

# ChREBP/HIF-1 $\alpha$ 信号通路在大鼠脓毒症相关性脑病中的作用

倪琛<sup>1</sup> 丁昀<sup>1</sup> 江舟<sup>1</sup> 邵艳<sup>1</sup> 姚鹏<sup>2</sup> 李依玲<sup>2</sup> 沈威<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 武汉科技大学附属孝感医院(孝感市中心医院)康复医学科,孝感 432000; <sup>2</sup> 武汉科技大学附属孝感医院(孝感市中心医院)重症医学科,孝感 432000

通信作者:沈威, Email: xgsw123@outlook.com

**【摘要】** **目的** 探讨碳水化合物反应元件结合蛋白/低氧诱导因子-1 $\alpha$  (ChREBP/HIF-1 $\alpha$ ) 信号通路在大鼠脓毒症相关性脑病(SAE)中的作用。**方法** ① 实验 1: 将 42 只健康雄性 SD 大鼠按照随机数字表法分为对照组( $n=6$ )、LPS 处理 24 h 组( $n=12$ )、LPS 处理 48 h 组( $n=12$ )及 LPS 处理 72 h 组( $n=12$ )。对照组注射等量生理盐水; LPS 处理组腹腔注射 LPS 10 mg/kg 处理不同时间(24、48、72 h), 诱导 SAE 模型。通过行为学检测评估大鼠的认知功能; 光镜下观察海马组织形态学变化; 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测海马组织促炎介质及糖酵解水平; 采用蛋白质免疫印迹试验(Western blotting)检测海马组织 ChREBP、HIF-1 $\alpha$  蛋白表达, 评估 ChREBP、HIF-1 $\alpha$  表达变化与 SAE 进展的关系。② 实验 2: 将 48 只健康雄性 SD 大鼠按照随机数字表法分为对照组( $n=12$ )、LPS 诱导 SAE 组(SAE 组,  $n=12$ )、SAE+ChREBP 特异性拮抗剂 ChREBP $\alpha$ /14-3-3 调节因子-1 (CR1) 组( $n=12$ )及 SAE+CR1+高浓度葡萄糖(Glu)组( $n=12$ )。对照组注射等剂量载体溶剂; SAE 组腹腔注射 LPS 10 mg/kg; SAE+CR1 组大鼠在 SAE 建模后, 每 24 h 腹腔注射 CR1 (15 mg/kg); SAE+CR1+Glu 组大鼠在 SAE 建模后, 每 24 h 腹腔注射 CR1 (15 mg/kg), 每 6 h 腹腔注射 Glu (1 g/kg)。通过行为学检测评估大鼠认知功能; 光镜下观察海马组织形态学变化; 荧光显微镜下观察海马组织小胶质细胞变化; 采用 ELISA 检测血脑屏障通透性及炎症介质、糖酵解、神经细胞损伤标志物水平; 采用 Western blotting 检测海马组织糖酵解酶和凋亡相关蛋白表达, 评估 SAE 与 ChREBP/HIF-1 $\alpha$  信号通路的关系。**结果** ① 实验 1 结果: 与对照组相比, LPS 暴露 48 h 起大鼠僵直时间比例和识别指数降低, ChREBP、HIF-1 $\alpha$  表达上调, 白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、IL-10 含量及乳酸/丙酮酸比值(LPR)升高, 退行性变神经元数量增加而神经细胞数量减少(均  $P<0.05$ ), 伴随神经元排列紊乱, 尼氏体减少, 细胞核固缩、深染增多。因此, 后续实验选择腹腔注射 10 mg/kg LPS 48 h 作为构建 SAE 模型的条件。② 实验 2 结果: 与对照组相比, SAE 组大鼠出现显著的认知功能损害和神经炎症, 表现为僵直时间比例和识别指数降低, 海马组织伊文思蓝、IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-10 水平及 PLR 升高, 外周血神经元特异性烯醇化酶(NSE)和 S100 $\beta$  水平升高, 海马组织神经细胞变性增多、密度减少, 小胶质细胞活化及 M1 型极化明显, ChREBP、HIF-1 $\alpha$ 、活化的天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3(cleaved caspase-3)蛋白表达上调(均  $P<0.05$ )。与 SAE 组相比, 给予 CR1 处理后, 大鼠认知功能、代谢、炎症、细胞极化及凋亡相关改变均得到显著改善, 僵直时间比例和识别指数升高[僵直时间比例: (15.1 $\pm$ 2.2)% 比(6.9 $\pm$ 1.6)%, 识别指数: (53.0 $\pm$ 5.6)% 比(41.0 $\pm$ 6.0)%, 均  $P<0.05$ ], 海马组织伊文思蓝、IL-6、TNF- $\alpha$  水平及 LPR 降低[伊文思蓝(mg/g): 2.09 $\pm$ 0.26 比 2.94 $\pm$ 0.42, IL-6(ng/g): 96.56 $\pm$ 11.50 比 176.50 $\pm$ 21.20, TNF- $\alpha$ (ng/g): 176.50 $\pm$ 21.20 比 298.66 $\pm$ 34.60, LPR: 14.76 $\pm$ 3.65 比 25.62 $\pm$ 3.44, 均  $P<0.05$ ], 小胶质细胞活化及 M1 型极化程度减轻, 血清 NSE 和 S100 $\beta$  含量降低[NSE(ng/L): 20.37 $\pm$ 2.65 比 31.22 $\pm$ 4.13, S100 $\beta$ (ng/L): 100.83 $\pm$ 11.25 比 165.55 $\pm$ 21.26, 均  $P<0.05$ ], 神经细胞变性减少、密度增多, ChREBP、HIF-1 $\alpha$ 、cleaved caspase-3 蛋白表达下调(均  $P<0.05$ )。给予高浓度 Glu 干预后, CR1 上述作用均得到逆转。**结论** LPS 暴露可上调 ChREBP、HIF-1 $\alpha$  表达, 促进神经炎症和认知功能损害。ChREBP 特异性拮抗剂可通过抑制 ChREBP/HIF-1 $\alpha$  通路, 减轻小胶质细胞促炎极化和神经炎症, 进而减轻海马组织病理损伤和认知功能损害。

**【关键词】** 脓毒症相关性脑病; 碳水化合物反应元件结合蛋白; 低氧诱导因子-1 $\alpha$ ; 小胶质细胞; 神经炎症

**基金项目:** 湖北省公共卫生青年拔尖人才项目(鄂卫通[2021]74号); 湖北省孝感市自然科学计划项目(XGKJ2024010050)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250505-00248

