

• 综述 •

线粒体功能障碍介导脓毒症相关性脑病的研究进展

张雪玲 张雅萱 张斌 石广志

首都医科大学附属北京天坛医院重症医学科, 北京 100070

通信作者: 石广志, Email: shigzh@aliyun.com

【摘要】 脓毒症相关性脑病 (SAE) 是脓毒症的并发症之一, 其引发的认知功能障碍不仅有轻度注意力缺陷, 更可进展至昏迷, 严重损害患者的生活能力和心理健康, 增加长期致残率和病死率。尽管近年来对 SAE 的临床关注不断提升, 但针对改善脓毒症幸存者认知功能障碍的有效干预措施仍停留在临床前阶段。SAE 的发病机制众多且复杂, 其中线粒体功能障碍作为关键病理机制之一, 通过氧化应激失衡、能量代谢紊乱、细胞凋亡信号通路激活等多重机制, 在认知障碍的发生发展进程中发挥着作用。本综述系统性整合近年来研究的前沿成果, 探讨线粒体结构破坏、线粒体动力学异常、呼吸链功能失调, 并围绕线粒体靶向抗氧化剂、线粒体自噬激活剂、线粒体生物合成调节剂等新型干预策略, 全面梳理其在改善 SAE 患者认知功能中的研究进展, 旨在为突破 SAE 临床治疗现状及靶向线粒体治疗提供理论依据。

【关键词】 脓毒症相关性脑病; 线粒体生物发生; 线粒体功能障碍; 认知功能障碍; 靶向治疗

基金项目: 北京市科技计划项目 (Z201100005520039)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250213-00126

Research advances in mitochondrial dysfunction-mediated sepsis-associated encephalopathy

Zhang Xueling, Zhang Yaxuan, Zhang Bin, Shi Guangzhi

Department of Critical Care Medicine, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

Corresponding author: Shi Guangzhi, Email: shigzh@aliyun.com

【Abstract】 Sepsis-associated encephalopathy (SAE) is one of the complications of sepsis, causes cognitive dysfunction ranging from mild attention deficits to progression into coma, which severely impairs patients' ability to live and mental health, and increases the long-term disability and mortality rates. Although the clinical attention to SAE has been increasing in recent years, effective interventions to improve cognitive dysfunction in sepsis survivors are still in the preclinical stage. The pathogenesis of SAE is numerous and complex, and mitochondrial dysfunction, as one of the key pathogenic mechanisms, plays a role in the cognitive development process through oxidative stress imbalance, energy metabolism disorders, and activation of apoptosis signaling pathway. The present review systematically integrates the recent studies on mitochondrial dysfunction in the development of cognitive disorders. This review systematically integrates the cutting-edge research results in recent years, discusses the mitochondrial structural disruption, mitochondrial kinetic abnormalities, respiratory chain dysfunction, and comprehensively comprehends the research progress of mitochondria-targeted antioxidant, mitochondrial autophagy activator, mitochondrial biosynthesis modifier and other novel intervention strategies in improving cognitive function of SAE patients, with the aim of providing theoretical basis for the breakthrough of the current status of clinical treatment of SAE and the targeting of mitochondria for treatment. The aim is to provide theoretical basis for breaking through the status of SAE clinical treatment and targeting mitochondrial therapy.

【Key words】 Sepsis-associated encephalopathy; Mitochondrial biogenesis; Mitochondrial dysfunction; Cognitive impairment; Targeted therapy

Fund program: Beijing Science and Technology Planning Project (Z201100005520039)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250213-00126

脓毒症相关性脑病 (sepsis-associated encephalopathy, SAE) 是重症监护病房 (intensive care unit, ICU) 脑病中最常见的病因, 然而, 迄今为止尚无 SAE 的临床定义共识标准^[1]。既往研究将 SAE 定义为非镇静状态的脓毒症患者格拉斯哥昏迷评分 (Glasgow coma score, GCS) < 15 分, 或脓毒症患者 GCS 评分 < 15 分或伴谵妄, 根据上述定义, 研究者发现 ICU 患者 SAE 发生率为 53% ~ 68%, 其严重程度从轻度谵妄到深昏迷不等, 并可能导致长期认知功能障碍^[2]。急性脑病的认知功能改变定义为较基线认知状态的改变, 包括亚综合征谵妄、谵妄, 或意识水平严重下降而出现昏迷^[1]。临床上, 认知障碍可能先于脓毒症诊断确立出现, 至今鲜见评估 SAE 中各

