

• 综 述 •

脓毒症心肌病的治疗进展

聂 宁¹, 王惠雨¹, 周 荣^{2△}综述, 鲁 彦³审校

1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃兰州 730030; 2. 兰州大学第一医院急诊科, 甘肃兰州 730030;

3. 甘肃省人民医院临床检验中心, 甘肃兰州 730099

摘 要:脓毒症是以感染导致的全身炎症反应综合征为特征的临床综合征, 是诱发多器官功能障碍的重要原因。暂时性、可逆的心肌障碍称为脓毒症心肌病(SCM), 是重症监护病房患者死亡的重要原因之一。目前针对脓毒性心肌障碍的治疗以抗感染、液体复苏、升压药物等对症支持治疗为主, 但治疗效果不佳。SCM 机制的深入研究和医疗技术的不断进步为 SCM 患者的治疗策略提供了新思路, 该文主要从改善心功能药物、抗氧化应激药物、非药物治疗及潜在治疗靶点对 SCM 的一些新的治疗方案等方面进行综述。

关键词:脓毒症; 脓毒性心肌障碍; 脓毒性休克; 治疗进展

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.03.022

中图法分类号:R542.2

文章编号:1673-4130(2023)03-0365-05

文献标志码:A

Advances in the treatment of septic cardiomyopathy

NIE Ning¹, WANG Huiyu¹, ZHOU Rong^{2△}, LU Yan³

1. First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730030, China;

2. Emergency Department, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730030, China;

3. Clinical Laboratory Center of Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou, Gansu 730099, China

Abstract:Sepsis is a clinical syndrome characterized by systemic inflammatory response syndrome resulting from infection and is an important cause of inducing multiple organ dysfunction. Temporary and reversible myocardial disorders, called septic cardiomyopathy is one of the important causes of death in intensive care unit patients. At present, the treatment of septic cardiomyopathy is mainly based on anti-infection, fluid resuscitation, vasopressors and other symptomatic and supportive treatment, but the therapeutic effect is poor. The in-depth study of the mechanism of septic cardiomyopathy and the continuous progress of medical technology provide new ideas for the treatment strategies of patients with septic cardiomyopathy. This article mainly reviews some new treatment options for septic cardiomyopathy from drugs to improve cardiac function, anti-oxidative stress drugs, non-drug therapy and potential therapeutic targets.

Key words:sepsis; septic cardiomyopathy; septic shock; treatment progress

脓毒症是宿主对感染反应失调引起的多器官功能衰竭综合征^[1], 若累及循环功能称为脓毒症心肌病(SCM)。最早在 1984 年 PARKER 等^[2]报道, 无基础心脏疾病的脓毒症患者左心室射血分数降低, 随着脓毒症治疗的好转, 受损的心脏功能可在 10 d 左右恢复到正常, 因此提出了将这种脓毒症中暂时性、可逆性的心肌功能障碍称为 SCM。但仍未有指南或专家共识对于 SCM 进行明确定义, 2021 年有学者将其诊断标准概括为左心室舒张及收缩功能障碍, 伴或不伴右心室功能障碍^[3]。SCM 患者的病死率比无心肌损伤的脓毒症患者高 35%~50%^[4]。目前临床上对于 SCM 的治疗无统一的治疗原则, 以对症治疗脓毒症为主, 侧重于早期使用广谱抗菌药物、液体复苏及血管活性药物以维持组织灌注的恢复。早期液体复苏是脓毒症患者治疗的关键, 但大量的液体负荷使心室

充盈压增大, 加重了患者心脏前负荷, 血流动力学失衡从而影响患者预后^[5]。因此, SCM 的治疗有别于无心肌损伤的患者, 本文从改善心功能药物、抗氧化应激药物、非药物治疗及潜在治疗靶点几个方面对 SCM 的治疗进展进行综述。