## Role of carbohydrate response element-binding protein/hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ signaling pathway in sepsis-associated encephalopathy in rats

Ni Chen<sup>1</sup>, Ding Yun<sup>1</sup>, Jiang Zhou<sup>1</sup>, Shao Yan<sup>1</sup>, Yao Peng<sup>2</sup>, Li Yiling<sup>2</sup>, Shen Wei<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Rehabilitation Medicine, Xiaogan Hospital Affiliated with Wuhan University of Science and Technology (The Central Hospital of Xiaogan), Xiaogan 432000, China; <sup>2</sup>Department of Intensive Care Medicine, Xiaogan Hospital Affiliated with Wuhan University of Science and Technology (The Central Hospital of Xiaogan), Xiaogan 432000, China  
Corresponding author: Shen Wei, Email: xgsw123@outlook.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the role of the carbohydrate response element-binding protein/hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  (ChREBP/HIF-1 $\alpha$ ) signaling pathway in sepsis-associated encephalopathy (SAE) in rats. **Methods** 1) Experiment 1: Forty-two healthy male Sprague-Dawley rats were randomly assigned to a control group ( $n=6$ ), a 24-hour LPS group ( $n=12$ ), a 48-hour LPS group ( $n=12$ ), and a 72-hour LPS group ( $n=12$ ). The control group was injected with an equal volume of normal saline. Rats in the LPS groups were treated with intraperitoneal lipopolysaccharide (LPS, 10 mg/kg) for 24, 48, or 72 hours to induce SAE. Cognitive function was evaluated by behavioral tests. Histopathological changes in the hippocampus were observed under light microscopy. Levels of pro-inflammatory mediators and glycolytic metabolites in the hippocampus were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Hippocampal protein expressions of ChREBP and HIF-1 $\alpha$  were measured by Western blotting to assess their association with SAE progression. 2) Experiment 2: Forty-eight healthy male Sprague-Dawley rats were randomly assigned to a control group ( $n=12$ ), an LPS-induced SAE group (SAE group,  $n=12$ ), an SAE+ChREBP-specific antagonist ChREBP $\alpha$ /14-3-3 regulator-1 (CR1) group ( $n=12$ ), and an SAE+CR1+high-glucose (Glu) group ( $n=12$ ). The control group was injected with an equal dose of vehicle. SAE was induced in the SAE group by intraperitoneal injection of LPS (10 mg/kg). In the SAE+CR1 group, CR1 (15 mg/kg) was intraperitoneally administered once every 24 hours after SAE induction. In the SAE+CR1+Glu group, CR1 (15 mg/kg) was administered once every 24 hours after SAE induction in combination with high-concentration Glu (1 g/kg, once every 6 hours). Cognitive function was assessed by behavioral tests. Histopathological changes in the hippocampus were observed under light microscopy. The changes of microglia in the hippocampus were observed under a fluorescence microscope. Blood-brain barrier permeability, inflammatory mediator, glycolytic metabolism, and neuronal injury markers levels were measured by ELISA. Expressions of glycolytic enzymes and apoptosis-related proteins in the hippocampus were determined by Western blotting to evaluate the relationship between SAE and the ChREBP/HIF-1 $\alpha$  signaling pathway. **Results** 1) Results of experiment 1: Compared with the control group, from LPS exposure for 48 hours on, the freezing time ratio and discrimination index reduced, the expressions of ChREBP and HIF-1 $\alpha$  increased, interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-10 levels and lactic acid/pyruvate ratio (LPR) elevated, and the number of degenerative neurons increased and neuronal number decreased (all  $P<0.05$ ). These changes were accompanied by disordered neuronal arrangement, reduced Nissl bodies, and increased nuclear pyknosis and hyperchromasia. Therefore, intraperitoneal injection of 10 mg/kg LPS for 48 hours was selected as the condition for SAE model establishment in subsequent experiments. 2) Results of experiment 2: Compared with the control group, rats in the SAE group exhibited significant cognitive impairment and neuroinflammation, as evidenced by decreased freezing time ratio and discrimination index, increased hippocampal Evans blue, IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-10 levels and LPR, elevated peripheral blood levels of neuron specific enolase (NSE) and S100 $\beta$ , increased neuronal degeneration and reduced neuronal density, and the obvious microglial activation and M1 polarization in the hippocampus, as well as the upregulated protein expressions of ChREBP, HIF-1 $\alpha$ , and cleaved caspase-3 (all  $P<0.05$ ). Compared with the SAE group, CR1 treatment significantly improved the cognitive function, metabolism, inflammation, cell polarization, and apoptosis in rats. The freezing time ratio and the discrimination index were increased [freezing time ratio: (15.1 $\pm$ 2.2)% vs. (6.9 $\pm$ 1.6)%, discrimination index: (53.0 $\pm$ 5.6)% vs. (41.0 $\pm$ 6.0)%, both  $P<0.05$ ]. The hippocampal Evans blue, IL-6, TNF- $\alpha$  levels and LPR were reduced [Evans blue (mg/g): 2.09 $\pm$ 0.26 vs. 2.94 $\pm$ 0.42, IL-6 (ng/g): 96.56 $\pm$ 11.50 vs. 176.50 $\pm$ 21.20, TNF- $\alpha$  (ng/g): 176.50 $\pm$ 21.20 vs. 298.66 $\pm$ 34.60, LPR: 14.76 $\pm$ 3.65 vs. 25.62 $\pm$ 3.44, all  $P<0.05$ ]. The activation of microglia and the degree of M1 polarization were reduced. Serum NSE and S100 $\beta$  levels were also reduced [NSE (ng/L): 20.37 $\pm$ 2.65 vs. 31.22 $\pm$ 4.13, S100 $\beta$  (ng/L): 100.83 $\pm$ 11.25 vs. 165.55 $\pm$ 21.26, both  $P<0.05$ ]. Neuronal degeneration was alleviated and neuronal density increased. The protein expressions of ChREBP, HIF-1 $\alpha$ , and cleaved caspase-3 were all downregulated (all  $P<0.05$ ). However, these effects of CR1 were reversed by high-Glu intervention. **Conclusions** LPS exposure upregulates the expressions of ChREBP and HIF-1 $\alpha$  and promotes neuroinflammation and cognitive dysfunction. A ChREBP-specific antagonist attenuates pro-inflammatory microglial polarization and neuroinflammation by inhibiting the ChREBP/HIF-1 $\alpha$  pathway, thereby alleviating hippocampal histopathological injury and cognitive dysfunction in SAE.

