

• 综述 •

TLRs/NF- κ B 和 MAPK 信号通路在
脓毒症心肌病的研究进展*乔楚珂¹ 单鸿伟² Δ [关键词] 脓毒症心肌病; Toll样受体家族; 核因子 κ B; 丝裂原活化蛋白激酶; 心肌抑制

doi: 10.13201/j.issn.1009-5918.2020.07.017

[中图分类号] R542.2 [文献标志码] A

Progression in the study of the Toll/NF- κ B and MAPK signaling
pathways in sepsis cardiomyopathy

Summary Sepsis is a systemic inflammatory response syndrome caused by the interaction between the host's immune system and invading pathogens. Severe cases can develop severe sepsis and septic shock. Sepsis cardiomyopathy is a reversible cardiac dysfunction characterized by enlarged left ventricle and decreased ejection fraction which can complete return to normal in 7-10 days. It is common in patients with severe sepsis and is the main cause of death. Although the exact mechanism by which sepsis causes cardiac dysfunction is unclear, TLRs act as immunomodulators to regulate specific signaling pathways during the immune response and play an important role in myocardial suppression caused by sepsis cardiomyopathy. Now relevant researches were reviewed.

Key words sepsis-induced cardiomyopathy; Toll-like receptors; NF- κ B; mitogen-activated protein kinase; myocardial depression

脓毒症(sepsis)是指机体对各种感染反应失调引起的危及生命的器官功能障碍^[1],具有发病率高、发病机制复杂、病情严重的和病死率高的特点,进一步可发展为严重脓毒症和脓毒性休克。心功能不全是严重脓毒症的一个临床特征,主要表现为心肌抑制,虽然往往是可逆的,但也是导致其高病死率的主要原因之一。脓毒症合并心血管功能障碍通常被称为脓毒症心肌病(sepsis-induced cardiomyopathy, SIC),临床上主要表现为心室扩张、舒张和收缩功能障碍、射血分数降低及心功能障碍可在7-10 d内恢复为特征的一种可逆的“功能性”改变^[2],其发病机制尚未完全阐明,目前认为可能与炎症因子失调、细胞凋亡、线粒体功能障碍、钙调节异常、内皮功能障碍、组蛋白结构异常、自主神经系统紊乱、氧化应激、内毒素、免疫反应、能量代谢等有关^[3-4]。Toll样受体家族(Toll-like receptors, TLRs)是天然免疫的重要成员,是宿主抵御病原体入侵的第一道防线^[5]。关于脓毒症后心功能障碍的信号通路研究很多,这些信号通路相互交织,

维系重要作用,其中 Toll 样受体信号通路是研究最多的通路之一。TLRs 通过识别病原体相关分子模式来结合不同的致病性配体,经 MyD88-依赖或 MyD88-非依赖途径激活下游核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和 IRFs 等信号通路,诱导促炎细胞因子 IL-6、IL-1、TNF- α 和 INF 表达,在脓毒症心肌病导致的心肌抑制中起着重要作用。

1 脓毒症心肌病

早在 1984 年, Parker 等^[6]发现脓毒性休克幸存者心功能障碍可逆性恢复,并提出了 SIC 的概念。目前认为,在盲肠结扎穿孔术(CLP)后的 24 h 内,炎症通路激活、线粒体功能障碍和心脏损伤诱导了脓毒症的发生。心肌细胞的线粒体氧化功能减少,三磷酸腺苷(ATP)的合成受到抑制等反应增加了心脏的负担,加剧了细胞凋亡,对心肌细胞造成不可逆转的损害^[7]。SIC 是严重脓毒症的重要并发症之一,超过 40% 的脓毒症患者并发心功能障碍,病死率高达 70%^[8],可作为脓毒性休克患者死亡的独立危险因素。

SIC 临床表现主要为外周血管功能障碍和心功能不全,其发病过程经历 2 个时期,即代偿期和失代偿期。代偿期时主要表现为高动力代谢、外周

* 基金项目:内蒙古医科大学“科技百万工程”项目(No: YKD2015KJBW016)