1 改善心功能药物

SCM 表现为暂时性、可逆性的心肌收缩及舒张功能障碍。改善患者心功能是治疗 SCM 的基础, 近年来新型的改善心功能药物对 SCM 的治疗作用是研究的重点。

1.1 左西孟旦 左西孟旦作为一种钙增敏剂, 可以增强心肌收缩力而不增加氧耗在 SCM 患者中发挥有益作用。左西孟旦不仅通过增加肌原纤维的 Ca^{2+} 敏感性发挥正性肌力作用, 而且能够减轻舒张期钙超载, 改善心肌舒张功能, 降低脓毒症大鼠病死率^[6]。

△ 通信作者, E-mail: zhourong0204@163.com。

相反,临床研究表明左西孟旦与 SCM 患者病死率降低之间没有相关性,出现这一临床结果可能是因为左西孟旦导致了 SCM 患者不良事件的发生,患者心率加快,发生心律失常的概率更大,去甲肾上腺素需求更高,使已有心功能不全的患者心功能障碍进一步加重^[7]。除此之外,有研究表明 SCM 中心肌收缩功能下降可能是一种适应性反应,盲目地加强心脏收缩功能并不能使 SCM 患者受益,而恢复组织器官灌注才是 SCM 治疗的关键^[3]。因此,临床中应用左西孟旦治疗 SCM 时应充分考虑左西孟旦的安全性,并严密监测心输出量反应,确保血流动力学效应可改善患者全身灌注。

1.2 Selepressin SCM 是脓毒性休克早期出现的可逆性的心肌损伤,其血流动力学特点表现为“低排高阻”、肺水肿增加及脓毒症导致的“高排低阻”合并存在,导致患者低血压和组织缺氧。Selepressin 作为一种短效选择性血管加压素通过磷脂酶 C 信号级联释放细胞内钙从而触发血管平滑肌收缩以提高血压,由于 Selepressin 选择性地作用于 V1a 受体,因此避免了液体潴留^[8],进而对 SCM 患者有一定的保护作用。临床前研究提示 Selepressin 维持平均动脉压的程度与一线血管活性药物去甲肾上腺素相似,并且通过减少全身炎症和血管/毛细血管渗漏以减轻肺水肿及液体潴留,改善心脏功能^[9]。一项 SEPSIS-ACT 随机临床试验表明 selepressin 降低了脓毒症休克患者去甲肾上腺素的需求量,恢复了患者心功能,但并没有改善试验终点指标,即 30 d 内增加不使用血管加压药和呼吸机的天数^[10]。因此,是否应更改合适的试验终点以期获得 Selepressin 治疗 SCM 合并休克患者的有益作用有待深入研究^[11]。

1.3 心脉隆注射液 心脉隆是从美洲大蠊中提取的多肽药物,富含核苷、多肽及复方氨基酸等活性成分,具有强心、扩冠、减轻心脏前后负荷等作用^[12]。一项前瞻性研究监测了心脉隆注射液治疗后 1、3、7 d 的血清脂联素(APN)、脑钠肽(BNP)、肌钙蛋白 I 水平和心率变异性,结果表明心脉隆注射液治疗与 APN、BNP 及肌钙蛋白 I 水平降低及心率变异性升高呈正相关,提示心脉隆注射液主要通过减轻心肌损伤及提高心率变异性改善 SCM 患者预后^[13]。SCM 患者主要表现为左室收缩及舒张功能障碍,最新的研究认为舒张功能不全是脓症患者不良预后的主要因素。一项多中心、随机、双盲临床对照试验表明心脉隆主要通过改善心肌舒张功能降低 SCM 患者的病死率^[14]。药物的安全性在临床应用中也至关重要。有研究表明心脉隆治疗组与安慰剂组患者不良事件发生率无明显差异,证实了心脉隆注射液有较好的安全性^[15]。

