·综述·

多器官功能障碍综合征:心脏与外周器官的交互作用及其调控机制

闫浩杰[1,2],邵钧捷[1,2],周晶晶[1,2],岳帅[1,2],蒋敏[3],张然[1,2,4*]

([1]中国人民解放军总医院第六医学中心心血管病医学部,北京 100853;[2]中国人民解放军总医院研究生院,北京 100853;[3]中国人民解放军总医院第八医学中心呼吸与危重症医学部,北京 100091;[4]中国人民解放军总医院肾脏疾病国家重点实验室,北京 100853)

【摘 要】 多器官功能障碍综合征(MODS)常常会导致炎症反应失控、能量代谢障碍以及多器官交互作用紊乱,是患者疾病后期高病死率的主要原因。器官交互作用是指通过细胞、可溶性物质或神经激素途径介导的器官之间的复杂生物通信。目前,已有大量研究证据表明心脏与肠道菌群、肺、肾、肝和大脑等多个组织器官之间存在密切且复杂的交互作用。本文对MODS的发病机制,器官交互紊乱的病理生理基础以及心脏与肠道、肝脏和大脑等重要器官之间的交互作用和调控机制进行综述,不仅有助于早期预测和干预与MODS发生发展相关的风险因素,还将为MODS的治疗提供新的干预靶点。

【关键词】 多器官功能障碍综合征;心脏;器官交互

【中图分类号】 R541.9 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2024.06.103

Multiple organ dysfunction syndrome: heart-peripheral organ interactions and its regulatory mechanisms

Yan Haojie[1,2], Shao Junjie[1,2], Zhou Jingjing[1,2], Yue Shuai[1,2], Jiang Min[3], Zhang Ran[1,2,4*]

([1]Department of Cardiology, Sixth Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100142, China; [2]Graduate School, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; [3]Section of Respiratory and Critical Care Medicine, Eighth Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100091, China; [4]National Key Laboratory of Kidney Diseases, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Multiple organ dysfunction syndrome (MODS) often leads to uncontrolled inflammatory response, energy metabolism disorders and multi-organ interaction disorder, which is the main cause of high mortality in patients in the later stages of the disease. Organ interaction refers to the complex biological communication between organs mediated by cells, soluble substance or neurohormone pathways. At present, there is a lot of research evidence indicating close and complex interactions between the heart and intestinal flora, lung, kidney, liver and brain. In this paper, we reviewed the pathogenesis of MODS, the pathophysiological basis of organ interaction disorder, and the interaction and regulation mechanism between heart and intestine, liver and brain, which will not only help to predict and intervene the risk factors related to the occurrence and development of MODS in the early stage, but also provide new intervention targets for the treatment of MODS.

【Key words】 multiple organ dysfunction syndrome; heart; organ crosstalk

This work was supported by Key Research and Development Program of Ministry of Science and Technology (2021YFC2701700, 2021YFC2701703).

Corresponding author: Zhang Ran, E-mail: zhangran@plagh.org

多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome,MODS)是指机体在遭受严重创伤、感染、大面积烧伤及中毒等急性损伤后,同时或序贯性地出现≥2个系统或器官功能障碍的临床综合征,肺、心、肾、肝及脑等器官更容易受累。根据美国危重病医学会报道,在美国MODS的发病率约为(240~300)/10万人,ICU患者中约有54%并发MODS。MODS病理生理复杂,发病机制不明确且病程进展迅速,病死率高达30%~40%。近年来,MODS病死率随器官衰竭数量的增多和患者年龄的增长而显著升高,已经成为医学上需要迫切解决的一大临床难题。器官交互作用是指通过细胞、可溶

收稿日期:2023-07-12;**接受日期**:2023-08-10

基金项目:科技部重点研发计划(2021YFC2701700,2021YFC2701703)

通信作者:张然,E-mail:zhangran@plagh.org

性物质或神经激素途径介导的器官之间的复杂生物通信。机体依赖器官间的交互作用,清除炎症介质和细胞因子,减轻组织器官损伤,MODS患者器官间的交互作用被严重干扰。本文回顾了心脏与肠道、肝脏和大脑等重要器官之间的交互作用及调控机制,以期为临床治疗MODS提供新的干预靶点,降低MODS的发病率和病死率。

