

· 基础研究 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2020.01.13

姜黄素预处理缓解小鼠脓毒症心肌病的作用和机制研究

马榕祯, 吴 岩, 陈秀菊, 黄 璠, 左 茜, 丁巧峰, 白金金, 陈鲁平, 冯建宇

[摘要]:目的 探究姜黄素(Cur)预处理对脓毒症小鼠心肌损害的保护作用以及 SIRT1 信号通路是否介导 Cur 心肌保护作用。方法 通过小鼠盲肠结扎穿孔法(CLP)建立脓毒症模型。术前 3 d 每日给予 Cur(100 mg/kg, 灌胃)和 SIRT1 特异性抑制剂 Sirtinol(5 mg/kg, 腹腔注射)。CLP 48 h 后, 通过 Millar 导管技术检测小鼠心脏收缩与舒张功能, 通过试剂盒检测丙二醛含量、超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶活性, 通过 TUNEL 染色检测心肌凋亡率, 通过 Western Blotting 检测 SIRT1 信号通路和凋亡相关蛋白的表达情况。结果 与 Sham 组相比, CLP 后小鼠心脏收缩与舒张功能均明显受损, 心肌组织丙二醛含量增加, 而超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶活性明显降低, 凋亡率和 Bax、Caspase 3 表达量显著增加, Bcl-2 的表达量明显降低($P < 0.05$)。Cur 预处理可以明显改善心脏功能, 抑制心肌氧化应激损伤和凋亡, 伴随 SIRT1 信号通路的激活。用 Sirtinol 抑制 SIRT1 信号通路后 Cur 的心肌保护作用明显减弱。结论 Cur 通过激活 SIRT1 信号通路, 抑制氧化应激损伤和凋亡, 从而改善脓毒症引起的心肌损害。

[关键词]: 姜黄素; 心肌保护; 脓毒症心肌病; 盲肠结扎穿孔; 凋亡; 氧化应激

Study of the effect of curcumin pretreatment on septic cardiomyopathy and mechanisms in mice

Ma Rongzhen, Wu Yan, Chen Xiuju, Huang Fan, Zuo Qian, Ding Qiaofeng, Bai Jinjin, Chen Luping, Feng Jianyu

Department of Cardiovascular Surgery, The First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Shaanxi Xi'an 710032, China

Corresponding author: Feng Jianyu, Email: wwwangxiong@163.com

[Abstract]: Objective To investigate the protective effect of curcumin pretreatment on myocardial damage in septic mice and whether SIRT1 signaling pathway mediates the cardioprotective effect of curcumin. **Methods** A sepsis model was established by cecal ligation and perforation in mice. Curcumin (100 mg/kg, i.g.) and SIRT1 specific inhibitor Sirtinol (5 mg/kg, i.p.) were administered for consecutive 3 days before surgery. Forty-eight hours after cecal ligation and perforation, the cardiac systolic and diastolic function of the mice were detected by Millar catheter technique. Malondialdehyde content and the activities of superoxide dismutase and glutathione peroxidase were detected by commercially available kits. Myocardial apoptotic ratio was detected by TUNEL staining. The expression of SIRT1 signaling pathway and apoptosis-related proteins were detected by Western Blotting. **Results** Compared with the Sham group, the systolic and diastolic function of the mouse heart were significantly impaired, the myocardial malondialdehyde content was increased, the activities of superoxide dismutase and glutathione peroxidase were significantly reduced, the apoptotic ratio and the expression of Bax and Caspase 3 were significantly increased, and the expression of Bcl-2 was significantly decreased after cecal ligation and perforation ($P < 0.05$). Curcumin pretreatment significantly improved cardiac function, inhibited myocardial oxidative stress damage and apoptosis, and accompanied by activation of SIRT1 signaling pathway. Inhibition of SIRT1 signaling pathway using Sirtinol largely abolished the cardioprotective effects of curcumin. **Conclusion** Curcumin ameliorates septic cardiomyopathy through inhibiting oxidative stress injury and apoptosis in a SIRT1-dependent manner.

[Key words]: Curcumin; Myocardial protection; Septic cardiomyopathy; Cecal ligation and puncture; Apoptosis; Oxidative stress

作者单位: 710032 西安, 空军军医大学第一附属医院心血管外科(马榕祯、黄 璠、左 茜、丁巧峰、白金金、冯建宇); 710032 西安, 空军军医大学基础医学院四大队(吴 岩); 710032 西安, 空军军医大学基础医学院三大队(陈秀菊); 710061 西安, 西安交通大学第一附属医院心血管内科(陈鲁平)

通讯作者: 冯建宇, Email: wwwangxiong@163.com

脓毒症是一种由感染引起的致命综合征,据报道在美国每年因脓毒症死亡人数达 20 万,其病理生理特征包括炎症反应、免疫功能障碍和凝血障碍等^[1]。众所周知,免疫抑制是晚期脓毒症患者死亡的主要原因。此外,值得注意的是,脓毒症早期因炎症反应引起的感染性休克也是脓毒症患者死亡的重要原因^[2]。脓毒症心肌病是因病原体感染引起的心肌病变,严重者可导致心衰、心律失常和心源性休克等。一项回顾性队列研究报道,脓毒症心肌病在脓毒症和败血症性休克患者中发生率约为 13.8%,且与脓毒症患者预后密切相关^[3]。因此,寻找有效心肌保护药物减轻脓毒症心肌病对于改善脓毒症患者预后具有非常重要的临床意义。

