

心脏重症医学基础研究进展

蓝新平¹ 安松涛² 张静³ 许洋苹¹

¹梅州市人民医院心脏重症监护科,广东梅州 514031;²阜外华中心血管病医院心内科,河南郑州 451464;³阜外华中心血管病医院心脏重症医学科,河南郑州 451464

摘要 心脏重症医学是一门专注于心脏危重症患者的诊断、治疗和护理的学科。近年来,心脏重症学基础研究在心肌细胞损伤与修复机制、炎症反应与免疫调控、微循环障碍与血管内皮损伤以及基因调控与表观遗传修饰等方面取得了显著进展。这些研究成果为深入理解心脏重症的病理生理机制、开发新的诊断和治疗策略提供了重要依据。本文对近年来心脏重症医学基础研究的进展进行综述,以供参考。

关键词 心脏重症; 基础研究; 心力衰竭; 暴发性心肌炎; 机制

中图分类号 R541 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20250418

Advances in basic research of cardiac critical care medicine LAN Xin-ping¹, AN Song-tao², ZHANG Jing³, XU Yang-ping¹. ¹Department of Cardiac Critical Care Medicine, Meizhou People's Hospital, Meizhou Guangdong 514031, China; ²Department of Cardiology, Fuwai Central China Cardiovascular Hospital, Zhengzhou Henan 451464, China; ³Department of Cardiac Critical Care Medicine, Fuwai Central China Cardiovascular Hospital, Zhengzhou Henan 451464, China
Corresponding author: Zhang Jing, E-mail: Zhangjingxnk@qq.com

Abstract Cardiac critical care medicine is a discipline dedicated to the diagnosis, treatment, and care of patients with critical cardiac conditions. In recent years, significant progress has been made in basic research within cardiac critical care, particularly in the mechanisms of cardiomyocyte injury and repair, inflammatory responses and immune regulation, microcirculatory dysfunction and vascular endothelial injury, as well as gene regulation and epigenetic modifications. These research findings provide important insights into the pathophysiological mechanisms underlying critical cardiac conditions and offer a foundation for developing novel diagnostic and therapeutic strategies. This article reviews recent advances in the basic research of cardiac critical care medicine for reference.

Key words Cardiac critical care; Basic research; Heart failure; Fulminant myocarditis; Mechanism

随着时间的推移,心脏重症监护病房(cardiac intensive care unit,CICU)的患者群体和治疗技术发生了深刻的变化,这些变化催生了心脏重症学(critical care cardiology,CCC)这一心脏病学中的新亚专科,对既拥有心血管专业技能又具备重症监护诊疗经验的心脏病专科医生的需求急剧增加。近年来心血管急危重症研究进展显著,为更多重症患者带来了新的希望。随着技术的创新、资源的优化以及国际合作的深化,心血管急危重症诊疗水平有望得到显著提高。我们首次将CCC引进国内,并在此基础上,提出了具有中国特色的China Critical Care Cardiology(中国心脏重症,4C)理念^[1],为我国心脏重症学科的发展注入了全新的活力。这一理念的提出,彰显了我国在心脏重症领域的学术创新,通过4C理念的推广和实践,我国心脏重症学科的学术地位得到了显著提升,为患者提供了更为专业、高效的医疗服务。目前美国、欧洲等地区还没有成立心脏重症相关的专委会,而我国已于

2019年4月成立了中国医师协会心脏重症专委会,有力推动了该学科快速发展。本文就近年来心脏重症学基础领域的进展和亮点做一综述。

一、心力衰竭与能量代谢调控

(一)心力衰竭的代谢异常机制新认知

心力衰竭(heart failure, HF)是一种心血管系统的临床综合征,其特征是心脏收缩功能受损和泵血能力显著降低,这些变化通常持续存在并影响患者的症状、体征及预后,目前已成为全球范围内发病率和死亡率持续上升的主要心血管疾病之一^[2]。射血分数保留的HF(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)^[3]和射血分数减低的HF(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)^[4]是HF的两种主要类型,它们在病理生理机制、临床表现、诊断和治疗等方面存在一些差异。HFpEF是指具有HF的症状和体征,但左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)正

