

# 硫化氢对脓毒症大鼠心肌损伤的作用及其机制探讨\*

徐超<sup>1</sup>, 赵鸿雁<sup>2</sup>

1. 新疆石河子大学医学院第一附属医院 重症医学科(石河子 832002);  
2. 新疆石河子大学医学院第三附属医院 神经内科(石河子 832002)

**【摘要】** 目的 研究硫化氢(hydrogen sulfide, H<sub>2</sub>S)对脓毒症大鼠心肌损伤的作用,并探讨其作用的可能机制。方法 采用盲肠结扎穿孔法制备大鼠脓毒症(cecal ligation and puncture, CLP)模型,将SD大鼠随机分为6组:假手术组、假手术+外源性H<sub>2</sub>S供体硫氢化钠(NaHS)组、假手术+H<sub>2</sub>S合成酶胱硫醚-γ-裂解酶(cystathionine-γ-lyase, CSE)抑制剂炔丙基甘氨酸(propargylglycine, PAG)组、CLP组、CLP+NaHS组、CLP+PAG组,每组各24只大鼠。分别于术后6 h、12 h、24 h处死各组大鼠(即各组分6 h、12 h、24 h亚组)取血和心肌标本,检测血清肌钙蛋白I(cTnI)水平,大鼠心肌组织HE染色观察病理变化,测定心肌组织肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-10(IL-10)含量,采用RT-PCR方法检测心肌组织CSE mRNA表达,Western blot检测大鼠心肌组织核转录因子NF-κB表达。结果 假手术各组及不同时点各指标差异均无统计学意义。与假手术12 h及24 h组相比,CLP 12 h及24 h组血清cTnI质量浓度以及心肌组织病理评分、心肌组织CSE mRNA、NF-κB表达、TNF-α及IL-10含量均升高( $P$ 均 $<0.05$ );与CLP 12 h及24 h组相比,CLP+NaHS 12 h及24 h组血清cTnI质量浓度以及心肌组织病理评分、NF-κB表达和TNF-α含量降低( $P$ 均 $<0.05$ ),CSE mRNA表达和IL-10含量升高( $P$ 均 $<0.05$ );而CLP+PAG 12 h及24 h组血清cTnI质量浓度及心肌组织病理评分、NF-κB表达和TNF-α含量升高( $P$ 均 $<0.05$ ),CSE mRNA表达和IL-10含量降低( $P$ 均 $<0.05$ )。结论 H<sub>2</sub>S在脓毒症所致的心肌损伤中起保护作用,这种保护作用的机制可能是通过抑制心肌组织中NF-κB表达、降低心肌组织TNF-α含量和提高心肌组织CSE mRNA表达、IL-10含量而保护心肌组织。

**【关键词】** 硫化氢 心肌损伤 炎症因子

**Effect and Mechanism of Hydrogen Sulfide on Septic Rats with Myocardial Injury** XU Chao<sup>1</sup>, ZHAO Hong-yan<sup>2</sup>.

1. First Affiliated Hospital, School of Medicine, Shihezi University, Shihezi 832002, China; 2. Third Affiliated Hospital, School of Medicine, Shihezi University, Shihezi 832003, China

**【Abstract】** **Objective** To study the effects of hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S) on myocardial injury in sepsis rats, and to explore the possible mechanism of H<sub>2</sub>S on myocardial injury induced by sepsis. **Methods** Cecal ligation and puncture (CLP) method was used to establish sepsis rat model. SD rats were randomly divided into 6 groups: sham operation group, sham operation + exogenous H<sub>2</sub>S donor sodium thiohydride group, pseudosurgery + H<sub>2</sub>S synthase cthioether-ether lyase (cystathionine-γ-lyase, CSE) inhibitor propargylglycine (propargylglycine, PAG) group, CLP model group, CLP model + NaHS group, CLP model + PAG group, 24 rats in each group. Blood and myocardial specimens were collected from the subgroups of COP for 6 h, 12 h and 24 h, respectively. Serum myocardial calcitonin I (cTnI) level, TNF-α, IL-10 were detected, and the pathological changes were observed by HE staining of rat myocardial tissue. The expression of CSE mRNA in cardiomyocytes was detected by RT-PCR, Western blot assay was used to detect the expression of cardiac transcription factor NF-κB in rats. **Results** There was no statistically significant difference in each group and time point of sham operation groups. Compared to the sham 12 h, 24 h group, the concentration of cTnI in serum, and pathological scores of myocardial tissue increased gradually ( $P < 0.05$ ) in the CLP 12 h and 24 h group. Compared to the CLP 12 h, 24 h group, in the CLP + NaHS 12 h, 24 h group, the concentration of cTnI in serum, and pathological scores of myocardial tissue, the expression of NF-κB, the level of TNF-α decreased and the expression of CSE mRNA and the level of IL-10 increased ( $P < 0.05$ ); in the CLP + PAG 12 h, 24 h group, the concentration of cTnI in serum, and pathological scores of myocardial tissue, the expression of NF-κB, the level of TNF-α increased gradually ( $P < 0.05$ ); and the expression of CSE mRNA and the level of IL-10 increased ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** H<sub>2</sub>S plays a protective role in sepsis-induced myocardial injury, and the possible mechanism of this protective effect maybe by inhibiting the expression of