¹ 内蒙古医科大学第一临床医学院(呼和浩特,010100)² 内蒙古医科大学附属医院急诊科 Δ 审校者

通信作者:单鸿伟, E-mail: shw1602@163.com

血管阻力降低和心动过速等。在失代偿期出现低动力学表现,即心肌舒缩功能障碍、LVEF 降低和心室扩张^[9]。其具有三大特点:左心室增大、左室射血分数降低、可逆性心功能障碍(7~10 d 内恢复正常)^[10]。SIC 与慢性心力衰竭、冠心病急性心肌梗死及 Takotsubo 心肌病出现的心力衰竭有很大区别。慢性心力衰竭是指由功能性或器质性疾病所造成的心肌损伤,以心肌舒张功能减退、收缩力降低及心排出量减少为特征的临床综合征,老年人好发且合并症多及病情复杂^[11]。冠心病急性心肌梗死是由某支冠脉堵塞后心肌细胞缺血缺氧导致的心肌大面积梗死,而 SIC 是心肌细胞能量代谢障碍或直接损伤导致的心肌抑制,受损的心肌表现为“冬眠”状态,心肌结构未发生改变,随着病情的控制心功能逐渐恢复正常。Takotsubo 心肌病(TC),也称为应激性心肌病或心尖气球综合征,是指在无梗阻性冠状动脉疾病或斑块的情况下,左心室一过性收缩功能障碍。SIC 与 TC 都与冠脉血运障碍无关且左心室功能障碍都具有一定的可逆性^[12]。不同之处在于 SIC 发病机制更为复杂,心肌病变范围通常累及全部心肌,且目前国内外无统一的诊治共识,而 TC 的诊断标准趋于统一^[13]。

2 Toll 样受体信号通路

TLRs 是一种模式识别受体(PRRs),可识别病原体相关分子模式(PAMPs)和内源性损伤相关分子模式(DAMPs),当革兰阴性菌细胞壁组分脂多糖等 PAMPs 与固有免疫细胞膜 TLRs 结合后,启动 TLRs 信号通路^[14-15]。单个 TLR 招募含 Toll/IL-1 受体结构域的接头蛋白,根据募集到的特定接头,可将 TLRs 信号通路分为 2 条途径,即 MyD88-依赖途径和 MyD88-非依赖途径(或 Trif-依赖途径)^[16](图 1)。