常或轻度降低(通常 $\geq 50\%$),同时存在左心室舒张功能障碍的一组临床综合征^[5]。其诊断通常需要综合考虑症状、体征、心脏结构和功能的评估,以及排除其他导致 HF 症状的原因。主要病理生理机制为左心室舒张功能异常,导致心室在舒张期不能充分充盈,心房压力升高,进而引起肺循环和体循环淤血。常见的原因包括心肌细胞肥大、间质纤维化、心肌僵硬增加等,这些因素影响了心肌的舒张性能和顺应性。此外,高血压、糖尿病、肥胖等疾病常与 HFpEF 密切相关,它们可通过多种机制导致心脏结构和功能改变,促进 HFpEF 的发生发展。HFrEF 是指 LVEF 显著降低($< 40\%$),伴有心腔扩大和心脏收缩功能减退,导致心脏不能有效地将血液泵出到全身循环,从而引起一系列心力衰竭的症状和体征^[6]。HFrEF 主要是由于心肌收缩功能障碍,心肌细胞受损、坏死或凋亡,导致心肌收缩力减弱,心输出量减少。常见的病因包括冠心病、心肌病、心肌炎等,这些疾病可引起心肌缺血、缺氧或心肌病变,损害心肌的收缩功能,最终导致 HF。

HF 的病理生理是复杂的,包括许多遗传和环境的相互作用^[7]。线粒体功能障碍导致能量供应不足被认为是 HF 的一种共同病理途径,心肌细胞的能量剥夺和代谢重塑是广泛公认的 HF 的标志^[8]。HFpEF 和 HFrEF 均与线粒体功能障碍存在密切关系。线粒体功能障碍包括线粒体内电子传递链活动受阻、过氧化物生成量增加、代谢中间产物的利用改变以及线粒体动力学异常。研究发现,在成年心脏中,心肌细胞主要依赖脂肪酸氧化作为线粒体能量产生的主要来源;而在衰竭心脏中,心脏的能量代谢经历重塑,从脂肪酸氧化转变为糖酵解以生成 ATP^[9]。其中,过氧化物酶增殖激活受体 γ 因子 1 (PPARGC1,也称为 PGC-1)是线粒体生物合成和能量代谢转录共激活关键因子,它由 PPARGC1A (PGC-1 α)和 PPARGC1B (PGC-1 β)组成,通过与多种核受体包括雌激素受体 (ESRR)、过氧化物酶增殖激活受体 (PPAR)和核呼吸因子 (NRF)等多种核受体相互作用,在心脏中调控线粒体生物合成与氧化代谢基因表达。虽然 PPARGC1 的暂时升高可以改善线粒体氧化和提高心功能,但长期过度激活则会破坏线粒体结构,增加活性氧,对心脏造成不利影响,如何控制能量代谢共激活因子进而维持线粒体与心脏代谢稳态就成了生物医学界长期面临的问题。Peilu She 团队^[10]研究应用斑马鱼、小鼠、哺乳动物及人类心肌细胞等模型,发现转录抑制因子 HEY2 与 HDAC1 结合,通过组蛋白去乙酰化和染色质可及性重塑作用,调控能量转录共激活因子及脂肪酸氧化酶的表达水平,从而将线粒体氧化呼吸和脂肪酸氧化代谢的速率调节至合理范围,这种调节机制使得心脏功能得以维持在稳态水平。该研究揭示 HEY2/HDAC1-Ppargc1/Cpt 共同作用的转录级联通路,阐明了 HEY2/HDAC1 调控线粒体代谢、心脏功能及稳态维持的关键机制,为 HF 的发病机制、提升临床诊疗水平提供了重要的科学依据。

