙稳态^[30]。钙/钙调素依赖性蛋白激酶 IV 同样参与调节脓毒症期间的线粒体稳态及钙平衡^[31],氧化应激的增强导致线粒体功能障碍及钙处理的中断^[32]。动物实验表明脓毒症模型的细胞存在线粒体结构破坏^[33],影响呼吸链的完整性。

3 中医药对心肌能量代谢的影响

目前,中医学者对于脓毒症的病因病机有不同见解。王今达等^[34]将脓毒症分为毒热证、瘀血证、急性虚证三大证型;曹书华等^[35]提出“四证四法”,即在以上三大证型的基础上加入腑气不通证;刘清泉等^[36]认为其基本病机是正虚毒损、脉络瘀滞。另有学者认为“瘀”是脓毒症的始动因素,“瘀”所致的瘀毒内蕴、因瘀致虚、瘀久化热是脓毒症的重要环节,故活血化瘀法应贯穿于治疗始终。综合各家理论,脓毒症的病理因素主要包括毒、热、瘀、虚、腑气不通等^[37],因此清热、解毒、补虚等治法可应用于脓毒症的不同阶段。

石玉君^[38]观察脓毒症心肌损伤的证素证型发现,实证证素包括痰证、热证与血瘀证,虚证证素包括气虚证、阴虚证与阳虚证,证型以气虚血瘀痰阻证、痰热阻闭证、阴虚热结血瘀证及阳虚痰湿内阻证为主。心肌线粒体能量代谢与心阳关系密切^[39],临床上心肌的能量代谢治疗与温补心阳具有共通之

处。中医学中的“气”与线粒体功能存在诸多相似之处,益气法可以改善心肌的能量代谢障碍^[40]。结合脓毒症的基本病机和脓毒症心肌损伤的特点,温补类、清热解毒类及活血化瘀类中药对于心肌能量代谢障碍有良好的干预作用。

3.1 温补类中药 脓毒症心肌能量代谢障碍与阳虚、气虚关系最为密切,温补类中药在相应证型的应用能显著改善心肌能量代谢异常状态。参附注射液具有保护心肌细胞线粒体的作用,可通过上调脓毒症小鼠抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达,下调凋亡蛋白 Bid、caspase-9 和凋亡片段 t-Bid 的表达从而发挥改善心肌细胞线粒体结构、抑制线粒体凋亡的作用^[41]。四逆汤可以提高心肌细胞的抗氧化能力并促进呼吸代谢,其机制可能与减轻细胞内 ROS 和脂质过氧化物^[42]、增加甲状腺 TSH、T₃、T₄ 的分泌^[43]从而促进细胞代谢和呼吸作用有关。四逆汤可能通过下调凋亡因子 caspase-9、caspase-3,减少细胞色素 C 释放从而发挥抗凋亡作用^[44]。具有温通功效的当归四逆汤可通过保护线粒体呼吸链及维持膜电位从而改善能量代谢障碍。当归四逆汤可下调转导系统的 RhoA/ROCK 通路蛋白表达,抑制 ROS 和炎症因子,升高线粒体膜电位,减弱线粒体分裂,保护呼吸链^[45]。参附益心颗粒是以温阳益气为主要功效的中成药,可抑制人线粒体解偶联蛋白 2 的过表达^[46],从而抑制线粒体膜电位降低,维持 ATP 的产生效率,增加大鼠心肌 ATP 含量^[47],降低心肌细胞凋亡率^[48]。同时,参附益心颗粒可上调心肌细胞的线粒体 DNA 相关基因 NADH 脱氢酶亚基 1 (NADH dehydrogenase subunit 1, ND-1)、NADH 脱氢酶亚基 2 (ND-2)、环氧化酶 (cyclooxygenase, COX) 的表达,其中 ND-1、ND-2 编码 NADH 脱氢酶的亚单位,COX 直接参与呼吸链,共同作用于 ATP 的产生过程^[49]。参附益心颗粒也可提高稳定线粒体 DNA 结构的 Tfam 基因及高能磷酸盐代谢关键酶 CK、ANT 蛋白表达^[50],并调节葡萄糖和脂肪酸两大代谢底物的利用率,使之达到最优平衡,增加心肌供能^[51]。生脉饮可调节心肌细胞的线粒体功能,因 Beclin-1 被调控凋亡的酶 caspase-3 剪切后产生的 C-端碎片可放大线粒体凋亡,生脉饮可能通过抑制 caspase-3 对 Beclin-1 的裂解,促进脓毒性心肌病心肌线粒体自噬,从而保护心肌线粒体^[52]。以温阳利水为主要功效的加味真武汤可降低膜脂过氧化指标丙二醛及一氧化氮含量,提高抗氧化酶谷胱甘肽过氧化物酶、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 水平,减轻心肌氧化应激损伤^[53]以及脓毒症过氧化状态对呼吸链的破坏。

