DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20240401

细胞器应激在脓毒症心肌病中的作用及相互影响

魏伟[1,2]，张近波[3]，张召才[1]*

（1.浙江大学医学院附属第二医院，浙江 杭州 310009；
2.浙江大学医学院附属湖州医院，浙江 湖州 313000；
3.温岭市第一人民医院，浙江 台州 317500）

【摘要】脓毒症心肌病特指脓毒症诱发的心脏功能障碍，通常表现为可逆性的心肌功能障碍，发病机制复杂，一直是临床关注的焦点。脓毒症诱发的过度炎症反应、免疫功能紊乱及内环境稳态失调等，会触发内质网、线粒体、高尔基体等细胞器的异常应激反应，调控脓毒症心肌病的病理生理学进程。本文聚焦细胞器应激反应，分析其在脓毒症心肌病中的作用和机制。进一步探讨不同细胞器应激反应相互串扰对病程的调控作用，为加深对脓毒症心肌病的认识以及制定相应的治疗新策略提供参考。

【关键词】脓毒症；脓毒性心肌损伤；细胞器应激；串扰

中图分类号：R631　　**文献标识码：**A　　**文章编号：**2096-8965（2024）04-0002-11

Role and interactions of organelle stress in septic cardiomyopathy

Wei Wei[1,2], Zhang Jinbo[3], Zhang Zhaocai[1]*

(1. The Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, Zhejiang, China;
2. Affiliated Huzhou Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Huzhou 313000, Zhejiang, China;
3. The First People's Hospital of Wenling, Taizhou 317500, Zhejiang, China)

【Abstract】Septic cardiomyopathy (SCM) refers to the cardiac dysfunction induced by sepsis, a longstanding focus in clinical research. It usually presents as reversible myocardial dysfunction with a complex pathogenesis. The excessive inflammatory response, immune dysfunction, and dysregulation of homeostasis induced by sepsis can trigger abnormal stress responses in organelles such as endoplasmic reticulum, mitochondria, and Golgi apparatus, regulating the pathophysiological progression of SCM. This article focuses on organelle stress responses, analyzing their roles and mechanisms in SCM. In addition, we further discuss the interactions between different organelle stress responses in the disease progression, providing a valuable reference for advancing the understanding of SCM and developing corresponding therapeutic strategies.

【Keywords】Sepsis; Septic myocardial injury; Organelle stress response; Crosstalk

收稿日期：2024-10-23；**修回日期：**2024-11-18

基金项目：国家自然科学基金项目（82272182，82472177）；浙江省医药卫生科技计划项目（2024KY552）

通信作者：张召才（1971-），男，湖北咸宁人，教授，主任医师，博士研究生导师，主要从事脓毒症、心肌病、多脏器功能不全、急性呼吸窘迫综合征，科研管理及创新转化方面的研究，E-mail: 2313003@zju.edu.cn

0 前言

脓毒症是机体对感染的反应失调而引发威胁生命的全身性疾病[1]，是导致危重症患者死亡的主要原因，因此，一直受到广泛关注[2]。约半数脓毒症患者出现心功能障碍即脓毒症心肌病（Septic Cardiomyopathy，SCM），主要表现为可逆性心脏射血分数下降、左和/或右心室收缩/舒张功能障碍[3]，SCM患者的死亡率高达70%~90%[4]。目前针对SCM的治疗策略包括早期诊断、控制感染及规范化护理。治疗SCM多用去甲肾上腺素、钙增敏剂和β受体阻滞剂等传统疗法，但是治疗效果不理想[5]。许多针对炎症失衡、抑制免疫功能等新型靶向药物，包括抑制TLR、NF-κB、TNF、IL-6及补体C5a佐剂等[6]仍在研发阶段，尚未用于临床治疗[7]。尤其是免疫疗法仍有许多问题，不同个体以及炎症反应的不同阶段都表现出高度的异质性，单纯的免疫治疗干预可能带来严重的影响。尽管对SCM特征的临床认识有了很大进步，但对SCM的病理生理学研究尚需深入开展，诸多隐藏于SCM的病程可逆性、治疗异质性等临床现象背后的科学问题有待进一步揭示。

目前认为，SCM的病理生理学机制涉及炎症反应失衡、线粒体功能紊乱、氧化应激、Ca^{2+}转运障碍以及自噬调节失衡等，均与细胞器的内稳态失衡密切相关[8]。患脓毒症时，多种细胞器如内质网、线粒体、高尔基体及溶酶体均会发生应激反应，基于应激反应促进细胞器之间产生“亲密接触”，通过物理、化学和生物学信号形成交流网络而相互作用[9]，最终影响疾病的进程和结局。研究[10-11]发现，细胞器互作在SCM疾病进展中也起到重要作用，梳理心肌细胞及其周围细胞的主要细胞器应激反应及其对SCM的作用和调控机制十分必要，除了加深对SCM的理论认识之外，还有助于升级现有的SCM治疗策略、发现新的治疗靶点、衍生新的干预措施。本文综述了SCM状态下主要细胞器应激的表征、调控机制及其对心脏功能的影响机制，为后续制定基于细胞器应激的靶向治疗方法提供新的思路。

1 内质网应激反应（Endoplasmic Reticulum Stress，ERS）

ERS是指内质网腔内累积了大量未折叠或错误折叠的蛋白质时，细胞产生的一种保护性应激反应，以恢复蛋白质折叠功能，降低未折叠蛋白的浓度。然而蛋白错误折叠及未折叠蛋白的积累，可对细胞造成毒性，阿尔茨海默病、帕金森综合征、肿瘤、肥胖和糖尿病等疾病中均发现异常ERS。近年来，异常ERS已被证实参与了SCM的病理进程[12-13]。内质网作为分泌途径的关键细胞器，负责蛋白质的合成、折叠、翻译后修饰和降解。内质网膜上锚定有3个应激感应元件，分别是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶（Inositol-Requiring Enzyme 1，IRE1）、转录激活因子6（Activating Transcription Factor 6，ATF6）和蛋白激酶R样内质网激酶（Protein Kinase RNA-like Endoplasmic Reticulum Kinase，PERK）[14]。在非应激条件下，这3种应激感应元件与葡萄糖调节蛋白78（Glucose-regulated protein 78，Grp78）稳定结合，一旦发生胁迫，这些感应元件与Grp78分离并启动复杂的转录级联反应[15]。IRE1α是一种核糖核酸内切酶，在ERS条件下被激活并发生磷酸化；磷酸化的IRE1α能够切除X盒子结合蛋白1（X-box binding protein 1，Xbp1）mRNA的26个核苷酸长的内含子，产生成熟的sXbp1，易位到细胞核促进蛋白质的降解[16]。ATF6活化后会从内质网膜脱落并转运至高尔基体，继而诱导Grp78大量表达，帮助内质网恢复稳态平衡[17]。内质网在应激发生早期，通过降低蛋白质的翻译速率、增加分子伴侣的蛋白降解能力缓解应激压力，恢复细胞内稳态；当ERS持续激活，C/EBP同源蛋白（C/EBP Homologous Protein，CHOP）转录因子会被上调，通过激活caspase-9和caspase-3促进细胞凋亡[18]。

在SCM病理条件下，致病微生物及其产物、炎性因子等可以级联激活心肌细胞内多种应激信号如诱导型一氧化氮合酶（inducible Nitric Oxide Synthase，iNOS）、肿瘤坏死因子（Tumor Necrosis Factor-α，TNF-α）和丝裂原活化蛋白激酶（Mitogen-Activated Protein Kinase，MAPK）等。同时细胞内Ca^{2+}调节也会发生紊乱，导致未折叠或错误折叠的蛋白大量积累，最终引起ERS[19-20]。