姜黄素(Curcumin, Cur),又称为 1,7-双(4-羟基-3-甲氧基苯基)-1,6-庚二烯-3,5-二酮,是姜黄根茎中最主要的多酚成分,是治疗咳嗽、鼻窦炎、哮喘、腹痛、风湿病、糖尿病等疾病传统中药的主要成分之一^[4]。近些年来,Cur 的心肌保护作用也越来越受到重视。Cur 可减轻多柔比星引起的心脏毒性^[5]、异丙肾上腺素诱导的心肌缺血和纤维化^[6]、压力负荷引起的心肌肥厚和慢性心力衰竭^[7]、糖尿病引起的心肌纤维化反应^[8]等。此外,也有研究表明,Cur 能减轻脂多糖和盲肠结扎穿孔(cecal ligation and puncture, CLP)诱导的脓毒症心肌损害^[9-10]。但是 Cur 抵抗脓毒症心肌损害的具体分子机制尚未完全阐明。沉默信息调控因子 1(silent information regulator 1, SIRT1)是一种烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)依赖的具有组蛋白去乙酰化酶活性的转录调节因子^[11]。以往研究发现,SIRT1 是介导 Cur 心肌保护作用的关键性下游分子^[12-13]。据此,笔者推测 Cur 可能通过激活 SIRT1 信号通路改善脓毒症引起的心肌损伤。

1 材料与方法

1.1 实验动物 ①8~10 周龄 C57BL/6 小鼠(SPF 级)购买自空军军医大学实验动物中心。动物饲养于室温环境,给予自由饮食饮水。②主要试剂。Cur(货号:C1386)和 SIRT1 特异性抑制剂 Sirtinol(货号:S7942)购买自 Sigma 公司(美国);超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性、丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)活性检测试剂盒购买自南京建成生物工程研究所(中国);抗 SIRT1(货号:ab110304)和 Ac-p53(货号:ab61241)抗体购买自 Abcam 公司(美国);抗 Bax(货号:2772)、Bcl-2

(货号:3498)、Caspase 3(货号:9662)和 β -actin(货号:58169)抗体购买自 CST 公司(美国)。

1.2 实验方法

1.2.1 动物模型的建立 通过 CLP 法建立脓毒症小鼠模型。具体建模方法参照 Yu 等^[14]所述方案。简言之,采用腹部小切口,在盲肠末端 1 cm 处用 2-0 丝线结扎盲肠,然后用 23 号针穿刺两次。向腹腔内挤压少量粪便。然后用 3-0 丝线缝合腹部切口。假手术小鼠进行相同处理,但不进行 CLP。

1.2.2 实验分组及给药方式 实验小鼠随机分组如下:假手术组(Sham 组, n=15):小鼠假手术前 3 d 每日通过灌胃给予生理盐水(0.2 ml),共灌胃 3 d,随后进行假手术处理;Cur 预处理组(Cur 组, n=15):小鼠假手术前 3 d 每日通过灌胃给予 Cur(100 mg/kg),共灌胃 3 d 天,随后进行假手术处理;CLP 组(CLP 组, n=15):小鼠 CLP 前 3 d 每日通过灌胃给予生理盐水(0.2 ml),共灌胃 3 d,随后进行 CLP;Cur 预处理+CLP 组(Cur+CLP 组, n=15):小鼠 CLP 前 3 d 每日通过灌胃给予 Cur(100 mg/kg),共灌胃 3 d,随后进行 CLP;Sirtinol 预处理+Cur 预处理+CLP 组(Sirtinol+Cur+CLP 组, n=15):小鼠 CLP 前 3 d 每日给予 Cur(灌胃, 100 mg/kg)和 Sirtinol(腹腔注射, 5 mg/kg),共处理 3 d,随后进行 CLP;Sirtinol 预处理+CLP 组(Sirtinol+CLP 组, n=15):小鼠 CLP 前 3 d 每日给予 Sirtinol(腹腔注射, 5 mg/kg),共处理 3 d,随后进行 CLP。

1.2.3 心肌收缩舒张功能检测 CLP 手术后 48 h,通过 Millar 导管技术(SPR-839, Millar Instruments 公司)检测心脏收缩与舒张功能。简而言之,腹腔注射戊巴比妥钠(50 mg/kg)麻醉小鼠,并用小动物呼吸机(Minivent, Harvard Apparatus 公司)辅助呼吸,潮气量为 0.1~0.2 ml,呼吸频率为 110~120 次/min。颈部正中切开皮肤,分离右颈总动脉,将 1.4 Fr 软导管从右颈总动脉逆行插入左心室以测量心脏功能。用 PVAN 3.4 软件(Millar Instruments 公司)计算左室内压最大上升速率(+dp/dt_{max})和左室内压最大下降速率(-dp/dt_{max})。心脏功能分析完成后,取出心脏并用预冷的 PBS 清洗心脏 2 min 以除去剩余的血液。部分心脏组织固定于 10% 福尔马林以备 TUNEL 染色,部分心脏储藏在-80℃ 冰箱以备蛋白表达以及氧化应激损伤指标检测。