温补类单药中,附子、乌头的主要活性成分乌头碱在脓毒症环境下可激活具有抗氧化、抗炎作用的 Nrf2/ARE 和 NRF1 信号通路,同时保护线粒体生物发生,以减轻脓毒性心脏损伤^[54]。人参二醇组皂苷通过上调 DUSP1、ATP5A1、PGC-1 α 蛋白,下调 PFKM 蛋白表达从而对抗氧化应激、促进线粒体发生,发挥改善脓毒症心肌能量代谢障碍的作用^[55]。黄芪总提物通过影响脂肪酸代谢中的关键酶如中链酰基辅酶 A 脱氢酶、长链辅酶 A 脱氢酶,调整心肌细胞的储能能力以及底物应用比例从而改善能量代谢障碍^[56]。五味子素 A 可通过维持线粒体膜电位、抑制氧化应激和细胞凋亡等保护线粒体功能^[57]。

3.2 清热解毒类中药 作为脓毒症最常用的治法之一,清热解毒法在不同阶段和证候中均具有重要作用。醒脑静注射液^[58]可改善脓毒症大鼠的心肌线粒体结构,降低氧化应激及相应产物丙二醛、iNOS 的水平,改善心肌线粒体复合物 I、III 及 IV 活性,保护呼吸链功能。黄连解毒汤联合常规治疗可提高脓毒症患者血清 SOD 的浓度与活性,降低自由基水平^[59],减轻氧化应激造成的心肌损伤。

虎杖苷是中药虎杖的提取物,可通过改善心磷脂合成酶 1 的表达以促进 CL 合成,维持膜系统及电子链的稳定,减轻线粒体损伤^[60]。鸦胆子苦醇可以抑制细胞色素 C 的释放保护呼吸链,抑制凋亡,从而显著改善大鼠肝线粒体损伤。另外,鸦胆子苦醇预处理的 HepG2 细胞中线粒体 ROS 生成显著减少,呼吸功能障碍得到改善^[61]。积雪草酸可显著抑制线粒体 ROS 及丙二醛的产生,增加大鼠肝组织中 SOD、过氧化氢酶活性和谷胱甘肽水平^[62],通过抗氧化、保护呼吸链、促进代谢等改善肝细胞线粒体的能量代谢障碍。

3.3 活血化癥类中药 “癥”贯穿脓毒症的病理过程,在辨证基础上可应用于各个阶段。活血化癥类中药具有抗氧化、抑制凋亡、调节酶活性等作用,对改善能量代谢障碍具有良好效果。血必净注射液是治疗脓毒症的常用中药制剂,由丹参、赤芍、红花、当归、川芎等组成。实验研究表明,血必净能够降低大鼠心肌细胞 ROS 表达、改善钙离子超载,调整炎症相关信号通路^[63]。其中,活性氧的降低对线粒体有一定的保护作用,钙离子超载的减轻对线粒体膜通透性的破坏有一定的改善作用,从而多维度地降低脓毒症对线粒体内环境及电子链代谢的影响,改善脓毒症的心肌损伤^[64]。丹参饮可通过升高心肌细胞中抗凋亡因子 Bcl-2、降低凋亡因子 caspase-3、细胞色素-C,从而抑制心肌细胞凋亡,提高心肌的能量代谢水平^[65]。丹红注射液可通过抑制下游丝

氨酸/苏氨酸激酶和 ERK1/2 蛋白表达^[66],下调 JAK2 和 STAT3 蛋白表达,抑制促炎因子 IL-6 释放和促进抗炎因子 IL-10 释放^[67],从而改善灌注不足或缺氧状态下的线粒体能量代谢障碍。