1 MODS的发病机制

MODS是指受创伤后全身炎症反应失控(细胞炎症因子风暴)、能量代谢紊乱、细胞氧代谢障碍等基本发病环节综合作用,导致机体无法维持内环境稳态的临床综合征。MODS的发病机制涉及神经、体液、内分泌和免疫等诸多因素,国内外学者也对此提出了多种假说。

1.1 炎症反应失控

当机体遭受严重损伤时,会迅速启动全身炎症反应应答,同时局部受损组织开始持续释放肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor-α,TNF-α)、白细胞介素-1(interleukin-1,IL-1)、IL-6、IL-8等多种炎症介质,促炎反应和抗炎反应同时或继而被激活,而促炎与抗炎细胞因子的平衡失调会导致失控性全身炎症反应,从而形成MODS[1]。创伤激发促炎与抗炎反应的失代偿和级联放大普遍被认为是MODS发生发展过程中的重要环节。

1.2 缺血-再灌注损伤

机体休克和复苏引起重要器官的微循环缺血-再灌注损伤是MODS发生的初始环节。缺血-再灌注过程中会产生大量氧自由基,氧自由基激活补体,通过多种炎症介质上调黏附分子的表达,与中性粒细胞相互作用诱导细胞间黏附,从而促使中性粒细胞活化,释放更多的氧自由基,进而导致组织细胞损伤和炎症反应的扩大[2]。

1.3 肠道细菌移位和肠道屏障功能损伤

胃肠道黏膜氧合功能障碍和缺血性损伤是MODS发展的重要因素。胃肠道被认为是人体内最大的细菌库,在机体遭受创伤后则会成为十分重要的内源性感染源。创伤及感染可引起肠道黏膜损伤,通透性改变,导致肠道中病原体或其毒性代谢物进入机体。许多损伤肠道屏障的因素,也会导致肠道和肠相关淋巴组织内的免疫细胞生成细胞因子和其他炎症介质,引起全身炎症反应和远端器官损伤[3]。

1.4 双相预激或二次打击

在MODS发病过程中,创伤等首次打击虽然损伤了机体的自稳状态,但并没有真正出现MODS,一定程度上只起到预激作用,而随着病情演变,某些继发打击如坏死组织、缺氧、肠道细菌、内毒素易位等,会引起机体反应性上调,炎症细胞超量释放细胞和炎症介质,致使炎症反应不断放大,从而形成“瀑布样反应”,对机体造成的危害远大于首次打击。这种失控的炎症反应不断发展,直至出现器官功能障碍[4]。

1.5 细胞凋亡

MODS患者机体细胞中存在大量损伤和凋亡,主要表现为淋巴细胞和上皮细胞的凋亡增强,可能导致肠道和内皮屏障功能受损和免疫抑制,产生持续性的炎症反应[5],继而引起组织细胞损伤,加重器官功能障碍。

2 器官交互紊乱的病理生理基础

参与MODS过程的各器官之间也存在复杂的相互作用,一个器官的损伤可能通过激活恶性循环和MODS的恶化而导致其他器官的继发性损伤或功能障碍。尽管交互作用对维持体内稳态至关重要,但也导致一个或多个器官的病理状态可能引起其他器官的功能和结构功能障碍[6]。例如,心力衰竭广泛影响各器官和系统,包括脑、肝和肠道系统。同时,代谢、神经和免疫系统活动的全身性失调也会极大地影响心力衰竭的发展和预后[7]。机体的器官和各系统是紧密相连的,并协调地对内部和外部的需求和干扰作出反应,从而动态地维持机体的内稳态[8]。

2.1 慢性炎症

各种细胞因子及其信号转导因子之间存在着高度复杂的交互机制,这种交互不仅发生在细胞内信号通路之间,也发生在不同的炎症细胞和细胞因子之间。炎症因子的信号转导包括胞质和核信号机制,可激活核因子κB(nuclear factor kappa-B,NF-κB)、p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase,p38 MAPK)、信号转导及转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3,STAT3)和磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositide 3-kinases,PI3K)等激酶通路[10]。慢性炎症也被称为持续的、低级的炎症,可能导致许多疾病的发展,包括肥胖、代谢、心血管和神经退行性疾病。

