



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2025.11.024

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.11.024

· 继续教育园地 ·

脓毒症心肌病线粒体功能障碍生物标志物的研究进展

吴蕾 程梓荷 李思雨 王蒙蒙 王巧云 孙亚楠 王胜昱

[摘要] 脓毒症心肌病(SICM)是脓毒症引发的严重并发症,死亡率较高。常规心肌损伤生物标志物因特异性不足,难以实现早期诊断。线粒体功能障碍是 SICM 发病的核心机制,深入研究能够反映心肌细胞线粒体功能障碍的生物标志物,对 SICM 早期诊断具有重要意义。本文主要对 SICM 线粒体功能障碍新型生物标志物的研究进展进行综述。

[关键词] 脓毒症心肌病; 脓毒症; 线粒体; 生物标志物

[中图分类号] R541.6 **[文献标识码]** A

脓毒症心肌病(SICM)系脓毒症引发的心肌抑制与功能受损,是脓毒症的严重并发症及重要致死因素。其典型临床特征为左心室扩张,充盈压正常或降低,射血分数下降,且具有可逆性^[1]。SICM 患者死亡率达 30%~70%,是非心源性脓毒症患者的 2~3 倍^[2]。SICM 的病理生理涉及心肌循环受损、直接心

肌抑制与线粒体功能障碍,其中线粒体功能障碍是心肌细胞能量代谢紊乱和功能障碍的核心机制,具体表现为氧化磷酸化异常、活性氧自由基(ROS)产生、能量代谢重编程及线粒体自噬^[3]。目前,常规心肌损伤生物标志物在识别脓毒症相关心肌损伤时特异性不足,给 SICM 早期识别带来挑战。因此,探寻能特异性反映心肌细胞线粒体功能障碍的生物标志物对提升 SICM 早期诊断意义重大。本文主要综述了 SICM 线粒体功能障碍新型生物标志物的研究进展。

基金项目:西安医学院科技创新团队项目(2021TD13)

作者单位:710077 西安,西安医学院第一附属医院医务部(吴蕾);西安医学院第一附属医院呼吸与危重症医学科(程梓荷、李思雨、王蒙蒙、王巧云、孙亚楠、王胜昱)

通讯作者:王胜昱,E-mail:wangshengyu@yeah.net

一、生长分化因子 15(GDF15)

GDF15 属于转化生长因子-β 超家族,是线粒体功能受损时

糖症状通常较轻^[5],但不会进一步发展为糖尿病^[7]。然而,本例患者表现出从低血糖向高血糖转变的病理进程,提示该突变可能通过动态损伤胰岛 β 细胞功能导致糖尿病发生。此外,基因检测发现患儿的母亲也携带相同的突变,但其血糖水平正常。这可能是由于遗传和环境等因素的影响,造成该突变的不完全显性遗传。*ABCC8* 基因突变引起的糖尿病可在不同年龄段出现。因此,对本例患者母亲进行长期血糖监测很有必要。

治疗方面,由于磺脲类药物可以关闭 K_{ATP} 通道并促进胰岛素释放,因此可用于 MDOY 患者的治疗。然而由于目前磺脲类药物治疗 MODY12 患者的经验有限,且磺脲类药物的疗效可能因 *ABCC8* 突变的类型而异^[1]。最新研究表明,二甲双胍联合运动和饮食干预可以实现良好的血糖控制^[8]。在本病例中,先证者采用二甲双胍结合生活方式干预的治疗方案,取得了理想的血糖控制效果。

总之,本研究证实了 *ABCC8* 基因 c.4432G>A 突变在我国人群中的致病性,揭示该突变可能存在独特的由从低血糖向高血糖的演变过程,并且对新生儿低血糖患者需加强 *ABCC8* 基因检测及长期血糖监测,密切观察血糖水平的动态变化。此外,临床上对于具有发病年龄早,胰岛功能相对良好,糖尿病自身抗体阴性,血糖容易控制等特点的糖尿病患儿,即使没有糖尿病家族史,也必须警惕 MODY 的可能,建议进行进一步完善基因检测明确分型,以指导精确诊疗。