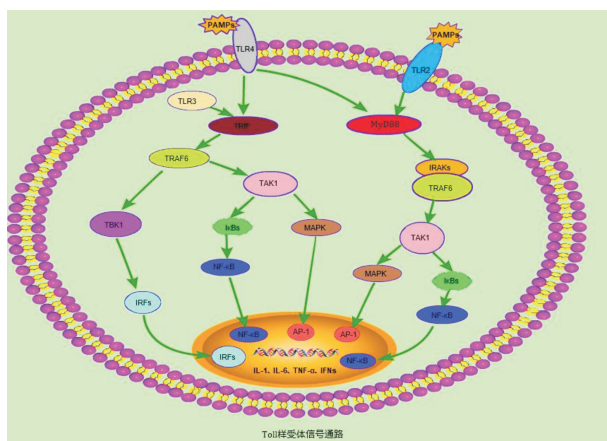


图 1 Toll 样受体信号通路

MyD88-依赖通路中,接头蛋白 MyD88 招募 IL-1 受体相关激酶-4(IRAK4)并激活 IRAKs 其他成员。之后,IRAK 从 My88-IRAK 复合物中解离出来并激活肿瘤坏死因子受体相关因子-6 (TRAF6),TRAF6 与 TAK1 结合蛋白 1(TAB1)相互作用,促使 TAK1 激活抑制因子 κB(IκB)激酶 α(IκKα)/IκKβ/IκKγ 复合物并诱导 IκB 磷酸化。磷酸化后的 IκB 从复合物中解离出来,被 26S 蛋白酶体降解。IκB 的降解揭示了 NF-κB 上的核定位序列,从而允许它移位到细胞核并启动相关基因的转录。随后转录因子 NF-κB 激活并移位到细胞核内,诱导各种促炎细胞因子的表达。TAK1 除了激活 IκK 复合物外,还可以激活 MAPK 信号通路,包括 ERK1/2、JNK 和 p38。通过 MAPK 通路可激活转录因子激活蛋白-1(AP-1)。NF-κB 和 AP-1 的激活有助于促炎细胞因子 IL-6、IL-1 和 TNF-α 的表达^[17-19]。

MyD88-非依赖通路可激活干扰素调节因子(IRFs)和 NF-κB。该途径由 TriF 和 TriF 相关接头分子(TRAM)启动。TriF 与 TRAF6 相互作用并激活 NF-κB 激活剂结合激酶 1(TBK1)和 IκKε,使 IRFs 磷酸化,活化的 IRFs 易位到细胞核内,诱导产生干扰素(IFNs)。TriF 也可以促进 NF-κB 活化。TriF 招募 TRAF6 并激活 TAK1,进而激活 NF-κB 和 MAPK 信号通路^[20-21]。

TLR3 与接头蛋白 Trif 相互作用,属于 MyD88-非依赖性通路。除 TLR3 外,所有的 TLR 都招募 MyD88 作为接头蛋白,而 TLR4 同时触发 MyD88-依赖通路和 MyD88-非依赖通路^[22]。

病原体与 TLRs 结合后,除激活 NF-κB、MAPK 信号通路外,聚核苷酸样受体(NLRs)和 C 型凝集素受体(CLRs)信号通路也活化参与宿主的炎症反应。线粒体解偶联蛋白-2(UCP2)通过刺激巨噬细胞中的脂肪酸合成酶(FASN)调节炎性小体 NLRP3 介导的 caspase-1 的激活。FASN 通过 AKT 和 p38-MAPK 通路调节 NLRP3 的表达,产生炎症介质。在多菌脓毒症模型中,UCP2 基因缺陷小鼠的存活曲线较好,同时,脂多糖注射脓毒症模型中,使用 FASN 抑制剂后血清 IL-1β 水平降低^[23]。由此推测,NLRs 信号通路可能也参与了 SIC 时心肌组织中 IL-1 等炎症介质的产生。目前,关于这方面的研究较少,尚需大量实验来证明 NLRs 是否与 SIC 心肌组织中炎症介质水平有关及具体机制。

C 型凝集素受体(CLRs)是 PRRs 中有别于 TLRs 的新家族,参与机体免疫应答。在发现的众

多 CLRs 中,树突状细胞相关性 C 型植物血凝素-1 (Dectin-1) 可与多种与 MyD88 途径耦联的 TLRs 产生协同作用,诱导细胞因子 TNF、IL-10 及 IL-23 的产生。进一步深入,Dectin-1 与 TLR2/MyD88 协同不仅促进 TNF 表达,还可以促进 IL-6 和 IL-10 产生^[24]。由此猜想,Dectin-1 与 TLR2/MyD88 的协同作用在 SIC 时是否能够促进心肌组织中 IL-1、IL-6 和 TNF- α 的产生,需进一步研究。

3 Toll 样受体与 SIC

正常情况下,TLRs 在心脏各种类型细胞中都有表达,如心肌细胞、内皮细胞和平滑肌细胞,提示其在心血管系统中具有重要作用^[25]。目前发现的 TLR 有 10 余种,其中 TLR2、TLR3、TLR4 是 SIC 发病机制中研究较多的受体,主要介导心脏抑制效应。

