

神经调节蛋白-1对脓毒症大鼠心脏功能及炎性介质的影响

周芹 王龙 王晞 熊琼 魏雅念 党松 钟良

430060 湖北武汉,武汉大学人民医院麻醉科(周芹、王龙、熊琼、魏雅念),心内科(王晞、党松);

430016 湖北武汉,武汉市妇女儿童医疗保健中心麻醉科(钟良)

通讯作者:王龙, Email: wanglongwhu@163.com

DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2018.02.009

【摘要】 目的 探讨神经调节蛋白-1(NRG-1)对脓毒症大鼠心肌的保护作用及其可能机制。方法 按照随机数字表法将健康雄性SD大鼠分为3组,每组6只。采用盲肠结扎穿孔术(CLP)建立脓毒症大鼠模型(CLP组);假手术组(Sham组)除不进行结扎、穿孔外,其余操作相同。NRG-1预处理组(NRG组)于制模前30 min经尾静脉注射重组人神经调节蛋白-1(rhNRG-1)10 μg/kg;CLP组和Sham组则给予等量生理盐水。于制模后24 h,测定各组大鼠血流动力学以评价心功能;用苏木素-伊红(HE)染色后观察心肌细胞形态学改变;用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清中心肌肌钙蛋白T(cTnT)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-1β(IL-1β)以及心肌组织中巨噬细胞移动抑制因子(MIF)水平。结果 ①心功能:与Sham组比较,CLP组和NRG组平均动脉压(MAP)、左室收缩压(LVSP)、左室内压上升或下降最大速率(±dp/dt max)均明显降低,但NRG组血流动力学各指标均较CLP组明显升高[MAP(mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa):125.78±8.15比113.05±5.85, LVSP(mmHg):151.27±6.79比139.39±8.05, +dp/dt max(kPa/s):4389.59±332.38比3706.85±451.31, -dp/dt max(kPa/s):4291.42±323.72比3691.17±515.44, 均P<0.05]。②心肌损伤情况:与Sham组比较,CLP组和NRG组血清cTnT水平均明显升高,但NRG组cTnT明显低于CLP组(ng/L:206.37±67.28比344.13±80.95, P<0.05);HE染色显示,NRG组大鼠心肌细胞病理形态学改变较CLP组有所改善。③炎性介质水平:与Sham组比较,CLP组和NRG组血清TNF-α、IL-1β及心肌MIF水平均明显升高,但NRG组各炎性介质水平均明显低于CLP组[TNF-α(ng/L):52.77±3.43比97.19±13.98, IL-1β(ng/L):40.25±5.48比56.05±6.88, MIF(μg/L):1.92±0.16比2.87±0.10, 均P<0.05]。结论 NRG-1预处理可以明显降低脓毒症大鼠循环中炎性因子水平,调节心肌MIF水平,减轻心肌细胞损伤,从而改善心功能,对心肌起到保护作用。

【关键词】 神经调节蛋白-1; 脓毒症; 心功能; 炎症; 巨噬细胞移动抑制因子

基金项目:国家自然科学基金(81772044);湖北省武汉市卫生计生委重点项目(WX17B09)

Effect of neuregulin-1 on heart function and inflammatory mediators in rats with sepsis Zhou Qin, Wang Long, Wang Xi, Xiong Qiong, Wei Yanian, Dang Song, Zhong Liang

Department of Anesthesiology, People's Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China (Zhou Q, Wang L, Xiong Q, Wei YN); Department of Cardiology, People's Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China (Wang X, Dang S); Department of Anesthesiology, Wuhan Medical and Health Center for Women and Children, Wuhan 430016, Hubei, China (Zhong L)