2 抗氧化应激药物

SCM 的发生是多因素共同作用的结果。其中,

脓毒性休克早期大量氧自由基的产生是 SCM 重要的发病机制之一,抗氧化应激药物可能是 SCM 患者有效的新型治疗策略。

2.1 维生素 C 维生素 C 作为一种传统的抗氧化剂,能减轻心肌氧化应激损伤,维持心肌线粒体功能,且维生素 C 价格低廉、安全、易获得,因此在 SCM 临床治疗中具有特殊优势。但近年的随机临床试验未发现维生素 C 治疗的有益作用^[16-17],这可能是因为不同首剂时间及治疗剂量对 SCM 预后的差异性。有研究表明确诊 SCM 后早期(2 h)使用大剂量维生素 C(10 g)明显减轻了 SCM 患者氧化应激反应,有效降低 SCM 的病死率^[18-19],证实了早期大剂量的维生素 C 能改善 SCM 患者的预后。但是仍需要大型、多中心、前瞻性的对照试验证实维生素 C 的疗效。

2.2 褪黑素 褪黑素是由松果体分泌的一种内源性吲哚胺激素,主要通过清除大多数氧自由基,提高抗氧化酶活性发挥抗氧化损伤作用,是目前最有效的抗氧化剂。有研究表明,褪黑素治疗组血管加压素的减少量高于对照组,停用血管加压素天数也明显增加,提示褪黑素对 SCM 患者有一定的治疗作用^[20],并且褪黑素的疗效优于常用的抗氧化剂维生素 E 及 n-乙酰半胱氨酸^[21]。但褪黑素在 SCM 中的作用机制尚不明确。有研究表明褪黑素通过维持心肌线粒体动力学及内质网稳态^[22]、调节自噬及细胞凋亡^[23]改善脓毒症小鼠心功能。

3 非药物治疗

除了药物治疗,其他的临床治疗手段,如体外膜肺氧合(ECMO)、远程缺血调节(RIC)也在 SCM 治疗中发挥重要作用。

3.1 ECMO 在 SCM 治疗中的作用 ECMO 主要为重症心肺功能衰竭患者提供暂时的体外呼吸、循环支持,为危重患者争取更多的抢救时间。ECMO 分为静脉-动脉(VA)、静脉-静脉及静脉-动静脉-静脉 3 种类型。其中,VA-ECMO 主要用于循环衰竭,伴或不伴呼吸衰竭的急危重症,是 SCM 合并休克患者的有效干预措施。VA-ECMO 一方面增加了患者的灌注量及氧供,另一方面减轻了大剂量血管加压药导致的血管收缩及难治性心力衰竭,为 VA-ECMO 减轻心肌功能损伤提供了有利证据^[24]。一项回顾性、多中心、国际队列研究比较了早期接受 ECMO 治疗组及未接受 ECMO 治疗组患者的临床指标,结果表明经 ECMO 治疗的患者乳酸、儿茶酚胺清除率及 90 d 生存率显著高于未经 ECMO 治疗的患者,提示早期应用 VA-ECMO 支持治疗在 SCM 合并休克患者中发挥重要作用^[25]。但是也有一项荟萃分析表明经 VA-ECMO 治疗后,心功能障碍较轻的休克患者生存率降低^[26]。这可能是因为 SCM 合并休克的患者既有感染性休克又有源性休克,当患者感染性休克占主要地位时处于高心输出量状态,此时用 VA-ECMO 治疗这类患者可

能会降低患者的前负荷,增加后负荷,最终降低心输出量,增加患者病死率^[27]。因此不同 SCM 临床表型的患者对 VA-ECMO 治疗的反应各不相同,临床上应充分考虑有无使用 VA-ECMO 的必要性。

3.2 RIC 的应用 RIC 是对远隔重要器官或组织反复短暂缺血建立的耐受从而预防缺血-再灌注损伤的心肌保护技术。临床上主要通过远端肢体动脉袖带充气至 200 mm Hg,持续 5 min 然后再放气至 0 mm Hg,持续 5 min 实现。与传统的缺血预处理相比,RIC 具有无创、临床操作简单、价格低廉、对重要器官损伤小等优点。该技术主要应用于心脑血管疾病、冠状动脉支架置入术及器官移植。近年来有研究表明 RIC 能改善脓毒症患者的器官功能,保留了微循环促进心功能恢复^[28]。首先是在脓毒症小鼠模型中发现了 RIC 对心肌的保护作用,RIC 降低了心肌炎症介质水平,提高了心室功能及心输出量从而改善了脓毒症小鼠血流动力学终点^[29]。近年来的临床研究也进一步提示 RIC 治疗后微血管流量指数高于治疗前,与心脏指数升高呈正相关,证实了 RIC 治疗能改善 SCM 患者预后^[30]。