**【Key words】** Sepsis-associated encephalopathy; Carbohydrate-responsive element-binding protein; Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ ; Microglia; Neuroinflammation

**Fund program:** Hubei Provincial Public Health Top Young Talent Project (E Wei Tong[2021]74); Natural Science Plan Project of Xiaogan City, Hubei Province (XGKJ2024010050)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250505-00248

脓毒症相关性脑病 (sepsis-associated encephalopathy, SAE) 是重症监护病房 (intensive care unit, ICU) 中常见的神经系统并发症, 在脓毒症患者中的发生率高达 40% ~ 70%<sup>[1-2]</sup>。SAE 的发生发展与循环炎症诱导的急性中枢神经系统功能障碍密切相关<sup>[3]</sup>。有研究表明, 神经炎症、血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 破坏、神经递质失衡等是 SAE 的关键致病机

制, 这些因素相互作用, 共同导致 SAE 患者出现急性意识障碍和脑功能连接降低, 甚至遗留长期认知和心理障碍<sup>[4-5]</sup>。越来越多的证据表明, 神经内分泌紊乱诱导的糖代谢异常可显著增强小胶质细胞极化, 进而加剧炎症级联反应和神经元损伤<sup>[6]</sup>; 而药理学抑制小胶质细胞糖酵解或增强氧化磷酸化, 则有助于缓解神经炎症<sup>[7]</sup>。因此, 靶向小胶质细胞糖代谢调

控有望成为 SAE 的潜在治疗策略。

脓毒症期间机体通常呈现出显著的“Warburg 效应”,导致高乳酸血症、应激性高血糖等代谢紊乱现象的发生<sup>[8]</sup>。低氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )作为调控缺氧适应的关键转录因子,在代谢重编程中发挥重要作用<sup>[9]</sup>。有文献报道,缺氧或脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)刺激可显著上调巨噬细胞中 HIF-1 $\alpha$  的表达,进而增强糖酵解,并促进其促炎极化<sup>[10]</sup>。碳水化合物反应元件结合蛋白(carbohydrate-responsive element-binding protein, ChREBP)作为调控糖脂等营养物质代谢的关键枢纽,对于维持代谢稳态和免疫平衡至关重要。有证据表明,在高糖或缺氧条件下,ChREBP 能够结合并激活 HIF-1 $\alpha$ ,增强其下游糖酵解相关基因转录,进而调控缺氧适应和免疫应答过程<sup>[11-12]</sup>。然而,目前鲜有研究系统评估 ChREBP/HIF-1 $\alpha$  通路在 SAE 进展中的作用。因此,本研究拟通过腹腔注射 LPS 构建 SAE 大鼠模型,系统探讨 ChREBP/HIF-1 $\alpha$  通路是否以及如何参与 SAE 的发生发展,以期为 SAE 的治疗提供新的潜在靶点和研究思路。

## 1 材料与方法

**1.1 实验动物及分组:**SPF 级健康雄性 SD 大鼠购于南京麦瑞斯生物科技公司,动物许可证号:SCXK(浙)2021-0006,饲养于武汉科技大学动物房。通过实时监测的标准环境控制系统饲养动物,维持温度 24~26 °C,相对湿度 50%~60%,自由摄取水和标准饲料。根据孝感市中心医院《实验动物管理条例》的规定和伦理标准严格进行实验,并通过了医院基础伦理委员会审批(审批号:XGLY2021-08-03)。

**1.1.1 实验 1:**按照随机数字表法将 42 只大鼠分为对照组( $n=6$ )、LPS 处理 24 h 组( $n=12$ )、LPS 处理 48 h 组( $n=12$ )及 LPS 处理 72 h 组( $n=12$ )。通过行为学检测、组织病理学观察、酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)及蛋白质免疫印迹试验(Western blotting)评估 ChREBP、HIF-1 $\alpha$  表达变化与 SAE 进展的关系。

**1.1.2 实验 2:**将 48 只大鼠按照随机数字表法分为对照组( $n=12$ )、LPS 诱导 SAE 组(SAE 组, $n=12$ )、SAE+ChREBP 特异性拮抗剂 ChREBP $\alpha$ /14-3-3 调节因子-1(ChREBP $\alpha$ /14-3-3 regulator-1, CR1)组( $n=12$ )、SAE+CR1+高浓度葡萄糖(glucose, Glu)组( $n=12$ )。通过行为学检测、组织病理学观察、ELISA、Western blotting 评估 SAE 与 ChREBP/HIF-1 $\alpha$  通路的关系。

**1.2 SAE 模型构建及给药处理:**基于前期研究中报道的建模方法<sup>[13-14]</sup>,腹腔注射 10 mg/kg LPS 处理不同时间,基于行为学、组织病理学等确定 SAE 的最佳建模条件。SAE+CR1 组和 SAE+CR1+Glu 组在此基础上,参考文献报道的给药剂量<sup>[15]</sup>并结合预实验结果,于注射 LPS 后每 24 h 腹腔注射 15 mg/kg CR1, SAE+CR1+Glu 组每 6 h 联合注射 1 g/kg Glu。LPS 和 CR1 均预先溶于二甲基亚砜,随后使用生理盐水稀释。对照组注射等剂量载体溶剂。

**1.3 条件性恐惧实验:**在适应阶段,将大鼠放入不透明的实验箱中自由探索 5 min,同时给予噪声刺激和 0.75 mA 足底放电 10 s,随后休息 2 min,重复上述操作 15 次。在测试阶段(适应训练结束 24 h 后),将大鼠放入实验箱中适应 5 min,随后给予噪声刺激 10 s,观察刺激结束后 60 s 内大鼠僵直状态(四肢僵直)持续时间,重复上述步骤 10 次。通过 VisuTrack 系统记录并分析大鼠刺激期间的僵直时间比例。每次操作结束后喷洒乙醇并擦拭箱体。

**1.4 新旧物识别实验:**在训练阶段,将大鼠面向箱壁放入测试箱中,箱底放置 2 个完全相同的圆柱形塑料块,大鼠自由探索 10 min,以适应训练环境。在测试阶段(训练结束 24 h 后),将一个圆柱体更换为大小相似的圆锥体,再次将大鼠放入测试箱中,并允许其自由活动 5 min,通过 VisuTrack 系统记录大鼠对新物体(圆锥体)和熟悉物体(圆柱体)的探索时间。每次操作结束后喷洒乙醇并擦拭箱体和物体。根据识别指数评价大鼠工作记忆能力,识别指数为新物体探索时间占新旧物体探索总时间的百分比。