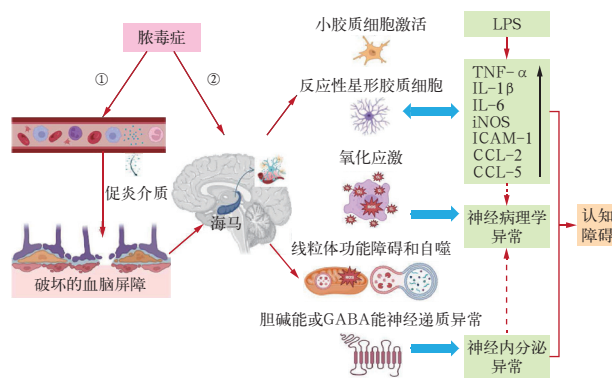
种类型认知改变的实际发生率的研究。因此, 脓毒症引起的神经系统改变的实际发生率及其相关病死率可能被低估^[3]。

脓毒症后不可逆转的长期认知缺陷将严重影响患者的决策和生存期, 同时也给家庭带来沉重的负担。SAE 的病理生理学机制高度复杂, 涉及多重机制, 共同导致认知功能缺陷, 主要包括炎症反应机制、血脑屏障破坏机制、胆碱能系统改变机制、肠道菌群失调等潜在机制^[4], 此外, 线粒体生物发生和功能障碍参与多种神经系统疾病的演变, 包括 SAE^[5]。动物实验和临床研究报告, 线粒体功能障碍导致的器官功能障碍, 其严重程度与死亡率之间存在明确关联^[6]。而脑线粒体功能障碍在脓毒症早期就已发生, 因此, 本文旨

在明确线粒体结构和功能改变在 SAE 中的作用机制,考虑到目前针对脓毒症幸存者认知功能障碍的有效干预措施仍停留在临床前阶段,本文讨论了未来可能的线粒体靶向治疗改善 SAE 患者线粒体功能进而改善认知缺陷的临床应用。

1 线粒体功能障碍介导 SAE 认知功能障碍

脓毒症时炎症反应可破坏血脑屏障功能的完整性,免疫细胞和炎症介质涌入大脑,促进小胶质细胞的激活,诱导氧化应激及神经递质异常;小胶质细胞及星形胶质细胞的激活反过来可以诱导产生炎症细胞因子和活性氧(reactive oxygen species, ROS),从而加重血脑屏障的功能障碍^[7-8],以上共同引发神经病理异常,最终导致认知障碍(图 1)。SAE 时脑线粒体发生结构和功能变化,线粒体功能障碍导致脓毒症长期认知功能障碍。



注:脓毒症时 SAE 形成的途径包括 2 条:①为炎症反应,促炎细胞因子释放,导致血脑屏障受损,炎症介质和免疫细胞入脑导致脑受损和海马神经炎症;②为介导海马神经炎症的其他机制,包括线粒体功能障碍、自噬、氧化应激、胶质细胞激活等。LPS 为脂多糖, TNF- α 为肿瘤坏死因子- α , IL 为白细胞介素, iNOS 为诱导型一氧化氮合酶, ICAM-1 为细胞间黏附分子-1, CCL 为趋化因子配体, GABA 为 γ -氨基丁酸

图 1 脓毒症相关性脑病(SAE)的病理机制

1.1 线粒体生物发生和线粒体动力学改变:线粒体功能在脓毒症中枢神经系统中受损,线粒体生物发生和线粒体功能损伤同时发生^[9]。在真核细胞中,线粒体具有维持生理功能、能量状态以及促进器官功能恢复的作用,因此,线粒体生物发生关键且必要^[10]。线粒体生物发生由一系列核因子和线粒体因子调控,包括过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1, PGC-1 α)、核呼吸因子(nuclear respiratory factors, NRF-1、NRF-2)和线粒体转录因子 A(mitochondrial transcription factor A, TFAM)^[11],抑制线粒体生物发生会使预后恶化。脓毒症患者脑中线粒体生物发生上调,线粒体超微结构轻度肿胀^[12],线粒体嵴减少^[9];同时发生线粒体功能障碍,包括电子传递链(electron transfer chain, ETC)功能障碍、线粒体结构肿胀、ETC 复合体 IV 或细胞色素 C 氧化酶活性抑制等^[13-14]。动物实验表明,线粒体功能障碍与长期认知功能障碍相关^[9]。线粒体调节细胞内钙水平,产生 ROS,并调节细胞信号转导和氧化还原过程,而线粒体损伤时会产生大量 ROS,导致脑组织细胞的氧化损伤,进而影响认知功能。持