红花作为活血化癥药,其主要成分红花黄色素可降低毛细血管通透性、扩张冠状动脉,提高心肌耐缺氧能力,降低氧化应激对心脏的影响,并通过抑制乳酸脱氢酶和 ROS 的释放来减少缺血/再灌注损伤^[68]。红花具有良好的抗氧化能力,可以发挥保护呼吸链的作用。红花抗氧化的主要活性物质为胡萝卜素^[69],其所含的酚类和类黄酮含量与抗氧化能力、自由基清除能力有关^[70]。牡丹皮可显著提高 SOD 和谷胱甘肽过氧化物酶的活性,降低丙二醛含量,提高抗氧化能力^[71]。牡丹皮还可调节脂质和葡萄糖代谢^[72],如葡萄糖的生物发生与摄取以及脂肪酸的 β -氧化比例,调整底物结构,优化能量代谢效率。具有“活血不留瘀,祛瘀不伤正”特点的中药三七是活血佳品,广泛应用于心脑血管疾病的防治。三七总皂苷是三七的主要有效成分之一,可通过抑制凋亡蛋白 caspase-3 活性从而减少线粒体凋亡。当线粒体受损时,它可通过抑制乳酸脱氢酶漏出、提高三磷酸腺苷酶的活性改善心肌细胞的能量代谢^[73]。中药丹参所含的丹参酮IIA、隐丹参酮可抑制线粒体转换孔开放、减少细胞色素 C 易位,从而减轻线粒体凋亡。此外,丹参可通过调节线粒体酶的活性从而改善能量代谢,例如丹参多酚酸可增强呼吸酶I-IV 的活性,丹酚酸 A 可增强抗氧化酶活性,减少线粒体 ROS 产生,提高 ATP 的产生效率^[74]。

4 讨论

脓毒症心肌功能障碍是脓毒症发生发展中严重的并发症之一,目前对于脓毒症心肌功能障碍的研究逐渐深入,其中心肌能量代谢障碍是脓毒症性心肌病的重要病因之一。能量代谢障碍主要的病理因素包括脓毒症引起的线粒体氧化应激、钙稳态失调、自噬与凋亡等。目前对于各病理因素的研究尚未完善与透彻,更深层次的通路、分子信号等机制值得深入研究,或可针对病理机制探索更为精准的治疗途径,以期达到更好的疗效。

从中医角度而言,脓毒症的病理因素主要包括“毒、热、瘀、虚、腑气不通”,故清热、解毒、补虚在脓毒症不同阶段均有应用。而脓毒症性心肌病所致的心肌线粒体能量代谢与心阳关系密切,因此在辨证论治的基础上,治疗中以温补类药物的应用为主,根据不同分型及阶段佐以清热、活血疗法。针对脓毒症心肌能量代谢障碍,中医药具有多靶点、多重调节

的作用,针对脓毒症心肌能量代谢障碍的治疗可通过氧化应激的减轻、线粒体膜电位的维持、凋亡的抑制、保护线粒体结构、调节呼吸酶活性及激素分泌、调整底物代谢比例等方面改善心肌细胞能量代谢,值得深入研究。此外,整体观是中医重要的理论基础之一,对于中医药治疗脓毒症心肌功能障碍的研究,除了对于单味中药或方剂有效成分的研究,还可以从整体观的角度出发,对脓毒症心肌功能障碍的证型规律进一步总结,归纳各证候相应的治法,以期达到更好的疗效。

参考文献:

[1] EVANS L, RHODES A, ALHAZZANI W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 [J]. Crit Care Med, 2021, 49 (11): e1063 – e1143.

[2] 陈芳良, 古惠文, 卫劲沂, 等. 基于网络药理学及分子对接探讨三黄泻心汤治疗脓毒症心功能障碍的作用机制研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21 (7): 1186 – 1194.

CHEN F L, GU H W, WEI J Y, et al. Based on network pharmacology and molecular docking to study the mechanism of Sanhuang XieXin Decoction in treating sepsis – induced myocardial dysfunction [J]. Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio – Cerebrovascular Disease, 2023, 21 (7): 1186 – 1194.

[3] L'HEUREUX M, STERNBERG M, BRATH L, et al. Sepsis – induced cardiomyopathy: a comprehensive review [J]. Curr Cardiol Rep, 2020, 22 (5): 35.

[4] CHISTIYAKOV D A, SHKURAT T P, MELNICHENKO A A, et al. The role of mitochondrial dysfunction in cardiovascular disease: a brief review [J]. Ann Med, 2018, 50 (2): 121 – 127.

[5] KOHOUTOVÁ M, DEJMEK J, TUMA Z, et al. Variability of mitochondrial respiration in relation to sepsis – induced multiple organ dysfunction [J]. Physiol Res, 2018, 67 (Suppl 4): S577 – S592.

[6] MCGARRAH R W, CROWN S B, ZHANG G F, et al. Cardiovascular metabolomics [J]. Circ Res, 2018, 122 (9): 1238 – 1258.