参 考 文 献

- [1] Marassi M, Morieri ML, Sanga V, et al. The Elusive Nature of *ABCC8*-related Maturity-Onset Diabetes of the Young (*ABCC8*-MODY). A Review of the Literature and Case Discussion[J]. *Curr Diab Rep*, 2024, 24(9):197-206.
- [2] Zhang H, Colclough K, Gloyn AL, et al. Monogenic diabetes: a gateway to precision medicine in diabetes[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(3):e142244.
- [3] Reilly F, Sanchez-Lechuga B, Clinton S, et al. Phenotype, genotype and glycaemic variability in people with activating mutations in the *ABCC8* gene: response to appropriate therapy[J]. *Diabet Med*, 2020, 37(5):876-884.
- [4] Haghvirdizadeh P, Haerian MS, Haghvirdizadeh P, et al. *ABCC8* genetic variants and risk of diabetes mellitus[J]. *Gene*, 2014, 545(2):198-204.
- [5] Baleanu F, Taujan G, Rosu M, et al. Congenital hyperinsulinism—A case of mild hypoglycemia in an adult, detected by family testing[J]. *Clin Case Rep*, 2022, 10(12):e6636.
- [6] Karatojima M, Furuta H, Matsutani N, et al. A family in which people with a heterozygous *ABCC8* gene mutation (p. Lys1385Gln) have progressed from hyperinsulinemic hypoglycemia to hyperglycemia[J]. *J Diabetes*, 2020, 12(1):21-24.
- [7] Zhang Y, Pi Y, Yan X, et al. [Clinical features and genetic analysis of seven patients with congenital hyperinsulinism] [J]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, 2018, 35(4):502-506.
- [8] 曹冰燕, 苗苗, 王冬梅, 等. 青少年起病的成人型糖尿病 12 型 5 例临床特点及随访[J]. *中华儿科杂志*, 2024, 62(6):530-534.

(收稿日期:2024-11-21)

(本文编辑:高婷)

释放的分泌蛋白,亦是介导线粒体应激反应的重要分子。生理状态下,GDF15 主要在胎盘和前列腺中表达;线粒体功能发生障碍时,异常线粒体功能触发线粒体应激,通过整合应激反应通路诱导 GDF15 表达与分泌,使组织及血液中 GDF15 水平显著升高^[4]。研究证实,GDF15 是诊断线粒体功能障碍的最佳独立生物标志物之一^[5]。在伴随严重线粒体应激的脓毒症中,亦能观察到 GDF15 表达水平显著升高^[6],且 Fujita 等^[4]证明了脓毒症中 GDF15 水平升高是线粒体应激的直接结果。Li 等^[7]研究结果发现,脓毒症患者中 GDF15 水平呈升高趋势,且与降钙素原(PCT)、序贯器官衰竭评估(SOFA)评分及 IL-6、IL-10 均呈正相关;相较于 PCT,GDF15 水平在各种病原体引发的脓毒症中均升高,更具诊断优势。王琳等^[8]研究结果发现,SICM 患者血清 GDF15 水平显著升高,与心肌肌钙蛋白 I(cTnI)、B 型脑钠肽(BNP)及疾病严重程度评分均呈正相关;进一步分析表明 GDF15 是 SICM 发病的独立危险因素;ROC 曲线分析结果显示,GDF15 预测 SICM 发生效能显著优于传统标志物 cTnI 和 BNP。综上,GDF15 可通过反映线粒体应激状态,有望成为 SICM 线粒体功能障碍的特异性诊断指标。

二、成纤维细胞生长因子 21 (FGF21)