(二)非编码 RNA 在心肌重构分子机制的研究进展

非编码 RNA(ncRNA)在心肌重构中扮演重要角色。例如,某些 microRNA 通过调控相关基因表达,影响心肌细胞增

殖、分化和细胞外基质合成,参与心肌重构过程。研究这些 ncRNA 的作用机制,有助于早期干预心肌重构,改善心脏功能。MicroRNA 通过真核翻译起始因子 2C2 (Argonaute 2, AGO2)激活锚蛋白重复结构域蛋白 1 (ANKRD1)的转录,编码 ANKRD1,核 ANKRD1 的过表达通过诱导病理性 MYH7 激活再现了心脏重构的一些关键特征,具有心脏保护作用,改善 HF 的心脏功能^[11]。Li 等^[12]发现 miR-320 在转录水平上作为细胞核中的小激活 RNA,诱导 CD36 的表达,导致脂肪酸摄取增加,从而引起心脏脂肪毒性。高血糖诱导的 miRNA 靶向基因的持续改变来自持续失调的氧化磷酸化途径,而氧化磷酸化功能失调诱导的 ROS 调节 miRNA 的表达,从而可能维持 miRNA 的失调,这可能是糖尿病性心肌病的病理学机制之一^[13]。Zhan 等^[14]研究认为糖尿病心肌细胞线粒体 AGO2 水平明显降低,而线粒体 AGO2 的过表达可减轻糖尿病引起的心功能障碍,这一现象是由于 SIRT3-AGO2-CYTB 轴将糖毒性与心脏电子传递链失衡联系起来导致的。卡波西肉瘤相关疱疹病毒 (KSHV)感染引起的扩张型心肌病 (dilated cardiomyopathy, DCM) 与 KSHV-mir-k12-1-5p 破坏心肌细胞中的 I 型干扰素信号通路有关^[15]。

此外,长链非编码 RNA (Long non-coding RNA, lncRNA) 在心血管疾病中发挥着重要作用,其在动物心血管疾病模型中的作用已得到研究,但在人类 DCM 中的功能尚不清楚。汪道文/陈琛教授团队^[16]首先采用定量逆转录-聚合酶链反应和原位杂交技术检测发现 CHKB-DT 在 DCM 患者心脏样本中的表达水平显著降低,并与心脏扩张和功能相关。然后利用 CRISPR/Cas9 系统构建 CHKB-DT 杂合或纯合敲除小鼠模型,发现 CHKB-DT 敲低可引起明显的心脏扩张和功能障碍,并且损害线粒体功能和能量供应,导致心肌收缩功能障碍。为了进一步阐明 CHKB-DT 调控心脏能量代谢的机制,作者对小鼠的分离原代心肌细胞进行蛋白质组学研究,提示乙醛脱氢酶 2 (ALDH2)可能是 CHKB-DT 的靶点,并且 CHKB-DT 的下调降低了 ALDH2 的表达,进而导致代谢物 4-HNE 积聚、ATP 减少、ROS 升高和细胞凋亡,最终导致心功能障碍。该研究发现 CHKB-DT 与 FUS (RNA 结合蛋白)相互作用,增加 ALDH2 mRNA 的稳定性。表明 CHKB-DT 作为一种与能量代谢相关的 lncRNA,是治疗 DCM 的潜在靶点。Wang Yi 团队^[17]研究了心脏富集的 lncRNA DCM 抑制转录物 (DCM repressive transcript, DCRT)在维持线粒体功能方面的心脏保护作用,该研究发现 lncRNA DCRT 在正常心脏组织中高度富集,而在 DCM 患者的心肌中其表达显著下调。DCRT-/-小鼠自发出现心功能障碍和心脏肿大,并伴有线粒体损伤。DCRT 转基因或过表达 DCRT 可减轻升主动脉缩窄治疗诱导的心功能障碍。该研究表明,DCRT 的缺失导致了 PTBP1 介导的 NDUFS2 外显子跳跃,从而在 DCM 发展过程中诱导了心脏线粒体功能障碍,这可以通过补充辅酶 Q10 来部分治疗。Xie 等^[18]研究发现,lncRNA ZNF593-AS 直接与干扰素调节因子 3 (IRF3)功能域相互作用,抑制脂肪酸诱导的 IRF3 磷酸化和激活,从而改善心脏细胞死亡和炎症。