\* 新疆石河子大学医学院第一附属医院院级基金课题(No. YL2016-R007)资助

NF- $\kappa$ B, reducing the content of TNF- $\alpha$  and improving the content of IL-10 in myocardial tissue.

**【Key words】** Hydrogen sulfide Myocardial injury Inflammatory factors

脓毒症是指由感染引起的全身炎症反应综合征(SIRS)<sup>[1]</sup>。脓毒症可以引起多种器官功能损伤,其中心脏是其损伤的重要靶器官之一<sup>[2]</sup>。据统计,临床上有40%~50%的脓毒症患者可发生心肌损伤<sup>[3]</sup>。越来越多的研究表明,炎症反应在机体发生脓毒症时发挥着关键的作用<sup>[4-5]</sup>。有效预防和治疗脓毒症所致心肌损伤,已成为脓毒症治疗的重要组成部分<sup>[6]</sup>。硫化氢(H<sub>2</sub>S)最早被发现是一种有毒气体,但目前研究显示,低浓度H<sub>2</sub>S在脓毒症中发挥着重要的组织保护作用及炎症调控作用<sup>[7-10]</sup>。CHEN等<sup>[11]</sup>在家兔脓毒症模型的研究中发现,外源性H<sub>2</sub>S可通过抑制核转录因子NF- $\kappa$ B表达、上调白细胞介素-10(IL-10)的表达、下调肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的表达减轻脓毒症引起的肾损伤。目前,脓毒症所致心脏损伤的机制尚不完全清楚,临床上对脓毒症患者的治疗效果也不理想,因此深入开展H<sub>2</sub>S在脓毒症所致的心肌损伤方面的研究,可能对临床上脓毒症患者的预防和治疗有重要价值。外源性H<sub>2</sub>S的主要供体是硫氢化钠(NaHS)、硫化钠,或硫代硫酸钠等,本研究采用NaHS为H<sub>2</sub>S供体,NaHS在体内可以解离成Na<sup>+</sup>和HS<sup>-</sup>,后者与体内的H<sup>+</sup>作用生成H<sub>2</sub>S。两种形式之间形成一种动态平衡,这样既保证了H<sub>2</sub>S的稳定存在又不改变内环境的pH值,可以保证溶液中H<sub>2</sub>S浓度的稳定和准确度。因其性质稳定、溶液浓度易于控制而常被用于实验。H<sub>2</sub>S合成酶胱硫醚- $\gamma$ 裂解酶(cystathionine- $\gamma$ -lyase, CSE)可被炔丙基甘氨酸(propargylglycine, PAG)阻断,且阻断作用具有不可逆性,从而抑制机体H<sub>2</sub>S的产生。本研究采用盲肠结扎穿孔法制作大鼠脓毒症模型(cecal ligation and puncture, CLP),观察外源性H<sub>2</sub>S供体NaHS及PAG对脓毒症所致心肌损伤的作用。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物和主要试剂

无特定病原体(SPF)级SD雄性大鼠144只,6~8周龄,体质量250g左右,购于新疆医科大学实验动物中心,动物使用许可证:SYXK(新)2011-010101。NaHS及PAG购于美国Sigma公司,批号分别为1001915273、101756193。逆转录试剂盒购于美国Thermo Scientific公司,批号#K1622。聚

合酶链反应(PCR)引物序列及合成由上海生工公司完成。TNF- $\alpha$ , IL-10和心肌肌钙蛋白I(cardiac & troponin & I, cTnI) ELISA检测试剂盒均购自于北京诚林生物科技有限公司,批号分别为E-30633、E-30649、E-30308。NF- $\kappa$ B p65单克隆抗体购于美国Cell Signaling公司(批号D14E12);NF- $\kappa$ B p65二抗及 $\beta$ -actin一抗、二抗均购于北京中杉金桥生物技术有限公司(批号分别为ZB-2301、TA-09、ZB-2305)。