有研究表明,炎症和NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)炎症小体在介导器官

交互中发挥着核心作用[11]。炎症小体是一种多蛋白质复合物,作为细胞损伤的传感器,也同样是一种炎症中介。炎症小体的激活可导致 IL-1β 和 IL-18 的分泌,而这两种细胞因子都与慢性炎症和纤维化形成有关[12]。与其他炎症小体不同的是,细胞内活性氧的产生可调节 NLRP3 炎症小体的活性,同时 NLRP3 炎症小体的活性也会诱导活性氧的产生[13]。此外,NF-κB 可通过刺激促炎症基因的表达调控炎症小体的活化。因此,NF-κB 作为一种中枢炎症介质,通过对多种免疫受体作出反应,参与各种炎症疾病的发生和发展。

2.2 纤维化

纤维化是慢性炎症发展的最后阶段,是细胞外基质过度沉积的结果,会导致组织结构损伤以及器官功能出现障碍。此外,细胞信号紊乱、神经激素激活异常、氧化应激、不良功能和结构改变等机制也会导致器官损伤[14]。慢性组织损伤伴纤维化会导致组织结构破坏以及器官功能障碍,最终导致器官衰竭。炎症通路广泛分布于不同的组织和器官,是促进器官交互和靶组织局部损伤的重要信号机制。尽管纤维化是一种不同于炎症的病理过程,但其通常与炎症途径有关,被认为是导致器官功能障碍发展的关键阶段[15]。

3 心脏与器官间的交互调控作用

MODS 患者由于长时间组织缺氧,机体会释放多种细菌毒素及炎症介质,从而产生大量心肌抑制因子,导致患者心功能降低。心脏受到压力或损伤会导致心肌重塑,包括心肌肥厚、纤维化、凋亡和代谢改变[16]。器官间交互在心脏与其他器官的生理稳态中起着至关重要的作用,涉及多种细胞因子、内分泌系统和神经激素的参与。

3.1 心脏-肠道菌群间的交互调控作用

肠道微生物群能够与机体外周器官交流从而影响疾病的发生发展。肠道微生物群可将膳食因素(包括纤维、胆固醇和动物源性饱和脂肪)转化为代谢物,从而与宿主的外周器官和组织进行交流[17]。肠道微生物群的组成、多样性和代谢物的改变与人体不同器官的疾病有关。值得注意的是,新近研究表明肠道微生物群与心血管疾病(包括动脉粥样硬化斑块形成、心肌梗死和心力衰竭)之间存在关联[18]。其中,以肠道菌群代谢物三甲胺(trimethylamine,TMA)与心血管疾病的相互作用最为密切。TMA 是由肠道细菌在 TMA 裂解酶的作用下,于肉碱和磷脂酰胆碱的前体中形成的。随后,TMA 在肝脏中被含有黄素的单加氧酶 3(flavin-containing monooxygenase 3, FMO3)氧化形成氧化三甲胺(trimetlylamine oxide,TMAO),TMAO 可降低胆汁酸的生成,并抑制胆固醇的逆向转运,而胆固醇的逆向转运与冠状动脉粥样硬化的发病率增加相关[19]。已有研究证明,肠道菌群失调的发生率随着循环中 TMAO 水平的升高而增加,减少红肉和蛋黄的摄入是降低 TMAO 水平的有效方式[20]。但是阻断 TMAO 的作用并不能完全阻止有毒肠道菌群代谢物的不良影响[21]。在小鼠模型中,粪便微生物移植已经被证明可以改善动脉粥样硬化[22]。

也有研究发现,肠道菌群代谢物苯乙酰谷氨酰胺与心肌梗死、中风及死亡等主要不良心血管事件相关[23]。此外,肠道菌群代谢物单链脂肪酸在维持宿主免疫成分和心肌梗死后的心肌修复能力方面也发挥着重要作用[24]。有研究团队发现在心肌缺血再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)损伤中,肠道细胞所分泌的胰高血糖素样肽-2(glucagon-like peptide-2,GLP-2)可恢复肠道菌群紊乱,防止细菌移位,最终通过减轻全身炎症减轻心肌 I/R 损伤,这也为临床治疗心肌 I/R 损伤提供了新的思路[25]。