(三)代谢调控药物研发进展

多项研究不断验证钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂 (SGLT2i) 对心血管疾病的保护作用。如 DECLARE-TIMI 58 研究结果显示,达格列净相较安慰剂,在标准治疗基础上显著降低 2 型糖尿病合并动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 或多重危险因素患者心血管死亡或 HF 住院风险 23%^[19]。DAPA-HF & DELIVER 研究汇总分析表明,达格列净显著降低 HFpEF 患者心血管死亡风险,且在 HFpEF 患者中的作用一致^[20]。SGLT2i 在心血管代谢综合征 (cardiovascular-kidney-metabolic syndrome, CKM) 多阶段管理中的重要性日益凸显^[21]。研究显示, SGLT2i 可实现降糖、心脏保护和肾脏保护三重作用,被国内外心血管、代谢、肾脏领域权威指南推荐为一线用药。

二、暴发性心肌炎和免疫调节

暴发性心肌炎 (fulminant myocarditis, FM) 是一种严重威胁生命的心肌炎症性疾病,其特点是快速发生严重的血流动力学紊乱或恶性心律失常,早期病死率极高^[22]。FM 发病机制复杂,可能涉及患者的遗传背景、机体的免疫状态、病毒毒力及环境等多种因素的相互作用。目前认为,各种病因导致的固有免疫过度激活及迅速触发免疫细胞大量释放炎症因子所引起的细胞因子风暴,也称“炎症风暴”,是暴发性心肌炎起病急、进展快、病情重、死亡率高的主要原因^[23]。然而,现有的各国指南中免疫治疗方案仍存在分歧。Wen 等^[24]对比了环孢素 A 和免疫球蛋白等药物对暴发性心肌炎小鼠死亡率和心脏功能的影响。研究发现,仅免疫球蛋白显著提高暴发性心肌炎小鼠的生存率,并有效改善心脏功能,减轻心脏炎症反应。这表明,在暴发性心肌炎的治疗中,免疫调节药物可能优于免疫抑制药物。通过单细胞测序技术,研究团队观察到,暴发性心肌炎小鼠心脏中单核细胞和中性粒细胞等固有免疫细胞显著增加,而免疫球蛋白可显著减少这些细胞的浸润。研究结果指出,免疫球蛋白可能通过抑制暴发性心肌炎心脏组织中被过度激活的固有免疫应答反应,使单核巨噬细胞有毒性的 M1 型转变成抗炎的 M2 型^[25],有效抑制炎症风暴的发生和发展。研究还发现,经免疫球蛋白处理后,细胞间的通信强度显著降低,这表明免疫球蛋白对于整体免疫稳态的平衡调节作用优于针对单一信号通路的干预。这一研究揭示了免疫球蛋白通过调控多种信号途径抑制炎症风暴,有效降低暴发性心肌炎小鼠的死亡率并改善心脏功能的新机制,为暴发性心肌炎的免疫调节治疗提供了有力的科学支持。

Li 等^[26]利用空间转录组学 (spatial transcriptomics sequencing, ST-seq) 和单细胞核测序 (single nuclei RNA sequencing, snRNA-seq) 技术,深入剖析了柯萨奇病毒 B3 型 (Coxsackievirus B3, CVB3) 诱导的 FM 发病机制。同时该技术进一步研究突破肺移植术后“72 h 生死线”,有望将肺移植术后生存率提升 20% 以上^[27],在心力衰竭及心肌病研究中取得系列突破^[28]。研究发现间皮细胞是疾病起始的主要感染细胞,激活巨噬细胞引发炎症反应;巨噬细胞和效应 T 细

胞在疾病进展中发挥关键作用,效应 T 细胞释放的干扰素 (Interferon- γ , IFN- γ) 通过 Spi1 诱导心肌细胞死亡;静脉注射免疫球蛋白治疗能有效减轻炎症、保护心脏功能,其机制是抑制 IFN- γ /Spi1 轴。该研究为 FM 的病理机制提供了全面深入的理解,所确定的分子标记和治疗靶点为开发新型治疗策略奠定了坚实基础,有望改善 FM 患者的预后,在心血管疾病研究领域具有重要的理论和实践意义。尽管该研究取得重要进展,但仍存在局限性。研究仅聚焦心脏,未涉及其他可能受影响的器官;单一动物模型可能限制结论的普遍性;部分细胞亚群和细胞间相互作用结论需进一步验证。未来研究可采用谱系追踪等技术深入探究免疫细胞发育,利用人体样本研究炎症微环境对心脏损伤的影响,推动研究成果向临床应用转化。