FGF21 为 FGF19 亚家族成员,主要由肝脏和脂肪组织分泌,在调节脂质和葡萄糖代谢中发挥核心作用^[9]。FGF21 不仅是代谢调节因子,更是线粒体应激反应的关键调控者与生物标志物。线粒体功能受损时,FGF21 通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)-沉默信息调节因子 1(SIRT1)通路促进线粒体生物发生,参与线粒体代谢重编程^[10]。在线粒体缺陷的肌肉组织中,FGF21 显著高表达,这确立了其作为线粒体应激反应核心生物标志物的地位。在脓毒症背景下,Li 等^[11]研究发现死亡组患者入院 24 h 内 FGF21 水平明显高于存活组,且与 IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、PCT 等经典炎症标志物及疾病严重程度评分均呈正相关,其对脓毒症患者 28 天死亡率的预测效能更优于常规炎症标志物。尽管 FGF21 在 SICM 中的直接研究较少,但基础研究证实 FGF21 可通过自分泌/内分泌途径直接维持心肌细胞线粒体结构与功能稳态^[12]。此外,其他类型心肌病模型的研究为理解 FGF21 在心肌线粒体中的作用提供了有力佐证:在糖尿病心肌病中,通过调控线粒体氧化还原系统、减少活性氧(ROS)过度堆积来发挥心肌细胞保护作用^[13];在酒精性心肌病中,通过抑制线粒体 ROS 生成减轻心肌损伤^[14]。鉴于线粒体功能障碍是 SICM 发生发展的核心病理环节,且 FGF21 是公认的线粒体应激标志物,其在 SICM 患者血清中的升高水平可特异性地反映心肌细胞线粒体能量代谢危机的严重程度。因此,FGF21 可能成为诊断 SICM 和评估其严重程度的有价值的线粒体功能障碍相关生物标志物。

三、去乙酰化酶 3 (Sirt3)

Sirt3 是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)依赖性去乙酰化酶家族成员,定位于线粒体基质,在心脏等富含线粒体的组织中高表达。作为线粒体中重要的去乙酰化酶,Sirt3 通过调控线粒体代谢关键酶的乙酰化水平,影响线粒体代谢过程与功能状

态^[15]。在心脏中,Sirt3 是维持心肌细胞能量稳态和正常收缩功能的必需分子。Sirt3 缺失可导致心肌细胞线粒体蛋白乙酰化水平显著增加,破坏心肌细胞正常能量代谢,加剧心肌功能障碍^[16]。鉴于 Sirt3 在维持心肌线粒体功能中的核心地位,其活性或表达水平变化与 SICM 发生发展密切相关。激活 Sirt3 被认为是改善 SICM 线粒体功能障碍的潜在治疗策略^[17]。动物研究直接证实了 Sirt3 在 SICM 中的作用:在脂多糖(LPS)诱导的 SICM 小鼠心肌组织中,Sirt3 表达显著降低;而 Sirt3 过表达可增加 AMPK 活性,改善线粒体生物合成,维持线粒体功能,减少脓毒症相关心肌细胞损伤^[18]。徐天华等^[19]研究结果进一步显示,Sirt3 缺陷会致使 LPS 刺激下小鼠心脏结构与功能发生改变,具体表现为左心室后壁厚度明显增加,左心室舒张末期容积显著降低,心肌纤维化程度进一步加重。因此,血清 Sirt3 水平下降可能反映 SICM 患者心肌线粒体代谢调控能力削弱,其调控的代谢酶乙酰化水平具有作为评估 SICM 线粒体功能障碍程度的生物标志物潜力,同时靶向 Sirt3 也是潜在的治疗方向。

四、丙酮酸脱氢酶激酶 4 (PDK4)