### 1.2 脓毒症模型的建立

大鼠禁食、不禁水过夜,水合氯醛4 mL/100 g腹腔注射麻醉大鼠后,采用盲肠结扎穿孔法制作大鼠脓毒症模型(cecal ligation and puncture, CLP)。备皮、消毒,腹中线切口长1~1.5 cm,找到盲肠,移出腹腔,在距离根部1/4处用4号丝线结扎,18号针穿透盲肠壁2次,挤出少量盲肠内容物,将肠管回纳入腹腔,消毒后逐层关腹。术后将大鼠放回鼠笼中,自由进食饮水,保持室温在25℃左右。大鼠CLP模型评价标准:参照文献<sup>[12]</sup>动物SIRS标准。

### 1.3 动物模型分组处理及取材

将144只SD大鼠按照随机数字表法分为6组,每组各24只。分别为假手术组(找到大鼠盲肠后,将盲肠移出腹腔,不结扎盲肠,不进行盲肠穿刺,将其回纳入腹腔后关腹)、假手术+NaHS组、假手术+PAG组、CLP组、CLP+NaHS组、CLP+PAG组,各组分6 h、12 h、24 h亚组,每亚组8只。假手术+NaHS组、CLP+NaHS组和假手术+PAG组、CLP+PAG组大鼠分别于制模前30 min一次性腹腔注射NaHS 10 mg/kg或PAG 50 mg/kg,本实验PAG、NaHS药物剂量及给予方式均参考文献<sup>[13-14]</sup>。各组大鼠分别于术后6 h、12 h、24 h处死取血和心肌标本。血标本用于测定血清cTnI质量浓度,心脏标本用于制作HE染色病理切片、测定心肌组织TNF- $\alpha$ 、IL-10含量、心肌组织CSE mRNA及NF- $\kappa$ B表达。

### 1.4 血清cTnI质量浓度的测定

采用ELISA试剂盒检测,按照说明书操作,在酶标仪上选择波长450 nm处测定吸光度(A)值。

### 1.5 心肌组织IL-10、TNF $\alpha$ 质量浓度的测定

采用ELISA试剂盒检测,按照说明书操作,在酶标仪上选择波长450 nm处测定A值。

## 1.6 心肌组织标本 HE 染色及组织病理评分

按常规方法制作 HE 染色石蜡病理切片,光镜下观察、拍照。并参考 REZKALLA 等<sup>[15]</sup>的方法计算心肌病理评分。

## 1.7 RT-PCR 检测心肌组织 CSE mRNA 表达

各组大鼠分别取心肌组织按照 Trizol 法提取总 RNA,按照逆转录试剂盒操作逆转录为 cDNA,以 25  $\mu$ L 体系进行 PCR 扩增。CSE mRNA 引物序列:上游,5'-CCGATGACCTCAACGAACG-3',下游,5'-GAGACGGTAGCCAGGATAA-3',基因片段长度 204 bp; $\beta$ -actin 引物序列:上游,5'-CGTTGACATCCGTAAGACCTC-3',下游,5'-TAGGAGCCAGGGCAGTAATCT-3',基因片段长度 110 bp。反应条件为:预变性 95  $^{\circ}$ C 2 min,变性 95  $^{\circ}$ C 30 s,退火 58  $^{\circ}$ C 30 s,延伸 72  $^{\circ}$ C 45 s,36 个循环后,72  $^{\circ}$ C 10 min。PCR 完成后行 20 g/L 琼脂糖凝胶电泳,紫外灯下观察条带,照相后用 Quantity one 软件进行灰度分析,以目的基因与  $\beta$ -actin 的扩增产物条带灰度值之比作为反映 CSE mRNA 水平的相对定量指标。

## 1.8 Western blot 检测大鼠心肌组织 NF- $\kappa$ B 表达

提取心肌组织总蛋白,用 BCA 法测定蛋白浓度。经电泳、电转、封闭后分别与 NF- $\kappa$ B 及  $\beta$ -actin 的一抗(抗体滴度均为 1:1 000)和辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔 IgG 二抗作用,最后采用化学发光法检测目的条带,用凝胶成像仪拍照并测定各显色条带的灰度值。以各组 NF- $\kappa$ B/ $\beta$ -actin 灰度的比值为 NF- $\kappa$ B 蛋白表达的相对含量。

## 1.9 统计学方法

计量资料均采用  $\bar{x} \pm s$  表示。两组间均数比较用  $t$  检验,多个样本均数比较采用单因素方差分析,计数资料采用卡方检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组大鼠血清 cTnI 质量浓度变化