三、心律失常中内源性胆碱能系统控制心脏中的电传导

在心律失常发生机制研究方面,离子通道功能异常和心肌电生理特性改变成为焦点。研究发现,特定基因突变导致离子通道蛋白结构和功能异常,引起心肌细胞动作电位时程和形态改变,增加心律失常发生风险。通过对这些机制的深入了解,有望开发更精准的抗心律失常药物和治疗策略。众所周知,在神经系统中,电传导是由胆碱能系统和/或间隙连接等递质系统介导的。研究表明,心脏也能部分表达传递系统的成分。陈义汉院士团队^[29]通过分子细胞生物学技术,在人类和小鼠的心室心肌细胞中发现了完整的胆碱能系统,包括乙酰胆碱 (ACh)、ACh 传递小泡、ACh 转运体、ACh 代谢酶和 ACh 受体。这项研究确定了一个内在的综合胆碱能系统,可以通过降低产生动作电位所需的最小阈值电流,增强心肌细胞的兴奋性,从而有效控制心脏电传导,这一系统的功能缺陷与患者和小鼠的致命性室性心律失常有关。这一结果揭示了心脏内源性胆碱能系统在调节心脏电生理功能中的关键作用,这一超越经典理论的心律失常机制,为心律失常研究开辟了新的方向,为未来的研究指明了方向。

四、动脉粥样硬化与血管平滑肌细胞衰老

血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMCs) 衰老是动脉粥样硬化 (arterial sclerosis, AS) 病程进展和不稳定斑块形成的重要驱动因素。血管平滑肌能量重编程和染色质重塑是细胞衰老的两大重要特征,探索 VSMCs 衰老的机制可能为 AS 的治疗提供新的策略和干预靶点。陈宏山教授团队^[30]研究发现,TRAP1-HDAC3-H4K12 乳酸化新型修饰轴通过调节代谢重编程,诱导衰老相关分泌表型 (SASP) 基因染色质微环境及表观遗传重塑,促进 VSMCs 衰老和 AS 的作用及机制。该研究强调了染色质作为信号整合平台,接受代谢重编程产生的乳酸信号,通过代谢重编程-染色质重塑表观遗传对话,为延缓 VSMCs 衰老和 AS 进展的临床治疗提供新思路。同时该研究揭示了有丝分裂核通讯协调 VSMC 衰老和动脉粥样硬化中基因表达的新机制。TRAP1 介导的代谢重编程通过 HDAC3 增加乳酸依赖性 H4K12la,促进 SASP 表达,并为 VSMC 衰老和动脉粥样硬化提供新的治疗方向。

五、炎症反应与免疫调控

炎症反应在心脏重症的发生发展中扮演着重要角色。研究发现,多种炎症因子、炎症小体、免疫细胞等参与了心脏重症的炎症反应过程。其中,核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体被认为是炎症反应的关键调控因子,其激活后可促进白介素 (IL)-1 β 、IL-18 等炎症因子的释放,进而加重心肌损伤^[31]。在免疫调控方面,调节性 T 细胞 (Treg)、巨噬细胞极化等成为研究热点。研究表明,Treg 细胞可以通过分泌 IL-10、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 等抑制炎症反应,保护心肌细胞^[32]。此外,巨噬细胞极化的调控也成为治疗心脏重症的新策略,M2 型巨噬细胞被认为具有抗炎、促进组织修复的作用^[33]。

六、微循环障碍与血管内皮损伤

微循环障碍和血管内皮损伤是心脏重症的重要病理生理改变。研究发现,微循环障碍与血管内皮损伤相互影响,共同参与心脏重症的发生发展。其中,血管内皮细胞损伤被认为是微循环障碍的始动因素,其通过释放多种血管活性物质、炎症因子等,导致微血管收缩、通透性增加、血栓形成等。研究表明,一氧化氮和前列环素具有扩张血管、抑制血小板聚集、抗炎等作用,可以改善微循环障碍^[34]。此外,内皮祖细胞可以促进血管新生、修复受损血管内皮,从而改善心脏功能^[35]。