脓毒症状态下，异常的ERS以不同方式诱发心肌细胞死亡、导致心肌损伤。Zhang等[21]观察到脓毒症大鼠心肌中ERS相关分子（Grp78、CHOP和caspase-12）的表达明显升高；当ERS持续激活时，转录因子CHOP过度表达会促使心肌细胞凋亡。在脂多糖（Lipopolysaccharides，LPS）诱导的脓毒症小鼠模型中，心肌细胞中ERS与肌醇1,4,5-三磷酸2型受体相互激活，进而调控Ca^{2+}释放并激活NLRP3/caspase-1/GSDMD信号通路从而引起细胞焦亡[22]。受体互作型蛋白激酶3在LPS处理的心肌细胞中大量上调，激活ERS并通过Ca^{2+}超载/XO/ROS/mPTP途径引起心肌细胞坏死[23]。

ERS相关分子在脓毒症诊断中可能具有重要意义。利用生物信息学和机器学习算法分析差异表达基因时发现，脓毒症相关差异基因在ERS的生物学过程也有显著富集[24]。Zhou等[25]发现与脓毒症炎症免疫反应有密切联系的4个ERS相关基因*SET*、*LPIN1*、*TXN*和*CD74*可作为脓毒症诊断生物标志物。Gong等[26]发现激活PERK-eIF2α内质网应激信号通路，诱导CHOP活化，导致脓毒症患者和小鼠血浆中的外泌体腱糖蛋白C的水平显著升高。

2 线粒体应激反应（Mitochondrial Stress Response，MSR）

线粒体约占心肌体积的30%，在心肌细胞内大量分布，与能量转换、氧化还原平衡、钙平衡等重要的细胞生物学过程紧密相关，对维持心脏的收缩和舒张周期也至关重要[27]。MSR是指线粒体功能受到干扰时，细胞通过一系列反应适应和恢复线粒体正常功能的过程。MSR涉及多种机制，包括线粒体未折叠蛋白反应、整合应激反应和线粒体自噬等，这些反应旨在减少应激带来的不良后果，恢复线粒体功能[28]。

MSR是SCM中的关键细胞事件，主要由线粒体功能障碍触发，MSR异常可导致心肌细胞死亡[29]。在SCM病程中，一氧化氮浓度增加、氧化应激加剧及腺嘌呤核糖核苷酸/腺嘌呤核苷三磷酸（Adenosine Triphosphate，ATP）升高均会引起MSR[30]。Vanasco等[31]观察到大鼠接受LPS注射后，心肌线粒体出现肿胀、内部囊泡形成、嵴消失/破坏及内外膜破坏等一系列异常变化；Soriano等[32]发现，脓毒症死亡患者较幸存者的心功能障碍程度更严重，线粒体嵴的结构也出现异常；Takasu等[8]也发现脓毒症患者心肌线粒体基质水肿，线粒体嵴的结构同样发生了变化（空泡和塌陷）。上述变化主要与线粒体Ca^{2+}稳态失衡有关，线粒体Ca^{2+}摄取依赖于电压依赖性阴离子通道、线粒体Ca^{2+}通道复合物、线粒体膜电位及线粒体相关内质网膜（Mitochondria-Associated Endoplasnaic Reticutum Membranes，MAMs），而线粒体内Ca^{2+}外流主要由位于线粒体内膜的非特异性通透性转换孔（mitochondrial Permeability Transition Pore，mPTP）介导[33]。

SCM病理状态下，Ca^{2+}超载可触发mPTP异常开启，其敏感性受氧化应激、腺嘌呤核苷酸耗竭、无机磷酸盐浓度增加和线粒体去极化等因素调控。mPTP异常开启一方面可加速质子动力消耗（线粒体膜电位崩溃），使氧化磷酸化解偶联；另一方面可导致线粒体膨胀和外膜破裂，大量细胞色素c和其他促凋亡蛋白释放，引发细胞死亡[34]。

SCM时心肌MSR与线粒体活性氧和活性氮的过量生成有关[35]，其核心机制是导致心肌细胞凋亡或坏死[36]。Escames等[37]发现，脓毒症小鼠中诱导型线粒体一氧化氮合酶的活性增加，导致线粒体亚硝酸过氧化物含量升高；iNOS的缺失则可以修复氧化磷酸化功能的损伤并增加ATP的生成，从而提高生存率[38]。

研究[39]发现，线粒体存在多种自我修复机制，当发生MSR时，受损的线粒体会招募多种蛋白并靶向细胞器进行“线粒体自噬”，限制炎症反应的放大并最大限度地减轻氧化损伤。“线粒体自噬”是细胞内清除功能失调线粒体的质控机制之一，在脓毒症小鼠心脏，线粒体功能障碍引起的自噬激活已被广泛报道[40-41]。受损的线粒体会被选择性地包裹在自噬体中，然后与溶酶体融合完成降解。识别和消除功能失调的线粒体存在多种途径，MAPK9/JNK2通过靶向肿瘤抑制因子CDKN2A/ARF的小线粒体形式降解[42]；泛素非依赖性途径则涉及ATG8家族蛋白与自噬受体（如Nip3样蛋白X，BCL2相互作用蛋白受体3等）的直接结合[43]。在LPS诱导的脓毒症模型中，心肌线粒体数量明显减少，但ATG3、ATG5、ATG7、LC3 Ⅱ和p62的mRNA及蛋白水平升高，也提示自噬增强是清除受损心肌线粒体的重要机制[44]。更有意思的是，线粒体融合和分裂蛋白同样参与“线粒体自噬”过程。线粒体融合蛋白1（Mtofusin 1，Mfn1）和Mfn2同时缺失使新生小鼠在出生后第7天发生心脏功能障碍。而参与线粒体融合的重要蛋白Opa1缺失后，会诱导线粒体网络重构，并使mPTP的开放对Ca^{2+}累积的敏感性降低[45]。Tokuyama等[46]研究发现，人心肌细胞中动力蛋白相关蛋白（Dynamin-related protein 1，Drp1）线粒体分裂蛋白的缺失会引起帕金蛋白表达上调，最终促进“线粒体自噬”增加，导致心肌病的发生。线粒体分裂蛋白（Mitochondrial fission protein 1，Fis1）通过自适应线粒体自噬途径参与线粒体的质量控制，其中Fis1与自噬蛋白Syntaxin17相互作用触发线粒体自噬[47]。另一个线粒体分裂因子（Mitochondrial fission factor，Mff）的缺失同样引起线粒体自噬增加并导致线粒体功能受损[48]。此外，脓毒症时心肌线粒体还可能通过增加“线粒体自噬”促使线粒体生物生成，以替换功能失调的线粒体从而发挥补偿作用[41]。

靶向干预MSR以改善脓毒症心肌损伤的研究一直在积极推进中。在大鼠脓毒症模型中，与三

苯基膦结合的维生素E可防止线粒体活性氧（Reactive Oxygen Species，ROS）的生成和心脏中ROS相关的损伤，从而恢复线粒体的结构和功能[49]；MSR发生时线粒体铁响应蛋白DELE1被裂解并在细胞质中大量堆积，继而与血红素调节激酶相互作用，激活eIF2α激酶，此途径可能是靶向调控MSR以改善SCM的潜在治疗靶标[50]；ERK-BAP31通路被视为在SCM中介导MSR的另一关键靶标，已经观察到褪黑素可通过细胞外信号调节激酶（Etracellular Signal Regulated Kinase，ERK）途径稳定BAP31发挥对SCM患者的心脏保护作用[51]。Haileselassie等[52]发现在SCM中Drp1/Fis1相互作用会导致线粒体过度断裂，而抑制Drp1/Fis1相互作用则可以缓解线粒体功能障碍，继而改善患者心功能并提高其存活率。线粒体中p53与Drp1相互作用亦是SCM过程中激活MSR的机制之一，抑制Drp1会减少Drp1-p53相互作用并改善线粒体功能障碍[53]。SCM小鼠心脏丝氨酸/苏氨酸激酶3（Serine/Threonine Kinase 3，STK3）过度表达可促进MSR，抑制STK3能够逆转脂多糖介导的核因子E2相关因子2下调并缓解线粒体功能障碍，进而防止MSR[54]。总之，MSR引起的线粒体功能障碍是SCM的一个重要变化，靶向干预或调控MSR以改善心肌线粒体结构和功能有望成为治疗SCM的新策略。