[7] MURASHIGE D, JANG C, NEINAST M, et al. Comprehensive quantification of fuel use by the failing and nonfailing human heart [J]. Science, 2020, 370 (6514): 364 – 368.

[8] 夏钰琪, 步睿, 王晓云. 心肌能量代谢与心力衰竭关系的研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26 (5): 833 – 838.

XIA Y Q, BU R, WANG X Y. Research progress on the relationship between myocardial energy metabolism and heart failure [J]. Med Recapitul, 2020, 26 (5): 833 – 838.

[9] GIBB A A, HILL B G. Metabolic coordination of physiological and pathological cardiac remodeling [J]. Circ Res,

2018, 123 (1): 107 – 128.

[10] CHEN J M, PURVIS G S D, COLLOTTA D, et al. RvE1 attenuates polymicrobial sepsis – induced cardiac dysfunction and enhances bacterial clearance [J]. Front Immunol, 2020, 11: 2080.

[11] 覃江. 脓毒症并发心肌损伤的研究进展[J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11 (9): 164 – 165.

QIN J. Research progress of sepsis complicated with myocardial injury [J]. Chin J Clin Ration Drug Use, 2018, 11 (9): 164 – 165.

[12] ZHENG Z B, MA H, ZHANG X, et al. Enhanced glycolytic metabolism contributes to cardiac dysfunction in polymicrobial sepsis [J]. J Infect Dis, 2017, 215 (9): 1396 – 1406.

[13] BALLARD J W O, TOWARNICKI S G. Mitochondria, the gut microbiome and ROS [J]. Cell Signal, 2020, 75: 109737.

[14] PEOPLES J N, SARAF A, GHAZAL N, et al. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in heart disease [J]. Exp Mol Med, 2019, 51 (12): 1 – 13.

[15] WANG Y Q, NARTISS Y, STEIPE B, et al. ROS – induced mitochondrial depolarization initiates PARK2/PARKIN – dependent mitochondrial degradation by autophagy [J]. Autophagy, 2012, 8 (10): 1462 – 1476.

[16] QIU Y N, WANG G H, ZHOU F, et al. PM2.5 induces liver fibrosis via triggering ROS – mediated mitophagy [J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2019, 167: 178 – 187.

[17] JOFFRE J, HELLMAN J. Oxidative stress and endothelial dysfunction in sepsis and acute inflammation [J]. Antioxid Redox Signal, 2021, 35 (15): 1291 – 1307.

[18] BREALEY D, BRAND M, HARGREAVES I, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock [J]. Lancet, 2002, 360 (9328): 219 – 223.

[19] DATZMANN T, HOFFMANN A, MCCOOK O, et al. Effects of sodium thiosulfate (Na₂S₂O₃) during resuscitation from hemorrhagic shock in swine with preexisting atherosclerosis [J]. Pharmacol Res, 2020, 151: 104536.

[20] ZHENG H C, LIANG W J, HE W M, et al. Ghrelin attenuates sepsis – induced acute lung injury by inhibiting the NF – κ B, iNOS, and Akt signaling in alveolar macrophages [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2019, 317 (3): L381 – L391.

[21] PRAUCHNER C A. Oxidative stress in sepsis: Pathophysiological implications justifying antioxidant co – therapy [J]. Burns, 2017, 43 (3): 471 – 485.

[22] 魏艳龙, 董孝彧, 尚志文, 等. 线粒体功能障碍与脓毒血症发病机制及治疗的研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2021, 26 (11): 1292 – 1299.

WEI Y L, DONG X Y, SHANG Z W, et al. Research progress of mitochondrial dysfunction in sepsis [J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2021, 26 (11): 1292 – 1299.