Corresponding author: Wang Long, Email: wanglongwhu@163.com

【Abstract】 Objective To explore the protective effect of neuregulin-1 (NRG-1) on heart function and myocardium in rats with sepsis and its mechanism. **Methods** Healthy male Sprague-Dawley (SD) rats were divided into three groups according to random number table method, with 6 rats in each group. Sepsis model was established by cecal ligation and puncture (CLP group); rats in sham operation group (sham group) underwent the same procedure except ligation. Rats in NRG-1 pre-treatment group (NRG group) were intravenously injected with recombinant human NRG-1 (rhNRG-1) at the dose of 10 μg/kg through tail vein; rats in CLP group and sham group were treated with the same amount of saline. At 24 hours after CLP, hemodynamic method was used to evaluate the cardiac function, and myocardial morphology was observed with hematoxylin and eosin (HE) staining, enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the levels of cardiac troponin T (cTnT), tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin-1β (IL-1β) in serum and macrophage migration inhibitor factor (MIF) in myocardial tissue. **Results** ① heart function: compared with the sham group, the mean arterial pressure (MAP), left ventricular systolic pressure (LVSP) and left ventricular pressure maximal rate of rise and fall (±dp/dt max) were significantly decreased in CLP group and NRG group, while the MAP, LVSP and ±dp/dt max in NRG group were significantly higher than those in CLP group [MAP (mmHg, 1 mmHg = 0.133 kPa): 125.78 ± 8.15 vs. 113.05 ± 5.85, LVSP (mmHg): 151.27 ± 6.79 vs. 139.39 ± 8.05, +dp/dt max (kPa/s): 4389.59 ± 332.38 vs. 3706.85 ± 451.31, -dp/dt max (kPa/s): 4291.42 ± 323.72 vs. 3691.17 ± 515.44, all P < 0.05]. ② Myocardial injury: compared with the sham group, the levels of serum cTnT in CLP group and NRG group were

significantly increased, while the levels of serum cTnT in NRG group were significantly lower than those in CLP group (ng/L: 206.37 ± 67.28 vs. 344.13 ± 80.95 , $P < 0.05$), and the HE staining showed that myocardial pathological changes in NRG group were improved compared with the CLP group. ③ Inflammatory mediators level: compared with the sham group, the levels of serum TNF- α , IL-1 β and myocardial MIF were significantly increased in CLP group and NRG group, while the indicators in NRG group were lower than those in CLP group [TNF- α (ng/L): 52.77 ± 3.43 vs. 97.19 ± 13.98 , IL-1 β (ng/L): 40.25 ± 5.48 vs. 56.05 ± 6.88 , MIF (μ g/L): 1.92 ± 0.16 vs. 2.87 ± 0.10 , all $P < 0.05$]. **Conclusion** NRG-1 can reduce circulating levels of inflammatory factors in rats with sepsis, adjust myocardial MIF level, and alleviate myocardial cell injury, thereby improving cardiac function, and play a role in myocardial protection.

【Key words】 Neuregulin-1; Sepsis; Cardiac function; Inflammation; Macrophage migration inhibitor factor

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81772044); Wuhan City Health and Family Planning Commission Key Project of Hubei Province (WX17B09)

研究显示,脓毒症患者的不良转归与心肌功能障碍的发展密切相关^[1],约50%的脓毒症患者可表现出心肌功能障碍,此类患者的病死率可高达70%。早期诊断脓毒症并给予针对性治疗可以改善患者预后,降低相关病死率^[2],故尽早识别与干预就显得尤为重要。神经调节蛋白-1(NRG-1)是神经调节素家族成员之一,具有广泛的心血管保护作用。实验研究表明,NRG-1可与酪氨酸激酶受体(ErbBs)结合进而发挥调节细胞生长、抑制凋亡、促血管新生、抗炎等多层生物学效应^[3];相关临床研究表明,NRG-1可改善急性心力衰竭(心衰)患者的心功能^[4]。我们推测,NRG-1的心脏保护作用能在脓毒症心功能障碍中发挥一定作用,故本研究以脓毒症心功能障碍炎症反应机制为切入点,观察NRG-1对脓毒症大鼠心功能的影响,初步探讨其作用机制,为临床实施脓毒症心肌保护的干预性治疗措施提供思路和实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组: SPF级健康成年雄性SD大鼠18只,体重180~240g,购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司,动物合格证号:43004700014680。自由饮水,室温20~23℃,12h昼夜循环,适应性喂养1周后,按随机数字表法将大鼠分为假手术组(Sham组)、盲肠结扎穿孔术(CLP)致脓毒症模型组(CLP组)、NRG-1预处理组(NRG组),每组6只。