**1.5 BBB 通透性检测:**行为学检测后,每组取 3 只大鼠,使用小动物固定器固定大鼠,50 °C 生理盐水中预热鼠尾,消毒后经尾静脉注射 0.5% 伊文思蓝染液 5 mL/kg,6 h 后麻醉并处死大鼠,取脑后称重。取 100 mg 脑组织,加入 0.5 mL 磷酸盐缓冲液后充分匀浆,随后加入等体积三氯乙酸,4 °C 孵育过夜。次日,4 °C 10 000 r/min(离心半径 12 cm)离心 15 min 后取上清液,使用全自动酶标仪检测 620 nm 处吸光度值,计算伊文思蓝含量。

**1.6 海马组织形态学观察:**行为学检测后,腹腔注射 50 mg/kg 戊巴比妥钠处死大鼠,使用生理盐水从心尖部持续灌流,直至流出液清亮。断颈取脑,每组取 3 只大鼠,4% 多聚甲醛固定 24 h。石蜡包埋后制备切片。随后,55 °C 加热箱烘片 2 h,二甲苯脱蜡、梯度乙醇脱水。使用苏木素-伊红(hematoxylin-eosin,

HE) 染色进行 HE 染色, 或使用焦油紫染液进行尼氏染色, 脱水、透明后, 使用中性树胶封片。光镜下观察海马组织形态学变化。

**1.7 免疫荧光染色:** 取石蜡切片, 在室温下用 0.3% 曲通 X-100 处理 10 min, 随后使用 5% 胎牛血清封闭液封闭切片 30 min, 阻止非特异性结合。滴加一抗 [ 离子钙接头蛋白 1 (ionized calcium-binding adapter molecule 1, IBA1) 抗体、CD86 抗体等, 1:200 稀释 ] 与切片孵育过夜, 在 4 °C 冰箱中保存。次日, 洗涤切片 3 次, 每次 5 min, 再加入相应的荧光标记二抗 (1:500 稀释), 在室温下孵育 1 h。最后, 使用 4',6-二脒基-2-苯基吲哚 (4',6-diamidino-2-phenylindole, DAPI) 染液染色 10 min, 标记细胞核。所有染色完成后, 用抗荧光衰减封片液封片, 荧光显微镜下观察、拍照并记录细胞的标记情况。

**1.8 ELISA:** 每组取 3 只大鼠, 于冰上取出双侧海马组织, 使用匀浆器匀浆。取 500 mL 组织匀浆液, 4 °C 10 000 r/min (离心半径 12 cm) 离心 15 min, 收集上清液于小离心管中, 使用 Bradford 法测定蛋白质浓度。对于血液样本, 4 °C 3 000 r/min (离心半径 12 cm) 离心 10 min, 收集上清液于小离心管中, 按照操作说明书配置并加入工作液和待测液, 使用酶标仪检测样本吸光度值。随后根据标准液浓度及吸光度值绘制标准曲线, 计算白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、IL-10 和乳酸 (lactic acid, Lac)、丙酮酸 (pyruvate, Pyr) 的含量及其比值 (lactic acid/pyruvate ratio, LPR), 以及外周血神经元特异性烯醇化酶 (neuron specific

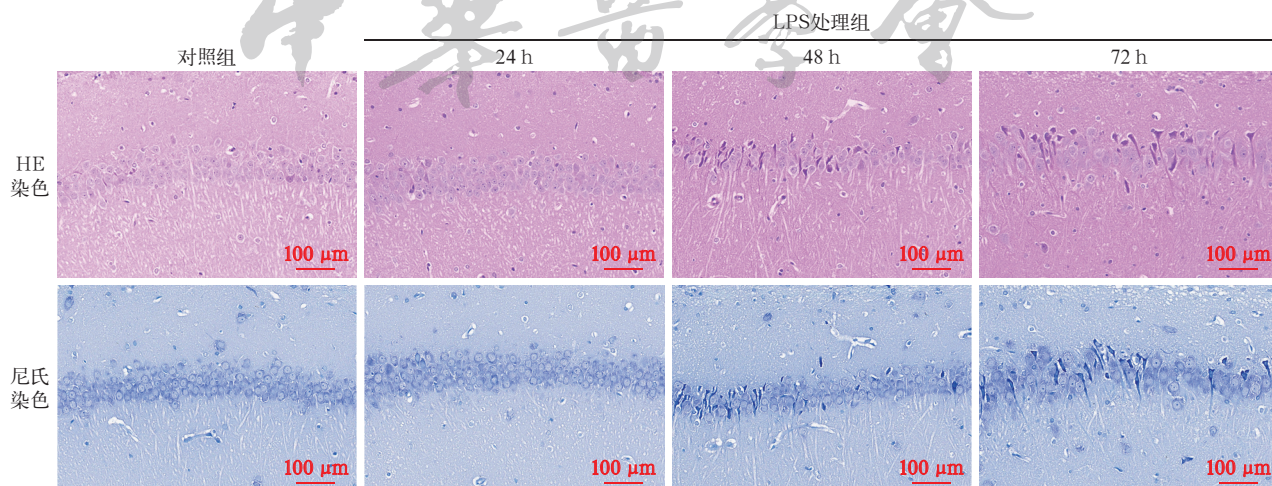
enolase, NSE)、S100 $\beta$  水平。

**1.9 Western blotting:** 取组织匀浆液, 加入等体积组织裂解液充分裂解细胞。4 °C 10 000 r/min (离心半径 12 cm) 离心 15 min, 收集上清液至小离心管中, 采用 Bradford 法测定蛋白浓度。制备 10% 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳凝胶, 取 20  $\mu$ g 蛋白样品加入缓冲液中, 以 80 V 电压电泳 50 min, 随后将蛋白转移至聚偏氟乙烯膜上。转膜后, 使用 5% 脱脂奶粉封闭 2 h, 然后与特异性抗体 ChREBP (ab92809)、HIF-1 $\alpha$  (ab179483)、活化的天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3 (cleaved caspase-3, ab2302)、 $\beta$ -肌动蛋白 ( $\beta$ -actin, ab8226), 4 °C 条件下孵育过夜。洗涤 3 次后, 使用辣根过氧化物酶标记的二抗室温孵育 2 h。最后, 使用化学发光试剂检测蛋白信号, 以目的蛋白与  $\beta$ -actin 的灰度值比值作为蛋白表达量。

