

神经型一氧化氮合酶在脓毒症中的作用研究进展

马鑫^{1,2} 种萌^{1,2} 牛亚芳^{1,2} 李涛² 马莉²

¹兰州大学第二临床医学院,甘肃兰州 730000; ²兰州大学第二医院重症医学三科,甘肃兰州 730000

通信作者:马莉,Email:ery_mali@lzu.edu.cn

【摘要】 脓毒症目前仍是全球公共卫生领域面临的严峻挑战,一般是微生物感染引起的全身炎症反应综合征,多由先天免疫系统参与,最终导致全身多器官功能衰竭。目前脓毒症的病死率仍较高,但并无特效治疗方案,早期发现、早期干预对脓毒症来说是十分重要的。脓毒症 3.0 的定义主要有两点,第一是感染,第二是器官功能障碍。而影响脓毒症进展的因素很多,如病原体类型、感染部位、干预时机、免疫系统功能的强弱等;致病机制主要是炎症,炎症相关基因在脓毒症发病过程中异常表达。一氧化氮合酶(NOS)是一种存在于内皮细胞、巨噬细胞、神经细胞等中的同工酶,可分为神经型、诱导型、内皮型 3 型。诱导型 NOS(iNOS)和内皮型 NOS(eNOS)在炎症反应中的作用明确,但神经型 NOS(nNOS)在脓毒症中的作用目前尚未完全阐明。一氧化氮(NO)可以使血管扩张而起调节血压的作用,在神经转导中也有一定作用;更重要的是 NO 是一种炎症介质,可能会加重炎症反应,活性氮簇(RNS)本身作为一种氧化应激产物也会促进炎症的进展。本文就 nNOS 在脓毒症发病过程中的作用和可能机制的研究进展进行综述。

【关键词】 脓毒症; 神经型一氧化氮合酶; 线粒体损伤; 心肌损伤; 研究进展
基金项目:“萃英科技创新”计划项目(CY2018-MS03)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.02.027

Research progress on role of neuronal oxide synthase in sepsis

Ma Xin^{1,2}, Chong Meng^{1,2}, Niu Yafang^{1,2}, Li Tao^{1,2}, Ma Li²

¹The Second School of Clinical Medicine, Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China; ²The third Department of Critical Care Medicine, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730000, Gansu, China

Corresponding author: Ma Li, Email: ery_mali@lzu.edu.cn

【Abstract】 At present, sepsis is still a severe challenge to the field of global public health. It is generally a systemic inflammatory response syndrome caused by microbial infection, mostly involving the innate immune system, and ultimately leading to systemic multi-organ failure. The mortality of sepsis is still high right now, but there is no specific treatment plan, early detection and intervention was still very important for sepsis. Sepsis 3.0 is mainly defined by two points: infection and organ dysfunction. There are many factors affecting the progression of sepsis, such as pathogen type, infection site, timing of intervention, strength of immune system strong or weak, etc.; the main pathogenic mechanisms are inflammation and abnormal expressions of inflammation-related genes involved in the pathogenic processes of sepsis. nitric oxide synthase (NOS) is a kind of isoenzyme existing in endothelial cells, macrophages, nerve cells, etc, which can be divided into 3 types: neural, inducible and endothelial types. The roles of inducible NOS (iNOS) and endothelial NOS (eNOS) of inflammatory response are clear, but the role of neuronal NOS (nNOS) in sepsis has not been fully elucidated. Nitric oxide (NO) can dilate blood vessels and play a role in regulating blood pressure, and it also plays a certain role in nerve transduction; more importantly, NO is an inflammatory mediator, which may aggravate the inflammatory response, and reactive nitrogen species (RNS) themselves, as an oxidative stress product, can also promote the progress of inflammation. This article reviews the research progress of the role and possible mechanism of nNOS in the pathogenesis of sepsis.