PDK4 是一种线粒体激酶,在骨骼肌、心肌等高代谢组织中呈高表达,其核心功能是通过磷酸化抑制丙酮酸脱氢酶复合物(PDC)活性,调控丙酮酸进入三羧酸循环,介导糖氧化向脂肪酸氧化的代谢转换。线粒体功能障碍时,PDK4 过度激活致 PDC 失活,使丙酮酸无法有效进入线粒体参与氧化代谢,降低能量代谢效率;还通过影响线粒体相关膜形成、促进线粒体裂变、增加 ROS 生成等非经典途径,加剧线粒体功能障碍^[20]。在心脏中,PDK4 过表达可引发能量代谢显著改变,表现为脂肪酸利用率升高、碳水化合物消耗降低,导致代谢灵活性下降,加重心肌病,并可诱发心脏功能障碍^[21]。动物研究结果表明,PDK4 在 LPS 诱导的心肌细胞损伤模型中显著上调,抑制 PDK4 可通过减少 LPS 诱导的细胞内乳酸蓄积,改善线粒体功能障碍,保护心肌细胞免受 LPS 损伤^[22]。Chen 等^[23]测定分析了 27 例 SICM 患儿、30 例脓毒症患儿和 29 例健康儿童的血清 PDK4 水平,结果显示儿童 SICM 患者血清 PDK4 水平显著升高,SICM 非幸存者 PDK4 水平明显高于幸存者;PDK4 联合 SOFA 评分预测 28 天死亡率的 AUC 高于 SOFA 评分。该研究还揭示脓毒症小鼠心肌组织中 PDK4 表达水平显著升高,首次确切证实 PDK4 在 SICM 所致心肌及线粒体损伤中的关键作用。因此,PDK4 是反映 SICM 心肌细胞线粒体底物利用障碍和代谢紊乱的特异性生物标志物。

五、非编码 RNA (ncRNA)

ncRNA 是由线粒体 DNA 转录产生但不编码蛋白质的 RNA 分子,通过多层次调控机制,在线粒体核心生物学过程中发挥关键作用,对维持细胞能量稳态及应激适应能力至关重要。其核心功能包括调控线粒体基因表达、调控能量代谢通路、介导蛋白质线粒体靶向转运及参与细胞应激响应等^[24]。目前,关于 ncRNA 与脓毒症及 SICM 关系的研究较多,以下主要阐述较典型的微小 RNA(miRNA)和长链非编码 RNA(lncRNA)。

1. miRNA:可通过靶向线粒体相关基因的 mRNA,调控线粒

体结构与功能^[25]。在 SICM 中,特定 miRNA 的表达变化与线粒体功能障碍密切相关。Wang 等^[26]研究发现 miRNA-21-3p 可作为脓毒症患者发生心功能障碍的特异性预测因子,其拮抗剂能改善心肌线粒体超微结构损伤和自噬,证实 miRNA-21-3p 通过靶向包含 Sorbin 和 SH3 结构域 2 蛋白(Sorbs2)调控脓毒症相关心功能障碍。Chen 等^[27]研究发现,脓毒症大鼠心肌组织和经脓毒症血清处理的 H9C2 细胞中,miRNA-210-3p 表达显著升高,且通过靶向 NDUFA4 增加心肌细胞凋亡、损害线粒体功能,促进 SICM 发生。

2. lncRNA:可通过与线粒体中三羧酸循环的关键代谢酶相互作用,调控线粒体代谢,维持细胞能量稳态^[28]。在 SICM 小鼠中,敲低 lncRNA SOX2 重叠转录本(SOX2OT)可显著增强心脏功能,抑制线粒体膜电位下降,减少线粒体 ROS 产生,而上调 lncRNA SOX2OT 则可逆转这些效应;lncRNA SOX2OT 通过下调 SOX2 表达加重线粒体功能障碍,影响 SICM 预后^[29]。lncRNA H19 可通过调节 miR-93-5p/SORBS2 通路调节线粒体膜电位,减少线粒体内膜损伤,抑制线粒体凋亡;lncRNA H19 过表达可减轻 LPS 诱导的心肌细胞炎症和线粒体凋亡^[30]。浙江大学研究人员通过基因芯片杂交技术,在脓毒症小鼠心肌组织中鉴别出 471 种上调的 lncRNA 和 804 种下调的 lncRNA,结果发现部分 lncRNA 主要集中于炎症、免疫、能量代谢和细胞凋亡方面,并预测某些 lncRNA 可能与线粒体功能障碍有关^[31]。这些结果为深入研究 lncRNA 参与 SICM 中的线粒体功能障碍提供了有力理论支持。