**1.10 统计学处理:** 应用 SPSS 19.0 软件处理分析数据。计量资料符合正态分布, 以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 组内两两比较采用 SNK- $q$  检验。检验水准  $\alpha$  值取双侧 0.05。

## 2 结果

**2.1 LPS 暴露加重大鼠认知功能损害和海马组织病理损伤 (图 1~2):** 与对照组相比, LPS 暴露 24 h 大鼠识别指数和神经细胞数量减少 (均  $P < 0.05$ ), 但僵直时间比例和退行性变神经元数量差异无统计学意义; LPS 暴露 48 h 起大鼠僵直时间比例和识别指数较对照组降低, 伴随退行性变神经元数量增加而神经细胞数量减少 (均  $P < 0.05$ )。因此, 后续实验选择腹腔注射 10 mg/kg LPS 48 h 作为 SAE 制模条件。

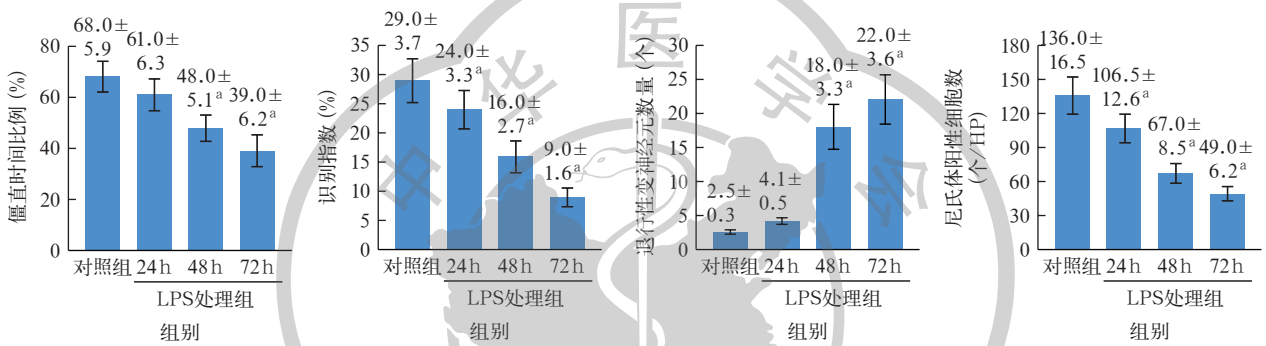


**图 1** 光镜下观察各组大鼠海马组织形态学变化 苏木素-伊红 (HE) 染色显示, 对照组海马 CA1 区神经元排列整齐、形态完整; 脂多糖 (LPS) 处理 24 h 组部分神经元轻度水肿, 胞体稍肿胀, 核仁尚可见; LPS 处理 48 h 组神经元排列紊乱, 胞体明显肿胀, 部分细胞核固缩、深染; LPS 处理 72 h 组神经元胞体肿胀、细胞核固缩进一步加重。尼氏染色显示, 对照组海马 CA1 区尼氏体丰富, 呈深蓝色颗粒状, 分布均匀; LPS 处理 24 h 组尼氏体略有减少, 着色变浅; LPS 处理 48 h 组尼氏体显著减少, 染色变淡; LPS 处理 72 h 组尼氏体进一步减少 中倍放大

**2.2 LPS 暴露上调 ChREBP、HIF-1 $\alpha$  表达及促炎介质、糖酵解水平 (图 3~4):** 与对照组相比, LPS 暴露 24 h 大鼠海马组织 HIF-1 $\alpha$  表达上调, IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-10 含量及 LPR 升高 (均  $P < 0.05$ ), 而 ChREBP 表达差异无统计学意义; LPS 暴露 48 h 起大鼠海马组织 ChREBP、HIF-1 $\alpha$  表达上调, IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-10 含量及 LPR 升高 (均  $P < 0.05$ )。

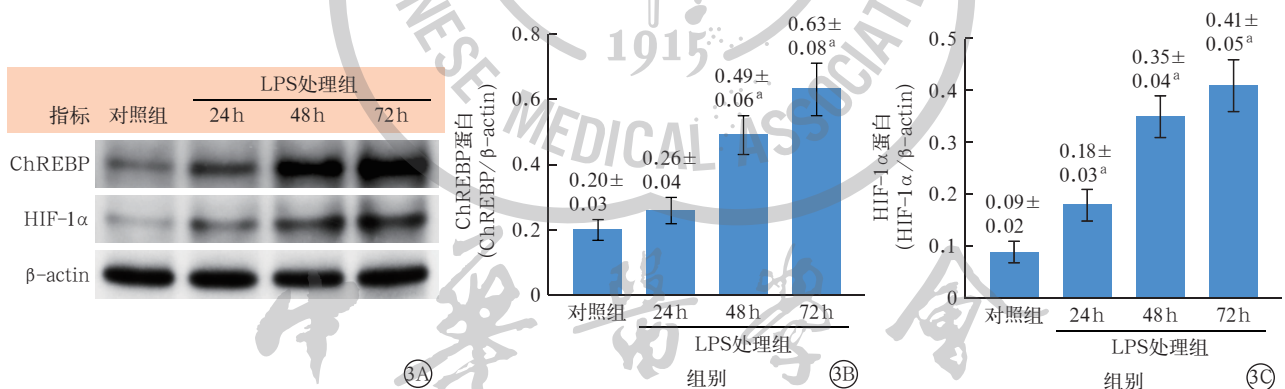
**2.3 抑制 ChREBP 可减轻 SAE 大鼠认知功能损害及神经细胞损伤、变性 (图 5~6):** 为了进一步探讨 ChREBP 在 SAE 中的作用, 使用 ChREBP 特异性拮抗剂 CR-1 处理 SAE 大鼠, 结果显示, 与对照组相比,

SAE 组大鼠僵直时间比例和识别指数降低、血清神经细胞损伤标志物 NSE 和 S100 $\beta$  水平升高 (均  $P < 0.05$ ), 组织病理染色提示神经细胞变性增多、密度减少。与 SAE 组相比, SAE+CR1 组大鼠僵直时间比例和识别指数升高、血清 NSE 和 S100 $\beta$  水平降低 (均  $P < 0.05$ ), 神经细胞变性减少、密度增多。与 SAE+CR1 组相比, SAE+CR1+Glu 组大鼠僵直时间比例和识别指数降低、血清 NSE 和 S100 $\beta$  水平升高 (均  $P < 0.05$ ), 组织病理损伤加重, 提示高浓度 Glu 能够逆转 CR1 对 SAE 的神经保护作用, 从而加重神经退行性变和认知功能损害。