3.2 心脏-肝脏间的交互调控作用

在心脏和肝脏中,由内分泌因子(包括分泌蛋白)引起的器官交互作用是维持器官稳态的重要机制。心脏和肝脏表现出多方面的交互作用。非酒精性脂肪性肝病会增加心脏舒张和收缩功能障碍,从而增加罹患心力衰竭的风险。此外,有研究称肝源性凝血因子Ⅺ(factor Ⅺ, FⅪ)可通过骨形态发生蛋白(bone morphogehetic protein, BMP)-SMAD1/5 途径特异性地调节心肌细胞,减轻舒张性心力衰竭(diastolic heart failure,DHF)模型中心肌纤维化、炎症和舒张功能障碍,这也表明肝源性 FⅪ有可能用于心力衰竭的治疗,其下游 BMP 通路可能为潜在的治疗靶点[25]。

有研究发现,由肝脏分泌的胰岛素样生长因子结合蛋白-7(insulin like growth factor binding protein 7,IGFBP7)与心力衰竭患者的心脏舒张功能相关。同时,IGFBP7 是转化生长因子-β(transforming growth factor-β,TGF-β)下游的一种细胞因子,由衰竭的心肌细胞分泌,是预测晚期心力衰竭强有力的标志物。有研究称,心脏成纤维细胞通过高温需求因子 A3(high-temperature requirement A serine peptidase 3, hTRA3)-TGF-β-IGFBP7 途径在心肌纤维化中发挥调

控作用,这一通路可能成为心力衰竭的治疗靶点[26]。

成纤维细胞生长因子21(fibroblast growth factor 21, FGF21)是一种内分泌因子,主要由肝脏产生和分泌。有研究发现,心房颤动患者的血浆和心房组织中FGF21水平升高[27]。另有研究表明,核转录因子红系2相关因子2作为FGF21的下游基因介导FGF21诱导的心房肌细胞抗氧化基因的表达,通过减少氧化应激有效抑制心房重构,这一研究也为心房颤动的治疗提供了新的思路[28]。

3.3 心脏-大脑间的交互调控作用

有研究称,NLRP3炎症小体通过心脑交互作用被激活,在压力超负荷时会启动心肌炎症,这揭示了控制神经信号可能对高血压性心脏病具有潜在的疗效[29]。从病理生理学角度来看,心脏和大脑具有共同的危险因素,如高血压、糖尿病、吸烟和血脂异常,并同样受到全身炎症及动脉粥样硬化导致的缺血和神经内分泌系统功能障碍的影响[30]。

脉管系统是连接心脏和大脑的重要纽带。动脉粥样硬化是导致急性心肌梗死和中风的罪魁祸首。动脉粥样硬化是一种由内皮激活和功能障碍引发和促进的炎症性疾病,会导致血管通透性增加,黏附分子上调,促炎细胞因子和趋化因子的释放[31]。这些局部和全身级联反应触发先天和适应性免疫并诱导高凝状态,从而增加心血管事件和长期认知障碍的风险[32]。

有研究表明,脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)可通过中枢神经系统途径保护心肌梗死后心功能不全[33]。心肌梗死发生后,BDNF/原肌球蛋白相关激酶B(tropomyosin-related kinase B, TrkB)通过调节瞬时受体电位3/6通道[34],增加BDNF的神经元表达,促进心肌细胞存活,从而减轻心肌缺血损伤[35],这也揭示了BDNF可作为治疗心肌梗死后心力衰竭患者的新的候选药物。

4 小 结

人体重要组织器官的功能通常是相互协调且和谐的。器官间的相互交流和器官系统的功能整合是一个极其复杂的过程,对控制内环境稳态起着至关重要的作用。在MODS中,器官间的交互作用被严重干扰,从而导致一系列生理活动和代谢功能的改变。阐明器官交互作用及其调控机制,有助于调节和早期干预与MODS发生发展相关的风险因素,为临床治疗提供新的干预靶点。

【参考文献】

[1] Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: a current perspective[J]. Biochem Pharmacol, 2020, 180: 114147. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114147.