- [23] GASANOFF E S, YAGUZHINSKY L S, GARAB G. Cardio-lipin, non - bilayer structures and mitochondrial bioenergetics; relevance to cardiovascular disease [J]. *Cells*, 2021, 10 (7) : 1721.
- [24] ANASTASIA I, ILACQUA N, RAIMONDI A, et al. Mitochondria - rough - ER contacts in the liver regulate systemic lipid homeostasis [J]. *Cell Rep*, 2021, 34 (11) : 108873.
- [25] YUAN T, YANG T, CHEN H, et al. New insights into oxidative stress and inflammation during diabetes mellitus - accelerated atherosclerosis [J]. *Redox Biol*, 2019, 20: 247 - 260.
- [26] VAN DER SLIKKE E C, STAR B S, VAN MEURS M, et al. Sepsis is associated with mitochondrial DNA damage and a reduced mitochondrial mass in the kidney of patients with sepsis - AKI [J]. *Crit Care*, 2021, 25 (1) : 36.
- [27] SHENOY S. Coronavirus (covid - 19) sepsis; revisiting mitochondrial dysfunction in pathogenesis, aging, inflammation, and mortality [J]. *Inflamm Res*, 2020, 69 (11) : 1077 - 1085.
- [28] GU M, MEI X L, ZHAO Y N. Sepsis and cerebral dysfunction; BBB damage, neuroinflammation, oxidative stress, apoptosis and autophagy as key mediators and the potential therapeutic approaches [J]. *Neurotox Res*, 2021, 39 (2) : 489 - 503.
- [29] HE W C, HUANG L, LUO H, et al. Hypocalcemia in sepsis; analysis of the subcellular distribution of Ca^{2+} in septic rats and LPS/TNF - α - treated HUVECs [J]. *J Infect Dev Ctries*, 2020, 14 (8) : 908 - 917.
- [30] 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^{2+} efflux [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12 (1) : 269.
- [31] ZHANG X H, GRIEPENTROG J E, ZOU B B, et al. CaMKIV regulates mitochondrial dynamics during sepsis [J]. *Cell Calcium*, 2020, 92: 102286.
- [32] EHRMAN R R, SULLIVAN A N, FAVOT M J, et al. Pathophysiology, echocardiographic evaluation, biomarker findings, and prognostic implications of septic cardiomyopathy: a review of the literature [J]. *Crit Care*, 2018, 22 (1) : 112.
- [33] SURESHBABU A, PATINO E, MA K C, et al. RIPK3 promotes sepsis - induced acute kidney injury via mitochondrial dysfunction [J]. *JCI Insight*, 2018, 3 (11) : 279 - 284.
- [34] 王今达, 李志军, 李银平. 从“三证三法”辨证论治脓毒症 [J]. *中国危重病急救医学*, 2006, 18 (11) : 643 - 644.
WANG J D, LI Z J, LI Y P. Treatment of sepsis based on syndrome differentiation from "three syndromes and three methods" [J]. *Chin Crit Care Med*, 2006, 18 (11) : 643 - 644.
- [35] 曹书华, 王今达, 李银平. 从“菌毒并治”到“四证四法”——关于中西医结合治疗多器官功能障碍综合征辨证思路的深入与完善 [J]. *中国危重病急救医学*, 2005, 17 (11) : 641 - 643.