1.2.4 心肌组织凋亡率检测 将固定于 10% 福尔马林中的心脏组织经过脱水、透明、浸蜡、包埋处理后,固定于切片机上,切成 5 μ m 厚的石蜡切片。石蜡切片再经脱蜡、至水后,根据试剂盒说明书,通过

原位末端转移酶标记 (TUNEL) 技术检测心肌组织石蜡切片中的凋亡细胞。使用荧光显微镜拍照后计算心肌细胞凋亡率。

1.2.5 心肌组织氧化应激指标检测 从 -80°C 冰箱内取出心脏组织,并匀浆为 1/10 浓度的组织蛋白液。根据试剂盒说明书所述步骤,分别检测 MDA 含量、SOD 和 GSH-Px 活性。

1.2.6 Western Blotting 检测 SIRT1 信号通路和凋亡关键蛋白表达情况 将心肌组织匀浆后提取蛋白,然后煮沸 10 min 以使蛋白质变性。将蛋白样品用 12% 十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶 (SDS-PAGE) 进行电泳,然后在 200 mA 恒流条件下将蛋白质转移 2 h 至硝酸纤维素膜上。将硝酸纤维素膜在室温下用 5% 脱脂奶粉封闭 1 h 后,在 4°C 下孵育抗 SIRT1、Ac-p53、Bax、Bcl-2、Caspase 3 和 β -actin 抗体过夜。然后,将硝酸纤维素膜与二抗在室温下孵育 1 h,并用 ECL 化学发光液显示蛋白条带。使用 Image J 图像分析系统 (NIH, 美国) 半定量蛋白表达情况。 β -actin 作为 Western Blotting 内参。

1.7 统计分析 统计分析软件为 Graphpad prism 5,所有定量数据均以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示,采用单因素方差分析对两组以上的实验数据进行统计分析,两组间比较用 LSD-t 检验。 $P < 0.05$ 被认为有统计学意义。

2 结果

2.1 Cur 预处理改善脓毒症引起的小鼠心脏收缩舒张功能障碍 如图 1A 所示,与 Sham 组相比,CLP 组小鼠 $+\text{dp}/\text{dt}_{\text{max}}$ 明显降低,提示脓毒症小鼠心肌收缩功能明显受损 ($P < 0.05$)。与 CLP 组小鼠相比,Cur 预处理可以明显提高 $+\text{dp}/\text{dt}_{\text{max}}$,提示 Cur 可以明显改善脓毒症小鼠心肌收缩功能 ($P < 0.05$)。如图 1B 所示,与 Sham 组相比,CLP 组小鼠 $-\text{dp}/\text{dt}_{\text{max}}$ 明显降低,提示脓毒症小鼠心肌舒张功能也明显受损 ($P < 0.05$)。与 CLP 组小鼠相比,Cur 预处理可以明显提高 $-\text{dp}/\text{dt}_{\text{max}}$,提示 Cur 可明显改善脓毒症小鼠心肌舒张功能 ($P < 0.05$)。与 Sham 组相比,单纯给予 Cur 预处理对于 $+\text{dp}/\text{dt}_{\text{max}}$ 和 $-\text{dp}/\text{dt}_{\text{max}}$ 均无明显影响,即 Cur 不影响正常小鼠的心肌收缩与舒张功能 ($P > 0.05$)。

2.2 Cur 预处理明显减轻脓毒症引起的小鼠心脏氧化应激损伤 与 Sham 组小鼠相比,CLP 组小鼠心肌组织内脂质过氧化产物 MDA 含量明显增加,而心肌抗氧化酶 SOD 和 GSH-Px 的活性明显降低 ($P < 0.05$)。与 CLP 组相比,Cur 预处理可以明显降低

心肌组织 MDA 含量,提高 SOD 和 GSH-Px 活性 ($P < 0.05$)。单纯给予正常小鼠 Cur 不影响心肌组织 MDA 含量以及 SOD 和 GSH-Px 活性 ($P > 0.05$,见图 1 C~E)。

2.3 Cur 预处理抑制脓毒症引起的小鼠心肌凋亡 与 Sham 组小鼠相比,CLP 组小鼠心肌凋亡率、Bax 和 Caspase 3 的表达水平明显增加,而心肌 Bcl-2 的表达水平明显降低 ($P < 0.05$)。与 CLP 组相比,Cur 预处理可以明显降低心肌凋亡率、Bax 和 Caspase 3 的表达水平,提高 Bcl-2 的表达水平 ($P < 0.05$)。单纯给予正常小鼠 Cur 不影响心肌组织凋亡率、Bax、Bcl-2 和 Caspase 3 的表达水平 ($P > 0.05$,见图 1 F~J)。