3 溶酶体应激反应（Lysosome Stress Response，LSR）

LSR是指在急性或慢性应激状态下，溶酶体稳态被破坏，发生结构和功能变化。现认为LSR具有以下9大特征：（1）溶酶体pH值增加；（2）溶酶体体积增大；（3）溶酶体膜通透性增加；（4）阳离子外流；（5）细胞内重新定位；（6）管腔内蛋白质聚集；（7）管腔内LDL胆固醇积聚；（8）氧化还原突变；（9）能量合成危机[55]。能引起LSR的内源性和外源性刺激包括HIV-1蛋白Tat和gp120、滥用药物（甲基苯丙胺和阿片类药物）、纳米粒子、低密度脂蛋白胆固醇、氯喹和羟氯喹等[56-58]。

ERS和MSR已受到广泛关注，但LSR在疾病病理中的作用相对被忽视。研究[59-60]表明，溶酶体应激与肿瘤发生、神经退行性疾病等多种疾病相关。溶酶体系统是由溶酶体、多泡体、自噬体和自噬溶酶体等多个部件构成的动态结构，约占细胞总体积的5%[56]，溶酶体内部的酸性环境可为维持常驻水解酶活性提供有利条件，使其能够在最佳活性水平上催化通过细胞内吞或自噬途径接收的物质。LSR发生时，溶酶体腔内pH值上升，引发腔内Ca^{2+}和Fe^{2+}外排，上述离子在细胞质、线粒体和内质网中大量积累，引起ERS及MSR，最终导致细胞损伤[61]。

雷帕霉素复合物（mammalian Target of Rapamycin，mTOR）−转录因子EB（Transcription Factor EB，TFEB）参与介导LSR[62]。在无应激条件下，mTORC1定位于哺乳动物溶酶体膜上，可磷酸化TFEB，后者作为主要转录因子调节溶酶体生物合成；磷酸化TFEB与14-3-3蛋白结合，促进TFEB在细胞质中的隔离。而在应激条件下，LSR诱导剂（进入内溶酶体系统的药物、病原体或底物）均可引起溶酶体发生LSR。在LSR期间，应激溶酶体可以使用各种信号，包括mTOR-TFEB信号通路促进溶酶体的生物合成。其具体生物学过程是当溶酶体处于应激状态时，mTORC1从溶酶体膜中释放，Ca^{2+}通过钙渗透通道释放到细胞质，激活磷酸酶钙调神经磷酸酶，激活的钙调神经酶使TFEB去磷酸化并入核，在细胞核中与溶酶体生物合成基因的协调溶酶体表达和调节元件结合，上调溶酶体合成相关基因，促进溶酶体生物合成，最终促使应激溶酶体的恢复[56]。

细胞自噬是与溶酶体密切相关的特定细胞生物学事件，依赖于自噬相关蛋白（Autophagy-Related Protein，ATG）[63]。有别于蛋白酶体降解和其他细胞质消化过程，自噬能够捕获和消除有毒的蛋白质复合体、失效的细胞器及入侵的微生物等大型靶标[64]。自噬可清除细胞内受损的细胞器和错误折叠蛋白，通常包括巨自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬三大类[65]。饥饿或胁迫会强烈诱导巨自噬，在启动阶段，丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶复合物在内质网膜附近形成杯状双膜结构[65]，最终通过膜分裂闭合成为自噬体。受损的细胞组分被包裹在自噬体的双膜囊泡中，成熟后与溶酶体融合，形成自噬溶酶体，最终由溶酶体完成细胞器内容物的降解[66-67]。微自噬是指通过内体分选复合物介导内溶酶体系统隔室中的膜内陷，对蛋白和细胞组分进行溶酶体降解。该过程不需要核心ATG蛋白。哺乳动物的微自噬途径主要降解晚期内体/多囊体[68]。分子伴侣介导的自噬过程中，底物蛋白被转运至溶酶体膜，被分子伴侣热休克蛋白（Heat Shock Cognate Protein 70，SC70）通过KFERQ靶向序列识别，随后HSC70-底物复合体与溶酶体相关膜蛋白2A型（Lysosome-Associated Membrane Protein 2A，LAMP2A）相结合，而后LAMP2A多聚化帮助底物转运至溶酶体中被降解，之后LAMP2A从易位复合体中解离[69]。

脓毒症环境下，自噬通过积极消除细胞内的微

生物、促进抗原递呈、调节炎症反应及清除受损细胞器等方式维持细胞内稳态。同时，脓毒症诱导的自噬由病原相关分子模式与模式识别受体（如Toll样受体）发生的受体-配体相互作用而启动，通过促进LC3Ⅰ向LC3Ⅱ的转化而增强[70]。LPS与TLR4结合，通过MAPK/p38信号轴进一步激活自噬；脂寡糖与TLR2结合后通过MAPK1/ERK2-MAPK3/ERK1通路也可以诱导自噬的发生[71]。

LSR损伤还可以诱导应激颗粒（Stress Granule，SG）的形成[72]，SG是特殊的无膜小室，是真核细胞在应对胁迫时形成的一种动态、可逆的细胞质组装形式。SG通过液–液相分离组装，主要由分布在核心蛋白质–RNA相互作用网络中不均匀的相互作用介导[73]。SG能与周围细胞质或邻近细胞器迅速交换组分，在溶酶体损伤修复过程中扮演关键角色[74]。当细胞遭受应激时，SG内的无序区域容易发生错误折叠，与其他未折叠蛋白互作，进一步加剧蛋白错误折叠[75]。此现象可能会影响SG的功能，但是随着应激反应的减轻，SG通过自噬途径被分解，从而引起广泛的翻译恢复[76]。研究[77]发现，SG与心房颤动和心力衰竭等心血管疾病密切相关，可加剧线粒体功能障碍和放大炎症反应；有趣的是，SG对SCM具有内在的保护作用，LPS刺激可通过经典的eIF2α磷酸化途径激活心肌细胞中的SG，当抑制SG形成后反而会加剧LPS诱导的心肌损伤[78]。SG在不同的心肌损伤病程中呈现迥异的功能状态值得进一步探讨。

4 高尔基体应激反应（Golgi Stress Response，GSR）

GSR是高尔基体对各种应激因素（如氧化应激、缺血等）做出的一系列应答反应，继而通过特定的信号通路调节细胞的生存和功能。高尔基体在细胞内承担蛋白质翻译后修饰、脂质和蛋白质运输和分选等功能，通过内吞和胞吐作用，将这些物质准确分配到适当的细胞位置[79]。当高尔基体的结构和功能受到破坏时，可致其分解和断裂，从而引发GSR[80]。GSR启动或触发至少包括6种途径（TFE3、热休克蛋白47、CREB3、E26转化特异性、蛋白多糖和粘蛋白途径），这些途径分别调节高尔基体的一般功能和抗凋亡、促凋亡、蛋白多聚糖糖基化和粘蛋白糖基化等作用。