CAO S H, WANG J D, LI Y P. From "combination of bacteria and toxins" to "four syndrome types and four methods" - deepening and perfecting the dialectical thinking of treating multiple organ dysfunction syndrome with integrated traditional Chinese and western medicine [J]. *Chin Crit Care Med*, 2005, 17 (11) : 641 - 643.
- [36] 刘清泉. 对脓毒症中医病机特点及治法的认识 [J]. *北京中医*, 2007, 26 (4) : 98 - 200.
LIU Q Q. Understanding of TCM pathogenesis characteristics and treatment of sepsis [J]. *Beijing J Tradit Chin Med*, 2007, 26 (4) : 198 - 200.
- [37] 霍雁, 李淑芳. 脓毒症的病因病机及中医治疗进展 [J]. *中国中医急症*, 2019, 28 (10) : 1874 - 1876.
HUO Y, LI S F. Etiology and pathogenesis of sepsis and progress in traditional Chinese medicine treatment [J]. *J Emerg Tradit Chin Med*, 2019, 28 (10) : 1874 - 1876.
- [38] 石玉君. 脓毒症心肌损伤的证素证型分布规律及其相关因素的临床研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2017.
SHI Y J. Clinical study on the distribution law of syndrome elements and syndromes of myocardial injury in sepsis and its related factors [D]. Beijing: China Academy of Chinese Medical Sciences, 2017.
- [39] 万星, 张子文, 黄雲菲, 等. 心肌线粒体能量代谢与心阳的关联性 [J]. *中医研究*, 2021, 34 (2) : 1 - 4.
WAN X, ZHANG Z W, HUANG Y F, et al. Correlation between energy metabolism of myocardial mitochondria and heart Yang [J]. *Tradit Chin Med Res*, 2021, 34 (2) : 1 - 4.
- [40] 向阳, 杨海燕, 赵春生, 等. 基于线粒体心肌能量代谢探讨从“气”治疗慢性心力衰竭 [J]. *中国民族民间医药*, 2021, 30 (2) : 5 - 8.
XIANG Y, YANG H Y, ZHAO C S, et al. Discussion on treatment of chronic heart failure from "Qi" based on energy metabolism of mitochondrial myocardium [J]. *Chin J Ethnomedicine Ethnopharmacology*, 2021, 30 (2) : 5 - 8.
- [41] XU P, ZHANG W Q, XIE J, et al. Shenfu injection prevents sepsis - induced myocardial injury by inhibiting mitochondrial apoptosis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 261: 113068.
- [42] 余平, 谷丽丽, 李钦, 等. 四逆汤配方颗粒和饮片煎剂抗心肌损伤作用的比较研究 [J]. *中国中医药科技*, 2021, 28 (3) : 362 - 367.
YU P, GU L L, LI Q, et al. Comparative study on anti - myocardial injury effects of Sini Decoction formula granules and decoction pieces [J]. *Chin J Tradit Med Sci Technol*, 2021, 28 (3) : 362 - 367.
- [43] 蔡悦青, 魏炜, 张志毕, 等. 基于“补土伏火”研究四逆汤及其配伍方对肾阳虚证大鼠能量代谢的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2020, 31 (9) : 2107 - 2109.
CAI Y Q, WEI W, ZHANG Z B, et al. Based on "Reinforcing the Earth to Suppress the Fire", the effects of Sini Decoction and its compatibility on energy metabolism in rats