4 自噬、非编码 RNA 等 SCM 潜在治疗靶点

自噬和非编码 RNA 是目前生物学和医学研究的热点。多项研究表明,自噬和非编码 RNA 可能和 SCM 发病有关,通过干预 SCM 患者自噬或非编码 RNA 调控过程可能对 SCM 患者治疗产生益处。自噬和非编码 RNA 是 SCM 巨大的潜在治疗靶点。

4.1 自噬 自噬是一种依赖溶酶体去除受损蛋白质和细胞器的过程,是心肌受损时心脏稳态和功能的主要调节者^[31]。近年有关 SCM 中 Beclin-1 依赖性自噬及线粒体自噬的研究取得了重要成就。线粒体自噬协调线粒体未折叠蛋白反应以减轻 SCM 小鼠心肌炎症^[32],Beclin-1 依赖性自噬通过激活脓毒症小鼠有丝分裂、PINK1/PARKIN 以及 AMPK/ULK1 途径保护心肌线粒体,并通过降低循环细胞因子水平减轻心脏炎症和纤维化^[33]。因此,线粒体自噬活化剂(尿石素 A)及 Beclin-1 诱导自噬肽(Tat-beclin 1)有望成为 SCM 患者新的治疗方案。但目前仍没有通过干预自噬治疗 SCM 的临床应用,需要大规模的随机、临床对照试验证实其疗效。

4.2 非编码 RNA 调控 非编码 RNA 不编码蛋白质的 RNA,在 RNA 的转录和转录后基因表达调控中发挥重要作用。非编码 RNA 按照长度可分为长非编码 RNA (lncRNAs)、小非编码 RNA 及微小 RNA (miRNA)。lncRNAs 及 miRNA 在 SCM 中通过调控炎症信号通路、自噬及凋亡过程、细胞因子释放等改善心肌损伤。lncRNA-NEAT1 与 miR-144-3p 相互作用,通过核因子- κ B(NF- κ B)炎症信号通路调节脓毒症心肌细胞炎症^[34];lncRNA-CRND 通过抑制 miR-29a 对 SIRT1 转录后调控来减少脓毒症心肌细

胞凋亡和氧化损伤^[35];lncRNA-LUADT1 调节 miR-195/Pim-1 轴降低脓毒症心肌内皮细胞凋亡^[36];miR-214-3p 下调 PTEN 表达和激活 AKT/mTOR 通路抑制心肌自噬来减弱 SCM^[37];miR-146a 过表达靶向 ErbB4 负调节 NF- κ B 激活和炎症细胞因子的产生减轻脓毒症心肌损伤^[38]。目前,已经建立了一系列 miRNAs 及 lncRNAs 调控网络,筛选出一些有价值的 miRNAs 及 lncRNAs 用于 SCM 诊断及治疗,有望改善 SCM 患者预后。

5 展 望

SCM 是发生在脓毒性休克早期的可逆性心肌损伤。研究证实,SCM 是严重脓毒症的常见并发症,超过 40% 的脓症患者存在 SCM,合并 SCM 患者病死率较高(70%~90%),SCM 是脓毒性休克患者死亡的独立危险因素^[39]。由于 SCM 的病理生理学机制尚未完全明确,且缺乏规范化的诊治流程,所以 SCM 患者病死率居高不下。临床上治疗 SCM 以干预脓毒性休克为主,但是在心功能不全时,过度的液体复苏可能导致肺水肿从而加重患者心功能障碍。因此,针对 SCM 发病机制的特异性治疗方法对降低 SCM 患者病死率至关重要。左西孟旦、Selexipressin、心脉隆注射液等改善心功能的药物,维生素 C、褪黑素等抗氧化应激类药物和 ECMO、RIC 等非药物性治疗手段通过对可能的发病机制进行干预,取得一定的疗效,但仍需高质量的荟萃分析来明确这些治疗方法的适应证、时机及剂量。已有研究证实,自噬和非编码 RNA 调控是 SCM 重要的发病机制,通过干预自噬和非编码 RNA 调控能够为 SCM 的研究和治疗提供新的思路。相信随着对 SCM 发病机制研究的进一步突破,将会出现更新、更丰富、更有效的治疗方法,对提高 SCM 患者生存率和治愈率具有重大意义。