见图 1。假手术各组(包括假手术各亚组,假手术+NaHS 各亚组和假手术+PAG 各亚组)血清 cTnI 质量浓度差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。与假手术 6 h 亚组相比,CLP 各 6 h 亚组(包括 CLP 6 h 组,CLP+NaHS 6 h 组和 CLP+PAG 6 h 组)血清 cTnI 的质量浓度差异无统计学意义( $P > 0.05$ );与假手术 12 h 及 24 h 亚组相比,CLP12 h 及 24 h 亚组(包括 CLP 组,CLP+NaHS 组和 CLP+PAG

组)血清 cTnI 的质量浓度均升高,且差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。与 CLP12 h、24 h 亚组相比,CLP+NaHS 12 h、24 h 亚组血清 cTnI 质量浓度均降低,而 CLP+PAG 12 h、24 h 组血清 cTnI 质量浓度均升高,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

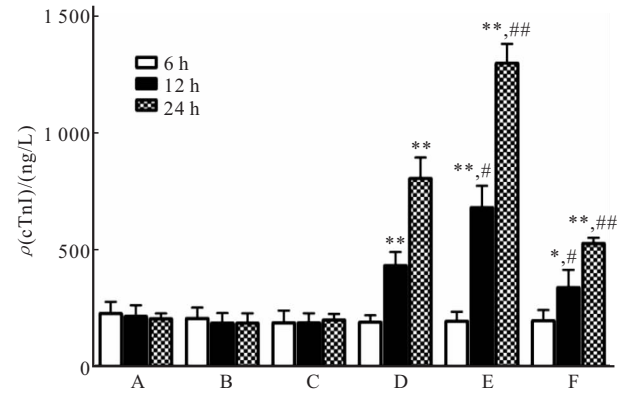


图 1 各组大鼠血清 cTnI 结果比较

Fig 1 Serum level of cTnI in rats

A: Sham group; B: Sham + PAG group; C: Sham + NaHS group; D: CLP group; E: CLP + PAG group; F: CLP + NaHS group. \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , vs. sham group; #  $P < 0.05$ , ##  $P < 0.01$ , vs. CLP group

### 2.2 各组大鼠心肌组织形态学观察及病理评分

术后 24 h 各组大鼠心肌组织 HE 染色结果见图 2。根据病理切片 HE 染色进行评估的病理积分见图 3。与假手术 6 h 组相比,CLP 6 h 组心肌组织病理评分差异无统计学意义( $P > 0.05$ );与假手术 12 h 及 24 h 组相比,CLP12 h 及 24 h 组心肌组织病理积分均升高,且差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。与 CLP12 h 及 24 h 组相比,CLP+NaHS 12 h 及 24 h 组心肌组织病理积分均降低,而 CLP+PAG 12 h 及 24 h 组心肌组织病理积分均升高,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。假手术各组心肌组织病理积分差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 2.3 各组大鼠心肌组织 TNF- $\alpha$ 、IL-10 质量浓度的变化

见图 4、图 5。因各组 6 h 亚组大鼠心肌组织病理积分及 cTnI 质量浓度差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),因此后续实验只进行 12 h、24 h 亚组分析。假手术 12 h 及 24 h 组心肌组织 TNF- $\alpha$  和 IL-10 质量浓度差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。与假手术组相比,CLP 12 h 及 24 h 组心肌组织 TNF- $\alpha$  和 IL-10 质量浓度均升高( $P < 0.05$ );与 CLP 12 h 及 24 h 组相比,CLP+PAG 12 h 及 24 h 组心肌组织 TNF- $\alpha$  质量浓度升高,IL-10 质量浓度降低( $P < 0.05$ ),