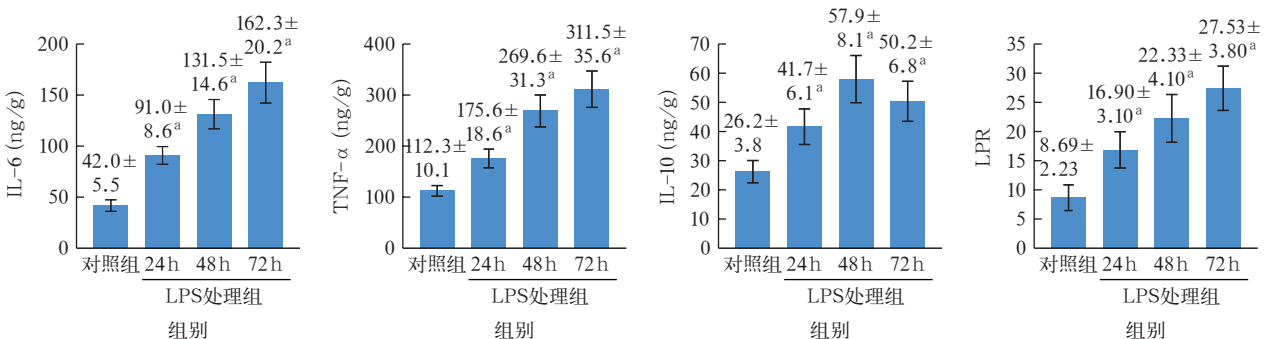
注: LPS 为脂多糖; 与对照组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$

图 2 各组大鼠认知功能及海马组织病理损伤指标比较



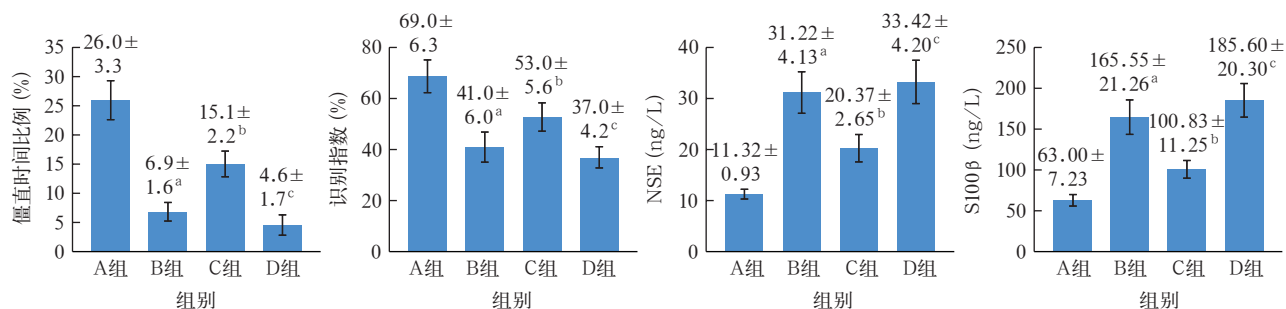
注: LPS 为脂多糖, ChREBP 为碳水化合物反应元件结合蛋白, HIF-1 $\alpha$  为低氧诱导因子-1 $\alpha$ ,  $\beta$ -actin 为  $\beta$ -肌动蛋白; 与对照组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$

图 3 Western blotting 检测各组大鼠海马组织 ChREBP、HIF-1 $\alpha$  表达的电泳图 (A) 及组间比较 (B、C)



注: LPS 为脂多糖, IL 为白细胞介素, TNF- $\alpha$  为肿瘤坏死因子- $\alpha$ , LPR 为乳酸 / 丙酮酸比值; 与对照组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$

图 4 各组大鼠海马组织促炎介质和糖酵解水平比较



注: A 组为对照组, B 组为脓毒症相关性脑病(SAE)组, C 组为 SAE+碳水化合物反应元件结合蛋白(ChREBP)特异性拮抗剂 ChREBP $\alpha$ /14-3-3 调节因子-1(CR1)组, D 组为 SAE+CR1+高浓度葡萄糖(Glu)组; NSE 为神经元特异性烯醇化酶; 与 A 组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与 B 组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ ; 与 C 组比较, <sup>c</sup> $P < 0.05$