当细胞在应激条件或遭受毒性侵袭时，可导致高尔基体形态和功能受损、细胞的氧化还原失衡和生存机制破坏，加剧氧化应激和细胞死亡。应激条件下高尔基体的重要功能是维持蛋白质合成和加工，以及通过加工脂质和控制脂滴动态，在合成、储存和分解等各个阶段参与脂质代谢[81]。

异常GSR参与了脓毒症导致的多种脏器损伤。在LPS诱导的脓毒症小鼠模型中，Dusabimana等[82]发现，高尔基磷酸化蛋白3（Golgi Phosphoprotein 3，GOLPH3）的表达显著增加与脓毒症肝、肾损伤密切相关。体内、体外实验均证实LPS可导致GOLPH3蛋白的表达增加，伴之有GSR异常活跃、高尔基体呈片段化改变、AKT/NF-κB信号通路激活，促炎介质（TNF-α、IL-6、IL-1β等）大量产生；GOLPH3表达增加还可刺激ROS大量产生并引起应激相关的自噬。Yu等[83]发现以尼古丁刺激培养的肺上皮细胞中，GOLPH3过量表达和异常自噬发生，可以引起ROS大量产生，破坏内质网–高尔基网的稳态。Li等[84]发现，以血红素加氧酶1（Heme Oxygenase-1，HO-1）抑制GSR，增加高尔基结构相关蛋白的表达，可减轻氧化应激和炎症，保护细胞免受脓毒性损伤，此过程主要由HIF-1α/HO-1信号通路介导。尚无证据表明GSR与SCM存在内在关联，值得进一步关注和探讨。

5 SCM中的细胞器相互作用

5.1 线粒体–内质网交互作用

正常状态下，内质网可与线粒体建立膜接触位点，即线粒体–内质网接触位点（Mitochondria-ER Contacts，MERCs）[85-86]。MERCs富含特定的蛋白质和脂质，是调节细胞基本功能的瞬时信号平台，与凋亡机制（如BCL-2家族蛋白）一起，在维持细胞稳态方面发挥至关重要的作用[87]。MERCs除了驱动线粒体分裂之外，尚参与Ca^{2+}信号转导、线粒体动力学、内质网应激及自噬等细胞过程[88-89]。MERCs的失调与阿尔茨海默病、帕金森病和癌症等疾病有关。

SCM中存在MERCs相关的线粒体动力学异常。在LPS刺激下，H9C2细胞中的线粒体发生断裂，伴随Drp1、Mff和Fis1的mRNA水平升高[90]。抑制ERK通路可进一步促进Drp1的表达，在Yap过表达情况下促使线粒体分裂[91]。另有研究[92]发现，p38 MAPK在SCM中也扮演着重要角色，主要是通过调控NF-κB炎症信号通路，影响线粒体融合蛋白Mfn1和Mfn2的降解机制。

在SCM中已发现MERCs相关Ca^{2+}信号异常，可造成心脏收缩和舒张功能明显受损。在LPS打击的脓毒症小鼠中观察到肌质网膜钙ATP酶（Sarco/Endoplasmic Reticulum Ca^{2+} ATPase，SERCA）的氧化和细胞内Ca^{2+}紊乱[93]；盲肠结扎穿刺诱导的脓毒

症小鼠中也发现心肌细胞肌节缩短、Ca^{2+}瞬态抑制及SERCA功能障碍[94]。Xie等[95]研究发现，Toll样受体7（Toll-Like Receptor 7，TLR7）可改善LPS引发的SCM，其作用是通过增强SERCA和心肌型兰尼定受体2的表达继而恢复Ca^{2+}异常。

MERCs相关的ERS同样在SCM中发挥重要作用。研究[12,96]发现，脓毒症小鼠的心脏组织中ATF6、Grp78和IRE1α表达均显著增加。MAMs是线粒体和内质网之间的特殊膜结构，参与Ca^{2+}交换、脂质转移及代谢活动[97]；PERK是MAMs上的重要成分，ERS激活后，PERK上调促进MAMs形成，继而引发细胞凋亡[98]；抑制PERK/ATF4/CHOP信号通路可以抑制ERS和MAMs结构的重塑。此外，MAMs还可作为炎症信号的传递平台，参与炎性小体蛋白（Nucleotide-Binding Domain，Leucine-Rich Repeat Containing Protein 3，NLRP3）的招募、释放及焦亡的发生[99]。当受到外部刺激时，NLRP3与接头分子凋亡相关微粒蛋白一起被招募到MAMs中，与ASC和caspase-1前体互作，驱动NLRP3炎性小体的组装和成熟，促进炎症因子的分泌[100]。

SCM中存在MERC相关的自噬信号异常。研究[101]表明，LPS处理导致的心肌细胞死亡及乳酸脱氢酶的释放，与自噬调节蛋白Beclin-1表达增加、激活细胞自噬有关；过表达心脏特异性Beclin-1可以恢复MERC的结构和功能，有利于改善脓毒症小鼠的心脏功能。在脓毒症大鼠模型中发现，心脏Beclin-1乙酰化增强，可致心脏功能受损；以褪黑素促进Beclin-1的去乙酰化，则可改善心脏功能[102]。

5.2 线粒体与溶酶体交互作用

线粒体和溶酶体的功能密切相关，对细胞稳态的维持至关重要。氧化应激增强可引起线粒体功能障碍，也会损害溶酶体的结构和功能，导致蛋白质聚集和脂质储存异常，两者通过线粒体溶酶体接触位点相互交流和交换异常代谢物质[86,103]。TFEB是自噬溶酶体生物发生反应的主要调节因子，在线粒体中也发挥重要作用[104]。应激引起溶酶体膜获得短暂通透性，导致Ca^{2+}泄漏，激活磷酸酶PPP3/钙调磷酸酶。PPP3特异性使TFEB去磷酸化后从细胞质转运到细胞核中，从而激活自噬。研究[105]表明，线粒体应激发生时TFEB表达上调，进而诱导“线粒体自噬”相关受体蛋白NDP52和Optineurin等表达，促进“线粒体自噬”的发生。

当MSR和LSR同时发生时，TFEB的靶蛋白己糖激酶结构域1（Hexokinase Domain Containing 1，HKDC1）表达增加，有助于通过调节线粒体溶酶体接触位点修复受损的溶酶体。在LSR时，抑制HKDC1能够通过线粒体溶酶体接触位点降低溶酶体腔内Ca^{2+}水平，介导Ca^{2+}从溶酶体转移到线粒体有赖于线粒体溶酶体接触位点的关键蛋白如溶酶体Ca^{2+}通道、电压依赖性阴离子通道蛋白1和线粒体钙转运蛋白等[106]。

SCM时心肌细胞内氧化应激增强、自噬溶酶体变化、线粒体结构与功能改变以及溶酶体内钙离子代谢异常等均有报道，但MSR和LSR是否同时发生，两者是序贯发生还是联动协作，其最终对病程进展起何作用仍然不清楚。

5.3 多种细胞器之间的交互作用

内质网与溶酶体互作有赖于囊泡相关膜蛋白关联蛋白（Vesicle-Associated Membrane Protein-Associated Proteins，VAPs）与脂质转移蛋白氧甾醇结合蛋白相关蛋白1（Oxysterol Binding Protein Related Protein 1L，ORP1L）相互作用，继而将溶酶体招募到线粒体分裂位点，完成内质网、溶酶体和线粒体三方细胞器的接触，小型GTP酶Rab7是介导ORP1L-VAPs互作的关键蛋白[9]。高尔基体衍生囊泡上的4-磷酸磷脂酰肌醇也可以被招募到线粒体–内质网接触位点，在Drp1的下游驱动线粒体分裂，从而完成内质网、线粒体和高尔基体三方细胞器的接触[107]。