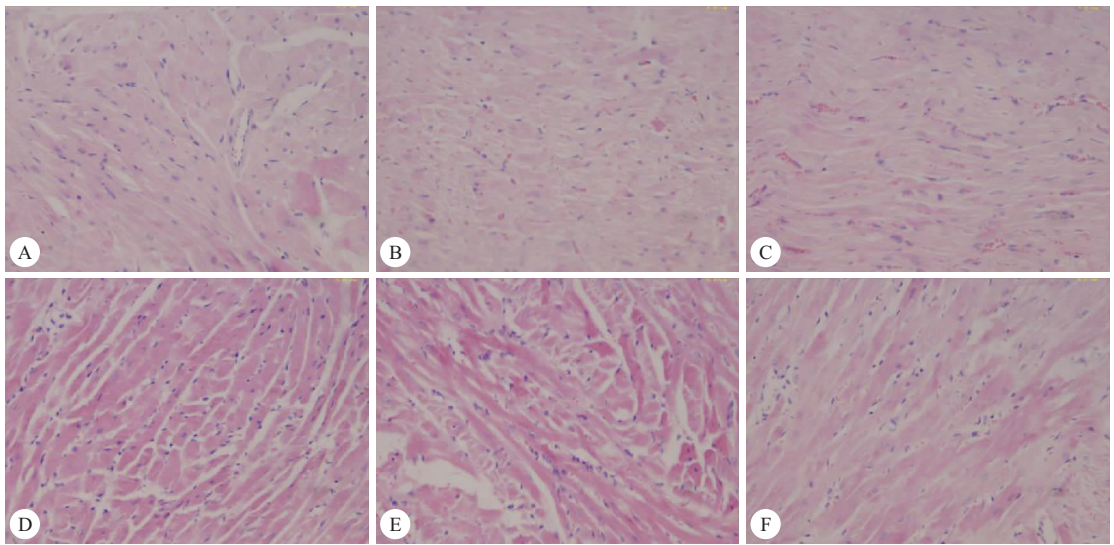


图 2 术后 24 h 各组大鼠心肌组织病理切片。HE ×200

Fig 2 Myocardial tissue pathology in the each group. HE ×200

A, B, C, D, E, F; Denote the same as fig 1

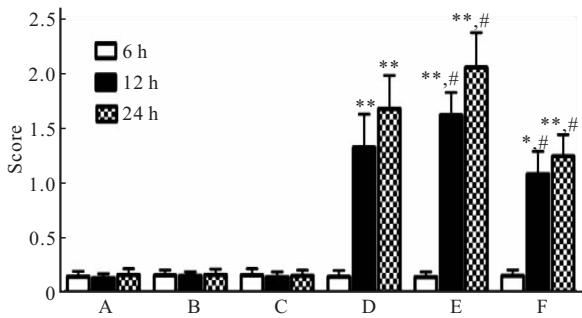


图 3 各组大鼠心肌组织病理学评分

Fig 3 Pathological score of HE staining of myocardial tissue in rats of each group

A, B, C, D, E, F; Denote the same as fig 1. \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , vs. A group; #  $P < 0.05$ , vs. D group

而 CLP+ NaHS 12 h 及 24 h 组 TNF- $\alpha$  质量浓度

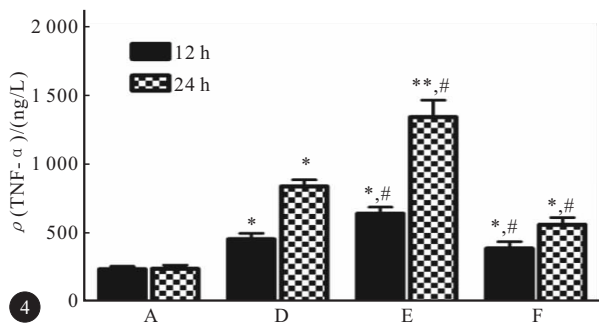


图 4 各组大鼠心肌组织 TNF- $\alpha$  质量浓度比较

Fig 4 Levels of TNF- $\alpha$  in myocardial tissue of rats

A, D, E, F; Denote the same as fig 1. \*  $P < 0.05$ , ##  $P < 0.01$ , vs. A group; #  $P < 0.05$ , vs. D group

降低( $P < 0.05$ ), IL-10 质量浓度升高( $P < 0.05$ )。

### 2.4 各组大鼠心肌组织 CSE mRNA 的表达

与假手术组相比,CLP12 h 及 24 h 组心肌组织 CSE mRNA 的表达均升高( $P < 0.05$ );与 CLP12 h 及 24 h 组相比,CLP+ NaHS 12 h 及 24 h 组 CSE mRNA 表达升高( $P < 0.05$ ),而 CLP+ PAG 12 h 及 24 h 组心肌组织 CSE mRNA 表达降低( $P < 0.05$ ),见图 6。

### 2.5 各组大鼠心肌组织 NF- $\kappa$ B 蛋白表达的变化

与假手术组相比,CLP12 h、24 h 各亚组心肌组织的 NF- $\kappa$ B 表达均升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );与 CLP12 h、24 h 亚组相比,CLP+ NaHS 12 h、24 h 亚组 NF- $\kappa$ B 的表达降低( $P < 0.05$ ),而 CLP+ PAG 12 h、24 h 亚组心肌组织 NF- $\kappa$ B 表达升高( $P < 0.05$ ),见图 7。