参考文献

- [1] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315 (8): 801-810.
- [2] PARKER M M, SHELHAMER J H, BACHARACH S L, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock [J]. Ann Intern Med, 1984, 100 (4): 483-490.
- [3] HOLLENBERG S M, SINGER M. Pathophysiology of sepsis-induced cardiomyopathy [J]. Nat Rev Cardiol, 2021, 18 (6): 424-434.
- [4] BLANCO J, MURIEL-BOMBÍN A, SAGREDO V, et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study [J]. Crit Care, 2008, 12 (6): R158.
- [5] 李明, 胡俞, 曹莉, 等. 应用 PICCO 指导脓毒症并发心力衰竭患者液体复苏的效果观察 [J]. 实用休克杂志, 2021,

- 5(3):157-159.
- [6] WAGNER S, SCHURMANN S, HEIN S, et al. Septic cardiomyopathy in rat LPS-induced endotoxemia: relative contribution of cellular diastolic Ca(2+) removal pathways, myofibrillar biomechanics properties and action of the cardiotonic drug levosimendan[J]. *Basic Res Cardiol*, 2015, 110(5):507.
 - [7] ANTCLIFFE D B, SANTHAKUMARAN S, ORME R M L, et al. Levosimendan in septic shock in patients with biochemical evidence of cardiac dysfunction: a subgroup analysis of the LeoPARDS randomised trial[J]. *Intensive Care Med*, 2019, 45(10):1392-1400.
 - [8] RUSSELL J A. Vasopressor therapy in critically ill patients with shock[J]. *Intensive Care Med*, 2019, 45(11):1503-1517.
 - [9] HE X, SU F, TACCONE F S, et al. A selective V(1A) receptor agonist, selepressin, is superior to arginine vasopressin and to norepinephrine in ovine septic shock[J]. *Crit Care Med*, 2016, 44(1):23-31.
 - [10] LATERRE P F, BERRY S M, BLEMINGS A, et al. Effect of selepressin vs. placebo on ventilator- and vasopressor-free days in patients with septic shock: the SEP-SIS-ACT randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2019, 322(15):1476-1485.
 - [11] ANGUS D C, LATERRE P F, LEWIS R J. Selepressin for patients with septic shock-reply[J]. *JAMA*, 2020, 323(7):667-668.
 - [12] 王亚旭, 孙林, 姜雪梅. 心脉隆注射液治疗心力衰竭的疗效及药理作用机制的研究进展[J]. *北方药学*, 2020, 17(1):138-139.
 - [13] 罗苑苑, 赵馥, 陈伟焘, 等. 心脉隆注射液对脓毒症心肌损伤病人血清脂联素和心率变异性的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(3):403-406.
 - [14] HE J, ZHAO X, LIN X, et al. The Effect of Xinmailong infusion on sepsis-induced myocardial dysfunction: a pragmatic randomized controlled trial[J]. *Shock*, 2021, 55(1):33-40.
 - [15] 吴科锐, 严夏, 王大伟, 等. 心脉隆注射液治疗脓毒症心肌抑制的疗效及安全性的系统评价[J]. *广州中医药大学学报*, 2022, 39(4):975-983.
 - [16] FUJII T, LUETHI N, YOUNG P J, et al. Effect of vitamin C, hydrocortisone, and thiamine vs. hydrocortisone alone on time alive and free of vasopressor support among patients with septic shock: the vitamins randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2020, 323(5):423-431.
 - [17] MOSKOWITZ A, HUANG D T, HOU P C, et al. Effect of ascorbic acid, corticosteroids, and thiamine on organ injury in septic shock: the ACTS randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2020, 324(7):642-650.
 - [18] LEE M T, JUNG S Y, BAEK M S, et al. Early vitamin C, hydrocortisone, and thiamine treatment for septic cardiomyopathy: a propensity score analysis[J]. *J Pers Med*, 2021, 11(7):610.