LSR可触发MSR和ESR，是细胞器间应激反应串扰的早期和上游事件[108-109]。LSR触发MSR的机制是线粒体可收纳细胞质中增加的铁离子和钙离子，充当阳离子库；当阳离子过量时，可促进ROS产生导致氧化还原异常，同时削弱ATP生成导致细胞能量危机。LSR触发ESR的机制是在溶酶体与内质网之间形成恶性循环，包括：（1）LSR导致ROS增加，反过来会加剧LSR；（2）LSR增高细胞内钙浓度，使内质网中钙负荷过高，释放入胞质可损伤溶酶体；（3）内质网中脂质积累和蛋白质聚集触发ERS。MSR和ESR交互作用是SCM病程中的重要细胞事件，而LSR是促发MSR和ESR交互作用的上游事件，LSR、MSR和ESR协同作用可能共同参与SCM的内源性保护机制，使SCM表现出“临床可逆性”的特征；一旦三者的调控网络失稳可能导致心肌细胞结构与功能严重损害，导致广泛性心肌损伤是部分SCM患者临床预后不良的原因。

MSR、ESR和GSR也可形成互作网络，共同参与调节炎症反应、Ca^{2+}代谢、自噬形成和对有毒物质的清除[9]。ERS会促进ROS产生、激活NLRP3炎性小体[110]；而炎性小体NLRP3激活会诱导高尔基体反面膜囊解聚，形成分散型的高尔基体反面膜囊，使高尔基体的结构功能异常，引起GSR[111]；

线粒体也可以通过释放mtDNA、产生线粒体ROS等激活炎症信号通路[112]。MSR、ESR和GSR的发生及三者之间的互作网络维持，需要溶酶体的结构和功能支持，因为上述应激反应基本在溶酶体膜上启动。溶酶体可感应核酸对识别微生物感染和激活免疫反应至关重要，当溶酶体受损后，溶酶体膜的通透性改变也会激活炎症因子[113]。在溶酶体腔内，双链RNA结合TLR3、单链RNA结合TLR7和TLR8、含有胞嘧啶磷酸鸟嘌呤的单链非甲基化DNA结合TLR9，可诱导其细胞质基序中的TLR二聚化和寡聚化，募集信号衔接蛋白和激活信号级联，从而触发干扰素和炎性细胞因子的转录[114]。TLR9还感知线粒体DNA，介导自噬相关的线粒体向溶酶体递送[115]。

在SCM心肌细胞中是否直接存在MSR、ESR、GSR与LSR四者的互作网络尚不清楚，借鉴其他领域的研究[66,116]推测此四者互作可能性甚大，其核心作用很可能是共同调控脓毒症及其并发症发生、发展相关的重要细胞事件，包括ROS增多、炎症反应放大、钙代谢异常、介导自噬等，提示研究脓毒症及SCM等并发症时，不仅要关注细胞器应激的单一效应，还要关注细胞器互作网络的协同作用。

6 总结

脓毒症发生时，心肌细胞内炎症信号通路异常激活，内质网、线粒体、高尔基体及溶酶体等主要细胞器发生相应的应激反应，并相互作用和彼此联系，形成了错综复杂的互作网络（见图1）。不同细胞器应激反应在SCM的病理机制中既发挥独立作用也存在协同效应，其初始阶段往往是自适应性保护机制，然而过度应激反应又可能导致细胞器互作网络失调，加速病情进展最终影响患者预后。基于以上认识，未来研究细胞器应激还应在SCM病情进展的不同阶段、心肌细胞与其周围细胞互作和细胞通讯信号传递网络等方面综合评定。研究SCM中细胞器过度应激反应及其调控网络失衡的发生机制，不仅有利于拓宽对SCM发病机制的理解，还可能为SCM的全新治疗策略提供思路和理论依据。

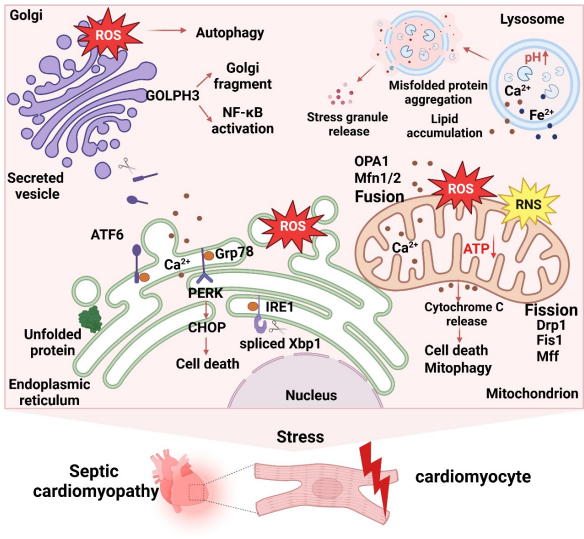


图1 SCM时心肌细胞内主要细胞器应激反应及其相互作用

Figure 1 Schematic diagram of major organelle stress responses and their interactions in cardiomyocytes during the course of SCM

参考文献

[1] ANTONUCCI E, GARCIA B, LEGRAND M. Hemodynamic support in sepsis[J]. Anesthesiology, 2024, 140(6): 1205-1220.

[2] XIE J, WANG H, KANG Y, et al. The epidemiology of sepsis in Chinese ICUs: A national cross-sectional survey [J]. Critical Care Medicine, 2020, 48(3): e209-e218.

[3] BEESLEY S J, WEBER G, SARGE T, et al. Septic cardiomyopathy[J]. Critical Care Medicine, 2018, 46(4): 625-634.

[4] FANG D, LI Y, HE B, et al. Gastrin attenuates sepsis-induced myocardial dysfunction by down-regulation of TLR4 expression in macrophages[J]. Acta Pharmaceutica Sinica B, 2023, 13(9): 3756-3769.

[5] SHE H, TAN L, DU Y, et al. VDAC2 malonylation participates in sepsis-induced myocardial dysfunction via mitochondrial-related ferroptosis[J]. International Journal of Biological Sciences, 2023, 19(10): 3143-3158.

[6] FAN D, WU R. Mechanisms of the septic heart: From inflammatory response to myocardial edema[J]. Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 2024, 195: 73-82.

[7] NONG Y, WEI X, YU D. Inflammatory mechanisms and intervention strategies for sepsis-induced myocardial dysfunction[J]. Immunity, Inflammation and Disease, 2023, 11(5): e860.

[8] TAKASU O, GAUT J P, WATANABE E, et al. Mechanisms of cardiac and renal dysfunction in patients dying of sepsis[J]. American Journal of Respiratory Critical Care Medicine, 2013, 187(5): 509-517.

[9] BOUTRY M, KIM P K. ORP1L mediated PI(4)P signaling at ER-lysosome-mitochondrion three-way contact contributes to mitochondrial division[J]. Nature Communications, 2021, 12 (1): 5354.

[10] WANG J, PU X, ZHUANG H, et al. Astragaloside IV alleviates septic myocardial injury through DUSP1-Prohibitin 2 mediated mitochondrial quality control and ER-autophagy [J]. Journal of Advanced Research, 2024, S2090-1232(24) 00471-5.

[11] ZHAO W B, SHENG R. The correlation between mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes (MAMs) and Ca^{2+} transport in the pathogenesis of diseases [J]. Acta Pharmacologica Sinica, 2024, 10.1038.

[12] CEYLAN-ISIK A F, ZHAO P, ZHANG B, et al. Cardiac overexpression of metallothionein rescues cardiac contractile dysfunction and endoplasmic reticulum stress but not autophagy in sepsis[J]. Journal of Molecular and Cellular Cardiology , 2010, 48(2): 367-378.

[13] LI L, PENG X, GUO L, et al. Sepsis causes heart injury through endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis signaling pathway[J]. International Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2020, 13(5): 964-971.