[2] Park EJ, Je J, Dusabimana T, *et al*. Mineralocorticoid receptor antagonism attenuates multiple organ failure after renal ischemia and reperfusion in mice[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(4): 3413. DOI: 10.3390/ijms24043413.

[3] Li XY, He C, Zhu Y, *et al*. Role of gut microbiota on intestinal barrier function in acute pancreatitis[J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(18): 2187-2193. DOI:10.3748/wjg.v26.i18.2187.

[4] Lackner I, Weber B, Baur M, *et al*. Complement activation and organ damage after trauma-differential immune response based on surgical treatment strategy[J]. Front Immunol, 2020, 11: 64. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00064.

[5] Marshall JC, Deutschman CS. The multiple organ dysfunction syndrome: syndrome, metaphor, and unsolved clinical challenge[J]. Crit Care Med, 2021, 49(9): 1402-1413. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005139.

[6] Husain-Syed F, McCullough PA, Birk HW, *et al*. Cardio-pulmonary-renal interactions: a multidisciplinary approach[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 65(22): 2433-2448. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.04.024.

[7] Adamo L, Rocha-Resende C, Prabhu SD, *et al*. Reappraising the role of inflammation in heart failure[J]. Nat Rev Cardiol, 2020, 17(5): 269-285. DOI: 10.1038/s41569-019-0315-x.

[8] Galluzzi L, Yamazaki T, Kroemer G. Linking cellular stress responses to systemic homeostasis[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2018, 19(11): 731-745. DOI: 10.1038/s41580-018-0068-0.

[9] Zhang X, Lei B, Yuan Y, *et al*. Brain control of humoral immune responses amenable to behavioural modulation[J]. Nature, 2020, 581(7807): 204-208. DOI:10.1038/s41586-020-2235-7.

[10] Liu T, Zhang L, Joo D, *et al*. NF-κB signaling in inflammation[J]. Signal Transduct Target Ther, 2017, 2(1): 17023. DOI: 10.1038/sigtrans.2017.23.

[11] Poole LG, Dolin CE, Arteel GE. Organ-organ crosstalk and alcoholic liver disease[J]. Biomolecules, 2017, 7(3): 62. DOI: 10.3390/biom7030062.

[12] Steinman L. Inflammatory cytokines at the summits of pathological signal cascades in brain diseases[J]. Sci Signal, 2013, 6(258): pe3. DOI: 10.1126/scisignal.2003898.

[13] Abais JM, Xia M, Zhang Y, *et al*. Redox regulation of NLRP3 inflammasomes: ROS as trigger or effector?[J]. Antioxid Redox Signal, 2015, 22(13): 1111-1129. DOI: 10.1089/ars.2014.5994.

[14] Armutcu F. Organ crosstalk: the potent roles of inflammation and fibrotic changes in the course of organ interactions[J]. Inflamm

Res, 2019, 68(10): 825-839. DOI: 10.1007/s00011-019-01271-7.

[15] Long Y, Niu Y, Liang K, *et al*. Mechanical communication in fibrosis progression[J]. Trends Cell Biol, 2022, 32(1): 70-90. DOI: 10.1016/j.tcb.2021.10.002.

[16] Heusch G, Libby P, Gersh B, *et al*. Cardiovascular remodelling in coronary artery disease and heart failure[J]. Lancet, 2014, 383(9932): 1933-1943. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60107-0.

[17] de Vos WM, Tilg H, Van Hul M, *et al*. Gut microbiome and health: mechanistic insights[J]. Gut, 2022, 71(5): 1020-1032. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-326789.

[18] Aron-Wisnewsky J, Clément K. The gut microbiome, diet, and links to cardiometabolic and chronic disorders[J]. Nat Rev Nephrol, 2016, 12(3): 169-181. DOI: 10.1038/nrneph.2015.191.