图 5 各组大鼠认知功能及海马组织病理损伤指标比较

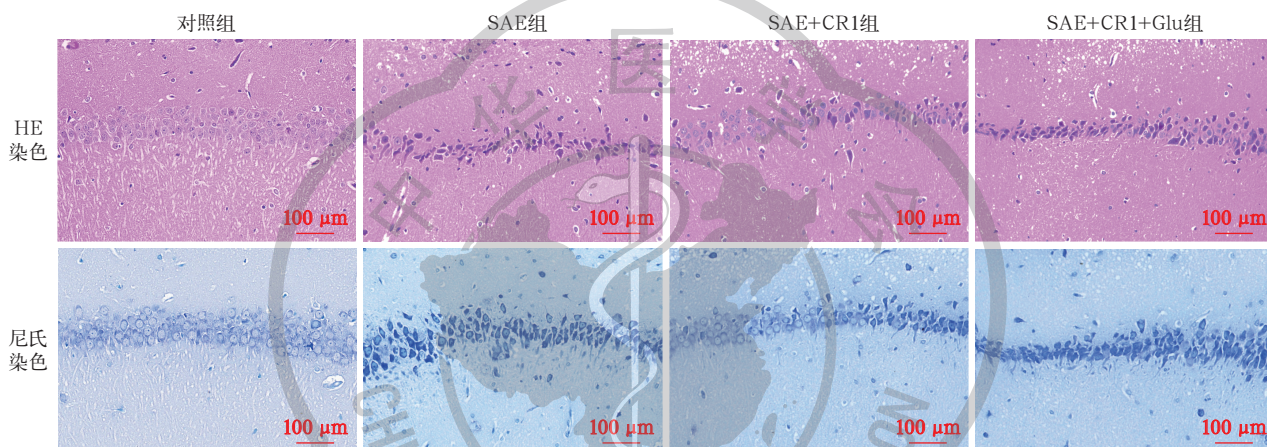


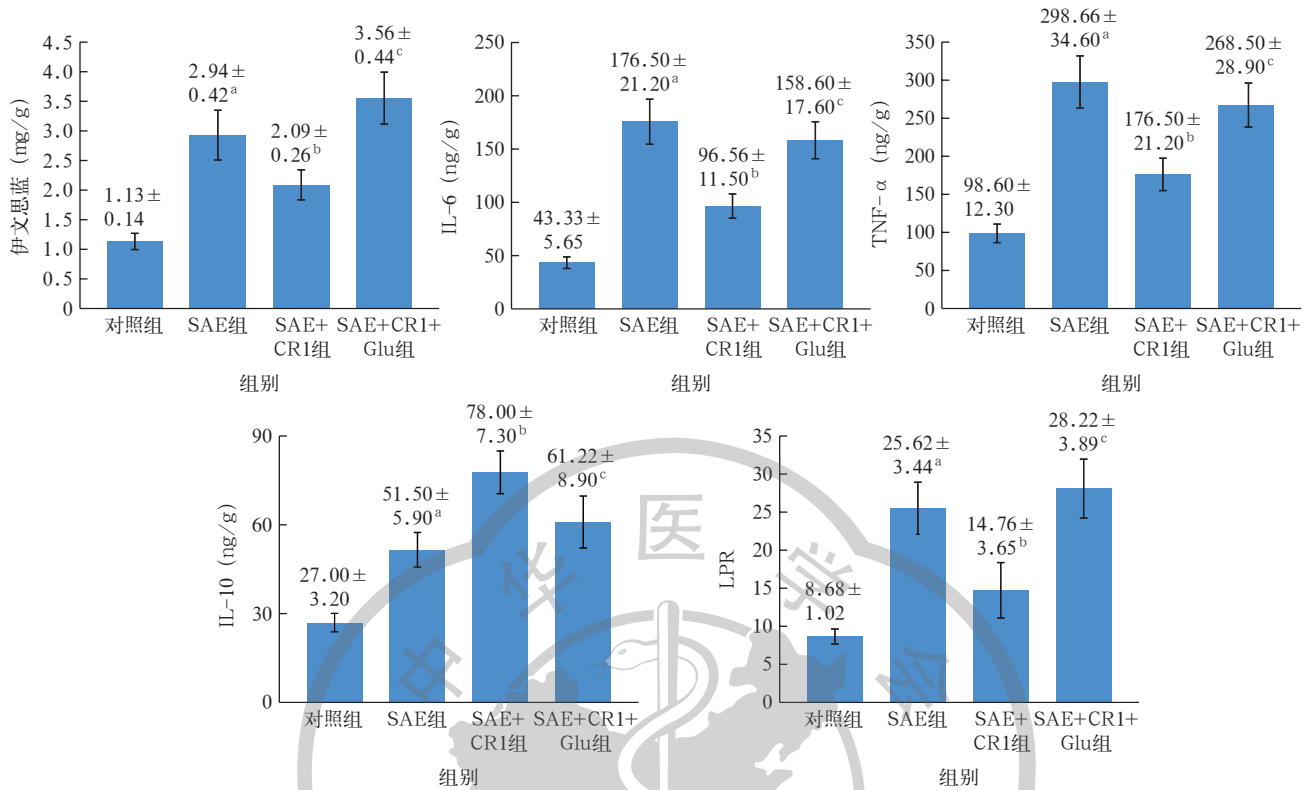
图 6 光镜下观察各组大鼠海马组织形态学变化 苏木素-伊红(HE)染色显示,对照组大鼠海马 CA1 区神经元排列紧密,形态结构完整;脓毒症相关性脑病(SAE)组神经元排列紊乱,细胞肿胀明显,可见大量核固缩深染的变性神经元;SAE+碳水化合物反应元件结合蛋白(ChREBP)特异性拮抗剂 ChREBP $\alpha$ /14-3-3 调节因子-1(CR1)组神经元损伤明显减轻,仅见部分神经元轻度水肿,胞体稍肿胀,核仁尚清晰;SAE+CR1+高浓度葡萄糖(Glu)组神经元损伤程度较 SAE+CR1 组加重,接近 SAE 组。尼氏染色显示,对照组大鼠海马 CA1 区神经元排列紧密,细胞形态完整,胞质内尼氏体丰富,呈深染斑块状;SAE 组神经元排列稀疏,大量神经元丢失,残存神经元胞体肿胀,尼氏体溶解消失;SAE+CR1 组神经元损伤显著改善,排列较整齐,密度增加,多数神经元胞质内尼氏体丰富、染色加深;SAE+CR1+Glu 组尼氏体减少、染色变浅,神经元损伤程度加重,形态接近 SAE 组 中倍放大

**2.4 抑制 ChREBP 可降低 BBB 通透性及炎症介质、糖酵解水平(图 7):**与对照组相比,SAE 组大鼠海马组织伊文思蓝、IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-10 水平及 LPR 升高(均  $P < 0.05$ )。与 SAE 组相比,SAE+CR1 组大鼠海马组织伊文思蓝、IL-6、TNF- $\alpha$  水平及 LPR 降低,IL-10 进一步升高(均  $P < 0.05$ )。与 SAE+CR1 组相比,SAE+CR1+Glu 组上述指标变化均得到逆转(均  $P < 0.05$ )。说明抑制 ChREBP 能够通过降低糖酵解水平并减轻炎症反应,从而减轻 SAE 的神经损伤;而高浓度 Glu 干预则通过激活 ChREBP/HIF-1 $\alpha$  信号通路,逆转了 CR1 的神经保护作用,进而加重了 SAE 的病理损害。

**2.5 抑制 ChREBP 可减轻 HIF-1 $\alpha$  介导的小胶质细胞 M1 极化(图 8):**与对照组相比,SAE 组大鼠海马组织 IBA1 阳性细胞(小胶质细胞)和 IBA1+CD86 双阳性细胞(促炎型小胶质细胞, M1 型)明显增加;与

SAE 组相比,SAE+CR1 组 IBA1 阳性细胞和 IBA1+CD86 双阳性细胞显著减少;与 SAE+CR1 组相比,SAE+CR1+Glu 组 IBA1 阳性细胞和 IBA1+CD86 双阳性细胞明显增加。说明抑制 ChREBP 能够有效减轻小胶质细胞的促炎型极化,减轻 SAE 的神经损伤;而高浓度 Glu 通过激活 ChREBP/HIF-1 $\alpha$  信号通路加剧了小胶质细胞介导的炎症反应。