续的线粒体损伤及随后的炎症反应可导致细胞死亡、多器官衰竭和长期认知功能障碍等严重结果^[15]。

裂变、融合和线粒体吞噬等线粒体动力学改变是线粒体质量调控的关键^[9],但其在 SAE 中的机制尚未得到充分的探索^[16]。线粒体结构变化会影响能量的产生,因此需要控制融合、裂变、运动和位置结合等动力学过程^[17]。早期脓毒症与线粒体三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)生成减少有关,这可能是由细胞因子[如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、ROS 和一氧化氮(nitric oxide, NO)介导的^[18];晚期线粒体释放细胞色素 C 而诱导细胞凋亡^[19],作为 Bcl-2 基因家族成员的 Bax 基因,与程序性细胞死亡的调控有关, Bax 水平升高将细胞色素 C 从线粒体释放到细胞质,进而导致细胞凋亡^[20]。多项研究表明,脓毒症可对啮齿类动物大脑星形胶质细胞线粒体的超微结构造成轻微损伤^[12, 21]。脓毒症条件下,星形胶质细胞中线粒体生物生成得到加强,随着线粒体生物生成的增加,线粒体融合和裂变活动也随之增加^[12]。

1.2 线粒体呼吸链损伤:线粒体呼吸链损伤是许多神经退行性疾病发病机制中的一个重要因素。研究表明,脓毒症可导致小鼠脑内线粒体功能受损,早期表现为线粒体解耦联、细胞色素耗竭、线粒体膜电位(mitochondrial membrane potential, MMP)和复合体 IV 活性降低,呼吸复合体活动减少^[21-23],进而引发线粒体呼吸链损伤。ETC 中复合体损伤会诱导 ROS 水平上调,而上调的 ROS 又会对 ETC 功能进行调节,这种相互作用可能形成前馈、自放大回路。在该回路中,ROS 持续积累并不断对细胞内的生物大分子(如蛋白质、脂质和 DNA)造成损伤,进而导致损伤远超直接的 ROS 诱导的效应^[24]。SAE 动物模型进一步确证了细胞呼吸链的破坏^[16],整体耗氧量和呼吸交换率降低^[25],因此,生物能量持续降低可部分解释在脓毒症中观察到的长期认知障碍。

在 SAE 等神经炎症条件下,细胞死亡可通过细胞凋亡发生,或由缺氧、氧化应激和其他细胞毒性因子引起的坏死而发生,也可通过线粒体膜通透性的改变介导。既往研究表明线粒体功能障碍触发细胞凋亡通路和炎症信号通路^[26-27],因此,ETC 功能障碍、线粒体通透性过渡孔增加、ROS 生成、凋亡和海马炎症共同构成一个导致 SAE 的病理机制网络^[23]。

综上,炎症和氧化应激因子如细胞因子、NO 和 ROS 可引起脓毒症期间线粒体动力学和呼吸链损伤,线粒体损伤又可导致 ROS 生成增加,而这些因素也可以诱导线粒体生物发生,促进其再生^[28-29]。血管内皮细胞的线粒体功能障碍可导致血脑屏障完整性破坏,表现为通透性增加,脑小胶质细胞被激活释放促炎因子,进一步加剧内皮细胞线粒体损伤,形成正反馈循环^[16]。由此看出,各病理机制之间并不独立发生,而是相互影响引起认知功能障碍。