七、总结与展望

近年来,心脏重症学基础研究在心肌细胞损伤与修复机制、炎症反应与免疫调控、微循环障碍与血管内皮损伤、基因调控与表观遗传修饰等方面取得了显著进展。这些研究成果为深入理解心脏重症的病理生理机制、开发新的诊断和治疗策略提供了重要依据。尽管心脏重症学取得显著进展,但仍面临诸多挑战。心脏重症疾病的复杂性和高死亡率仍是亟待解决的问题,部分治疗手段的高昂费用限制其广泛应用,治疗过程中的并发症也给患者带来额外痛苦和风险。未来,心脏重症学研究需进一步聚焦提高诊断准确性、优化治疗方案、降低治疗成本和减少并发症等方面;同时,加强基础研究与临床实践结合,探索新治疗策略和技术,如基因治疗、干细胞治疗等,有望为心脏重症患者带来更多希望。此外,还需加强医疗资源合理分配,提高基层医疗单位的心脏重症救治能力,让更多患者受益于心脏重症学发展成果。

参考文献

1 薛凌,张静.从冠心病监护病房到心脏重症医学,中国心脏重症迈入新时代[J].中华实用诊断与治疗杂志,2025,39(3):203-204

2 Khan MS,Shahid I,Bennis A. Global epidemiology of heart failure[J]. Nat Rev Cardiol,2024,21(10):717-734.

3 水文彬,王楠.射血分数保留的心衰诊治研究进展[J].医学理论与实践,2022,35(16):2726-2727.

4 陈小锋,赖胜阳.沙库巴曲缬沙坦对老年射血分数减低的心衰患者心功能指标的影响[J].现代诊断与治疗,2024,35(6):860-861.

5 Fauchier L,Bisson A,Bodin A. Heart failure with preserved ejection

fraction and atrial fibrillation: recent advances and open questions[J]. BMC Med,2023,21(1):54.

6 Minciunescu A,Rosner C,Kepplinger D,et al. Novel initiative increasing GDMT use among patients with heart failure with reduced ejection fraction[J]. JACC Heart Fail,2024,12(8):1487-1493.

7 Bondue A,Arbustini E,Bianco A,et al. Complex roads from genotype to phenotype in dilated cardiomyopathy: scientific update from the Working Group of Myocardial Function of the European Society of Cardiology[J]. Cardiovasc Res,2018,114(10):1287-1303.

8 Hinton A,Jr,Claypool SM. Mitochondrial structure and function in human heart failure[J]. Circ Res,2024,135(2):372-396.

9 Brown DA,Perry JB,Allen ME,et al. Expert consensus document: mitochondrial function as a therapeutic target in heart failure[J]. Nat Rev Cardiol,2017,14(4):238-250.

10 She P,Gao B,Li D. The transcriptional repressor HEY2 regulates mitochondrial oxidative respiration to maintain cardiac homeostasis[J]. Nat Commun,2025,16(1):232.

11 Xie R,Yuan S,Hu G,et al. Nuclear AGO2 promotes myocardial remodeling by activating ANKRD1 transcription in failing hearts[J]. Mol Ther,2024,32(5):1578-1594.

12 Li H,Fan J,Zhao Y,et al. Nuclear miR-320 mediates diabetes-induced cardiac dysfunction by activating transcription of fatty acid metabolic genes to cause lipotoxicity in the heart[J]. Circ Res,2019,125(12):1106-1120.

13 Zhan J,Zhou Y,Chen Y,et al. Subcellular mass spectrometric detection unveils hyperglycemic memory in the diabetic heart[J]. J Diabetes,2024,16(11):e70033.

14 Zhan J,Jin K,Xie R,et al. AGO2 protects against diabetic cardiomyopathy by activating mitochondrial gene translation[J]. Circulation,2024,149(14):1102-1120.