 - [19] 卢国坤. 大剂量维生素 C 对脓毒症患者心肌损伤的保护作用分析[J/CD]. *心血管外科杂志(电子版)*, 2020, 9(2):5-6.
 - [20] TAHER A, SHOKOOHMAND F, ABDOLI E, et al. A pilot study on the melatonin treatment in patients with early septic shock: results of a single-center randomized controlled trial[J]. *Ir J Med Sci*, 2022, 191(4):1913-1924.
 - [21] AISA-ALVAREZ A, SOTO M E, GUARNER-LANS V, et al. Usefulness of antioxidants as adjuvant therapy for septic shock: a randomized clinical trial[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2020, 56(11):619.
 - [22] ZHONG J, TAN Y, LU J, 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*, 2019:101287.
 - [23] DI S, WANG Z, HU W, et al. The Protective effects of melatonin against LPS-induced septic myocardial injury: a potential role of AMPK-mediated autophagy[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11:162.
 - [24] FALK L, HULTMAN J, BROMAN L M. Extracorporeal membrane oxygenation for septic shock[J]. *Crit Care Med*, 2019, 47(8):1097-1105.
 - [25] BRÉCHOT N, HAJAGE D, KIMMOUN A, et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation to rescue sepsis-induced cardiogenic shock: a retrospective, multi-centre, international cohort study[J]. *Lancet*, 2020, 396(10250):545-552.
 - [26] LING R R, RAMANATHAN K, POON W H, et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation as mechanical circulatory support in adult septic shock: a systematic review and meta-analysis with individual participant data meta-regression analysis[J]. *Crit Care*, 2021, 25(1):246.
 - [27] PARK T K, YANG J H, JEON K, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for refractory septic shock in adults[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2015, 47(2):68-74.
 - [28] ORBEGOZO CORTES D, SU F, SANTACRUZ C, et al. Ischemic condition protects the microcirculation, preserves organ function, and prolongs survival in sepsis[J]. *Shock*, 2016, 45(4):419-427.
 - [29] HONDA T, HE Q, WANG F, et al. Acute and chronic remote ischemic conditioning attenuate septic cardiomyopathy, improve cardiac output, protect systemic organs, and improve mortality in a lipopolysaccharide-induced sepsis model[J]. *Basic Res Cardiol*, 2019, 114(3):15.
 - [30] KIUDULAITE I, BELOUSOVIENE E, VITKAUSKIENE A, et al. Effects of remote ischemic conditioning on microcirculatory alterations in patients with sepsis: a single-arm clinical trial[J]. *Ann Intensive Care*, 2021, 11(1):55.
 - [31] SCIARRETTA S, MAEJIMA Y, ZABLOCKI D, et al. The role of autophagy in the heart[J]. *Annu Rev Physiol*, 2018, 80:1-26.

定义^[11-15]。因此,在此基础上,联合 CDSS 和分子标志物用于诊断早期 DIC 值得进一步探讨。

参考文献

[1] 中华医学会血液学分会血栓与止血组. 弥散性血管内凝血中国专家共识(2017 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(5):361-363.

[2] LUO L, WU Y, NIU T, et al. Cancer animal models in thrombosis research[J]. Thromb Res, 2020, 191 (Suppl 1):S112-S116.

[3] 朱理平,王永志,潘宝龙,等. 84 例肿瘤合并 DIC 与非肿瘤疾病合并 DIC 患者临床表现及凝血指标的差异分析[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(4):476-480.

[4] 吕欣,韩悦,唐雅琼,等. 纤维蛋白原对 DIC 患者疾病诊断及预后的价值[J]. 中国血液流变学杂志, 2018, 28(3). 261-267.