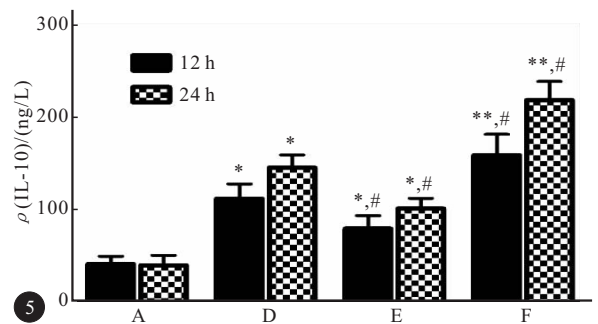


图 5 各组大鼠心肌组织 IL-10 质量浓度比较

Fig 5 Levels of IL-10 in myocardial tissue of rats

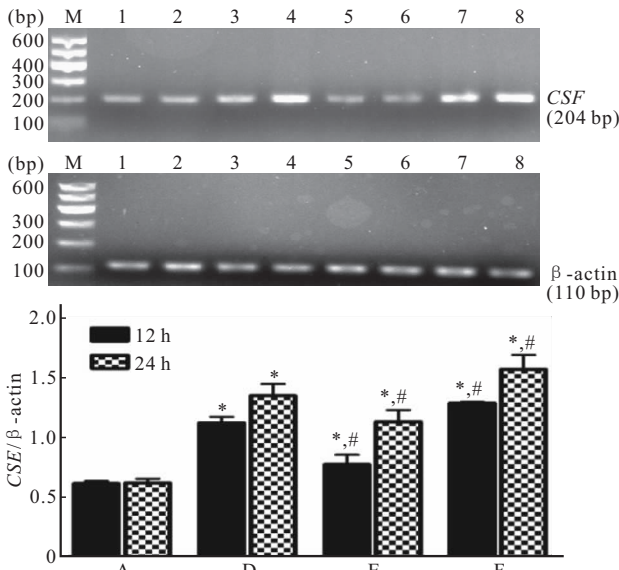


图 6 各组大鼠心肌组织 CSE mRNA 的表达

Fig 6 Expression of CSE mRNA in myocardial tissue of rats

M; Marker; 1, 2; Sham group 12 h, 24 h; 3, 4; CLP group 12 h, 24 h; 5, 6; CLP+PAG group 12 h, 24 h; 7, 8; CLP+NaHS group 12 h, 24 h. \*  $P < 0.05$ , vs. A group; #  $P < 0.05$ , vs. D group

心肌 cTnI 和心肌肌钙蛋白 T(cTnT)在心肌损伤时升高,已被证实是目前诊断心肌损伤的确定标志物<sup>[19-21]</sup>。本研究结果显示,与假手术 12 h 及 24 h 组相比,CLP 各组 12 h 及 24 h 组血清 cTnI 的质量浓度均升高( $P < 0.05$ ),与 CLP 12 h 及 24 h 组相比,CLP+NaHS 12 h、24 h 组血清 cTnI 质量浓度均降低( $P < 0.05$ ),而 CLP+PAG 12 h 及 24 h 组血清 cTnI 质量浓度均升高( $P < 0.05$ )。大鼠心肌病理积分也得到相同结果。以上结果证实,大鼠发生脓毒症时存在心肌损伤,给予外源性的 H<sub>2</sub>S 后大鼠心肌损伤可缓解,但不能恢复至正常状态。