[19] Cho CE, Caudill MA. Trimethylamine-N-oxide: friend, foe, or simply caught in the cross-fire? [J]. Trends Endocrinol Metab, 2017, 28(2): 121-130. DOI: 10.1016/j.tem.2016.10.005.

[20] Wang M, Wang Z, Lee Y, *et al*. Dietary meat, trimethylamine N-oxide-related metabolites, and incident cardiovascular disease among older adults: the cardiovascular health study[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2022, 42(9): e273-e288. DOI: 10.1161/ATVBAHA.121.316533.

[21] Spence JD. Cardiovascular effects of TMAO and other toxic metabolites of the intestinal microbiome[J]. J Intern Med, 2023, 293(1): 2-3. DOI: 10.1111/joim.13571.

[22] Kim ES, Yoon BH, Lee SM, *et al*. Fecal microbiota transplantation ameliorates atherosclerosis in mice with C1q/TNF-related protein 9 genetic deficiency[J]. Exp Mol Med, 2022, 54(2): 103-114. DOI: 10.1038/s12276-022-00728-w.

[23] Nemet I, Saha PP, Gupta N, *et al*. A cardiovascular disease-linked gut microbial metabolite acts *via* adrenergic receptors[J]. Cell, 2020, 180(5): 862-877, e22. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.016.

[24] Tang TWH, Chen HC, Chen CY, *et al*. Loss of gut microbiota alters immune system composition and cripples postinfarction cardiac repair[J]. Circulation, 2019, 139(5): 647-659. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035235.

[25] Zhao JX, Qi Z, Wei C, *et al*. Heart-gut microbiota communication determines the severity of cardiac injury after myocardial ischaemia/reperfusion[J]. Cardiovasc Res, 2023, 119(6): 1390-1402. DOI: 10.1093/cvr/cvad023.

[26] Cao Y, Wang Y, Zhou Z, *et al*. Liver-heart cross-talk mediated by coagulation factor XI protects against heart failure[J]. Science, 2022, 377(6613): 1399-1406. DOI: 10.1126/science.abn0910.

[27] Ko T, Nomura S, Yamada S, *et al*. Cardiac fibroblasts regulate the development of heart failure *via* Htra3-TGF-β-IGFBP7 axis[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 3275. DOI: 10.1038/s41467-022-30630-y.

[28] Pan X, Shao Y, Wu F, *et al*. FGF21 prevents angiotensin Ⅱ-induced hypertension and vascular dysfunction by activation of ACE2/angiotensin-(1-7) axis in mice[J]. Cell Metab, 2018, 27(6): 1323-1337, e5. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.04.002.

[29] Chen M, Zhong J, Wang Z, *et al*. Fibroblast growth factor 21 protects against atrial remodeling *via* reducing oxidative stress[J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8: 720581. DOI: 10.3389/fcvm.2021.720581.

[30] Higashikuni Y, Liu W, Numata G, *et al*. NLRP3 inflammasome activation through heart-brain interaction initiates cardiac inflammation and hypertrophy during pressure overload[J]. Circulation, 2023, 147(4): 338-355. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060860.

[31] Tawakol A, Ishai A, Takx RA, *et al*. Relation between resting amygdalar activity and cardiovascular events: a longitudinal and cohort study[J]. Lancet, 2017, 389(10071): 834-845. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31714-7.

[32] Gimbrone MA, García-Cardeña G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis[J]. Circ Res, 2016, 118(4): 620-636. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301.

[33] Rossi A, Mikail N, Bengs S, *et al*. Heart-brain interactions in cardiac and brain diseases: why sex matters[J]. Eur Heart J, 2022, 43(39): 3971-3980. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac061.

[34] Okada S. Brain-derived neurotrophic factor protects against cardiac dysfunction after myocardial infarction *via* a central nervous system-mediated pathway[J]. J Card Fail, 2013, 19(10): S123. DOI: 10.1016/j.cardfail.2013.08.106.

[35] Hang P, Zhao J, Cai B, *et al*. Brain-derived neurotrophic factor regulates TRPC3/6 channels and protects against myocardial infarction in rodents[J]. Int J Biol Sci, 2015, 11(5): 536-545. DOI: 10.7150/ijbs.10754.

(编辑：和雨璇)