1.2 脓毒症大鼠模型建立及分组处理:采用CLP法复制脓毒症动物模型^[5]。术前禁食12h,腹腔注射2%戊巴比妥钠40mg/kg麻醉大鼠后固定,开腹,找到盲肠末端并拉出体外,以4-0丝线在盲肠中段环形结扎,于结扎部位与盲肠末端之间用18G针头对穿两孔,注意避开血管,轻轻挤出少量肠内容物以确保穿孔处开放,然后将盲肠还纳腹腔,逐层关腹。Sham组开腹轻轻翻动拉出盲肠后还纳,逐层缝合腹

壁切口,不进行结扎、穿孔。

NRG组大鼠于制模前30min经尾静脉注射重组人神经调节蛋白-1(rhNRG-1,美国Sigma公司, RD5897-NR-050)10 μ g/kg;CLP组和Sham组大鼠则给予等量生理盐水。3组均于术后皮下注射温生理盐水50mL/kg进行液体复苏。

本实验中动物处置方法符合动物伦理学标准。

1.3 检测指标及方法

1.3.1 血流动力学监测:制模后24h,腹腔注射1.5%戊巴比妥钠30mg/kg麻醉大鼠并固定,采用BIOPAC 16导生理记录仪记录心电图;颈总动脉插管,接压力感受器,在示波器上观察波形,将导管尖端缓慢送入左心室,稳定15min后,计算机采样,使用BIOPAC 16软件分析左室舒缩功能,记录平均动脉压(MAP)、左室收缩压(LVSP)、左室内压上升或下降最大速率($\pm dp/dt \max$)。

1.3.2 血清心肌生物标志物及炎性介质水平测定:心功能测量完毕后,经导管取左心室血5~6mL置于促凝管中,离心15min取上清液,-80℃保存备检。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清心肌钙蛋白T(cTnT)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)水平。

1.3.3 心肌组织病理学观察:采血结束后即刻开胸取心脏,沿心脏横轴切取宽2~3mm心肌组织,于4%多聚甲醛溶液中固定,苏木素-伊红(HE)染色后,光镜下观察。

1.3.4 心肌巨噬细胞移动抑制因子(MIF)水平测定:分离出左室心肌组织于-80℃保存,组织匀浆后取上清液,采用ELISA法检测MIF水平。

1.4 统计学分析:使用SPSS 19.0软件处理数据,正态性检验后计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,方差齐时两组间比较采用LSD检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血流动力学结果(表1):与 Sham 组比较, CLP 组和 NRG 组 MAP、LVSP、±dp/dt max 均明显降低(均 $P < 0.05$),但 NRG 组各血流动力学指标均较 CLP 组明显升高(均 $P < 0.05$)。

表1 神经调节蛋白-1(NRG-1)预处理对脓毒症大鼠术后24h血流动力学的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数(只)	MAP(mmHg)	LVSP(mmHg)
Sham组	6	139.98 ± 9.52	200.83 ± 11.31
CLP组	6	113.05 ± 5.85 ^a	139.39 ± 8.05 ^a
NRG组	6	125.78 ± 8.15 ^{ab}	151.27 ± 6.79 ^{ab}
F值		17.081	80.035
P值		<0.001	<0.001

组别	动物数(只)	+dp/dt max(kPa/s)	-dp/dt max(kPa/s)
Sham组	6	5 143.76 ± 276.05	5 329.49 ± 308.47
CLP组	6	3 706.85 ± 451.31 ^a	3 691.17 ± 515.44 ^a
NRG组	6	4 389.59 ± 332.38 ^{ab}	4 291.42 ± 323.72 ^{ab}
F值		23.821	26.557
P值		<0.001	<0.001

注: MAP 为平均动脉压, LVSP 为左室收缩压, ±dp/dt max 为左室内压上升或下降最大速率; 1 mmHg=0.133 kPa; 与假手术组(Sham 组)比较, ^a $P < 0.05$; 与盲肠结扎穿孔术(CLP)组比较, ^b $P < 0.05$