IL-10 是细胞毒性 T 淋巴细胞分化因子及 B 细胞活化因子,是一种有力的抗炎因子,并通过多种途径发挥抗炎作用<sup>[22]</sup>。TNF-α 是导致脓毒症心肌抑制的重要炎症介质,给予脓毒症休克患者输注鼠 TNF-α 单克隆抗体,可以短暂改善患者心室功能,提示 TNF-α 可能对心肌具有抑制作用<sup>[23]</sup>。TNF-α 可诱导中性粒细胞 IκB 的降解,增强 NF-κB 的活性,促进 TNF-α 的合成与释放,形成瀑布样级联反应,是细胞级联的使动因子,在脓毒症患者中,促炎细胞因子表达强度持续上升,抗炎细胞因子表达强度持续下降,提示预后不良<sup>[24]</sup>。本研究结果显示,与假手术 12 h 及 24 h 组相比,CLP 12 h 及 24 h 组心肌组织 CSE mRNA、NF-κB 表达、TNF-α 及 IL-10 含量均升高( $P$  均  $< 0.05$ )。提示大鼠发生 CLP 时存在炎症反应,心肌促炎因子(NF-κB、TNF-α)和抗炎因子(IL-10)均升高;与 CLP 12 h 及 24 h 组相比,CLP+NaHS 12 h 及 24 h 组血清 cTnI 质量浓度以及心肌组织病理积分、NF-κB 表达和 TNF-α 含量降低( $P < 0.05$ ),CSE mRNA 表达和 IL-10 含量升高( $P < 0.05$ ); CLP+PAG 12 h 及 24 h 组心肌组织 NF-κB 表达和 TNF-α 含量升高( $P < 0.05$ ),CSE mRNA 表达和 IL-10 含量降低( $P < 0.05$ )。提示给予外源性的 H<sub>2</sub>S 后,大鼠心肌组织促炎因子下降,而 CSE mRNA、抗炎因子(IL-10)升高,给予 CSE 抑制剂 PAG 后,抑制 CSE mRNA 的表达,减少 H<sub>2</sub>S 供给,大鼠心肌组织损伤进一步加重。提示 NF-κB 信号通路和炎症反应参与了 CLP 大鼠心肌损伤的过程。NF-κB 通路可能为导致脓毒症心肌损伤的机制之一,这与 LIBBY<sup>[25]</sup> 及 LIU 等<sup>[26]</sup> 前期研究结果一致。

综上所述,在大鼠发生脓毒症时存在心肌损伤, H<sub>2</sub>S 在脓毒症所致的心肌损伤中起保护作用,与前期 CHEN 等<sup>[11]</sup> 在脓毒症状态下 H<sub>2</sub>S 对肾脏起保护

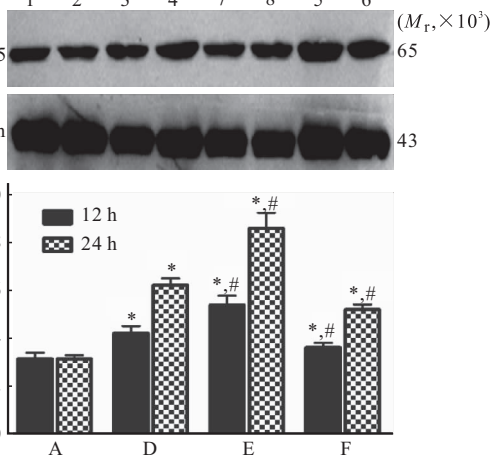


图 7 各组大鼠心肌组织 NF-κB p65 蛋白的表达

Fig 7 Expression of NF-κB p65 in myocardial tissue in rats

1-8: Denote the same as fig 6; A, D, E, F: Denote the same as fig 1. \*  $P < 0.05$ , vs. A group; #  $P < 0.05$ , vs. D group

### 3 讨论

脓毒症一旦合并心肌损伤可加重疾病的演变过程,增加多脏器衰竭及死亡风险<sup>[16]</sup>。近年来的一些临床研究表明,脓毒症患者有 40%~50% 会发展成心肌损伤<sup>[17]</sup>,且所导致的心功能不全与脓毒症致死率明显相关(70%~90%)<sup>[18]</sup>。因此,在脓毒症治疗中,有效地防治心肌损伤非常重要。

作用的研究结果相一致。其作用机制可能是通过抑制心肌组织 NF- $\kappa$ B 的表达,下调促炎因子如 TNF- $\alpha$  含量,提高心肌组织 CSE mRNA 表达、上调抗炎因子 IL-10 含量而起作用。