2 线粒体靶向治疗

SAE 长期认知功能障碍患者应用靶向线粒体治疗的可能性与挑战。首先,线粒体氧代谢监测设备、线粒体损伤生物标志物如线粒体脱氧核糖核酸(mitochondrial DNA,

mtDNA)和干扰素诱导蛋白27(interferon inducible protein 27, IFI27)免疫反应标志物在监测患者线粒体功能障碍方面的作用初步在临床上得到验证,二甲双胍^[30]、NO^[31]等促进线粒体合成的治疗初见成效,因此,未来基于线粒体功能监测手段和促进线粒体生物发生可逐渐验证其可能性。然而,以上监测手段的敏感性和特异性、指导临床治疗的效果仍需更多实验证实,线粒体靶向治疗改善认知功能障碍而对其他细胞器不产生或产生较小影响仍是一个挑战。研究显示,体外脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)和IFN- γ 共孵育细胞模型中星形胶质细胞线粒体生物发生增强^[21],线粒体融合和裂变活动随之增加^[12]。因此,进一步研究体内脓毒症条件下星形胶质细胞或小胶质细胞线粒体生物发生的变化,确定线粒体生物发生的触发因素,可能更有助于靶向治疗。

线粒体靶向肽SS-31容易穿过血脑屏障和细胞膜,是一种新型线粒体靶向抗氧化剂。研究证实,SS-31治疗可能逆转SAE小鼠海马的线粒体功能障碍,最终降低SAE小鼠死亡率,改善认知功能缺陷^[23]。氢气(H₂)^[32]在体内外细胞实验中均被证实能减少细胞凋亡和ROS增加,促进细胞活性,降低MMP,促进线粒体生物发生相关因子PGC-1 α 、TFAM、Parkin和磷酸酶及张力蛋白同源基因(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN)诱导激酶1(PTEN-induced putative kinase 1, PINK1)的表达,下调裂变蛋白动力相关蛋白1(dynamamin-related protein 1, DRP1)的表达。高浓度H₂吸入可改善SAE小鼠7d生存率和识别记忆功能,也能增强线粒体融合蛋白2(mitochondrial fusion protein 2, Mfn2)和PGC-1 α 、核转录因子E2相关因子2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)和TFAM的表达,降低DRP1的表达,从而改善线粒体功能,最终提高小鼠存活率,减少神经元损伤^[33]。富氢盐水通过NOD样受体蛋白3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)/天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-1(caspase-1)/Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)信号转导减轻了幼年SAE小鼠神经炎症、NLRP3炎症小体激活和线粒体损伤,使其成为治疗儿科SAE的潜在药物^[34]。Fgr激酶抑制剂通过沉默信息调节因子1(silent mating type information regulation 2 homolog-1, SIRT1)/PGC-1 α 信号通路改善线粒体功能障碍、氧化应激和神经炎症,从而减轻SAE^[35]。线粒体移植作为一种新兴的线粒体靶向疗法,通过驱动小胶质细胞M2极化改善脓毒症的认知功能障碍^[36]。二氯乙酸可通过抑制DRP1和磷酸化DRP1(phosphorylated DRP1, pDRP1)的表达来调节线粒体动力学,即通过抑制线粒体分裂对SAE患者的神经起到保护作用。色氨酸2,3-二氧化酶抑制剂别嘌呤醇使能量受损恢复,改善脓毒症患者的短期记忆障碍,预防抑郁行为^[37]。PINK1高表达可通过上调自噬相关蛋白Parkin进一步激活线粒体自噬,从而抑制炎症反应,减轻SAE认知功能损害^[38]。

综上,SS-31、H₂、富氢盐水、Fgr激酶抑制剂、线粒体移植、二氯乙酸、别嘌呤醇和基因干预可能是SAE的新型治疗方法(表1)。

表1 线粒体靶向治疗方法相关研究

线粒体靶向治疗	作者	年份(年)	实验阶段
SS-31	Wu等 ^[24]	2015	动物实验
	Zhong等 ^[39]	2023	动物实验
H ₂ 和高浓度H ₂	Zhang等 ^[32]	2023	动物实验
	Cui等 ^[33]	2024	动物实验
	Qi等 ^[40]	2023	动物实验
	Chen等 ^[41]	2021	动物实验
	Xie等 ^[42]	2021	动物实验
富氢盐水	Dumbuya等 ^[34]	2023	动物实验
Fgr激酶抑制剂	Liu等 ^[35]	2023	动物实验
线粒体移植	Yan等 ^[36]	2020	体外实验
二氯乙酸	Wang等 ^[43]	2024	动物实验
别嘌呤醇	Metzker等 ^[37]	2024	动物实验
基因干预	冯悦等 ^[38]	2023	动物实验