【Key words】 Sepsis; Neural nitric oxide synthase; Mitochondria damage; Myocardial damage; Research progress

Fund program: "Cuiying Scientific and Technological Innovation" Planning Project (CY2018-MS03)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.02.027

脓毒症是一种由感染引起的免疫系统功能失调进而导致多器官功能障碍的全身性疾病,发病率高,病死率也居高不下^[1]。尽管先进支持技术的引入和指南的制订使脓毒症患者的病死率有所下降,但就目前来说脓毒症仍是重症监护病房(intensive care unit, ICU)内除冠心病外患者的主要死亡原因^[2]。脓毒症从本质上来说是一种以非特异性炎症反应为特征的综合症,主要表现为内皮细胞结构和功能的改变^[3];同时激活大量免疫相关细胞分泌炎症介质进而对

整个机体的结构和功能造成影响。因为内皮细胞与血液直接接触,因此,在局部和全身炎症反应中直接受到相关因素的影响^[4]。目前,脓毒症仍以补液、抗感染、器官功能支持等对症治疗为主。但这些治疗方法局限性较大,不良反应多,因此,在临床实践中仍没有准确有效的脓毒症治疗方法。然而,随着对脓毒症发病机制的深入研究,脓毒症治疗的前景也变得相当广阔。

脓毒症的一个十分重要的病理学变化是内皮细胞结

构和功能受损,主要表现为血管内皮通透性增加,周围血管张力丧失。一氧化氮(nitric oxide, NO)由细胞通过一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)催化而成,作为一种炎症介质在介导血管舒张、通透性增加和信号传递等方面有重要作用^[5]。目前已明确, NOS 有 3 种类型,其中神经型 NOS(neuronal NOS, nNOS)和内皮型 NOS(endothelial NOS, eNOS)被称为结构性 NOS^[6],其活性依赖 Ca^{2+} 水平^[7-8]。Baig 等^[9]的研究已经证实,在炎症反应过程中表达量较其他两型低的 nNOS 生成的 NO 在激活核转录因子- κB (nuclear factor- κB , NF- κB)信号通路方面起关键作用。有研究表明, nNOS 广泛存在于机体内的各种血管中^[10];而血管反应性在脓毒症发病过程中起非常重要的作用。明确 nNOS 在整个脓毒症病程中的作用可能会为减轻脓毒症所致的器官功能损伤,进而治疗脓毒症提供新的想法和思路。本文就 nNOS 与炎症反应、nNOS 与氧化应激反应、nNOS 与氧化应激反应、细胞周期和凋亡、nNOS 与线粒体损伤的作用机制进行综述。

1 nNOS 与炎症反应

脓毒症从本质上来讲是一种炎症反应,而 NF- κB 是炎症反应的核心通路, nNOS 在激活 NF- κB 通路中起到了关键性的作用。巨噬细胞中的 nNOS 催化产生 NO 导致细胞因子信号转导抑制因子 1(suppressor of cytokine signaling 1, SOCS1)蛋白水解,解除了对 NF- κB 转录活性的抑制,从而调节炎症反应外,也可造成持续或放大的炎症反应^[9]。脓毒症大鼠骨骼肌内与乙酰胆碱有关的血管扩张功能会被 nNOS 调控产生的 NO 损害,导致全身血流分布异常,加重炎症反应^[8, 11]。Enkhbaatar 等^[6]在羊脓毒症模型中证明,给予 nNOS 抑制剂后可以减轻脓毒症引起的严重低血压。然而也有研究表明,对于炎症反应来说,属于结构性 NOS 的 nNOS 有一定的细胞保护作用,可以减轻促炎反应^[12]。由此看来目前 nNOS 在炎症反应过程中的作用仍不是很清楚,倾向于加重炎症反应,而非保护,具体机制有待于进一步研究。

2 nNOS 与氧化应激反应

脓毒症过程中对组织和器官的损伤乃至死亡起重要作用的部分原因是来自氧化应激反应,氧化应激反应和炎症反应在整个脓毒症病程发生发展中是相辅相成的。在脓毒症过程中,机体是向着促氧化状态方向发展,最重要的特征是活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)和活性氮簇(reactive nitrogen species, RNS)的大量产生^[13]。有研究表明,通过药物降低血管内 NO 的水平可明显减轻氧化应激反应,以此来保护血管内皮不受到损害^[14]。nNOS 通过 AMP 依赖的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)的激活,随后诱导过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子-1 α (peroxisome proliferators-activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α)和超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)产生 NO 来调节氧化应激^[15]。已有研究证实, nNOS 所产生的 NO 会与脓毒症过程中产生的超氧自由基发生反应,即亚硝化应激反应,但未证明 nNOS 基因缺失或敲除可以