[5] 周东铭,张苏伟. 传统凝血功能试验和血栓弹力图在弥散性血管内凝血诊断中的一致性分析[J]. 山东医药, 2021, 61(23):76-79.

[6] 黄月婷,刘晓帆,付荣凤,等. 2017 年版中国 DIC 诊断积分系统在急性早幼粒细胞白血病中的应用[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(6):480-484.

[7] 王影,阎妍,王忠利. 血栓弹力图对急性弥散性血管内凝血诊断价值的研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2020, 28(5):5.

[8] 张涛,万亚楠,王逸平,等. 脓毒症患者 DIC 预警系统构建

与临床研究[J]. 临床急诊杂志, 2021, 22(8):513-520.

[9] 李申涛,李贺,高明,等. D-dimer、PAF、Apelin-13、PCT 对严重多发伤患者发生 DIC 的早期临床评估[J]. 创伤外科杂志, 2018, 20(8):571-574.

[10] 李明明,韩庆伟,魏源. 血浆凝血与纤溶标志物对弥散性血管内凝血早期诊断价值[J]. 交通医学, 2021, 35(4):392-394.

[11] 李婉影,刘会,高清平. 出凝血分子标志物对脓毒血症合并弥散性血管内凝血的早期诊断和预后评估的价值[J]. 内科急危重症杂志, 2019, 25(1):31-34.

[12] 田文芳,易素芬,郑水华. 纤溶酶-a2 纤溶酶抑制物复合物凝血酶抗凝血酶复合物血栓调节蛋白测定弥散性血管内凝血早期诊断中的意义[J]. 实用医技杂志, 2019, 26(1):5-7.

[13] 包晓玮,王暄,金宁,等. 血浆 TM、TAT、PIC、t-PAIC 在脓毒症致 DIC 中的早期诊断价值[J]. 同济大学学报(医学版), 2021, 42(3):327-332.

[14] 蒋冬雪,翟志敏. TAT、PIC、TM、t-PAIC 四种分子标志物在弥散性血管内凝血早期诊断中的价值[J]. 中国科学技术大学学报, 2020, 50(4):474-478.

[15] WADA H, OKAMOTO K, UCHIYAMA T, et al. Evaluation of non overt DIC diagnostic criteria [J]. Blood, 2009, 114(22):1297-1297.

(收稿日期:2022-05-10 修回日期:2022-12-05)

(上接第 368 页)

[32] WANG Y, JASPER H, TOAN S, et al. Mitophagy coordinates the mitochondrial unfolded protein response to attenuate inflammation-mediated myocardial injury [J]. Redox Biol, 2021;102049.

[33] 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.

[34] WEI J L, WU C J, CHEN J J, et al. LncRNA NEAT1 promotes the progression of sepsis-induced myocardial cell injury by sponging miR-144-3p[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(2):851-861.

[35] ZHU Y, SUN A, MENG T, et al. Protective role of long noncoding RNA CRNDE in myocardial tissues from injury caused by sepsis through the microRNA-29a/SIRT1 axis[J]. Life Sci, 2020, 255:117849.

[36] ZHANG Z, LV M, WANG X, et al. LncRNA LUADT1 sponges miR-195 to prevent cardiac endothelial cell apoptosis in sepsis[J]. Mol Med, 2020, 26(1):112.

[37] SANG Z, ZHANG P, WEI Y, et al. miR-214-3p attenuates sepsis-induced myocardial dysfunction in mice by inhibiting autophagy through PTEN/AKT/mTOR pathway[J]. Biomed Res Int, 2020;1409038.

[38] AN R, FENG J, XI C, et al. miR-146a attenuates sepsis-induced myocardial dysfunction by suppressing IRAK1 and TRAF6 via targeting ErbB4 expression[J]. Oxid Med Cell Longev, 2018:7163057.

[39] 李玉玲,康健,冯卓. 脓毒症心功能障碍的研究进展[J/CD]. 中华危重症医学杂志(电子版), 2017, 10(3):200-206.

(收稿日期:2022-05-10 修回日期:2022-11-20)