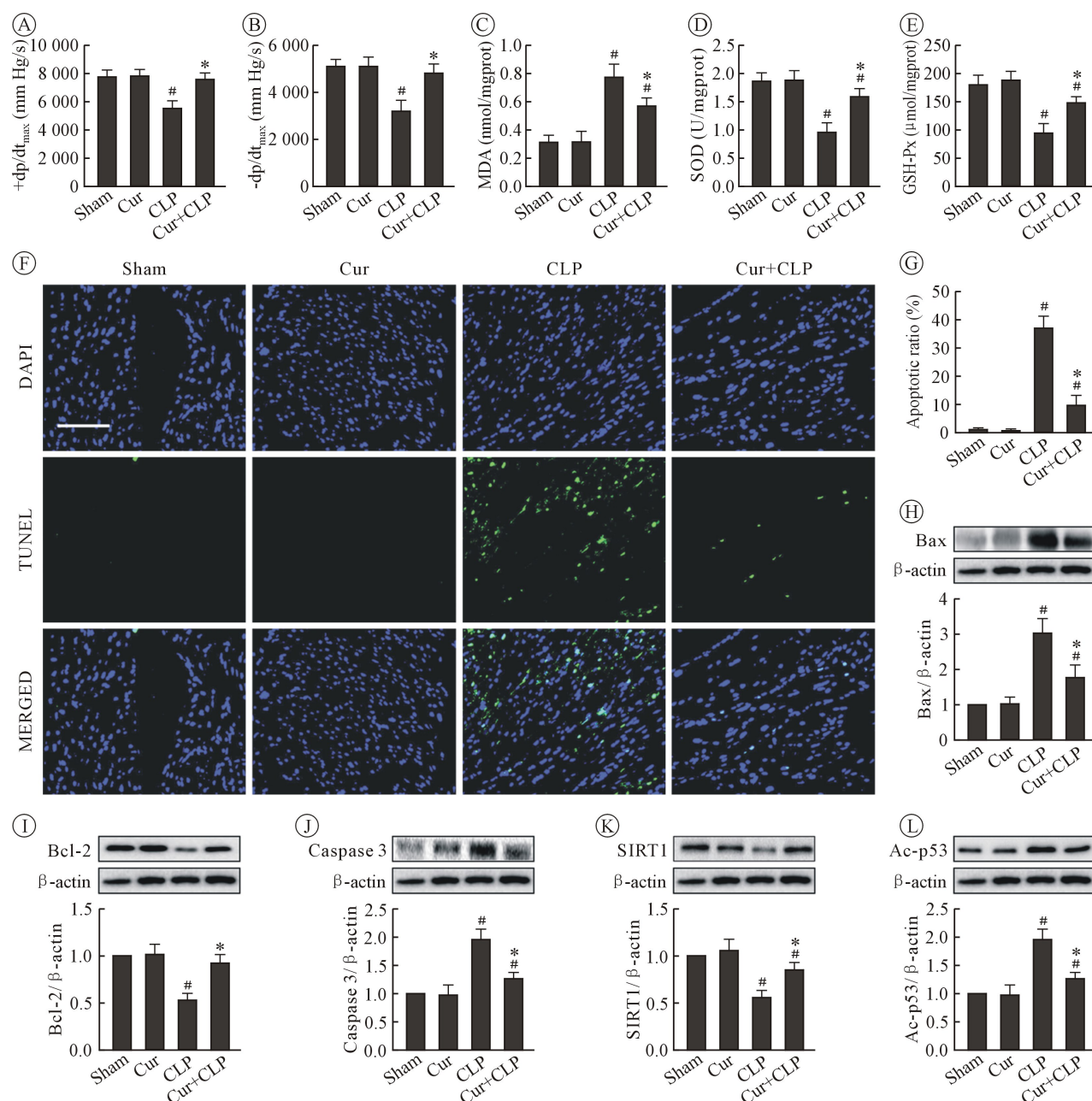
2.4 Cur 预处理激活脓毒症小鼠心肌组织 SIRT1 信号通路 与 Sham 组小鼠相比,CLP 组小鼠心肌 SIRT1 的表达量明显降低,而 SIRT1 下游分子 p53 的乙酰化水平明显增加 ($P < 0.05$)。与 CLP 组相比,Cur 预处理可以明显提高心肌 SIRT1 的表达量,降低 Ac-p53 的表达量 ($P < 0.05$)。单纯给予正常小鼠 Cur 对心肌组织 SIRT1 和 Ac-p53 的表达水平无显著影响 ($P > 0.05$,见图 1 K~L)。

2.5 Sirtinol 减弱 Cur 对脓毒症小鼠心脏功能的保护作用 与 Cur+CLP 组相比,Sirtinol+Cur+CLP 组小鼠 $+\text{dp}/\text{dt}_{\text{max}}$ 和 $-\text{dp}/\text{dt}_{\text{max}}$ 均明显降低,即 Sirtinol 可以减弱 Cur 对脓毒症小鼠心脏收缩和舒张功能的保护作用 ($P < 0.05$)。与 CLP 组相比,给予 Sirtinol 预处理对于 $+\text{dp}/\text{dt}_{\text{max}}$ 和 $-\text{dp}/\text{dt}_{\text{max}}$ 均无明显影响,即 Sirtinol 不影响脓毒症小鼠的心肌收缩与舒张功能 ($P > 0.05$,见图 2 A~B)。