六、总结与展望

SICM 的核心病理机制之一是心肌细胞线粒体功能障碍。尽管其具有可逆性,但因发病机制复杂且缺乏特效治疗手段,死亡率居高不下,故亟需能特异性反映心肌线粒体损伤早期变化的生物标志物,以实现早期诊断与干预。近年研究发现,一系列与线粒体功能障碍密切相关的新型生物标志物在 SICM 发生发展中意义显著,不仅有助于提高 SICM 诊断精准度,部分还具备预后评估价值,且可能为针对线粒体保护的治疗策略开发提供新靶点。

未来研究需进一步阐明这些标志物在 SICM 心肌线粒体中的具体作用机制,通过大规模临床研究验证其在诊断、分型及预后方面的特异性与敏感性,并探索多标志物联合应用效能。随着研究的深入,靶向线粒体功能障碍的生物标志物将为降低 SICM 死亡率、优化患者预后提供新动力与方向。

参 考 文 献

- [1] Tsolaki V, Makris D, Mantzaris K, et al. Sepsis-Induced Cardiomyopathy: Oxidative Implications in the Initiation and Resolution of the Damage[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017(5): 1-11.
- [2] Kuroshima T, Kawaguchi S, Okada M. Current Perspectives of Mitochondria in Sepsis-Induced Cardiomyopathy[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(9): 4710.
- [3] Lukić I, Mihić D, Varžić SC, et al. Septic Cardiomyopathy[J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2024, 25(1): 23.
- [4] Fujita Y, Ito M, Ohsawa I. Mitochondrial stress and GDF15 in the pathophysiology of sepsis[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2020, 696: 108668.
- [5] Lehtonen JM, Auranen M, Darin N, et al. Diagnostic value of serum biomarkers FGF21 and GDF15 compared to muscle sample in mitochondrial disease[J]. *J Inher Metab Dis*, 2021, 44(2): 469-480.
- [6] Luan HH, Wang A, Hilliard BK, et al. GDF15 Is an Inflammation-Induced