改善脓毒症肺损伤小鼠的存活率^[16]。在脓毒症发病早期, nNOS 对于肺部氧化应激的作用较明显;而在脓毒症晚期,诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的抑制与氧化应激产物的降低有关^[17]。在脓毒症所致急性肾损伤患者中 nNOS 表达量明显升高,意味着亚硝化应激反应增强,从而加重了肾功能障碍^[18]。在脓毒症所致氧化应激方面, nNOS 可以加重亚硝化应激反应,通过这一机制来加重组织、器官损伤,使机体出现功能障碍。

3 nNOS 与氧化应激反应、细胞周期和凋亡

脓毒症过程中组织器官功能损伤的基础是细胞破坏和凋亡增加。有研究表明, nNOS 过表达会使细胞基质内 NO 水平升高,促使过氧根离子水平明显升高,继而使正常细胞通过相关信号通路转导至凋亡状态^[19]。也有研究表明,在高胆红素血症诱导的脓毒症中 nNOS 表达量明显增加,进而激活 c-Jun 氨基末端激酶 1/2(c-Jun N-terminal kinase1/2, JNK1/2)和天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶(caspase)信号通路级联反应,导致细胞凋亡的外部途径被启动,促使细胞凋亡^[20]。另有研究表明,在脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的脓毒症模型大鼠脑组织中 nNOS 表达明显增加,产生的 NO 会诱导 caspase-3 信号通路激活,进而使神经元凋亡;而抑制 nNOS 表达后会有一定的神经功能保护作用^[21]。线粒体内 NO 表达量增加使线粒体被破坏,线粒体内物质释放后也会激活 B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)基因信号通路,导致细胞凋亡^[22]。在脓毒症致病过程中释放的炎症因子、线粒体和 DNA 损伤产物会激活 Bax/Bcl-2 通路促进凋亡, nNOS 的过表达可能会刺激正常细胞凋亡,抑制其表达,减少 NO 的产生可能会有一定的组织器官保护作用。

4 nNOS 与线粒体损伤

线粒体是细胞内一个非常重要的细胞器,主要作用是向细胞提供三磷酸腺苷(triphosphadenine, ATP)、调节 Ca^{2+} 浓度的动态平衡、氧化还原的平衡以及介导细胞凋亡。目前认为,线粒体功能障碍在炎症反应中起重要作用,急慢性炎症反应均会导致线粒体功能障碍,进而引发一系列细胞损伤反应^[23-24]。NO 表达增加和线粒体功能改变与脓毒症引起的心功能障碍有关^[25]。有研究者提出代谢性炎症复合体这一新概念,能量供应障碍会加重炎症反应,线粒体功能异常是能量供应障碍的重要环节^[26]。NO 是线粒体中电子转移和 ATP 合成的重要调节剂^[19]。线粒体内 NO 的产生是 Ca^{2+} 依赖性的,并与线粒体内结构性的 nNOS 有密切关系^[22]。线粒体可以直接通过自身内部表达的 nNOS 来合成 NO 和过氧亚硝酸根(ONOO^-)^[13]。高浓度的 NO 与超氧阴离子发生反应,产生大量 ONOO^- ^[27]。 ONOO^- 是 RNS 的一种,是一种明确的细胞毒性氧化剂^[28],其作用机制是通过刺激线粒体通透性转运孔道(permeability transition pore, PTP)的开放来导致线粒体内外物质交换障碍,使大量线粒体内 Ca^{2+} 和细胞色素 C(cytochrome C, CytC)释放,导致线粒体肿胀乃至细胞凋亡^[22],对线粒体的呼吸功能造成不可逆的损伤。nNOS 的抑制剂可以很好地阻断 RNS 产生、线粒体损伤和毒性^[29]。