注:SS-31为线粒体靶向肽

3 总 结

SAE是一种严重的神经系统并发症,伴有急性和长期认知功能障碍,影响幸存者的生活功能和质量,且可增加脓毒症患者的病死率。线粒体功能障碍介导脓症患者长期认知功能缺陷的发生,线粒体功能障碍病理生理学的深入研究是必要的。线粒体功能障碍的后果众多,包括氧化应激、细胞Ca²⁺异常稳态、促进细胞凋亡和代谢失衡。线粒体不仅在能量生产中发挥作用,参与多种代谢途径,在免疫调节方面可以是朋友或敌人。

线粒体功能保护是逆转SAE认知缺陷和降低病死率的新策略。早期发现和快速控制脓毒症患者的认知功能障碍可能改善其预后,而预防线粒体损伤或恢复损伤线粒体功能可以改善脓毒症神经炎症、氧化应激和血脑屏障损伤。目前尚缺乏治疗SAE患者的有效药物,线粒体靶向治疗可能为SAE提供前景广阔的临床应用策略。然而,本文所提及的关于线粒体靶向治疗的研究目前均为临床前研究,少有临床试验测试这些干预措施,这可能与招募和随访脓毒症幸存者困难有关。线粒体功能障碍似乎在决定脓症患者预后方面具有重要意义,因此,未来靶向疗法的应用可能最终提升幸存者的健康水平和寿命。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Slooter AJC, Otte WM, Devlin JW, et al. Updated nomenclature of delirium and acute encephalopathy: statement of ten Societies [J]. Intensive Care Med, 2020, 46 (5): 1020-1022. DOI: 10.1007/s00134-019-05907-4.

[2] Lu X, Qin MB, Walline JH, et al. Clinical phenotypes of sepsis-associated encephalopathy: a retrospective cohort study [J]. Shock, 2023, 59 (4): 583-590. DOI: 10.1097/SHK.0000000000002092.

[3] Zampieri FG, Park M, Machado FS, et al. Sepsis-associated encephalopathy: not just delirium [J]. Clinics (Sao Paulo), 2011, 66 (10): 1825-1831. DOI: 10.1590/s1807-59322011001000024.

[4] 郑晓曦, 向钱, 董晓旭, 等. 血脑屏障在脓毒症相关性脑病中变化的研究进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2024, 36 (8): 892-896. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20231109-00959.

[5] Wang Y, McLean AS. The role of mitochondria in the immune response in critical illness [J]. Crit Care, 2022, 26 (1): 80. DOI: 10.1186/s13054-022-03908-2.

[6] Bozza FA, D'Avila JC, Ritter C, et al. Bioenergetics, mitochondrial dysfunction, and oxidative stress in the pathophysiology of septic