TLR2 可提高 SIC 患者心肌和血清中心肌抑制因子水平,并削弱中性粒细胞迁移功能,加重心功能障碍,但是最近的研究发现,TLR2 信号对于保护小鼠心脏免受衰老相关的不良重构和收缩功能障碍至关重要^[26]。Knuefermann 等^[27]从 TLR2 基因敲除小鼠和年龄匹配的 WT 小鼠中分离心脏,用金黄色葡萄球菌攻击离体心脏,结果与对照心脏相比,WT 小鼠心脏表现出明显的收缩功能障碍。相反,Ha 等^[28]的实验数据表明 TLR2 配体通过 PI3K/Akt 依赖的机制调节 TLR2 可显著减轻 CLP 诱导的脓毒症/感染性休克时的心功能障碍,并且在 TLR2 缺陷小鼠中这种有益作用消失。表明 TLR2 在 CLP 诱导的脓毒症反应中起到心脏保护作用。与 Knuefermann 等^[27]的结果存在差异可能是因为实验模型不同,还需更深入全面的研究来揭示 TLR2 在脓毒症心功能障碍中的作用。

TLR3 信号通路的激活是 SIC 的重要机制之一,抑制 TLR3 的过度表达可减轻脓毒症患儿心功能障碍^[29]。TLR3 与配体结合后不仅可以激活下游 NF- κ B 信号通路,诱导发挥心肌抑制作用的 TNF- α 、IL-1 和 IL-6 等促炎因子的产生和调节干扰素的表达,而且还可以激活 FADD/caspase 8 信号通路介导心肌细胞凋亡。最近的研究发现,TLR3 还可以通过增加心肌细胞自噬从而影响 SIC 的发展进程^[30]。Gao 等^[31]在 CLP 小鼠模型中发现,缺乏 TLR3 可抑制由 CLP 激活的、Fas/FasL 介导的凋亡信号转导,减少心肌中巨噬细胞和中性粒细胞的浸润,缓解心肌抑制现象。当恢复表达 TLR3 的白细胞时可逆转这种保护作用。同样,TLR3 基因敲除的小鼠 CLP 术后,血浆及心脏组织中组蛋白及炎性因子水平显著降低,表明脓毒症

引起的心功能障碍需要 TLR3 的存在,并且可能与组蛋白诱导的心肌细胞损伤有关^[32]。

TLR4 下游接头蛋白 MyD88 的缺失显著抑制 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路,减少炎性细胞因子的释放来提高心肌细胞的存活率,对脓毒症心肌损伤表现出明显的保护作用^[33]。也有其他研究支持这一观点,另一份报告显示与对照组相比,TLR4 缺陷型脓毒症小鼠死亡率降低,心功能障碍减轻,心脏组织中 IL-1、IL-6、TNF- α 水平降低^[34]。Xie 等^[35]在实验中发现,与脓毒症模型组相比,miR-146a 激动剂组 TNF- α 和 IL-1 的 mRNA 表达及 NF- κ B、TLR4 水平均下调,提示 miR-146a 可能通过某种负反馈机制调节 TLR4/NF- κ B 信号通路,从而改善脓毒症心肌病的炎症反应和心功能不全。Liu 等^[36]发现 β -1 受体阻滞剂艾司洛尔可通过 TLR4/NF- κ B 信号通路抑制脓毒症成年大鼠的心肌炎性反应,从而减轻脓毒症所致的心肌损伤。

4 Toll 受体下游信号分子与 SIC

尽管 SIC 确切机制尚不清楚,但是许多研究表明促炎因子的过度产生,如 TNF- α 、IL-6、IL-1,作为心肌抑制因子可介导脓毒症心脏抑制效应^[37]。Hobai 等^[38]将成年大鼠心室肌细胞长时间[(24 \pm 4)h]暴露于含有脂多糖和炎性因子 IL-1、IL-6、TNF 的环境中后,心肌收缩功能受到了抑制,表明 IL-1、IL-6、TNF 参与了脓毒症心肌抑制的发生。众所周知,TLR 下游信号分子 NF- κ B 和 MAPK (ERK1/2、JNK、p38)在脓毒症期间调节这些促炎因子合成。