2.2 心肌细胞形态学改变(图1):Sham 组心肌纤维排列整齐,形态完整,心肌横纹清晰;核仁及细胞边界清晰、染色均匀,心肌间质未见异常。CLP 组心肌纤维排列紊乱,少数心肌纤维出现破坏,心肌横纹模糊不清;细胞边界不清,局部有较多炎性细胞浸润,间质水肿。NRG 组心肌纤维排列较整齐,细胞边界较清晰,有少许炎性细胞浸润,间质水肿不明显,心肌损伤程度较 CLP 组减轻。

2.3 心肌损伤标志物(图2):与 Sham 组比较, CLP 组和 NRG 组血清 cTnT 水平均明显升高(均 $P < 0.05$),但 NRG 组血清 cTnT 水平较 CLP 组明显降低($P < 0.05$)。

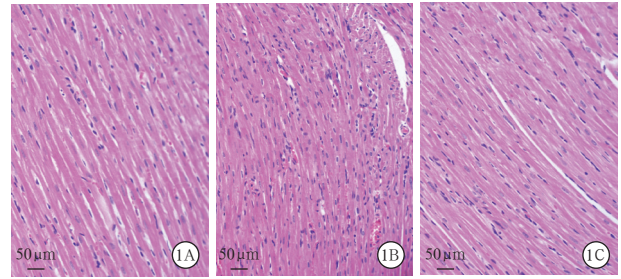
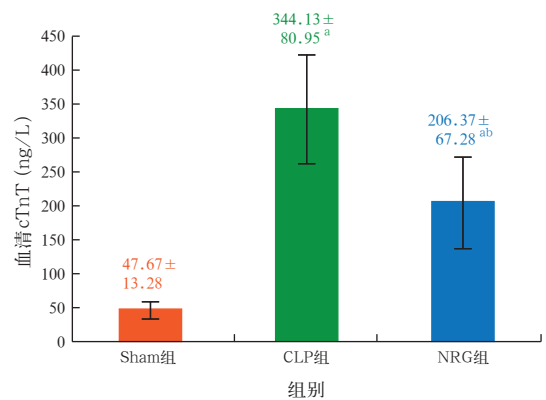


图1 光镜下观察各组大鼠术后24h心肌细胞形态学改变假手术组(Sham组, A)心肌纤维排列整齐,横纹清晰,心肌间质正常;盲肠结扎穿孔术(CLP)致脓毒症模型组(B)心肌纤维排列紊乱,横纹模糊,炎性细胞浸润,间质水肿;神经调节蛋白-1(NRG-1)预处理组(C)心肌纤维排列较整齐,炎性细胞浸润较少,间质水肿不明显 HE染色 中倍放大



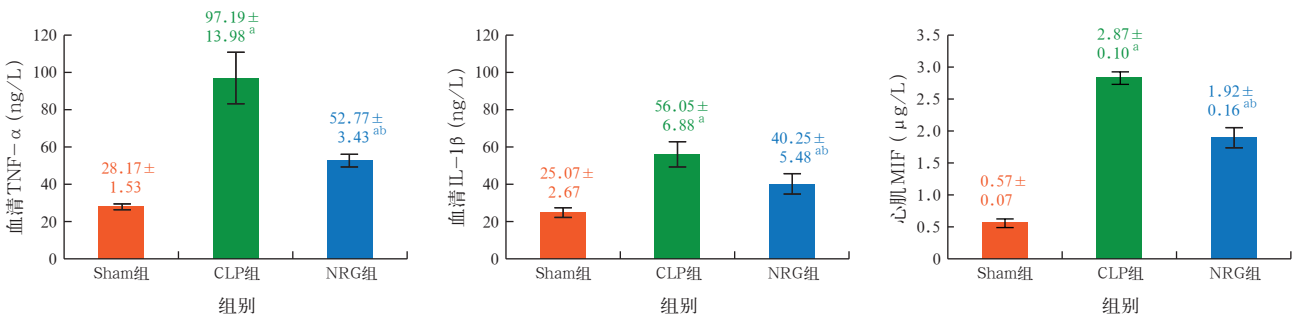
注: 与假手术组(Sham 组)比较, ^a $P < 0.05$; 与盲肠结扎穿孔术(CLP)组比较, ^b $P < 0.05$