### 参 考 文 献

- [1] ANGUS DC, LINDE-ZWIRBLE WT, LIDICKER J, *et al.* Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*,2001,29(7):1303-1310.
- [2] ESPER AM, MARTIN GS. Extending international sepsis epidemiology: the impact of organ dysfunction. *Crit Care*, 2009,13(1):120 [2017-06-16]. <https://doi.org/10.1186/cc7704>.
- [3] TURNER A, TSAMITROS M, BELLOMO R. Myocardial cell injury in septic shock. *Crit Care Med*,1999,27(9):1775-1780.
- [4] Y-HASSAN S, SETTERGREN M, HENAREH L. Sepsis-induced myocardial depression and takotsubo syndrome. *Acute Card Care*,2014,16(3):102-109.
- [5] ANTONUCCI E, FIACCADORI E, DONADELLO K, *et al.* Myocardial depression in sepsis: from pathogenesis to clinical manifestations and treatment. *J Crit Care*,2014,29(4):500-511.
- [6] KRISHNAGOPALAN S, KUMAR A, PARRILLO JE, *et al.* Myocardial dysfunction in the patient with sepsis. *Curr Opin Crit Care*,2002,8(5):376-388.
- [7] LOWICKA E, BELTOWSKI J. H<sub>2</sub>S — the third gas of interest for pharmacologists. *Pharmacol Rep*,2007,59(1):4-24.
- [8] SOWMYA S, SWATHI Y, YEO AL, *et al.* Hydrogen sulfide: regulatory role on blood pressure in hyperhomocysteinemia. *Vascul Pharmacol*, 2010, 53 (3/4): 138-143.
- [9] TAMIZHSELVI R, MOORE PK, BHATIA M. Inhibition of hydrogen sulfide synthesis attenuates chemokine production and protects mice against acute pancreatitis and associated lung injury. *Pancreas*,2008,36(4):24-31.
- [10] WHITEMAN M, WINYARD PG. Hydrogen sulfide and inflammation: the good, the bad, the ugly and the promising. *Expert Rev Clin Pharmacol*,2011,4(1):13-32.
- [11] CHEN X, XU W, WANG Y, *et al.* Hydrogen sulfide reduces kidney injury due to urinary-derived sepsis by inhibiting NF- $\kappa$ B expression, decreasing TNF- $\alpha$  levels and increasing IL-10 levels. *Exp Ther Med*,2014,8(2):464-470.
- [12] 盛志勇,胡森.多器官功能障碍综合征.北京:科学出版社,1999:18-63.
- [13] COLLIN M, ANUAR FB, MUREH O, *et al.* Inhibition of endogenous Hydrogen sulfide formation reduces the organ injury caused by endotoxemia. *Br J Pharmacol*,2005,146(4):498-505.
- [14] ANG SF, SIO SW, MOOCHHALA SM, *et al.* Hydrogen sulfide upregulates cyclooxygenase-2 and prostaglandin E metabolite in sepsis-evoked acute lung injury via transient receptor potential vanilloid type 1 channel activation. *J Immunol*,2011,187(9):78-87.
- [15] REZKALLA S, KLONER RA, KHATIB G, *et al.* Effect of metoprolol in acute coxsackievirus B3 murine myocarditis. *J Am Coll Cardiol*,1988,12(2):412-414.
- [16] JEREMIAS A, GIBSON CM. Narrative review: alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded. *Ann Intern Med*,2005,142(9):786-791.
- [17] RUDIGER A, SINGER M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med*,2007,35(6):1599-1608.
- [18] TAVENER SA, KUBES P. Is there a role for cardiomyocyte Toll-like receptor 4 in endotoxemia Trends in Cardiovascular Medicine? *Trends Cardiovasc Med*,2005,15(5):153-157.
- [19] JOHN J, WOODWARD DB, WANG Y, *et al.* Troponin-I as a prognosticator of mortality in severe sepsis patients. *J Crit Care*,2010,25(2):270-275.
- [20] MAIER J. Cardiac troponin I and troponin T: are enzymes still relevant as relevant cardiac markers? *Clin Chim Acta*, 1997,257(1):99-115.
- [21] KLOUCHE K, POMMET S, AMIGUES L, *et al.* Plasma brain natriuretic peptide and troponin levels in severe sepsis and septic shock: relationships with systolic myocardial dysfunction and intensive care unit mortality. *J Intensive Care Med*,2014,29(4):229-237.
- [22] 于燕,杨红明.促炎、抗炎介质在创、烧伤后免疫功能障碍及脓毒症发生发展中的作用. *军医进修学院学报*,2007,28(4):312-313.
- [23] ABRAHAM E, WUNDERINK R, SILVERMAN H, *et al.* Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor alpha in patients with sepsis syndrome. A randomized, controlled, double-blind, multicenter clinical trial. TNF-alpha MAb Sepsis Study Group. *JAMA*,1995,273(12):934-941.
- [24] MA X, CHANG W, ZHANG C, *et al.* Staphylococcal Panton-Valentine leukocidin induces pro-inflammatory cytokine production and nuclear factor-kappa B activation in neutrophils. *PLoS One*, 2012, 7 (4): 349-352 [2017-06-16]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034970>.
- [25] LIBBY P, NAHRENDORF M, SWIRSKI FK. Leukocytes link local and systemic inflammation in ischemic cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*,2016,67(9):1091-1103.
- [26] LIU F, LIU GJ, LIU N, *et al.* Effect of hydrogen sulfide on inflammatory cytokines in acute myocardial ischemia injury in rats. *Exp Ther Med*,2015,9(3):1068-1074.