[14] BHARDWAJ M, LELI N M, KOUMENIS C, et al. Regulation of autophagy by canonical and non-canonical ER stress responses[J]. Seminars in Cancer Biology, 2020, 66: 116-128.

[15] ZHOU Y, MURUGAN D D, KHAN H, et al. Roles and therapeutic implications of endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in cardiovascular diseases[J]. Antioxidants (Basel), 2021, 10(8): 1167.

[16] HETZ C. The unfolded protein response: controlling cell fate decisions under ER stress and beyond[J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2012, 13(2): 89-102.

[17] STENGEL S T, FAZIO A, LIPINSKI S, et al. Activating transcription factor 6 mediates inflammatory signals in intestinal epithelial cells upon endoplasmic reticulum stress[J]. Gastroenterology, 2020, 159(4): 1357-1374. e10.

[18] GLEMBOTSKI C C. The role of the unfolded protein response in the heart[J]. Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 2008, 44(3): 453-459.

[19] ZENG T, ZHOU Y, YU Y, et al. rmMANF prevents sepsis-associated lung injury via inhibiting endoplasmic reticulum stress-induced ferroptosis in mice[J]. International Immunopharmacology, 2023, 114: 109608.

[20] GARDNER B M, PINCUS D, GOTTHARDT K, et al. Endoplasmic reticulum stress sensing in the unfolded protein response[J]. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 2013, 5(3): a013169.

[21] ZHANG B, LIU Y, ZHANG J, et al. Cortistatin protects myocardium from endoplasmic reticulum stress induced apoptosis during sepsis[J]. Molecular and Cellular Endocrinology, 2015, 406: 40-48.

[22] WU Q, YANG H, ZHANG H, et al. IP3R2-mediated Ca^{2+} release promotes LPS-induced cardiomyocyte pyroptosis via the activation of NLRP3/Caspase-1/GSDMD pathway[J]. Cell Death Discovery, 2024, 10(1): 91.

[23] ZHU P, HU S, JIN Q, et al. Ripk3 promotes ER stress-induced necroptosis in cardiac IR injury: A mechanism involving calcium overload/XO/ROS/mPTP pathway[J]. Redox Biology, 2018, 16: 157-168.

[24] GONG T, LIU Y, TIAN Z, et al. Identification of immune-related endoplasmic reticulum stress genes in sepsis using bioinformatics and machine learning[J]. Frontiers in Immunology, 2022, 13: 995974.

[25] ZHOU Y, CHEN Y, LI J, et al., The development of endoplasmic reticulum-related gene signatures and the immune infiltration analysis of sepsis[J]. Frontiers in Immunology, 2023, 14: p1183769.

[26] GONG T, ZHANG X, LIU X, et al. Exosomal tenascin-C primes macrophage pyroptosis amplifying aberrant inflammation during sepsis-induced acute lung injury[J]. Translational Research, 2024, 270: 66-80.

[27] CAI C, WU F, HE J, et al. Mitochondrial quality control in diabetic cardiomyopathy: From molecular mechanisms to therapeutic strategies[J]. International Journal of Biological Sciences, 2022, 18(14): 5276-5290.

[28] ECKL E M, ZIEGEMANN O, KRUMWIEDE L, et al. Sensing, signaling and surviving mitochondrial stress[J]. Cellular and Molecular Life Sciences, 2021, 78(16): 5925-5951.

[29] SUN Y, YAO X, ZHANG Q, et al. Beclin-1-dependent autophagy protects the heart during sepsis[J]. Circulation, 2018, 138(20): 2247-2262.

[30] KELLY D P, SCARPULLA R C. Transcriptional regulatory circuits controlling mitochondrial biogenesis and function [J]. Genes Development, 2004, 18(4): 357-368.

[31] VANASCO V, E SAEZ T, MAGNANI N D, et al. Cardiac mitochondrial biogenesis in endotoxemia is not accompanied by mitochondrial function recovery[J]. Free Radical Biology and Medicine, 2014, 77: 1-9.

[32] SORIANO F G, NOGUEIRA A C, CALDINI E G, et al. Potential role of poly(adenosine 5'- diphosphate-ribose) polymerase activation in the pathogenesis of myocardial contractile dysfunction associated with human septic shock[J]. Critical Care Medicine, 2006, 34(4): 1073-1079.

[33] GIORGI C, MARCHI S, PINTON P. The machineries, regulation and cellular functions of mitochondrial calcium [J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2018, 19 (11): 713-730.

[34] LIN Y, XU Y, ZHANG Z. Sepsis-induced myocardial dysfunction (SIMD): The pathophysiological mechanisms and therapeutic strategies targeting mitochondria[J]. Inflammation, 2020, 43(4): 1184-1200.

[35] NERI M, RIEZZO I, SCHIAVONE S, et al. Oxidative-nitrosative stress and myocardial dysfunctions in sepsis: Evidence from the literature and postmortem observations [J]. Mediators of Inflammation, 2016, 2016: 3423450.

[36] WANG J, ZHU P, TOAN S, et al. Pum2-Mff axis fine-tunes mitochondrial quality control in acute ischemic kidney injury[J]. Cell Biology and Toxicology, 2020, 36 (4): 365-378.

[37] ESCAMES G, LÓPEZ L C, ORTIZ F, et al. Attenuation of cardiac mitochondrial dysfunction by melatonin in septic