图2 神经调节蛋白-1(NRG-1)预处理对脓毒症大鼠血清心肌钙蛋白 T(cTnT)水平的影响

2.4 血清及心肌炎性介质水平(图3):与 Sham 组比较, CLP 组和 NRG 组血清 TNF- α 、IL-1 β 及心肌 MIF 水平均明显升高(均 $P < 0.05$),但 NRG 组各指标较 CLP 组明显降低(均 $P < 0.05$)。

3 讨论

脓毒症心功能障碍是严重脓毒症引起的多器官功能障碍表现之一^[6],其表现多样,包括心肌收缩和舒张功能障碍、射血分数降低及心肌细胞超微结构



注: TNF- α 为肿瘤坏死因子- α , IL-1 β 为白细胞介素-1 β , MIF 为巨噬细胞移动抑制因子; 与假手术组(Sham 组)比较, ^a $P < 0.05$; 与盲肠结扎穿孔术(CLP)组比较, ^b $P < 0.05$

图3 神经调节蛋白-1(NRG-1)预处理对脓毒症大鼠血清 TNF- α 、IL-1 β 及心肌 MIF 水平的影响

改变等^[7]。由于脓毒症心功能障碍的病理机制复杂,各方面机制研究还不够透彻,诊治困难,患者最终可死于心功能衰竭^[1]。因此,依据已知的脓毒症心肌损伤主要机制,寻找早期预防心脏功能受损的方法,是目前重症医学研究领域的一个要点。

本研究中有创血流动力学结果显示,CLP组大鼠的MAP、LVSP、 $\pm dp/dt \max$ 均显著降低,这与临床脓毒症合并心功能障碍患者晚期低血流动力学状态、心排血量减少、甚至出现顽固性低血压^[8]表现相似;同时,CLP大鼠血清cTnT水平明显升高,这常与心肌缺血、细胞因子、活性氧自由基对心肌细胞造成损伤有关^[9],且升高的cTnT与心肌损伤程度呈正相关,是脓毒症患者高病死率的重要预测因素之一。这些结果提示脓毒症大鼠出现了明显的心功能障碍和心肌损伤。

脓毒症心功能障碍病理生理学机制复杂,包括炎性因子、线粒体结构功能障碍、自主神经功能紊乱、心肌细胞损伤与凋亡等^[10],其中炎症级联反应是较为关键的环节^[11]。细菌毒素入血刺激多种免疫细胞,激活机体免疫应答,释放多种炎性因子。循环和心肌局部升高的炎性因子直接或间接损伤心肌,导致心脏功能发生改变^[12],在脓毒症心功能障碍的发展中起到重要作用。

TNF- α 、IL-1 β 是早期炎症反应的主要介质^[13],其水平增高可引起心肌细胞收缩期肌浆网Ca²⁺浓度降低,L型钙通道钙峰值降低,导致钙稳态失衡、心肌收缩功能障碍;还可协同诱导一氧化氮合酶(NOS)及其代谢产物生成引起心肌抑制^[14]。临床研究显示,外周血TNF- α 水平在一定程度上可反映脓症患者心功能障碍的程度,有助于评估患者预后^[15]。实验研究显示,脓毒症后24h TNF- α 、IL-1 β 均有不同程度升高并伴补体C5和C5a上升,表明脓毒症大鼠炎症反应失控^[16]。本研究显示,脓毒症心功能障碍大鼠血清TNF- α 和IL-1 β 水平明显升高,与文献报道结果相同。NRG是神经调节素家族成员之一,在体和离体实验表明,NRG-1突变可使免疫系统功能失调,淋巴母细胞TNF- α 、IL-6、IL-8表达增加^[17]。另有报道指出,NRG-1干预可以使脂多糖诱导下神经胶质细胞分泌的TNF- α 和IL-6水平明显下降^[18];降低循环和脑部TNF- α 、IL-6、IL-1 α 水平,改善实验性脑型疟疾大鼠的存活率^[19]。本研究结果显示,NRG组血清TNF- α 和IL-1 β 水平均较CLP组明显下降,