2.6 Sirtinol 减弱 Cur 抗氧化应激损伤和抗凋亡作用 与 Cur+CLP 组相比,Sirtinol+Cur+CLP 组小鼠心肌 MDA 含量明显增加,而 SOD 和 GSH-Px 的活性明显降低 ($P < 0.05$)。此外,与 Cur+CLP 组相比,Sirtinol + Cur + CLP 组小鼠心肌凋亡率、Bax 和 Caspase 3 的表达水平明显增加,而心肌 Bcl-2 的表达水平明显降低 ($P < 0.05$)。与 CLP 组相比,单纯给予 Sirtinol 预处理对于 MDA 含量、SOD 和 GSH-Px 活性、凋亡率、Bax、Bcl-2 和 Caspase 3 的表达水平均无明显影响 ($P > 0.05$,见图 2 C~J)。

3 讨论

脓毒症的主要致命后果之一是心脏功能出现障碍^[15],因此脓毒症患者生存的重要预测因素之一是心肌功能障碍的恢复情况^[16]。在该研究中,笔者发现 CLP 诱导的脓毒症对动物心脏收缩与舒张功能



注:400×;n=6;#与 Sham 组比较 $P<0.05$; * 与 CLP 组比较 $P<0.05$ 。

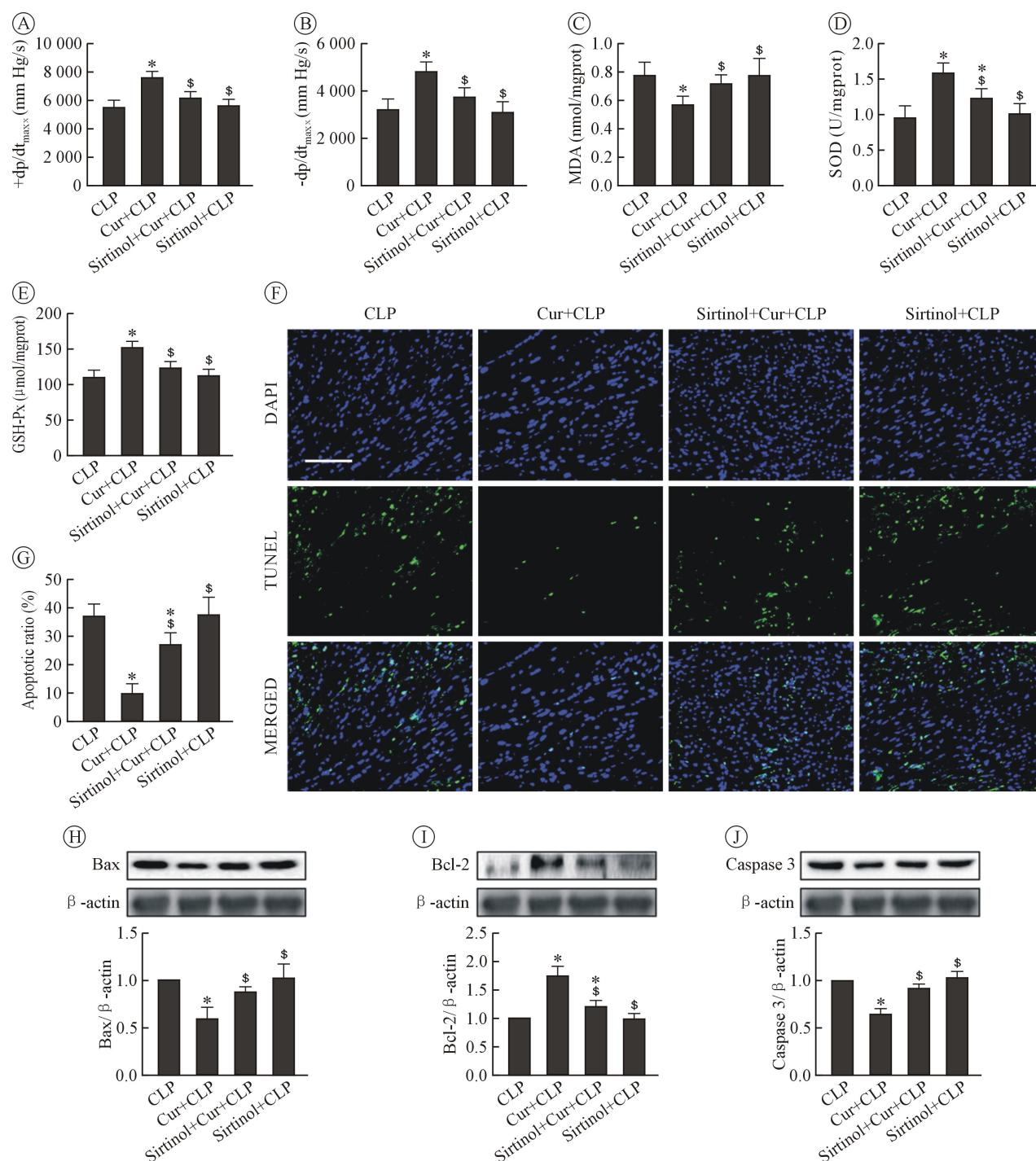
图 1 Cur 预处理对脓毒症小鼠心脏功能、氧化应激、凋亡以及 SIRT1 信号通路的影响