15 Zhao Y,Li H,Du H,et al. A Kaposi's sarcoma-associated herpes virus-encoded microRNA contributes to dilated cardiomyopathy[J]. Signal Transduct Target Ther,2023,8(1):226.

16 Nie X,Fan J. LncRNA CHKB-DT downregulation enhances dilated cardiomyopathy through ALDH2[J]. Circ Res,2024,134(4):425-441.

17 Wang Y,Zhang M. Therapeutic inhibition of lincRNA-p21 protects against cardiac hypertrophy[J]. Circ Res,2024,135(3):434-449.

18 Xie R,Fan J,Wen J,et al. LncRNA ZNF593-AS alleviates diabetic cardiomyopathy via suppressing IRF3 signaling pathway[J]. Mol Ther Nucleic Acids,2023,32:689-703.

19 Nassif ME,Kosiborod M. Effects of sodium glucose cotransporter type 2 inhibitors on heart failure[J]. Diabetes Obes Metab,2019,21(Suppl 2):19-23.

20 Jhund PS,Kondo T. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER[J]. Nat Med,2022,28(9):1956-1964.

21 Tecce N,de Alteriis G. Harnessing the synergy of SGLT2 inhibitors and continuous ketone monitoring (CKM) in managing heart failure among patients with type 1 diabetes[J]. Healthcare (Basel),2024,12(7):753.

22 汪小君等,表现为单侧肺水肿的暴发性心肌炎 1 例[J].内科急危重症杂志,2024.30(2):185-187.

23 Chen C, Li H, Hang W, Wang DW. Cardiac injuries in coronavirus disease 2019 (COVID-19) [J]. J Mol Cell Cardiol, 2020; 145: 25-29.

24 Wen J, Li H, Zhou Y, et al. Immunoglobulin attenuates fulminant myocarditis by inhibiting overactivated innate immune response [J]. Br J Pharmacol, 2024.

25 Shioji K, Kishimoto C, Sasayama S. Fc receptor-mediated inhibitory effect of immunoglobulin therapy on autoimmune giant cell myocarditis: concomitant suppression of the expression of dendritic cells [J]. Circ Res, 2001, 89(6): 540-546.

26 Li H, Chen X, Wang JJ. Spatiotemporal transcriptomics elucidates the pathogenesis of fulminant viral myocarditis [J]. Signal Transduct Target Ther. 2025; 10(1): 59.

27 Wu J, et al. Targeting mitochondrial complex I of CD177 + neutrophils alleviates lung ischemia-reperfusion injury [J]. Cell Reports Medicine, 2025. 6(5): p. 102140.

28 Xia P, et al. Deciphering the cellular and molecular landscape of cervical cancer progression through single-cell and spatial transcriptomics [J]. NPJ Precis Oncol, 2025, 9(1): p. 158.

29 Xie D, Xiong K, Dong N. An endogenous cholinergic system controls electrical conduction in the heart [J]. Eur Heart J, 2025, 46(13) :

1232-1246.

30 Li X, Chen M, Chen X, et al. TRAP1 drives smooth muscle cell senescence and promotes atherosclerosis via HDAC3-primed histone H4 lysine 12 lactylation [J]. Eur Heart J, 2024, 45(39): 4219-4235.

31 Yin S, Han K, Wu D, et al. Tilianin suppresses NLRP3 inflammasome activation in myocardial ischemia/reperfusion injury via inhibition of TLR4/NF- κ B and NEK7/NLRP3 [J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1423053.

32 Alshoubaki YK, Nayer B. Tregs delivered post-myocardial infarction adopt an injury-specific phenotype promoting cardiac repair via macrophages in mice [J]. Nat Commun. 2024; 15(1): 6480.

33 Wang X, Chen J, Shen Y, et al. Baricitinib protects ICIs-related myocarditis by targeting JAK1/STAT3 to regulate Macrophage polarization [J]. Cytokine. 2024; 179: 156620.

34 Guigui A, Liaigre L. The reproducibility of protocols used to mediate a current-induced vasodilation in the human cutaneous microcirculation [J]. PLoS One. 2024; 19(11): e0314430.