Gao 等^[39]研究表明,miR-146a 通过抑制 NF- κ B 活性,降低炎性因子 TNF- α 、IL-1、IL-6 的产生,减少脓毒症诱导的中性粒细胞和巨噬细胞向心肌浸润,从而缓解 SIC。此外,中药成分柚皮苷可抑制 NF- κ B 易位,显著降低 LSP 诱导的促炎细胞因子(TNF- α 、IL-1、IL-6)和心肌酶(CK、LDH、AST)水平,减轻心肌炎症反应^[40]。芍药苷也被证实可通过抑制 NF- κ B,减轻脓毒症小鼠心功能障碍^[41]。

脓毒症和慢性心力衰竭时,心肌 TNF- α 作为心肌功能障碍和凋亡的自分泌因子可直接或间接引起心肌损伤,导致心肌细胞凋亡,随后心肌收缩和舒张功能降低^[42]。Li 等^[43]发现苯肾上腺素不仅可上调脓毒症大鼠心室肌细胞 ERK1/2 和 Bcl2 磷酸化水平,减少 TNF- α 产生,而且抑制 I κ B α 、p38-MAPK 和 JNK1/2 磷酸化,降低脓毒症诱导的心肌细胞凋亡并缓解心功能不全。在动物模型中,抑制 p38-MAPK/NF- κ B 通路的激活可减少促炎细胞因子,从而减轻脓毒症时的心功能障碍,

Yousif 等^[44]研究表明厄贝沙坦可通过减少磷酸化的 p38-MAPK/NF- κ B 信号通路的激活降低血浆中单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)、IL-1、IL-6 和 TNF- α 水平,从而减轻脓毒症小鼠心脏抑制作用。最新的研究发现,血管紧张素 II-1 型受体(AT1R)沉默可抑制 MAPK 信号通路,在脓毒症诱导的心肌损伤中发挥保护作用^[45]。