- with kidney – yang deficiency syndrome were studied[J]. Lishizhen Med Mater Med Res,2020,31(9):2107 – 2109.
- [44]赵静. 探讨四逆汤干预 TAC 诱导的慢性心衰小鼠心肌凋亡的实验研究[D]. 北京:北京中医药大学,2019.
- ZHAO J. To explore the experimental study of Sini Decoction on myocardial apoptosis induced by TAC in mice with chronic heart failure [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine,2019.
- [45]向庆伟,刘进进,彭朗,等. 当归四逆汤含药血清对高糖培养 SD 大鼠背根神经元线粒体分裂及 RhoA/ROCK 通路的影响[J]. 实用临床医药杂志,2022,26(1):31 – 35.
- XIANG Q W, LIU J J, PENG L, et al. Effects of Danggui Sini Decoction containing serum on mitochondrial division and RhoA/ROCK pathway of dorsal root neurons of SD rats cultured with high glucose[J]. J Clin Med Pract,2022,26(1):31 – 35.
- [46]邹国良,李佳卓,代晓明,等. 参芪益心方对心力衰竭大鼠心肌细胞线粒体解耦联蛋白 2 的干预作用[J]. 山东中医杂志,2017,36(3):231 – 233.
- ZOU G L, LI J Z, DAI X M, et al. Effects of Shenqi Yixin formula on mitochondrial uncoupling protein 2 in myocardial cells of rats with heart failure[J]. Shandong J Tradit Chin Med,2017,36(3):231 – 233.
- [47]谢世阳,王幼平,王小晓,等. 参附益心颗粒对心力衰竭大鼠心肌 ATP 含量及解耦联蛋白 – 2 的影响[J]. 中华中医药杂志,2017,32(10):4412 – 4415.
- XIE S Y, WANG Y P, WANG X X, et al. Effects of Shenfu Yixin Granules on the content of ATP and expression of uncoupling protein – 2 in rats with heart failure[J]. China J Tradit Chin Med Pharm,2017,32(10):4412 – 4415.
- [48]陈鹏,李嘉宁,刘莉,等. 参芪益心方对心力衰竭大鼠心功能及其心肌细胞凋亡率的影响[J]. 中国中医急症,2022,31(7):1161 – 1164.
- CHEN P, LI J N, LIU L, et al. Effect of Shenqi Yixin recipe on cardiac function and apoptosis rate of myocardial cells in rats with heart failure[J]. J Emerg Tradit Chin Med,2022,31(7):1161 – 1164.
- [49]马腾,李彬,王新陆,等. 参附益心方对缺氧条件下大鼠原代心肌细胞线粒体 DNA 相关基因表达的影响[J]. 世界科学技术:中医药现代化,2020,22(5):1421 – 1427.
- MA T, LI B, WANG X L, et al. Study on the effects of Shenfu Yixin Decoction on mitochondrial DNA gene expression in primary myocardial cells under hypoxia [J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol,2020,22(5):1421 – 1427.
- [50]王新陆,李彬,谢世阳,等. 参附益心方对心肌梗死后心力衰竭大鼠心功能及能量代谢相关因子的影响[J]. 中华中医药杂志,2021,36(5):2521 – 2525.
- WANG X L, LI B, XIE S Y, et al. Effects of Shenfu Yixin Decoction on cardiac function and the related factors of energy metabolism in heart failure rats after myocardial infarction [J]. China J Tradit Chin Med Pharm,2021,36(5):2521 – 2525.
- [51]郝轩轩,王新陆,王幼平,等. 参附益心方对 H₂O₂ 损伤的乳大鼠心肌细胞能量代谢相关基因及蛋白表达的影响[J]. 中华中医药杂志,2019,34(12):5864 – 5867.
- HAO X X, WANG X L, WANG Y P, et al. Effects of Shenfu Yixin Formula on expression of energy metabolism – related genes and proteins in neonatal rat cardiomyocytes injured by H₂O₂ [J]. China J Tradit Chin Med Pharm,2019,34(12):5864 – 5867.
- [52]CAO Y, HAN X T, PAN H W, et al. Emerging protective roles of Shengmai injection in septic cardiomyopathy in mice by inducing myocardial mitochondrial autophagy via caspase – 3/Beclin – 1 axis [J]. Inflamm Res,2020,69(1):41 – 50.
- [53]陶延丽,许绍信,王琳. 加味真武汤对心肾阳虚型慢性心力衰竭患者心肌纤维化、氧化应激、血管内皮功能及心肌能量代谢的影响[J]. 中医药导报,2021,27(6):86 – 90.
- TAO Y L, XU S X, WANG L. Effects of Jiawei Zhenwu Decoction(加味真武汤) on myocardial fibrosis, oxidative stress, vascular endothelial function and myocardial energy metabolism in patients with chronic heart failure of heart and kidney Yang deficiency syndrome [J]. Guid J Tradit Chin Med Pharm,2021,27(6):86 – 90.
- [54]LI Y, FENG Y F, LIU X T, et al. Sengonrine promotes cardiac mitochondrial biogenesis via Nrf2 induction during sepsis[J]. Redox Biol,2021,38:101771.
- [55]白晓烜. 人参二醇组皂苷对脓毒血症小鼠心脏能量代谢影响的研究[D]. 长春:长春中医药大学,2021.
- BAI X X. Effect of panaxadiol saponins on cardiac energy metabolism in septic mice [D]. Changchun:Changchun University of Chinese Medicine,2021.
- [56]王玉敏. 黄芪总提物及黄芪有效成分治疗心衰的心肌力能学机制研究[D]. 北京:中国中医科学院,2012.
- WANG Y M. Study on myocardial mechanical mechanism of total extract of Astragalus membranaceus and its effective components in treating heart failure [D]. Beijing:China Academy of Chinese Medical Sciences,2012.
- [57]CHOI Y H. Schisandrin A prevents oxidative stress – induced DNA damage and apoptosis by attenuating ROS generation in C2C12 cells [J]. Biomed Pharmacother,2018,106:902 – 909.
- [58]王金华,车颀,陈东,等. 醒脑静注射液对脓毒症大鼠心肌酶和线粒体呼吸链复合物的作用[J]. 中国临床药理学杂志,2017,33(7):609 – 611,623.
- WANG J H, CHE D, CHEN D, et al. Effect of Xingnaojing injection on myocardial enzyme and mitochondrial respiratory chain complex in rats with sepsis [J]. Chin J Clin