35 Pilcher L, Solomon L, Dragon JA. The neural progenitor cell-associated transcription factor FoxG1 regulates cardiac epicardial cell proliferation [J]. Stem Cells Int, 2024, 2024: 8601360.

(2025-03-17 收稿 2025-06-08 修回)

(上接第 347 页)

4 Chen WY, Cai LH, Zhang ZH, et al. The timing of continuous renal replacement therapy initiation in sepsis-associated acute kidney injury in the intensive care unit: the CRTSAKI study (continuous RRT timing in sepsis-associated AKI in ICU): study protocol for a multicentre, randomised controlled trial [J]. BMJ Open, 2021, 11(2): e040718.

5 Wischmeyer PE. Nutrition therapy in sepsis [J]. Crit Care Clin, 2018, 34(1): 107-125.

6 Gao Q, Cheng Y, Li Z, et al. Association between nutritional risk screening score and prognosis of patients with sepsis [J]. Infect Drug Resist, 2021, 14: 3817-3825.

7 李家瑞, 乔佑杰. 急性肾损伤的营养治疗 [J]. 医学综述, 2009, 15(12): 3.

8 Bouillanne O, Morineau G, Dupont C, et al. Geriatric nutritional risk index: a new index for evaluating at-risk elderly medical patients [J]. Am J Clin Nutr, 2005, 82(4): 777-783.

9 宋霞, 吕桂兰. 老年营养风险指数在维持性血液透析患者营养评估中的应用进展 [J]. 肠外与肠内营养, 2018, 25(5): 4.

10 Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. JAMA. 2016; 315(8): 801-810.

11 Lameire NH, Bagga A, Cruz D, et al. Acute kidney injury: an increasing global concern [J]. Lancet, 2013, 382(9887): 170-179.

12 Bouillanne O, Morineau G, Dupont C, et al. Geriatric nutritional risk index: a new index for evaluating at-risk elderly medical patients [J]. Am J Clin Nutr, 2005, 82(4): 777-783.

13 Fabbian F, Savrie C, De GIORGI A, et al. Acute kidney injury and in-hospital mortality: a retrospective analysis of a nationwide administrative

database of elderly subjects in Italy [J]. J Clin Med, 2019, 8(9): 1371.

14 Efe SC, Karagoz A, Dogan C, et al. Prognostic significance of malnutrition scores in elderly patients for the prediction of contrast-induced acute kidney injury [J]. Int J Clin Pract, 2021, 75(7): e14274.

15 Shimoyama Y, Umegaki O, Kadono N, et al. Presepsin and prognostic nutritional index are predictors of septic acute kidney injury, renal replacement therapy initiation in sepsis patients, and prognosis in septic acute kidney injury patients: a pilot study [J]. BMC Nephrol, 2021, 22(1): 219.

16 Lee JS, Choi HS, Ko YG, et al. Performance of the geriatric nutritional risk index in predicting 28-day hospital mortality in older adult patients with sepsis [J]. Clin Nutr, 2013, 32(5): 843-848.

17 张妍, 荣阳. 急性肾损伤患者入院时 C 反应蛋白及白蛋白比值与连续性肾脏替代治疗 90d 死亡相关 [J]. 内科急危重症杂志, 2024, 30(3): 261-263.

18 唐新亚, 任建安, 顾国胜, 等. 危重患者连续静脉-静脉血液滤过治疗中滤液蛋白丢失 [J]. 中华外科杂志, 2010, 48(11): 4.

19 李晨辉, 王念慈, 刘颖, 等. 脓毒症急性肾损伤诊疗进展 [J]. 内科急危重症杂志, 2021, 27(5): 422-427.

20 Kim GH, Oh KH, Yoon JW, et al. Impact of burn size and initial serum albumin level on acute renal failure occurring in major burn [J]. Am J Nephrol, 2003, 23(1): 55-60.

21 Liang M, Ren X, Huang D, et al. The association between lactate dehydrogenase to serum albumin ratio and the 28-day mortality in patients with sepsis-associated acute kidney injury in intensive care: a retrospective cohort study. Ren Fail, 2023; 45(1): 2212080.

(2024-01-08 收稿 2025-04-18 修回)