mice[J]. The FEBS Journal, 2007, 274(8): 2135-2147.
[38] VAN DE SANDT A M, WINDLER R, GÖDECKE A, et al. Endothelial NOS (NOS3) impairs myocardial function in developing sepsis[J]. Basic Research in Cardiology, 2013, 108(2): 330.
[39] PIQUEREAU J, GODIN R, DESCHÊNES S, et al. Protective role of PARK2/Parkin in sepsis-induced cardiac contractile and mitochondrial dysfunction[J]. Autophagy, 2013, 9(11): 1837-1851.
[40] HICKSON-BICK D L, JONES C, BUJA L M. Stimulation of mitochondrial biogenesis and autophagy by lipopolysaccharide in the neonatal rat cardiomyocyte protects against programmed cell death[J]. Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 2008, 44(2): 411-418.
[41] YUAN H, PERRY C N, HUANG C, et al. LPS-induced autophagy is mediated by oxidative signaling in cardiomyocytes and is associated with cytoprotection[J]. American Journal of Physiology, 2009, 296(2): H470-H479.
[42] ZHANG Q, KUANG H, CHEN C, et al. The kinase Jnk2 promotes stress-induced mitophagy by targeting the small mitochondrial form of the tumor suppressor ARF for degradation[J]. Nature Immunology, 2015, 16(5): 458-466.
[43] KUBLI D A, GUSTAFSSON Å B. Mitochondria and mitophagy: The yin and yang of cell death control[J]. Circulation Research, 2012, 111(9): 1208-1221.
[44] DROSATOS K, KHAN R S, TRENT C M, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation prevents sepsis-related cardiac dysfunction and mortality in mice[J]. Circulation Heart Failure, 2013, 6(3): 550-562.
[45] PIQUEREAU J, CAFFIN F, NOVOTOVA M, et al. Down-regulation of OPA1 alters mouse mitochondrial morphology, PTP function, and cardiac adaptation to pressure overload[J]. Cardiovascular Research, 2012, 94 (3): 408-417.
[46] TOKUYAMA T, YANAGI S. Role of mitochondrial dynamics in heart diseases[J]. Genes(Basel), 2023, 14 (10): 1876.
[47] XIAN H, YANG Q, XIAO L, et al. STX17 dynamically regulated by Fis1 induces mitophagy via hierarchical macroautophagic mechanism[J]. Nature Communications, 2021, 12(1): 6782.
[48] CHEN H, REN S, CLISH C, et al. Titration of mitochondrial fusion rescues Mff-deficient cardiomyopathy [J]. The Journal of Cell Biology, 2015, 211(4): 795-805.
[49] ZANG Q S, SADEK H, MAASS D L, et al. Specific inhibition of mitochondrial oxidative stress suppresses inflammation and improves cardiac function in a rat pneumonia-related sepsis model[J]. American Journal of Physiology, Heart and Circulatory Physiology, 2012, 302 (9): H1847-1859.
[50] GUO X, AVILES G, LIU Y, et al. Mitochondrial stress is relayed to the cytosol by an OMA1-DELE1-HRI pathway [J]. Nature, 2020, 579(7799): 427-432.
[51] ZHANG J, WANG L, XIE W, et al. Melatonin attenuates ER stress and mitochondrial damage in septic cardiomyopathy: A new mechanism involving BAP31 upregulation and MAPK-ERK pathway[J]. Journal of Cellular Physiology, 2020, 235(3): 2847-2856.
[52] HAILESELASSIE B, MUKHERJEE R, JOSHI A U, et al. Drp1/Fis1 interaction mediates mitochondrial dysfunction in septic cardiomyopathy[J]. Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 2019, 130: 160-169.
[53] MUKHERJEE R, TETRI L H, LI S J, et al. Drp1/p53 interaction mediates p53 mitochondrial localization and dysfunction in septic cardiomyopathy[J]. Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 2023, 177: 28-37.
[54] ZHU H, DAI Z, LIU X, et al. Serine/threonine kinase 3 promotes oxidative stress and mitochondrial damage in septic cardiomyopathy through inducing Kelch-like ECH-associated protein 1 phosphorylation and nuclear factor erythroid 2-related factor 2 degradation[J]. International Journal of Biological Sciences, 2023, 19(5): 1369-1381.
[55] XU H, REN D. Lysosomal Physiology[J]. Annual Review of Physiology, 2015, 77: 57-80.
[56] LAKPA K L, KHAN N, AFGHAH Z, et al. Lysosomal stress response (LSR): Physiological importance and pathological relevance[J]. Journal of Neuroimmune Pharmacology, 2021, 16(2): 219-237.
[57] EGUCHI T, SAKURAI M, WANG Y, et al. The V-ATPase-ATG16L1 axis recruits LRRK2 to facilitate the lysosomal stress response[J]. The Journal of Cell Biology, 2024, 223(3): e202302067.
[58] XU W, HU Z, TANG Y, et al. Excessive lysosomal stress response and consequently impaired autophagy contribute to fluoride-induced developmental neurotoxicity[J]. Biological Trace Element Research, 2023, 201(9): 4472-4483.
[59] HUOTARI J, HELENIUS A. Endosome maturation[J]. The EMBO Journal, 2011, 30(17): 3481-3500.
[60] WALLINGS R L, HUMBLE S W, WARD M E, et al. Lysosomal dysfunction at the centre of Parkinson's disease and frontotemporal dementia/amyotrophic lateral sclerosis[J]. Trends in Neurosciences, 2019, 42(12): 899-912.
[61] WANG F, GÓMEZ-SINTES R, BOYA P. Lysosomal membrane permeabilization and cell death[J]. Traffic, 2018, 19(12): 918-931.
[62] SETTEMBRE C, FRALDI A, MEDINA D L, et al. Signals from the lysosome: A control centre for cellular clearance and energy metabolism[J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2013, 14(5): 283-296.
[63] GALLUZZI L, BAEHRECKE E H, BALLABIO A, et al. Molecular definitions of autophagy and related processes [J]. The EMBO Journal, 2017, 36(13): 1811-1836.
[64] DERETIC V, SAITOH T, AKIRA S. Autophagy in

infection, inflammation and immunity[J]. Nature Reviews Immunology, 2013, 13(10): 722-737.

[65] YAMAMOTO H, MATSUI T. Molecular mechanisms of macroautophagy, microautophagy, and chaperone-mediated autophagy[J]. Journal of Nippon Medical School, 2024, 91(1): 2-9.

[66] SENFT D, RONAI Z A. UPR, autophagy, and mitochondria crosstalk underlies the ER stress response[J]. Trends in Biochemical Sciences, 2015, 40(3): 141-148.

[67] YAMAMOTO H, ZHANG S, MIZUSHIMA N. Autophagy genes in biology and disease. Nature reviews[J]. Genetics, 2023, 24(6): 382-400.

[68] SCHUCK S. Microautophagy-distinct molecular mechanisms handle cargoes of many sizes[J]. Journal of Cell Science, 2020, 133(17): jcs246322.

[69] FLEMING A, BOURDENX M, FUJIMAKI M, et al. The different autophagy degradation pathways and neurodegeneration[J]. Neuron, 2022, 110(6): 935-966.

[70] GEREMIA A, BIANCHERI P, ALLAN P, et al. Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease[J]. Autoimmunity Reviews, 2014, 13(1): 3-10.

[71] OH J E, LEE H K. Pattern recognition receptors and autophagy[J]. Frontiers in Immunology, 2014, 5: 300.

[72] PANAS M D, IVANOV P, ANDERSON P. Mechanistic insights into mammalian stress granule dynamics[J]. The Journal of Cell Biology, 2016, 215(3): 313-323.

[73] YANG P, MATHIEU C, KOLAITIS R M, et al. G3BP1 is a tunable switch that triggers phase separation to assemble stress granules[J]. Cell, 2020, 181(2): 325-345. e28.

[74] VAN LEEUWEN W, RABOUILLE C. Cellular stress leads to the formation of membraneless stress assemblies in eukaryotic cells[J]. Traffic, 2019, 20(9): 623-638.

[75] VANDERWEYDE T, YU H, VARNUM M, et al. Contrasting pathology of the stress granule proteins TIA-1 and G3BP in tauopathies[J]. The Journal of Neuroscience, 2012, 32(24): 8270-8283.

[76] WHITE J P, LLOYD R E. Regulation of stress granules in virus systems[J]. Trends in Microbiology, 2012, 20(4): 175-183.

[77] LI Q, LENG K, LIU Y, et al. The impact of hyperglycaemia on PKM2-mediated NLRP3 inflammasome/stress granule signalling in macrophages and its correlation with plaque vulnerability: An in vivo and in vitro study[J]. Metabolism, 2020, 107: 154231.

[78] WANG Y, LIU R, WU K, et al. Stress granule activation attenuates lipopolysaccharide-induced cardiomyocyte dysfunction[J]. BMC Cardiovascular Disorders, 2023, 23 (1): 277.

[79] CASEY C A, THOMES P, MANCA S, et al. Giantin is required for post-alcohol recovery of Golgi in liver cells [J]. Biomolecules, 2018, 8(4): 150.

[80] YANG D, YAO M, YAN Y, et al. Deoxycholic acid upregulates serum Golgi protein 73 through activating NF-kappaB pathway and destroying Golgi structure in liver disease[J]. Biomolecules, 2021, 11(2): 205.

[81] KAUR N, RAJA R, RUIZ-VELASCO A, et al. Cellular protein quality control in diabetic cardiomyopathy: From bench to bedside[J]. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 2020, 7: 585309.

[82] DUSABIMANA T, JE J, YUN S P, et al. GOLPH3 promotes endotoxemia-induced liver and kidney injury through Golgi stress-mediated apoptosis and inflammatory response[J]. Cell Death & Disease, 2023, 14(7): 458.

[83] YU K N, KIM H J, KIM S, et al. Cigarette smoking condensate disrupts endoplasmic reticulum-Golgi network homeostasis through GOLPH3 expression in normal lung epithelial cells[J]. Nicotine & Tobacco Research, 2016, 18 (9): 1877-1885.