提示NRG-1预处理可通过降低循环中TNF- α 和IL-1 β 水平,抑制炎症反应的激活,从而减轻脓毒症大鼠的心肌损伤。

MIF与TNF- α 、IL-1等组成机体天然免疫的第一道防线,是参与脓毒症病理过程重要的晚期炎性介质。当细菌入侵时,巨噬细胞激活释放一系列细胞因子进行免疫应答,MIF作为内毒素和革兰阴性(G⁻)菌感染时巨噬细胞释放的重要介质,通过调整细胞膜表达的Toll样受体4(TLR4)识别G⁻菌,说明MIF在宿主免疫和炎症反应中发挥了重要的作用,其还可以作为危重患者不良预后的早期标志物^[20]。高水平的MIF通过促进炎性介质分泌等机制,影响机体免疫反应,拮抗糖皮质激素对炎症的抑制作用,进一步促进炎症反应,损伤血管内皮细胞,在脓毒症心肌抑制过程中发挥重要作用。研究表明,脓毒症及脓毒性休克的动物和患者血清MIF水平均明显升高,有明显的心肌抑制作用^[21]。尽管MIF在脓毒症心肌抑制中的具体机制还不明确,但既往研究表明,MIF可通过促进心肌细胞凋亡造成心肌抑制,导致心功能不全;应用抗MIF抗体或MIF抑制剂可逆转脂多糖诱导的心功能障碍^[21]。研究表明,脓毒症大鼠心功能表现为CLP术后早期高动力和晚期低动力两个时相^[22]。本实验选择大鼠CLP术后24h脓毒症晚期这个时间点,对NRG-1能否影响脓毒症大鼠心肌MIF水平进行研究,结果显示,NRG组MAP、LVSP、 $\pm dp/dt \max$ 均较CLP组明显回升,且心肌MIF水平也较CLP组明显降低,由此可见,NRG-1预处理可以通过抑制脓毒症晚期炎性因子MIF,改善脓毒症所致心功能障碍。

此外,光镜下观察大鼠心肌细胞形态学改变显示,NRG组心肌细胞周围炎性细胞浸润等病理改变较CLP组明显减轻,且血清cTnT水平也明显降低,进一步证实了NRG-1预处理具有减轻脓毒症大鼠心功能障碍及心肌损伤的保护作用。基于以上研究结果我们不难推测,NRG-1通过下调促炎介质TNF- α 、IL-1 β 水平,打断炎症激活的恶性循环,同时调节脓毒症晚期炎性因子MIF的异常水平,抑制炎症反应的“瀑布式”发展,从而改善脓毒症大鼠心功能障碍及心肌损伤程度。

综上所述,本研究显示,NRG-1预处理能降低脓毒症大鼠循环炎性因子水平,调节心肌MIF水平,对脓毒症大鼠心功能及心肌细胞有明显的保护作用。然而NRG-1对心血管的保护作用并不局限于

此。研究表明, NRG-1 可与 ErbBs 通过激活磷脂酰肌醇 3 激酶 / 蛋白激酶 B (PI3K/Akt)、丝裂素活化蛋白激酶激酶 / 细胞外调节蛋白激酶 (MEK/ERK)、Src/FAK、酪氨酸激酶 / 转录因子 (JAK/STAT) 等多条信号通路, 进而发挥抗炎、调节细胞生长、抑制凋亡、促血管新生等多层生物学效应^[23]。慢性心衰患者的 II 期临床试验结果提示, 短期静脉给予 rhNRG-1 可增加心排血量、射血分数, 降低肺动脉楔压、外周血管阻力, 改善心功能^[24]。这些结果均提示 NRG-1 极具临床应用前景, 我们有理由相信, NRG-1 这种多靶点、多效应的心肌保护因子在脓毒症心肌损伤中具有巨大临床应用潜力, 故而有必要开展脓毒症与 NRG-1/ErbBs 系统的深入研究。此外, 继续探索脓毒症心肌损伤的机制, 寻找早期干预心肌损伤的治疗方法也是今后的重点研究方向。