受到缺血/再灌注 (ischemia/reperfusion, I/R) 刺激大鼠脑急性缺血期会合成大量 nNOS, 继而出现明显的线粒体肿胀情况, 影响线粒体乃至整个细胞的能量供应^[30]。但也有研究表明, 骨骼肌中 nNOS 催化合成的 NO 可防止氧化损伤, 保护线粒体和其他细胞成分不受过氧化物介导的毒性作用的损害^[27]。nNOS 在植物体内可以靶向作用于线粒体, 是一种线粒体 NOS, 反而有降低 ROS 水平, 减轻氧化损伤的抗衰老作用^[31]。这可能与动植物体内针对氮元素代谢的酶存在差异有关, 造成动植物体内 nNOS 功能不完全相同; 并且在人和动物体内异常表达的 nNOS 可能才有明显的线粒体损伤作用。

5 nNOS 与心肌损伤

循环系统是机体中非常重要的一个系统, 心脏居于一个核心地位。许多疾病进展至死亡都是由于严重心功能损伤导致循环衰竭的结果。脓毒症进展过程中有患者出现严重的左心室收缩力下降, 多考虑为脓毒症诱导的心功能障碍 (sepsis-induced myocardial dysfunction, SIMD), 是脓症患者死亡的主要原因之一^[32-33]。nNOS 维持的 NO 稳态可以在生理条件下调节心脏功能^[34]。健康人心中 iNOS 的表达量极低或不表达; 而 nNOS 和 eNOS 作为结构性 NOS 在心脏生理条件下维持一定的表达水平^[35-36]; Comini 等^[37]提出, 内毒素刺激后的纯化心肌细胞内 nNOS 的表达明显下调, 但下调后对于心肌的作用目前尚未明确。有研究表明, nNOS 在心肌内作为上游组件参与 nNOS/AMPK/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 通路来调节早期 I/R 时的心肌自噬^[38]。nNOS 被认为是早期心肌 I/R 损伤的一个触发因素, I/R 损伤后早期产生的高水平 ROS (包括 ONOO⁻) 会导致心肌损伤, 在早期再灌注时起负性作用, 给予 nNOS 抑制剂在短时间内对 I/R 损伤心肌有一定的保护作用^[15]。但也有研究表明, 在心肾综合征中 nNOS 水平降低会加重炎症和亚硝化应激反应^[39]。在心室重构过程中, nNOS 诱导合成的 NO 可以抑制心脏的炎症反应^[40]。目前来看, nNOS 在心肌损伤中的作用尚未明确, 作为一种结构性 NOS, 表达水平过高或过低均可能对心肌功能有影响, 可以认为 nNOS 的表达水平在一定范围内会对心肌功能改善有益, 超过一定范围后对于心肌功能的影响可能是有害的。

6 总结与展望

就目前的研究结果来看, 作为一种结构性 NOS, 正常表达的 nNOS 对于整个机体来说是不可或缺的, 但在炎症过程中各种介质刺激后 nNOS 的表达可能是升高的, 超过机体的可耐受限度后会激活一系列炎症、凋亡信号通路来加重炎症和组织损伤, 加快细胞凋亡, 损伤细胞内的线粒体, 进一步引起组织器官功能障碍。在心肌损伤方面, 似乎 nNOS 的作用还不明确, 在心肌中表达量的稳定对于心脏是有益的, 在其他因素所致的损伤过程, 特别是缺血性心脏病中可能有一定保护作用; 而受到严重刺激导致表达量过高或过低时对于心肌的保护作用可能会消失, 进而加重心肌损伤。因此, 有理由认为 nNOS 对于机体的作用是表达量相关的, 在正