- Central Mediator of Tissue Tolerance[J]. *Cell*, 2019, 178(5): 1231-1244. e11.
- [7] Li H, Tang D, Chen J, et al. The Clinical Value of GDF15 and Its Prospective Mechanism in Sepsis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 710977.
- [8] 王琳,李筱妍,张丽中,等.脓毒症心肌病患者生长分化因子 15 的表达及其对疾病的诊断价值[J]. *中华危重病急救医学*, 2024, 36(2): 137-141.
- [9] Phan P, Hoang J, Kumar TKS. Overexpression and biophysical and functional characterization of a recombinant FGF21[J]. *Biophys Rep(NY)*, 2025, 5(1): 100198.
- [10] Chau MDL, Gao J, Yang Q, et al. Fibroblast growth factor 21 regulates energy metabolism by activating the AMPK - SIRT1 - PGC-1 α pathway[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(28): 12553-12558.
- [11] Li X, Zhu Z, Zhou T, et al. Early increases in serum FGF21 levels predict mortality of septic patients[J]. *Cytokine*, 2018, 111: 428-433.
- [12] Yan B, Mei Z, Tang Y, et al. FGF21-FGFR1 controls mitochondrial homeostasis in cardiomyocytes by modulating the degradation of OPA1[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(5): 311.
- [13] Zhang X, Yang L, Xu X, et al. A review of fibroblast growth factor 21 in diabetic cardiomyopathy[J]. *Heart Fail Rev*, 2019, 24(6): 1005-1017.
- [14] Ferrer-Curriu G, Guitart-Mampel M, Rupérez C, et al. The protective effect of fibroblast growth factor - 21 in alcoholic cardiomyopathy: a role in protecting cardiac mitochondrial function[J]. *J Pathol*, 2021, 253(2): 198-208.
- [15] Zhao QY, Zhou J, Li F, et al. The Role and Therapeutic Perspectives of Sirtuin 3 in Cancer Metabolism Reprogramming, Metastasis, and Chemoresistance[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 910963.
- [16] Koentges C, Pfeil K, Schnick T, et al. SIRT3 deficiency impairs mitochondrial and contractile function in the heart[J]. *Basic Res Cardiol*, 2015, 110(4): 36.
- [17] Koentges C, Cimolai MC, Pfeil K, et al. Impaired SIRT3 activity mediates cardiac dysfunction in endotoxemia by calpain-dependent disruption of ATP synthesis[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 133: 138-147.
- [18] Xin T, Lu C. Sirt3 activates AMPK-related mitochondrial biogenesis and ameliorates sepsis-induced myocardial injury[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(16): 16224-16237.
- [19] 徐天华,刘鹏昊,崔德荣. SIRT3 缺陷对脓毒症心肌损伤的影响及作用机制[J]. *医学研究杂志*, 2024, 53(3): 55-61.
- [20] Kim MJ, Sinam IS, Siddique Z, et al. The Link between Mitochondrial Dysfunction and Sarcopenia: An Update Focusing on the Role of Pyruvate Dehydrogenase Kinase 4[J]. *Diabetes Metab J*, 2023, 47(2): 153-163.
- [21] 王媛琪,李为民. 丙酮酸脱氢酶激酶 4 的研究进展[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2018, 10(4): 511-512.
- [22] Chen T, Xie Q, Tan B, et al. Inhibition of Pyruvate Dehydrogenase Kinase 4 Protects Cardiomyocytes from lipopolysaccharide-Induced Mitochondrial Damage by Reducing Lactate Accumulation[J]. *Inflammation*, 2024, 47(4): 1356-1370.
- [23] Chen T, Ye L, Zhu J, et al. Inhibition of Pyruvate Dehydrogenase Kinase 4 Attenuates Myocardial and Mitochondrial Injury in Sepsis-Induced Cardiomyopathy[J]. *J Infect Dis*, 2024, 229(4): 1178-1188.
- [24] Ren B, Guan MX, Zhou T, et al. Emerging functions of mitochondria-encoded noncoding RNAs[J]. *Trends Genet*, 2023, 39(2): 125-139.
- [25] 张晓璐,李树珍,张爱华. MicroRNA 调控线粒体功能及其在肾脏病中的作用的研究进展[J]. *中华肾脏病杂志*, 2021, 37(5): 448-454.
- [26] Wang H, Bei Y, Shen S, et al. miR-21-3p controls sepsis-associated cardiac dysfunction via regulating SORBS2[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 94: 43-53.
- [27] Chen D, Hou Y, Cai X. MiR-210-3p Enhances Cardiomyocyte Apoptosis and Mitochondrial Dysfunction by Targeting the NDUFA4 Gene in Sepsis-Induced Myocardial Dysfunction[J]. *Int Heart J*, 2021, 62(3): 636-646.
- [28] Sang L, Ju HQ, Yang Z, et al. Mitochondrial long non-coding RNA GAS5 tunes TCA metabolism in response to nutrient stress[J]. *Nat Metab*, 2021, 3(1): 90-106.
- [29] Chen M, Guan Y, Li A, et al. lncRNA SOX2OT Mediates Mitochondrial Dysfunction in Septic Cardiomyopathy[J]. *DNA Cell Biol*, 2019, 38(11): 1197-1206.
- [30] Shan B, Li JY, Liu YJ, et al. lncRNA H19 Inhibits the Progression of Sepsis-Induced Myocardial Injury via Regulation of the miR-93-5p/SORBS2 Axis[J]. *Inflammation*, 2021, 44(1): 344-357.
- [31] Shi Y, Zheng X, Zheng M, et al. Identification of mitochondrial function-associated lncRNAs in septic mice myocardium[J]. *J Cell Biochem*, 2021, 122(1): 53-68.

(收稿日期:2025-03-27)

(本文编辑:余晓曼)