参考文献

- [1] Zaky A, Deem S, Bendjelid K, et al. Characterization of cardiac dysfunction in sepsis: an ongoing challenge [J]. *Shock*, 2014, 41 (1): 12-24. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000065.
- [2] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症 / 脓毒性休克治疗指南 (2014)[J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27 (6): 401-426. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.06.001. Society of Critical Care Medicine Chinese Medical Association. Chinese guidelines for management of severe sepsis and septic shock (2014) [J]. *Chin Crit Care Med*, 2015, 27 (6): 401-426. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.06.001.
- [3] Hedhli N, Kalinowski A, Russell KS. Cardiovascular effects of neuregulin-1/ErbB signaling: role in vascular signaling and angiogenesis [J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20 (30): 4899-4905. DOI: 10.2174/13816128196661131125151058.
- [4] Rupert CE, Coulombe KL. The roles of neuregulin-1 in cardiac development, homeostasis, and disease [J]. *Biomark Insights*, 2015, 10 (Suppl 1): 1-9. DOI: 10.4137/BMLS20061.
- [5] Rittirsch D, Huber-Lang MS, Flierl MA, et al. Immunodesign of experimental sepsis by cecal ligation and puncture [J]. *Nat Protoc*, 2009, 4 (1): 31-36. DOI: 10.1038/nprot.2008.214.
- [6] 汪宗昱, 李宏亮, 么改琦, 等. 脓毒症心肌抑制对脓毒性休克患者血流动力学和器官功能及预后的影响 [J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27 (3): 180-184. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.03.005. Wu ZY, Li HL, Yao GQ, et al. Impacts of sepsis-induced myocardial dysfunction on hemodynamics, organ function and prognosis in patients with septic shock [J]. *Chin Crit Care Med*, 2015, 27 (3): 180-184. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.03.005.
- [7] Cimolai MC, Alvarez S, Bode C, et al. Mitochondrial Mechanisms in Septic Cardiomyopathy [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16 (8): 17763-17778. DOI: 10.3390/ijms160817763.
- [8] 郭玉红, 刘清泉. 脓毒症心肌功能障碍的研究进展 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2017, 26 (3): 361-366. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2017.03.029. Guo YH, Liu QQ. Research progress on sepsis myocardial dysfunction [J]. *Chin J Emerg Med*, 2017, 26 (3): 361-366. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2017.03.029.
- [9] 李旭成, 张栋, 张军, 等. 脓毒症心力衰竭患者血清心肌钙蛋白 I 的相关性及五参汤治疗的临床疗效观察 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2017, 24 (1): 10-13. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.01.004. Li XC, Zhang D, Zhang J, et al. Correlation analysis of serum cardiac troponin I and clinical efficacy observation of Wushen decoction for treatment of patients with sepsis heart failure [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2017, 24 (1): 10-13. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.01.004.
- [10] Alvarez S, Vico T, Vanasco V. Cardiac dysfunction, mitochondrial architecture, energy production, and inflammatory pathways: Interrelated aspects in endotoxemia and sepsis [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2016, 81 (Pt B): 307-314. DOI: 10.1016/j.biocel.2016.07.032.
- [11] 曾文美, 毛璞, 黄勇波, 等. 脓毒症预后影响因素分析及预后价值评估 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2015, 22 (2): 118-123. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.02.003. Zeng WM, Mao P, Huang YB, et al. Analyses of factors affecting prognosis of patients with sepsis and evaluation of their predicting values [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2015, 22 (2): 118-123. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.02.003.
- [12] 赵志伶, 樊巧鹰, 汪宗昱, 等. 脓毒症心肌抑制的临床表现及发病机制研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26 (7): 525-528. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.07.018. Zhao ZL, Fan QY, Wang ZY, et al. Research progress of clinical manifestations and pathogenesis on myocardial inhibition in sepsis [J]. *Chin Crit Care Med*, 2014, 26 (7): 525-528. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.07.018.