均造成严重损伤,表现为+dp/dt_{max}和-dp/dt_{max}明显降低。脓毒症发生前给予 Cur 可通过减少心肌组织氧化应激损伤和抑制细胞凋亡来预防脓毒症诱发的心功能障碍。此外, Cur 预处理可以明显增强心肌中 SIRT1 的表达和活性,而抑制 SIRT1 信号通路可以明显减弱 Cur 的心肌保护作用。

Cur 是在姜黄中发现的一种膳食多酚,近年来,越来越多的证据显示 Cur 是一种重要的心肌保护药物。Zhang 等^[5]发现,给予荷瘤小鼠 Cur 与多柔比星共处理,一方面可以增加多柔比星的抗肿瘤效果,另一方面也可减轻多柔比星引起的心脏毒性。Al-

lawadhi 等^[6]证实, Cur 处理可以明显减轻异丙肾上腺素诱导的心脏毒性、心肌缺血和心脏纤维化。Liu 等^[17]发现, Cur 可以通过抑制炎症反应改善心肌缺血再灌注损伤。此外, Cur 对于脓毒症引起的心肌损害也发挥了保护作用^[9-10],但具体机制尚未完全阐明。

脓毒症患者心肌细胞线粒体超微结构明显受损,出现线粒体功能障碍。线粒体功能障碍在脓毒症的发病中起重要作用,且其程度与脓毒症的预后密切相关^[18]。当线粒体功能障碍持续时,心肌细胞将产生过量 ROS,而 ROS 诱导的氧化应激继而引起线粒体损伤,加剧线粒体功能障碍^[19]。近年来,越



注:400 $\times$;n=6; * 与 CLP 组比较 $P < 0.05$; \$ 与 Cur+CLP 组比较 $P < 0.05$

图2 SIRT1 特异性抑制剂 Sirtinol 预处理对脓毒症小鼠心脏功能、氧化应激和凋亡的影响

来越多证据显示应用抗氧化剂可以预防线粒体异常,改善脓毒症心功能障碍并降低死亡率。Huang 等^[20]证实,丹参酮 IIA 通过抑制烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶 2 相关信号通路减轻内毒素诱导的脓毒症小鼠的心功能障碍。Chen 等^[21]发现,红景天甙治疗可以通过调节 ROS 的产生减轻脓毒症引起的炎症反应,从而改善脂多糖引起的心

脏功能障碍。Cur 是一种重要的天然抗氧化剂,其抗氧化应激作用主要表现为:①上调内源性抗氧化途径,包括 SOD、GSH-Px 和过氧化氢酶等;②抑制 ROS 的产生,消除 ROS,减少脂质过氧化产物 MDA 含量;③改善线粒体功能,特别是维持线粒体氧化还原电位^[13, 22]。与此一致的是,在该研究中,笔者发现,Cur 可明显增强脓毒症小鼠心肌抗氧化酶 SOD 和 GSH-Px 活性。相反,Cur 明显降低氧化应激标

记物 MDA 的含量。以往研究证实,线粒体功能障碍和 ROS 产量的增加可以通过激活线粒体途径凋亡信号通路,进而引起心肌细胞发生凋亡,损害心脏功能^[23]。而抑制凋亡途径的激活也是减轻脓毒症心肌损伤的重要方式^[24]。该研究证实,Cur 预处理可以明显降低脓毒症小鼠心肌凋亡率以及促凋亡蛋白 Bax 和 Caspase 3 的表达水平,提高抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达水平。以上结果说明,Cur 可通过抑制心肌氧化应激损伤和凋亡改善脓毒症引起的心肌损害。

SIRT1 是 NAD⁺ 依赖的具有组蛋白去乙酰化酶活性的转录调节因子,通过去乙酰化多种靶蛋白,参与调节细胞增殖、分化和衰老等多种生理病理过程^[25]。近年来研究发现,SIRT1 信号通路受损是介导脓毒症心肌损害的关键机制之一,而激活 SIRT1 信号通路有望成为脓毒症心肌损伤防治的重要策略。Han 等^[26]发现与野生型小鼠相比,SIRT1^{-/-}小鼠 CLP 后,死亡率明显增加,心肌损伤明显加重。而用 T0901317 激活 SIRT1 信号通路后,心肌炎性分子表达、氧化应激损伤、内质网应激和凋亡均受到明显抑制。Hong 等^[27]证实,烟酰胺核糖可以通过激活 SIRT1 信号通路抑制心脏组织中氧化应激损伤、炎症和 Caspase 3 活性,从而改善脂多糖引起的心肌损伤。该研究中笔者发现,与 Sham 组相比,CLP 组小鼠心肌 SIRT1 信号通路明显受损。而 Cur 预处理可以激活脓毒症小鼠心肌 SIRT1 信号通路。用 Sirtinol 抑制 SIRT1 信号通路后,Cur 改善心脏功能障碍、氧化应激损伤和凋亡的作用均明显减弱。

综上所述,Cur 预处理可以通过激活 SIRT1 信号通路抑制心肌组织氧化应激损伤和凋亡,改善脓毒症引起的心肌损害。该研究对于促进 Cur 在脓毒症心肌病防治方面的临床应用提供了新的理论依据。

参考文献:

- [1] Deutschman CS, Tracey KJ. Sepsis: current dogma and new perspectives[J]. Immunity, 2014, 40(4): 463-475.
- [2] Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy[J]. Nat Rev Immunol, 2013, 13(12): 862-874.
- [3] Sato R, Kuriyama A, Takada T, et al. Prevalence and risk factors of sepsis-induced cardiomyopathy: a retrospective cohort study[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(39): e5031.
- [4] de Oliveira MR, Jardim FR, Setzer WN, et al. Curcumin, mitochondrial biogenesis, and mitophagy: exploring recent data and indicating future needs[J]. Biotechnol Adv, 2016, 34(5): 813-826.
- [5] Zhang D, Xu Q, Wang N, et al. A complex micellar system co-delivering curcumin with doxorubicin against cardiotoxicity and tumor growth[J]. Int J Nanomedicine, 2018, 13: 4549-4561.
- [6] Allawadhi P, Khurana A, Sayed N, et al. Isoproterenol-induced cardiac ischemia and fibrosis: plant-based approaches for intervention[J]. Phytother Res, 2018, 32(10): 1908-1932.
- [7] Cao Q, Zhang J, Gao L, et al. Dickkopf-3 upregulation mediates the cardioprotective effects of curcumin on chronic heart failure[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(5): 7249-7257.
- [8] Guo S, Meng XW, Yang XS, et al. Curcumin administration suppresses collagen synthesis in the hearts of rats with experimental diabetes[J]. Acta Pharmacol Sin, 2018, 39(2): 195-204.
- [9] Wang J, Wang H, Zhu R, et al. Anti-inflammatory activity of curcumin-loaded solid lipid nanoparticles in IL-1 β transgenic mice subjected to the lipopolysaccharide-induced sepsis[J]. Biomaterials, 2015, 53: 475-483.
- [10] Yang C, Wu K, Li SH, et al. Protective effect of curcumin against cardiac dysfunction in sepsis rats[J]. Pharm Biol, 2013, 51(4): 482-487.
- [11] Zhang B, Zhai M, Li B, et al. Honokiol ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury in type 1 diabetic rats by reducing oxidative stress and apoptosis through activating the SIRT1-Nrf2 signaling pathway[J]. Oxid Med Cell Longev, 2018, 2018: 3159801.
- [12] Xiao J, Sheng X, Zhang X, et al. Curcumin protects against myocardial infarction-induced cardiac fibrosis via SIRT1 activation in vivo and in vitro[J]. Drug Des Devel Ther, 2016, 10: 1267-1277.
- [13] Yang Y, Duan W, Lin Y, et al. SIRT1 activation by curcumin pretreatment attenuates mitochondrial oxidative damage induced by myocardial ischemia reperfusion injury[J]. Free Radic Biol Med, 2013, 65: 667-679.
- [14] Zhou Y, Song Y, Shaikh Z, et al. MicroRNA-155 attenuates late sepsis-induced cardiac dysfunction through JNK and β -arrestin 2[J]. Oncotarget, 2017, 8(29): 47317-47329.
- [15] Antonucci E, Fiaccadori E, Donadello K, et al. Myocardial depression in sepsis: from pathogenesis to clinical manifestations and treatment[J]. J Crit Care, 2014, 29(4): 500-511.
- [16] Potz BA, Sellke FW, Abid MR. Endothelial ROS and impaired myocardial oxygen consumption in sepsis-induced cardiac dysfunction[J]. J Intensive Crit Care, 2016, 2(1): 20.
- [17] Liu K, Chen H, You QS, et al. Curcumin attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. Oncotarget, 2017, 8(67): 112051-112059.
- [18] Stanzani G, Duchon MR, Singer M. The role of mitochondria in sepsis-induced cardiomyopathy[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2019, 1865(4): 759-773.
- [19] 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.
- [20] Huang L, Zheng M, Zhou Y, et al. Tanshinone IIA attenuates cardiac dysfunction in endotoxin-induced septic mice via inhibition of NADPH oxidase 2-related signaling pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2015, 28(1): 444-449.

- [21] Chen L, Liu P, Feng X, *et al*. Salidroside suppressing LPS-induced myocardial injury by inhibiting ROS-mediated PI3K/Akt/mTOR pathway in vitro and in vivo[J]. J Cell Mol Med, 2017, 21(12): 3178-3189.
- [22] Correa F, Buelna-Chontal M, Hernandez-Resendiz S, *et al*. Curcumin maintains cardiac and mitochondrial function in chronic kidney disease[J]. Free Radic Biol Med, 2013, 61: 119-129.
- [23] Zhai M, Li B, Duan W, *et al*. Melatonin ameliorates myocardial ischemia reperfusion injury through SIRT3-dependent regulation of oxidative stress and apoptosis[J]. J Pineal Res, 2017, 63(2): 1-18.
- [24] Li W, Tao S, Wu Q, *et al*. Glutamine reduces myocardial cell apoptosis in a rat model of sepsis by promoting expression of heat shock protein 90[J]. J Surg Res, 2017, 220: 247-254.
- [25] Yang Y, Duan W, Li Y, *et al*. Novel role of silent information regulator 1 in myocardial ischemia[J]. Circulation, 2013, 128(20): 2232-2240.
- [26] Han D, Li X, Li S, *et al*. Reduced silent information regulator 1 signaling exacerbates sepsis-induced myocardial injury and mitigates the protective effect of a liver X receptor agonist[J]. Free Radic Biol Med, 2017, 113:291-303.
- [27] Hong G, Zheng D, Zhang L, *et al*. Administration of nicotinamide riboside prevents oxidative stress and organ injury in sepsis[J]. Free Radic Biol Med, 2018, 123: 125-137.
- (收稿日期:2019-02-19)
(修订日期:2019-03-18)