- encephalopathy [J]. *Shock*, 2013, 39 Suppl 1: 10–16. DOI: 10.1097/SHK.0b013e31828fade1.
- [7] Mazeraud A, Rigby C, Bouchereau E, et al. Septic-associated encephalopathy: a comprehensive review [J]. *Neurotherapeutics*, 2020, 17 (2): 392–403. DOI: 10.1007/s13311-020-00862-1.
 - [8] 李龙艳, 袁世炎, 尚游. 脓毒症相关性脑病的研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26 (10): 766–768. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.10.024.
 - [9] Manfredini A, Constantino L, Pinto MC, et al. Mitochondrial dysfunction is associated with long-term cognitive impairment in an animal sepsis model [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2019, 133 (18): 1993–2004. DOI: 10.1042/CS20190351.
 - [10] Carré JE, Orban JC, Re L, et al. Survival in critical illness is associated with early activation of mitochondrial biogenesis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182 (6): 745–751. DOI: 10.1164/rccm.201003-0326OC.
 - [11] Han Y, Lin Y, Xie N, et al. Impaired mitochondrial biogenesis in hippocampi of rats with chronic seizures [J]. *Neuroscience*, 2011, 194: 234–240. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2011.07.068.
 - [12] Zhao YZ, Gao ZY, Ma LQ, et al. Research on biogenesis of mitochondria in astrocytes in sepsis-associated encephalopathy models [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21 (17): 3924–3934.
 - [13] Belenguer P, Duarte JMN, Schuck PF, et al. Mitochondria and the brain: bioenergetics and beyond [J]. *Neurotox Res*, 2019, 36 (2): 219–238. DOI: 10.1007/s12640-019-00061-7.
 - [14] Wasyluk W, Zwolak A. Metabolic alterations in sepsis [J]. *J Clin Med*, 2021, 10 (11): 2412. DOI: 10.3390/jcm10112412.
 - [15] Anitha A, Thanseem I, Iype M, et al. Mitochondrial dysfunction in cognitive neurodevelopmental disorders: cause or effect? [J]. *Mitochondrion*, 2023, 69: 18–32. DOI: 10.1016/j.mito.2023.01.002.
 - [16] Haileselassie B, Joshi AU, Minhas PS, et al. Mitochondrial dysfunction mediated through dynamin-related protein 1 (Drp1) propagates impairment in blood brain barrier in septic encephalopathy [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17 (1): 36. DOI: 10.1186/s12974-019-1689-8.
 - [17] Borchering N, Brestoff JR. The power and potential of mitochondria transfer [J]. *Nature*, 2023, 623 (7986): 283–291. DOI: 10.1038/s41586-023-06537-z.
 - [18] Azevedo LC. Mitochondrial dysfunction during sepsis [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2010, 10 (3): 214–223. DOI: 10.2174/187153010791936946.
 - [19] Hubbard WJ, Bland KI, Chaudry IH. The role of the mitochondrion in trauma and shock [J]. *Shock*, 2004, 22 (5): 395–402. DOI: 10.1097/01.shk.0000143407.90473.cc.
 - [20] Messaris E, Memos N, Chatzigianni E, et al. Time-dependent mitochondrial-mediated programmed neuronal cell death prolongs survival in sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2004, 32 (8): 1764–1770. DOI: 10.1097/01.ccm.0000135744.30137.b4.
 - [21] Wang Y, Chen ZJ, Zhang Y, et al. Mitochondrial biogenesis of astrocytes is increased under experimental septic conditions [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2014, 127 (10): 1837–1842.
 - [22] d'Avila JC, Santiago AP, Amâncio RT, et al. Sepsis induces brain mitochondrial dysfunction [J]. *Crit Care Med*, 2008, 36 (6): 1925–1932. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181760c4b.
 - [23] Comim CM, Rezin GT, Scaini G, et al. Mitochondrial respiratory chain and creatine kinase activities in rat brain after sepsis induced by cecal ligation and perforation [J]. *Mitochondrion*, 2008, 8 (4): 313–318. DOI: 10.1016/j.mito.2008.07.002.
 - [24] Wu J, Zhang MQ, Hao SY, et al. Mitochondria-targeted peptide reverses mitochondrial dysfunction and cognitive deficits in sepsis-associated encephalopathy [J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 52 (1): 783–791. DOI: 10.1007/s12035-014-8918-z.
 - [25] Hill NE, Saeed S, Phadke R, et al. Detailed characterization of a long-term rodent model of critical illness and recovery [J]. *Crit Care Med*, 2015, 43 (3): e84–e96. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000854.
 - [26] Li P, Nijhawan D, Budihardjo I, et al. Cytochrome c and dATP-dependent formation of Apaf-1/caspase-9 complex initiates an apoptotic protease cascade [J]. *Cell*, 1997, 91 (4): 479–489. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)80434-1.
 - [27] Vieira HL, Belzacq AS, Haeuzy D, et al. The adenine nucleotide translocator: a target of nitric oxide, peroxynitrite, and 4-hydroxynonenal [J]. *Oncogene*, 2001, 20 (32): 4305–4316. DOI: 10.1038/sj.onc.1204575.