常表达时对于人体是有益的, 一旦表达量升高或降低则会引起一系列反应进而会对机体产生损伤。

脓毒症是一个全身性疾病, 人体各个组织器官 nNOS 均会有表达。如何将 nNOS 的表达量维持在一个合适范围, 或者说在脓毒症过程中如何调节 nNOS 的表达来保护机体是十分重要的。因此, 更深层次明确 nNOS 在脓毒症中的作用机制, 进一步找到亚细胞层面 nNOS 的作用靶点、作用程度和作用机制对于脓毒症治疗有更广泛意义。目前在脓毒症方面针对 nNOS 的研究还不是很深入, nNOS 在人体内广泛存在, 通过进一步研究分析 nNOS 与脓毒症的关系, 可能会对这个全身性疾病的治疗有更好帮助, 为未来脓毒症的临床治疗提供更加广阔的思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Cheng YW, Cao X, Qin LJ. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: a novel cell-free therapy for sepsis [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 647. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00647.
- [2] Hu DH, Wang HY, Huang X, et al. Investigation of association between IL-8 serum levels and IL8 polymorphisms in Chinese patients with sepsis [J]. *Gene*, 2016, 594 (1): 165-170. DOI: 10.1016/j.gene.2016.09.024.
- [3] Becchi C, Pillozzi S, Fabbri LP, et al. The increase of endothelial progenitor cells in the peripheral blood: a new parameter for detecting onset and severity of sepsis [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2008, 21 (3): 697-705. DOI: 10.1177/039463200802100324.
- [4] Guo F, Tang JJ, Zhou ZD, et al. GEF-H1-RhoA signaling pathway mediates LPS-induced NF- κ B transactivation and IL-8 synthesis in endothelial cells [J]. *Mol Immunol*, 2012, 50 (1-2): 98-107. DOI: 10.1016/j.molimm.2011.12.009.
- [5] Saha BK, Burns SL. The story of nitric oxide, sepsis and methylene blue: a comprehensive pathophysiologic review [J]. *Am J Med Sci*, 2020, 360 (4): 329-337. DOI: 10.1016/j.amjms.2020.06.007.
- [6] Enkhbaatar P, Lange M, Nakano Y, et al. Role of neuronal nitric oxide synthase in ovine sepsis model [J]. *Shock*, 2009, 32 (3): 253-257. DOI: 10.1097/SHK.0b013e318193e2ba.
- [7] Spiller F, Oliveira Formiga R, Fernandes da Silva Coimbra J, et al. Targeting nitric oxide as a key modulator of sepsis, arthritis and pain [J]. *Nitric Oxide*, 2019, 89: 32-40. DOI: 10.1016/j.niox.2019.04.011.
- [8] Gocan NC, Scott JA, Tyml K. Nitric oxide produced via neuronal NOS may impair vasodilatation in septic rat skeletal muscle [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2000, 278 (5): H1480-1489. DOI: 10.1152/ajpheart.2000.278.5.H1480.
- [9] Baig MS, Zaichick SV, Mao M, et al. NOS1-derived nitric oxide promotes NF- κ B transcriptional activity through inhibition of suppressor of cytokine signaling-1 [J]. *J Exp Med*, 2015, 212 (10): 1725-1738. DOI: 10.1084/jem.20140654.
- [10] Papale D, Bruckmann C, Gazur B, et al. Oxygen activation in neuronal NO synthase: resolving the consecutive mono-oxygenation steps [J]. *Biochem J*, 2012, 443 (2): 505-514. DOI: 10.1042/BJ20111644.
- [11] Lidington D, Li F, Tyml K. Deletion of neuronal NOS prevents impaired vasodilation in septic mouse skeletal muscle [J]. *Cardiovasc Res*, 2007, 74 (1): 151-158. DOI: 10.1016/j.cardiores.2006.12.022.
- [12] Adams JA, Lopez JR, Uryash A, et al. Whole body periodic acceleration (pGz) improves endotoxin induced cardiomyocyte contractile dysfunction and attenuates the inflammatory response in mice [J]. *Heliyon*, 2021, 7 (3): e06444. DOI: 10.1016/j.heliyon.2021.e06444.
- [13] Joffre J, Hellman J. Oxidative stress and endothelial dysfunction in sepsis and acute inflammation [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2021, 35 (15): 1291-1307. DOI: 10.1089/ars.2021.0027.
- [14] 曹慧, 焦婷, 吴茂兰, 等. 红景天对间歇低氧大鼠血管内皮的保护作用 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2019, 26 (5): 577-580.

- DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.05.016.
- [15] Hu L, Wang J, Zhu H, et al. Ischemic postconditioning protects the heart against ischemia-reperfusion injury via neuronal nitric oxide synthase in the sarcoplasmic reticulum and mitochondria [J]. Cell Death Dis, 2016, 7 (5): e2222. DOI: 10.1038/cddis.2016.108.
- [16] Lange M, Nakano Y, Traber DL, et al. Role of different nitric oxide synthase isoforms in a murine model of acute lung injury and sepsis [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 399 (2): 286-291. DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.07.071.
- [17] Lange M, Hamahata A, Traber DL, et al. Specific inhibition of nitric oxide synthases at different time points in a murine model of pulmonary sepsis [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2011, 404 (3): 877-881. DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.12.078.
- [18] Seija M, Baccino C, Nin N, et al. Role of peroxynitrite in sepsis-induced acute kidney injury in an experimental model of sepsis in rats [J]. Shock, 2012, 38 (4): 403-410. DOI: 10.1097/SHK.0b013e31826660f2.
- [19] Carreras MC, Franco MC, Peralta JG, et al. Nitric oxide, complex I, and the modulation of mitochondrial reactive species in biology and disease [J]. Mol Aspects Med, 2004, 25 (1-2): 125-139. DOI: 10.1016/j.mam.2004.02.014.
- [20] Vaz AR, Silva SL, Barateiro A, et al. Pro-inflammatory cytokines intensify the activation of NO/NOS, JNK1/2 and caspase cascades in immature neurons exposed to elevated levels of unconjugated bilirubin [J]. Exp Neurol, 2011, 229 (2): 381-390. DOI: 10.1016/j.expneurol.2011.03.004.
- [21] Wang H, Wu YB, Du XH. Effect of dexamethasone on nitric oxide synthase and Caspase-3 gene expressions in endotoxemia in neonate rat brain [J]. Biomed Environ Sci, 2005, 18 (3): 181-186.
- [22] Dedkova EN, Blatter LA. Characteristics and function of cardiac mitochondrial nitric oxide synthase [J]. J Physiol, 2009, 587 (Pt 4): 851-872. DOI: 10.1113/jphysiol.2008.165423.
- [23] Lee I, Hüttemann M. Energy crisis: the role of oxidative phosphorylation in acute inflammation and sepsis [J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1842 (9): 1579-1586. DOI: 10.1016/j.bbadis.2014.05.031.
- [24] Jang DH, Orloski CJ, Owiredo S, et al. Alterations in mitochondrial function in blood cells obtained from patients with sepsis presenting to an emergency department [J]. Shock, 2019, 51 (5): 580-584. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001208.
- [25] dos Santos CC, Gattas DJ, Tsoporis JN, et al. Sepsis-induced myocardial depression is associated with transcriptional changes in energy metabolism and contractile related genes: a physiological and gene expression-based approach [J]. Crit Care Med, 2010, 38 (3): 894-902. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181ce4e50.
- [26] Kaneki M. Metabolic inflammatory complex in sepsis: septic cachexia as a novel potential therapeutic target [J]. Shock, 2017, 48 (6): 600-609. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000906.
- [27] Sorarù G, Vergani L, Fedrizzi L, et al. Activities of mitochondrial complexes correlate with nNOS amount in muscle from ALS patients [J]. Neuropathol Appl Neurobiol, 2007, 33 (2): 204-211. DOI: 10.1111/j.1365-2990.2006.00791.x.
- [28] Víctor VM, Espulgues JV, Hernández-Mijares A, et al. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis: a potential therapy with mitochondria-targeted antioxidants [J]. Infect Disord Drug Targets, 2009, 9 (4): 376-389. DOI: 10.2174/187152609788922519.
- [29] Burke AS, MacMillan-Crow LA, Hinson JA. Reactive nitrogen species in acetaminophen-induced mitochondrial damage and toxicity in mouse hepatocytes [J]. Chem Res Toxicol, 2010, 23 (7): 1286-1292. DOI: 10.1021/tx1001755.
- [30] 张华, 姚珍薇, 吴味辛. 一氧化氮合酶抑制剂对宫内窘迫胎鼠脑组织线粒体结构及功能的影响 [J]. 中华妇产科杂志, 2004, 39 (8): 543-547. DOI: 10.3760/j.issn:0529-567x.2004.08.011.
- [31] Guo FQ, Crawford NM. Arabidopsis nitric oxide synthase1 is targeted to mitochondria and protects against oxidative damage and dark-induced senescence [J]. Plant Cell, 2005, 17 (12): 3436-3450. DOI: 10.1105/tpc.105.037770.
- [32] 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.
- [33] 方翔, 王锦权. 脓毒性心肌病的线粒体机制 [J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30 (2): 189-192. DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2018.02.019.
- [34] Darra E, Rungtatscher A, Carcereri de Prati A, et al. Dual modulation of nitric oxide production in the heart during ischaemia/reperfusion injury and inflammation [J]. Thromb Haemost, 2010, 104 (2): 200-206. DOI: 10.1160/TH09-08-0554.
- [35] Umar S, van der Laarse A. Nitric oxide and nitric oxide synthase isoforms in the normal, hypertrophic, and failing heart [J]. Mol Cell Biochem, 2010, 333 (1-2): 191-201. DOI: 10.1007/s11010-009-0219-x.
- [36] 岳志杰, 余志斌. 一氧化氮对心肌的抑制性保护作用 [J]. 生理学报, 2011, 63 (3): 191-197. DOI: 10.13294/j.aps.2011.03.008.
- [37] Comini L, Boraso A, Bachetti T, et al. Effects of endotoxic shock on neuronal NOS and calcium transients in rat cardiac myocytes [J]. Pharmacol Res, 2005, 51 (5): 409-417. DOI: 10.1016/j.phrs.2004.11.001.
- [38] Hao M, Zhu S, Hu L, et al. Myocardial ischemic postconditioning promotes autophagy against ischemia reperfusion injury via the activation of the nNOS/AMPK/mTOR pathway [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18 (3): 614. DOI: 10.3390/ijms18030614.
- [39] Mercanoglu G, Semen O. Nitric oxide mediated the effects of nebulol in cardiorenal syndrome [J]. Iran J Basic Med Sci, 2019, 22 (11): 1314-1324. DOI: 10.22038/ijbms.2019.37400.8927.
- [40] 梁翠, 刘源, 高路, 等. 脂肪因子 CTRP9 对异丙肾上腺素诱导小鼠心肌重构的影响 [J]. 中华医学杂志, 2018, 98 (37): 3025-3031. DOI: 10.3760/ema.j.issn.0376-2491.2018.37.016.