综上所述,脓毒症损害心血管导致的心肌病是以左心室扩大,射血分数降低为特征的可逆性心功能障碍。Toll 样受体信号通路在脓毒症时心功能障碍密切相关。TLRs 识别 PAMPs,当其与特定配体相遇后,招募和激活 IEAK-1,4、TRAF-6、I κ B 等下游的各种激酶,进而激活 NF- κ B、MAPK 信号通路,诱导炎细胞因子 IL-6、IL-1 和 TNF- α 等的表达。同一疾病可能受到多个不同信号通路的调控,不同信号通路之间的联系也十分复杂,而且不同信号通路在同一疾病的不同时期发挥的调控作用强弱不同。了解信号通路不仅使我们对疾病的致病机制有了更深入的认识,也有助于在未来通过阻断特定的信号通路更好的靶向预防和治疗疾病,并改善患者预后。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Jeong HS, Lee TH, Bang CH, et al. Risk factors and outcomes of sepsis-induced myocardial dysfunction and stress-induced cardiomyopathy in sepsis or septic shock: A comparative retrospective study [J]. *Medicine*, 2018, 97(13):e0263.
- [3] Liu YC, Yu MM, Shou ST, et al. Sepsis-Induced Cardiomyopathy: Mechanisms and Treatments [J]. *Front Immunol*, 2017, 8:1021.
- [4] Kong W, Kang K, Gao Y, et al. Dexmedetomidine alleviates LPS-induced septic cardiomyopathy via the cholinergic anti-inflammatory pathway in mice [J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(11):5040-5047.
- [5] Achek A, Yesudhas D, Choi S. Toll-like receptors: promising therapeutic targets for inflammatory diseases [J]. *Arch Pharm Res*, 2016, 39(8):1032-1049.
- [6] Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach L, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock [J]. *Ann Intern Med*, 1984, 100(4):483-490.
- [7] Zeng XM, Liu DH, Han Y, et al. Assessment of inflammatory markers and mitochondrial factors in a rat model of sepsis-induced myocardial dysfunction [J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(3):901-911.
- [8] Prescott HC, Angus DC. Enhancing Recovery From Sepsis: A Review [J]. *JAMA*, 2018, 319(1):62-75.
- [9] Walley KR. Sepsis-induced myocardial dysfunction [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2018, 24(4):292-299.
- [10] 向仕钊, 李金, 杨梁. 脓毒症心肌病研究进展 [J]. *中华心力衰竭和心肌病杂志(中英文)*, 2019, 3(1):59-61.
- [11] Geraci G, Buccheri D, Zanoli L, et al. Renal haemodynamics and coronary atherosclerotic burden are associated in patients with hypertension and mild coronary artery disease [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(4):3255-3263.
- [12] Ramphul K, Mejias SG, Sombans S, et al. Cardiac arrhythmias associated with Takotsubo cardiomyopathy and ST-segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI) [J]. *Am J Cardiol*, 2020, S0002-9149(20):30370-30372.
- [13] Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, et al. International Expea Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Panell): Diagnostic Workup, Outcome, and Management [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(22):2047-2062.
- [14] Garg AD, Agostinis P. Cell death and immunity in cancer: From danger signals to mimicry of pathogen defense responses [J]. *Immunol Rev*, 2017, 280(1):126-148.
- [15] Epelman S, Liu PP, Mann DL. Role of innate and adaptive immune mechanisms in cardiac injury and repair [J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(2):117-129.
- [16] Yu L, Feng Z. The Role of Toll-Like Receptor Signaling in the Progression of Heart Failure [J]. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018:9874109.
- [17] Aarts S, Seijkens T, Kusters P, et al. Inhibition of CD40-TRAF6 interactions by the small molecule inhibitor 6877002 reduces neuroinflammation [J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1):105.
- [18] Chen G, Gao X, Wang J, et al. Hypoxia-induced microRNA-146a represses Bcl-2 through Traf6/IRAK1 but not Smad4 to promote chondrocyte autophagy [J]. *Biol Chem*, 2017, 398(4):499-507.
- [19] Yang Y, Lv J, Jiang S, et al. The emerging role of Toll-like receptor 4 in myocardial inflammation [J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(5):e2234.
- [20] Masahiro Y, Shintaro S, Hiroaki H, et al. Role of Adaptor TRIF in the MyD88-Independent Toll-like Receptor Signaling Pathway [J]. *Science*, 2003, 301(5633):640-643.
- [21] Abdullah M, Berthiaume JM, Willis MS. Tumor necrosis factor receptor-associated factor 6 as a nuclear factor kappa B-modulating therapeutic target in cardiovascular diseases: at the heart of it all [J]. *Transl*