[84] LI X, YU J, GONG L, et al. Heme oxygenase-1(HO-1) regulates Golgi stress and attenuates endotoxin-induced acute lung injury through hypoxia inducible factor-1alpha (HIF -1alpha)/HO-1 signaling pathway[J]. Free Radical Biology & Medicine, 2021, 165: 243-253.

[85] ABRISCH R G, GUMBIN S C, WISNIEWSKI B T, et al. Fission and fusion machineries converge at ER contact sites to regulate mitochondrial morphology[J]. The Journal of Cell Biology, 2020, 219(4): e201911122.

[86] WONG Y C, YSSELSTEIN D, KRAINC D. Mitochondria-lysosome contacts regulate mitochondrial fission via RAB7 GTP hydrolysis[J]. Nature, 2018, 554(7692): 382-386.

[87] TÁBARA L C, AL-SALMI F, MAROOFIAN R, et al. TMEM63C mutations cause mitochondrial morphology defects and underlie hereditary spastic paraplegia[J]. Brain, 2022, 145(9): 3095-3107.

[88] JIANG T, WANG Q, LV J, et al. Mitochondria-endoplasmic reticulum contacts in sepsis-induced myocardial dysfunction [J]. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 2022, 10: 1036225.

[89] FRIEDMAN J R, LACKNER L L, WEST M, et al. ER tubules mark sites of mitochondrial division[J]. Science, 2011, 334(6054): 358-362.

[90] TAN Y, OUYANG H, XIAO X, et al. Irisin ameliorates septic cardiomyopathy via inhibiting DRP1-related mitochondrial fission and normalizing the JNK-LATS2 signaling pathway[J]. Cell Stress & Chaperones, 2019, 24 (3): 595-608.

[91] YU W, MEI X, ZHANG Q, et al. Yap overexpression attenuates septic cardiomyopathy by inhibiting DRP1-related mitochondrial fission and activating the ERK signaling pathway[J]. Journal of Receptor and Signal Transduction Research, 2019, 39(2): 175-186.

[92] ROCCA C, DE BARTOLO A, GRANDE F, et al. Catestatin abrogates lipopolysaccharide-induced cardiomyocyte

injury by reducing inflammation and oxidative stress through toll like receptor 4 interaction[J]. International Immunopharmacology, 2021, 94: 107487.

[93] HOBAI I A, BUYS E S, MORSE J C, et al. SERCA Cys674 sulphonylation and inhibition of L-type $Ca2^{+}$ influx contribute to cardiac dysfunction in endotoxemic mice, independent of cGMP synthesis[J]. American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology, 2013, 305(8): H1189-H1200.

[94] LUPTAK I, CROTEAU D, VALENTINE C, et al. Myocardial redox hormesis protects the heart of female mice in sepsis[J]. Shock, 2019, 52(1): 52-60.

[95] XIE S Y, WU Q Q, XU M, et al. Activation of Toll-like receptor 7 provides cardioprotection in septic cardiomyopathy-induced systolic dysfunction[J]. Clinical and Translational Medicine, 2021, 11(1): e266.

[96] 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 Radical Biology & Medicine, 2017, 113: 291-303.

[97] ANGEBAULT C, FAUCONNIER J, PATERGNANI S, et al. ER-mitochondria cross-talk is regulated by the Ca^{2+} sensor NCS1 and is impaired in Wolfram syndrome[J]. Science Signaling, 2018, 11(553): eaaq1380.

[98] VERFAILLIE T, RUBIO N, GARG A D, et al. PERK is required at the ER-mitochondrial contact sites to convey apoptosis after ROS-based ER stress[J]. Cell Death and Differentiation, 2012, 19(11): 1880-1891.

[99] ZHOU R, YAZDI A S, MENU P, et al. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation[J]. Nature, 2011, 469(7329): 221-225.

[100] MISSIROLI S, PATERGNANI S, CAROCCIA N, et al. Mitochondria-associated membranes (MAMs) and inflammation[J]. Cell Death & Disease, 2018, 9(3): 329.

[101] SUN Y, CAI Y, QIAN S, et al. Beclin-1 improves mitochondria-associated membranes in the heart during endotoxemia[J]. FASEB Bioadvances, 2021, 3(3): 123-135.

[102] PI Q Z, WANG X W, JIAN Z L, et al. Melatonin alleviates cardiac dysfunction via increasing Sirt1-mediated Beclin-1 deacetylation and autophagy during sepsis[J]. Inflammation, 2021, 44(3): 1184-1193.

[103] PENG W, WONG Y C, KRAINC D. Mitochondria-lysosome contacts regulate mitochondrial Ca^{2+} dynamics via lysosomal TRPML1[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2020, 117(32): 19266-19275.

[104] RUSMINI P, CORTESE K, CRIPPA V, et al. Trehalose induces autophagy via lysosomal-mediated TFEB activation in models of motoneuron degeneration[J]. Autophagy, 2019, 15(4): 631-651.

[105] CUI M, YAMANO K, YAMAMOTO K, et al. HKDC1, a target of TFEB, is essential to maintain both mitochondrial and lysosomal homeostasis, preventing cellular senescence [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2024, 121(2): e2306454120.

[106] WONG Y C, KIM S, PENG W, et al. Regulation and function of mitochondria-lysosome membrane contact sites in cellular homeostasis[J]. Trends in Cell Biology, 2019, 29 (6): 500-513.

[107] NAGASHIMA S, TÁBARA L C, TILOKANI L, et al., Golgi-derived PI(4)P-containing vesicles drive late steps of mitochondrial division[J]. Science, 2020, 367(6484): 1366-1371.

[108] DEUS C M, YAMBIRE K F, OLIVEIRA P J, et al. Mitochondria-lysosome crosstalk: From physiology to neurodegeneration[J]. Trends in Molecular Medicine, 2020, 26(1): 71-88.

[109] LEE C A, BLACKSTONE C. ER morphology and endo-lysosomal crosstalk: Functions and disease implications. Biochimica et biophysica acta[J]. Molecular and Cell Biology of Lipids, 2020, 1865(1): 158544.

[110] CAO Y, CHEN X, ZHU Z, et al. STING contributes to lipopolysaccharide-induced tubular cell inflammation and pyroptosis by activating endoplasmic reticulum stress in acute kidney injury[J]. Cell Death & Disease, 2024, 15 (3): 217.

[111] CHEN J, CHEN Z J. PtdIns4P on dispersed trans-Golgi network mediates NLRP3 inflammasome activation[J]. Nature, 2018, 564(7734): 71-76.

[112] RILEY J S, TAIT S W. Mitochondrial DNA in inflammation and immunity[J]. EMBO Reports, 2020, 21(4): e49799.

[113] CORRÊA R, SILVA L F F, RIBEIRO D J S, et al. Lysophosphatidylcholine induces NLRP3 inflammasome-mediated foam cell formation and pyroptosis in human monocytes and endothelial cells[J]. Frontiers in Immunology, 2019, 10: 2927.

[114] LAMOOT A, JANGRA S, LAGHLALI G, et al. Lipid nanoparticle encapsulation empowers Poly(I: C) to activate cytoplasmic RLRs and thereby increases its adjuvanticity [J]. Small, 2024, 20(10): e2306892.

[115] HAMEL Y, MAUVAIS F X, MADRANGE M, et al. Compromised mitochondrial quality control triggers lipin1-related Rhabdomyolysis[J]. Cell Reports Medicine, 2021, 2 (8): 100370

[116] WENZEL E M, ELFMARK L A, STENMARK H, et al. ER as master regulator of membrane trafficking and organelle function[J]. Journal of Cell Biology, 2022, 221 (10): e202205135.