- [13] 刘炳炜, 刘长文, 胡炜, 等. 川芎嗪对脓毒症心肌损伤患者血清细胞因子及心功能的影响 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2017, 24 (1): 17-20. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.01.006. Liu BW, Liu CW, Hu W, et al. Effect of tetramethylpyrazine injection on serum cytokines and cardiac function in patients with sepsis myocardial damage [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2017, 24 (1): 17-20. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.01.006.
- [14] Flynn A, Chokkalingam Mani B, Mather PJ. Sepsis-induced cardiomyopathy: a review of pathophysiologic mechanisms [J]. *Heart Fail Rev*, 2010, 15 (6): 605-611. DOI: 10.1007/s10741-010-9176-4.
- [15] 刘炳炜, 胡炜, 胡伟航, 等. TNF- α 、Pro-BNP 在脓毒症心功能障碍中的作用 [J]. *中华全科医学*, 2017, 15 (10): 1678-1680, 1811. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2017.10.012. Liu BW, Hu W, Hu WH, et al. The role of TNF- α and Pro-BNP in sepsis induced myocardial dysfunction [J]. *Chin J Gen Pract*, 2017, 15 (10): 1678-1680, 1811. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2017.10.012.
- [16] 孙萍, 王东强, 周春雷, 等. 脓毒症大鼠补体及细胞因子的变化 [J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29 (4): 364-367. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.04.015. Sun P, Wang DQ, Zhou CL, et al. The study of serum complements and proinflammatory cytokines in sepsis rats [J]. *Chin Crit Care Med*, 2017, 29 (4): 364-367. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.04.015.
- [17] Marballi K, Quinones MP, Jimenez F, et al. *In vivo* and *in vitro* genetic evidence of involvement of neuregulin 1 in immune system dysregulation [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2010, 88 (11): 1133-1141. DOI: 10.1007/s00109-010-0653-y.
- [18] Mencil M, Nash M, Jacobson C. Neuregulin upregulates microglial α 7 nicotinic acetylcholine receptor expression in immortalized cell lines: implications for regulating neuroinflammation [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (7): e70338. DOI: 10.1371/journal.pone.0070338.
- [19] Solomon W, Wilson NO, Anderson L, et al. Neuregulin-1 attenuates mortality associated with experimental cerebral malaria [J]. *J Neuroinflammation*, 2014, 11: 9. DOI: 10.1186/1742-2094-11-9.
- [20] 单亮, 修建荣, 李秀, 等. 脓毒症早期诊断生物标志物的再评价 [J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27 (6): 538-540. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.06.026. Shan L, Xiu JR, Li X, et al. Reevaluation of early diagnostic biomarkers in sepsis [J]. *Chin Crit Care Med*, 2015, 27 (6): 538-540. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.06.026.
- [21] Grieb G, Merk M, Bernhagen J, et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF): a promising biomarker [J]. *Drug News Perspect*, 2010, 23 (4): 257-264. DOI: 10.1358/dnp.2010.23.4.1453629.
- [22] Yang S, Chung CS, Ayala A, et al. Differential alterations in cardiovascular responses during the progression of polymicrobial sepsis in the mouse [J]. *Shock*, 2002, 17 (1): 55-60. DOI: 10.1097/00024382-200201000-00010.
- [23] 周俊, 王龙, 周芹. 神经调节蛋白-1/ErbBs 系统对脓毒症心肌损伤的保护作用及相关机制 [J]. *中华危重病急救医学杂志* (电子版), 2015, 8 (2): 130-134. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2015.02.015. Zhou J, Wang L, Zhou Q. Protective effect and mechanisms of neuregulin-1/ErbBs system on myocardial injury induced by sepsis [J]. *Chin J Crit Care Med (Electronic Edition)*, 2015, 8 (2): 130-134. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2015.02.015.
- [24] Jabbour A, Hayward CS, Keogh AM, et al. Parenteral administration of recombinant human neuregulin-1 to patients with stable chronic heart failure produces favourable acute and chronic haemodynamic responses [J]. *Eur J Heart Fail*, 2011, 13 (1): 83-92. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq152.

(收稿日期: 2017-10-13)