 - [28] Piantadosi CA, Suliman HB. Redox regulation of mitochondrial biogenesis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2012, 53 (11): 2043–2053. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.09.014.
 - [29] Drabarek B, Dymkowska D, Szczepanowska J, et al. TNF α affects energy metabolism and stimulates biogenesis of mitochondria in EA.hy926 endothelial cells [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2012, 44 (9): 1390–1397. DOI: 10.1016/j.biocel.2012.05.022.
 - [30] Katila N, Bhurtel S, Park PH, et al. Metformin attenuates rotenone-induced oxidative stress and mitochondrial damage via the AKT/Nrf2 pathway [J]. *Neurochem Int*, 2021, 148: 105120. DOI: 10.1016/j.neuint.2021.105120.
 - [31] Shiva S, Sack MN, Greer JJ, et al. Nitrite augments tolerance to ischemia/reperfusion injury via the modulation of mitochondrial electron transfer [J]. *J Exp Med*, 2007, 204 (9): 2089–2102. DOI: 10.1084/jem.20070198.
 - [32] Zhang Y, Chen JT, Wu HD, et al. Hydrogen regulates mitochondrial quality to protect glial cells and alleviates sepsis-associated encephalopathy by Nrf2/YY1 complex promoting HO-1 expression [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 118: 110009. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110009.
 - [33] Cui Y, Meng SQ, Zhang NN, et al. High-concentration hydrogen inhalation mitigates sepsis-associated encephalopathy in mice by improving mitochondrial dynamics [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30 (9): e70021. DOI: 10.1111/cns.70021.
 - [34] Dumbuya JS, Chen XX, Du J, et al. Hydrogen-rich saline regulates NLRP3 inflammasome activation in sepsis-associated encephalopathy rat model [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 123: 110758. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110758.
 - [35] Liu YQ, Yang H, Luo NB, et al. An Fgr kinase inhibitor attenuates sepsis-associated encephalopathy by ameliorating mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and neuroinflammation via the SIRT1/PGC-1 α signaling pathway [J]. *J Transl Med*, 2023, 21 (1): 486. DOI: 10.1186/s12967-023-04345-7.
 - [36] Yan CY, Ma Z, Ma HL, et al. Mitochondrial transplantation attenuates brain dysfunction in sepsis by driving microglial M2 polarization [J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57 (9): 3875–3890. DOI: 10.1007/s12035-020-01994-3.
 - [37] Metzker KLL, Mathias K, Machado RS, et al. Amelioration of neurochemical alteration and memory and depressive behavior in sepsis by allopurinol, a tryptophan 2,3-dioxygenase inhibitor [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2024, 23 (12): 1499–1515. DOI: 10.2174/0118715273282363240415045927.
 - [38] 冯悦, 戴宇麒, 郭姚邑, 等. PINK1/Parkin 信号通过激活海马线粒体自噬介导脓毒症相关性脑病认知功能障碍 [J]. *中华危重病急救医学*, 2023, 35 (4): 381–386. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220817-00758.
 - [39] Zhong LL, Ren XS, Ai YH, et al. SS-31 Improves cognitive function in sepsis-associated encephalopathy by inhibiting the Drp1-NLRP3 inflammasome activation [J]. *Neuromolecular Med*, 2023, 25 (2): 230–241. DOI: 10.1007/s12017-022-08730-1.
 - [40] Qi B, Song Y, Chen C, et al. Molecular hydrogen attenuates sepsis-induced cognitive dysfunction through regulation of tau phosphorylation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 114: 109603. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.109603.
 - [41] Chen HG, Dong BB, Shi Y, et al. Hydrogen alleviates neuronal injury and neuroinflammation induced by microglial activation via the nuclear factor erythroid 2-related factor 2 pathway in sepsis-associated encephalopathy [J]. *Neuroscience*, 2021, 466: 87–100. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2021.05.003.
 - [42] Xie KL, Wang YQ, Yin LJ, et al. Hydrogen gas alleviates sepsis-induced brain injury by improving mitochondrial biogenesis through the activation of PGC- α in mice [J]. *Shock*, 2021, 55 (1): 100–109. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001594.
 - [43] Wang P, Liang L, Ge QL, et al. Dichloroacetate attenuates brain injury through inhibiting neuroinflammation and mitochondrial fission in a rat model of sepsis-associated encephalopathy [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 140: 112840. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.112840. Erratum in: *Int Immunopharmacol*, 2025, 160: 114904. DOI: 10.1016/j.intimp.2025.114904.

(收稿日期: 2025-02-13)
(本文编辑: 张耘菲)