(上接第 24 页)

- [13] Redlin M, Huebler M, Boettcher W, *et al*. Minimizing intraoperative hemodilution by use of a very low priming volume cardiopulmonary bypass in neonates with transposition of the great arteries[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2011, 142(4): 875-881.
- [14] McRobb CM, Ing RJ, Lawson DS, *et al*. Retrospective analysis of eliminating modified ultrafiltration after pediatric cardiopulmonary bypass[J]. Perfusion, 2017, 32(2): 97-109.
- [15] Bojan M. Recent achievements and future developments in neonatal cardiopulmonary bypass[J]. Paediatr Anaesth, 2019, 29(5): 414-425.
- [16] Sturmer D, Beaty C, Clingan S, *et al*. Recent innovations in perfusion and cardiopulmonary bypass for neonatal and infant cardiac surgery[J]. Transl Pediatr, 2018, 7(2): 139-150.
- [17] Boettcher W, Dehmel F, Redlin M, *et al*. Complex cardiac surgery on patients with a body weight of less than 5 kg without donor blood transfusion[J]. J Extra Corpor Technol, 2017, 49(2): 93-97.
- [18] Boettcher W, Sinzobahamvya N, Miera O, *et al*. Routine application of bloodless priming in neonatal cardiopulmonary bypass: a 3-year experience[J]. Pediatr Cardiol, 2017, 38(4): 807-812.
- (收稿日期: 2019-10-10)
(修订日期:2019-10-30)

(上接第 37 页)

- [10] Belliato M, Degani A, Buffa A, *et al*. A brief clinical case of monitoring of oxygenator performance and patient-machine interdependency during prolonged veno-venous extracorporeal membrane oxygenation[J]. J Clin Monit Comput, 2016, 31(5):1027-1033.
- [11] 徐网兰,方强. 体外循环心脏手术患者围手术期肝功能的变化及相关危险因素分析[J]. 中国循环杂志,2015,30(11): 1086-1089.
- [12] Prowle JR, Calzavacca P, Licari E, *et al*. Combination of biomarkers for diagnosis of acute kidney injury after cardiopulmonary bypass[J]. Ren Fail, 2015, 37(3): 408-146.
- [13] 胡彦艳,黄爱兰,万福红,等. 盐酸戊乙奎醚对体外循环后肝脏损害的保护作用[J]. 中华实验外科杂志,2014,31(11): 2502-2505.
- [14] 谭汉全,尹雪梅. PTH、BUN 及 Cr 联合检测在肾功能损伤早期诊断中的临床价值[J]. 海南医学院学报,2015,21(2):197-199.
- [15] Shiba N. Blood urea nitrogen/creatinine ratio in acute heart failure patients[J]. Circ J, 2015, 79(7): 1446-1447.
- [16] Xu X, Nie S, Liu Z, *et al*. Epidemiology and clinical correlates of AKI in Chinese hospitalized adults[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2015, 10(9): 1510-1518.
- [17] 温婷媛,张欣,孙丽芳. 高危新生儿血清心肌钙蛋白 I 浓度变化的研究[J]. 中国新生儿科杂志,2011,26(5):333-335.
- [18] 任明明,韩振,欧阳淑园,等. 多指标评估体外循环与非体外循环冠状动脉旁路移植术心肌损伤的研究[J]. 重庆医学, 2015,44(33):4641-4643.
- [19] 丁凡,王新宽,支萍,等. 体外循环心脏手术围术期相关因素与乳酸的关系[J]. 当代医学,2015,21(3):63-65.
- [20] 李雅琼,徐东,尚学斌,等. 体外循环心脏手术患者围术期血糖及乳酸变化[J]. 首都医科大学学报,2015,36(1):137-140.
- [21] Furushima N, Egi M, Nakada Y, *et al*. Association of intraoperative blood lactate concentrations with outcomes of adult cardiac surgery patients requiring cardiopulmonary bypass[J]. Masui, 2014, 63(8): 846-850.
- [22] Ranucci M, Johnson I, Willcox T, *et al*. Goal-directed perfusion to reduce acute kidney injury: A randomized trial[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2018, 156(5):1918-1927.
- [23] Kiyatkin ME, Bakker J. Lactate and microcirculation as suitable targets for hemodynamic optimization in resuscitation of circulatory shock[J]. Curr Opin Critl Care, 2017, 23(4): 348-354.
- [24] Garcia-Alvarez M, Marik P, Bellomo R. Sepsis-associated hyperlactatemia[J]. Crit Care, 2014, 18(5): 503.
- (收稿日期: 2019-08-15)
(修订日期:2019-09-16)