(收稿日期: 2021-08-30)

• 读者 • 作者 • 编者 •

《中国中西医结合急救杂志》关于统计学方法的写作要求

尽可能详细描述, 补充有关统计研究设计、资料的表达与描述、统计分析方法的选择、统计结果的解释和表达等要求。应写明所用统计分析方法的具体名称 (如成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析等) 和统计量的具体值 (如 $t=3.45$), 并尽可能给出具体的 P 值 (如 $P=0.023$); 当涉及总体参数时, 在给出显著性检验结果的同时, 还应给出 95% 可信区间。对于服从偏态分布的定量资料, 应采用中位数 (四分位数间距或四分位数) [$M(Q_R)$ 或 $M(Q_L, Q_U)$] 方式表达, 不应采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 方式表达。对于定量或定性资料, 应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的, 选用合适的统计分析方法, 前者不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析, 后者不应盲目套用 χ^2 检验。要避免用直线回归方程描述有明显曲线变化趋势的资料。不宜用相关分析说明两种检测方法之间吻合程度的高低。对于多因素、多指标资料, 要在一元分析的基础上, 尽可能运用多元统计分析方法, 以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系作出全面、合理的解释。使用相对数时, 分母不宜小于 20; 要注意区分百分率与百分比的不同。统计学符号按 GB/T 3358.1-2009《统计学词汇及符号第 1 部分: 一般统计术语与用于概率的术语》的有关规定书写, 一律用斜体。