- Res, 2018, 195: 48–61.
- [22] Li M, Liu J, Bi Y, et al. Potential Medications or Compounds Acting on Toll-like Receptors in Cerebral Ischemia[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2018, 16(2): 160–175.
- [23] Na YR, Je S, Seok SH. Metabolic features of macrophages in inflammatory diseases and cancer[J]. *Cancer Lett*, 2018, 28(413): 46–58.
- [24] Wang W, Deng Z, Wu H, et al. A small secreted protein triggers a TLR2/4-dependent inflammatory response during invasive *Candida albicans* infection[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1015.
- [25] Zarembek KA, Godowski PJ. Tissue expression of human Toll-like receptors and differential regulation of Toll-like receptor mRNAs in leukocytes in response to microbes, their products, and cytokines. *Immunol [J]*. 2002, 168(2): 554–561.
- [26] Spurthi KM, Sarikhani M, Mishra S, et al. Toll-like receptor 2 deficiency hyperactivates the FoxO1 transcription factor and induces aging-associated cardiac dysfunction in mice[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(34): 13073–13089.
- [27] Knuefermann P, Sakata Y, Baker JS, et al. Toll-like receptor 2 mediates *Staphylococcus aureus*-induced myocardial dysfunction and cytokine production in the heart[J]. *Circulation*, 2004, 110: 3693–3698.
- [28] Ha TZ, Lu C, Liu L, et al. TLR2 ligands attenuate cardiac dysfunction in polymicrobial sepsis via a phosphoinositide 3-kinase-dependent mechanism[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 298: H984–H991.
- [29] 郭予涛, 阳娟林, 明祥. Toll 样受体 3 在脓毒症并心功能障碍患儿中的表达及意义[J]. *国际医药卫生导报*, 2018, 24(10): 1498–1501.
- [30] Gao ML, Wu KC, Deng WL, et al. Toll-like receptor 3 activation initiates photoreceptor cell death in vivo and in vitro[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(2): 801–811.
- [31] Gao ML, Ha T, Zhang X, et al. Toll-like receptor 3 plays a central role in cardiac dysfunction during polymicrobial sepsis[J]. *Crit Care Med*, 2012, 40(8): 2390–2399.
- [32] Fattahi F, Russell MW, Malan EA, et al. Harmful Roles of TLR3 and TLR9 in Cardiac Dysfunction Developing during Polymicrobial Sepsis[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 30(2018): 4302726.
- [33] Su Q, Li L, Sun Y, et al. Effects of the TLR4/Myd88/NF- κ B Signaling Pathway on NLRP3 Inflammasome in Coronary Microembolization-Induced Myocardial Injury[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(4): 1497–1508.
- [34] Zhou D, Zhu Y, Ouyang MZ, et al. Knockout of toll-like receptor 4 improves survival and cardiac function in a murine model of severe sepsis[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17: 5368–5375.
- [35] Xie J, Zhang L, Fan X, et al. MicroRNA-146a improves sepsis-induced cardiomyopathy by regulating the TLR-4/NF- κ B signaling pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(1): 779–785.
- [36] Liu X, Wen M, Li X, et al. β 1 receptor blocker decreases the myocardial inflammation in the sepsis adult rats through inhibition of TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 2019, 31(2): 193–197.
- [37] Leliefeld PH, Wessels CM, Leenen LP, et al. The role of neutrophils in immune dysfunction during severe inflammation[J]. *Crit Care*, 2016, 20: 73.
- [38] Hobai IA, Morse JC, Siwik DA, et al. Lipopolysaccharide and cytokines inhibit rat cardiomyocyte contractility in vitro[J]. *J Surg Res*, 2015, 193: 888–901.
- [39] Gao M, Wang X, Zhang X, et al. Attenuation of cardiac dysfunction in polymicrobial sepsis by microRNA-146a is mediated via targeting of IRAK1 and TRAF6 expression[J]. *J Immunol*, 2015, 195(2): 672–682.
- [40] Sun LJ, Qiao W, Xiao YJ, et al. Naringin mitigates myocardial strain and the inflammatory response in sepsis-induced myocardial dysfunction through regulation of PI3K/AKT/NF- κ B pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 75: 105782.
- [41] Zhai J, Guo Y. Paeoniflorin attenuates cardiac dysfunction in endotoxemic mice via the inhibition of nuclear factor-kappaB[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 80: 200–206.
- [42] Kakihana Y, Ito T, Nakahara M, et al. Sepsis-induced myocardial dysfunction; pathophysiology and management[J]. *J Intensive Care*, 2016, 4(1): 22.
- [43] Li H, Xing Y, Yang D, et al. Alpha-1 Adrenergic Receptor Agonist Phenylephrine Inhibits Sepsis-Induced Cardiomyocyte Apoptosis and Cardiac Dysfunction via Activating ERK1/2 Signal Pathway[J]. *Shock*, 2019, 52(1): 122–133.
- [44] Yousif NG, Hadi NR, Al-Amran F, et al. Cardioprotective effects of irbesartan in polymicrobial sepsis: The role of the p38 MAPK/NF- κ B signaling pathway[J]. *Herz*, 2018, 43(2): 140–145.
- [45] Zhang T, Yin YC, Ji X, et al. AT1R knockdown confers cardioprotection against sepsis-induced myocardial injury by inhibiting the MAPK signaling pathway in rats[J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(1): 25–42.