Pharmacol,2017,33(7):609-611,623.

[59]龙敏,张玉琴,岳煜,等.黄连解毒汤联合西药治疗脓毒症心肌损伤疗效研究[J].陕西中医,2022,43(3):329-333.

LONG M,ZHANG Y Q,YUE Y,et al. Study on clinical efficacy of Huanglian Jiedu Decoction combined with western medicine on myocardial injury caused by sepsis[J]. Shanxi J Tradit Chin Med,2022,43(3):329-333.

[60]雷小保,丁琼蕾,李涛,等.虎杖苷对脓毒症急性肾损伤小鼠线粒体心磷脂合成的影响及机制[J].热带医学杂志,2022,22(7):906-909,1033.

LEI X B,DING Q L,LI T,et al. The effect and mechanism of polydatin on the cardiolipin synthesis of the septic acute kidney injury[J]. J Trop Med,2022,22(7):906-909,1033.

[61]ZHU S J,LIU S Y,WANG L,et al. Brusatol protects HepG2 cells against oxygen-glucose deprivation-induced injury via inhibiting mitochondrial reactive oxygen species-induced oxidative stress[J]. Pharmacology,2020,105(7/8):416-423.

[62]LU Y P,KAN H W,WANG Y,et al. Asiatic acid ameliorates hepatic ischemia/reperfusion injury in rats via mitochondria-targeted protective mechanism[J]. Toxicol Appl Pharmacol,2018,338:214-223.

[63]王欣桐.血必净注射液防治脓毒症小鼠心功能障碍的药效物质基础及作用机制研究[D].天津:天津中医药大学,2021.

WANG X T. Study on the material basis and mechanism of Xuebijing injection in preventing and treating cardiac dysfunction in septic mice[D]. Tianjin:Tianjin University of Traditional Chinese Medicine,2021.

[64]罗战辉.血必净注射液对脓毒症心肌损伤临床干预效果分析[J].基层医学论坛,2022,26(13):37-39.

LUO Z H. Analysis of clinical intervention effect of Xuebijing injection on myocardial injury in sepsis[J]. Med Forum,2022,26(13):37-39.

[65]呼明哲,李湘玲,金静怡,等.丹参饮预处理对心肌缺血再灌注大鼠血流动力学和线粒体能量代谢的影响[J].中成药,2022,44(7):2119-2125.

HU M Z,LI X L,JIN J Y,et al. Effects of Danshen Decoction pretreatment on hemodynamics and mitochondrial energy metabolism in rats with myocardial ischemia-reperfusion[J]. Chin Tradit Pat Med,2022,44(7):2119-2125.

[66]陈烨,段真珍,杨冬梨,等.丹红注射液通过改善线粒体功能障碍减轻缺氧/复氧诱导的心肌细胞损伤[J].天津中医药大学学报,2020,39(5):576-581.

CHEN Y,DUAN Z Z,YANG D L,et al. Danhong injection can alleviate myocardial cell injury induced by hypoxia/reoxygenation by improving mitochondrial dysfunction[J]. J Tianjin Univ Tradit Chin Med,2020,39(5):576-581.

[67]戴曦.丹红注射液对脓毒症大鼠心肌损伤的保护作用[D].武汉:华中科技大学,2019.

DAI X. Protective effect of Danhong injection on myocardial injury in septic rats[D]. Wuhan:Huazhong University of Science and Technology,2019.

[68]LU Q Y,MA J Q,DUAN Y Y,et al. Carthamin yellow protects the heart against ischemia/reperfusion injury with reduced reactive oxygen species release and inflammatory response[J]. J Cardiovasc Pharmacol,2019,74(3):228-234.

[69]CHRISTODOULOU E,KADOGLU N P,KOSTOMITSPOULOS N,et al. Saffron: a natural product with potential pharmaceutical applications[J]. J Pharm Pharmacol,2015,67(12):1634-1649.

[70]HATZAGAPIOU K,KAKOURI E,LAMBROU G I,et al. Antioxidant properties of Crocus sativus L. and its constituents and relevance to neurodegenerative diseases; focus on Alzheimer's and Parkinson's disease[J]. Curr Neuropharmacol,2019,17(4):377-402.

[71]YANG S C,LIU X Y,HE J Y,et al. Insight into seasonal change of phytochemicals, antioxidant, and anti-aging activities of root bark of Paeonia suffruticosa (cortex moutan) combined with multivariate statistical analysis[J]. Molecules,2021,26(20):6102.

[72]JANG M H,KIM K Y,SONG P H,et al. Moutan cortex protects hepatocytes against oxidative injury through AMP-activated protein kinase pathway[J]. Biol Pharm Bull,2017,40(6):797-806.

[73]高兴慧,汪磊,孔祥英.三七总皂苷对脓毒症心肌保护作用的研究进展[J].环球中医药,2022,15(11):2250-2256.

GAO X H,WANG L,KONG X Y. Research progress of total saponins of Panax Notoginseng Saponins on myocardial protection in sepsis[J]. Glob Tradit Chin Med,2022,15(11):2250-2256.

[74]孟令鹏,石怡,陈伟.丹参及其活性成分对脓毒症心肌保护作用的研究进展[J].中国中医急症,2019,28(12):2242-2245.

MENG L P,SHI Y,CHEN W. Research progress of Salvia miltiorrhiza and its active components on myocardial protection in sepsis[J]. J Emerg Tradit Chin Med,2019,28(12):2242-2245.

收稿日期:2023-05-29

作者简介:刘迎庆(1997-),女,湖北襄阳人,硕士研究生,研究方向:急危重症的中西医结合治疗。

通信作者:项志兵,医学博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:急危重症的中西医结合治疗。E-mail:1796663039@qq.com

编辑:刘凯歌,纪彬