**2.6 抑制 ChREBP/HIF-1 $\alpha$  可降低海马组织糖酵解酶和凋亡相关蛋白表达(图 9):**与对照组相比,SAE 组大鼠海马组织 ChREBP、HIF-1 $\alpha$ 、cleaved caspase-3 表达均升高(均  $P < 0.05$ )。与 SAE 组相比,SAE+CR1 组 ChREBP、HIF-1 $\alpha$  及 cleaved caspase-3 表达均降低(均  $P < 0.05$ )。与 SAE+CR1 组相比,SAE+CR1+Glu 组上述蛋白表达均升高(均  $P < 0.05$ )。说明 ChREBP/HIF-1 $\alpha$  信号通路激活能够有效减轻 SAE 诱导的神经细胞凋亡。



注: SAE 为脓毒症相关性脑病, CR1 为碳水化合物反应元件结合蛋白 (ChREBP) 特异性拮抗剂 ChREBP $\alpha$ /14-3-3 调节因子-1, Glu 为葡萄糖, IL 为白细胞素, TNF- $\alpha$  为肿瘤坏死因子- $\alpha$ , LPR 为乳酸 / 丙酮酸比值; 与对照组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与 SAE 组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ ; 与 SAE+CR1 组比较, <sup>c</sup> $P < 0.05$

图 7 各组大鼠血脑屏障通透性及海马组织炎症介质、糖酵解水平比较

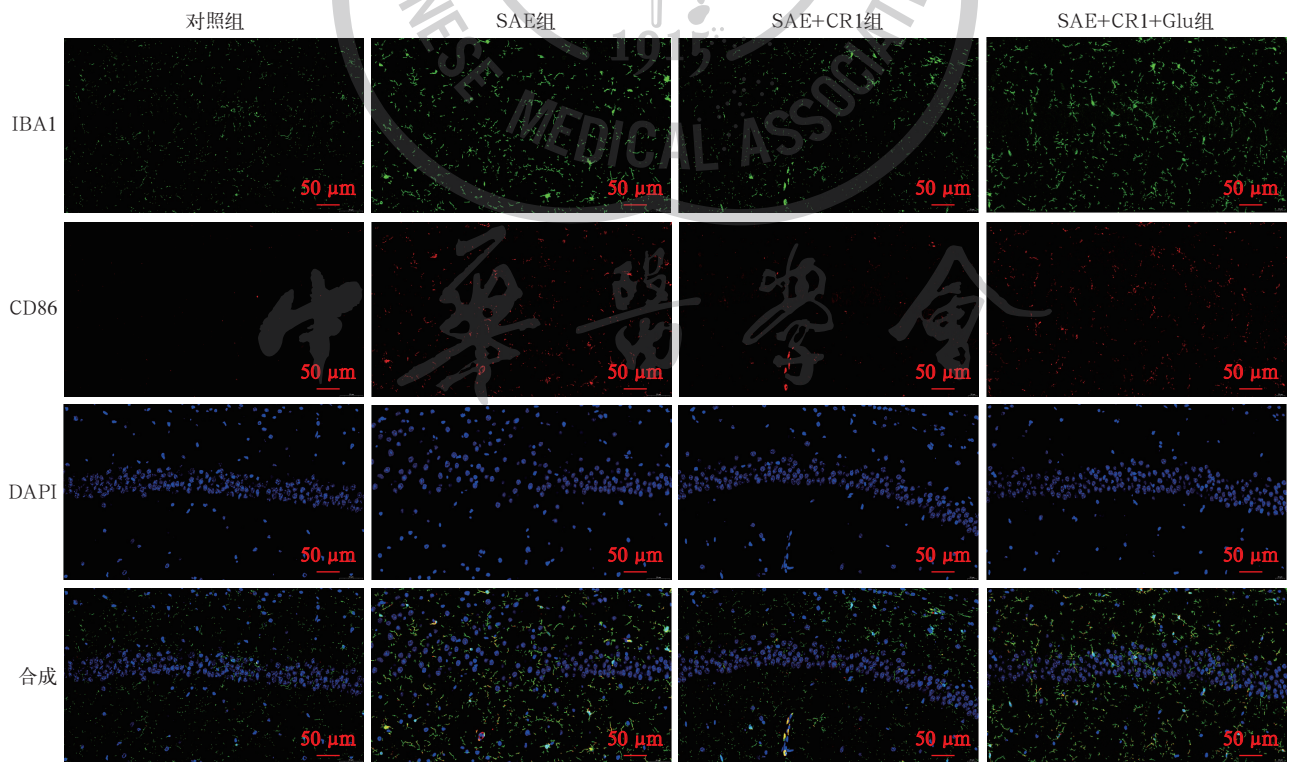
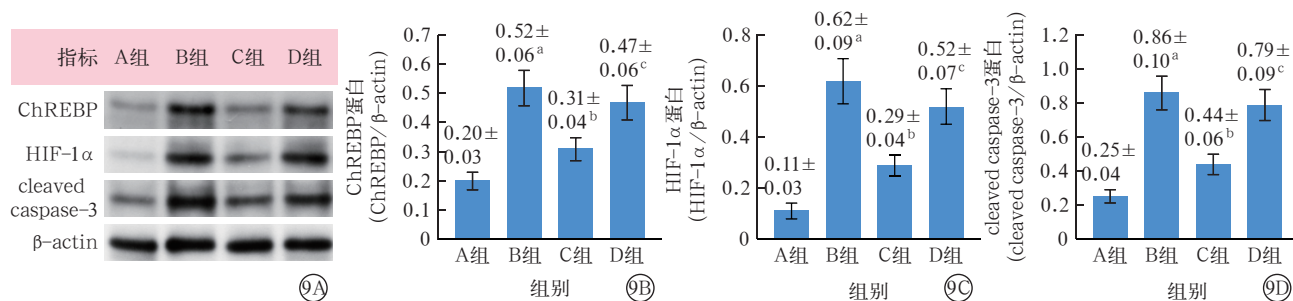


图 8 荧光显微镜下观察各组大鼠海马组织离子钙接头蛋白 1 (IBA1) 阳性细胞 (小胶质细胞) 和 IBA1+CD86 双阳性细胞 (促炎型小胶质细胞, M1 型) 变化 对照组大鼠海马区 IBA1 阳性细胞较少, 呈静息态分支状形态, IBA1+CD86 双阳性细胞罕见; 脓毒症相关性脑病 (SAE) 组 IBA1 阳性细胞增多, 胞体增大, 突起缩短, 呈阿米巴样激活态形态, 同时 IBA1+CD86 双阳性细胞增加; SAE+ 碳水化合物反应元件结合蛋白 (ChREBP) 特异性拮抗剂 ChREBP $\alpha$ /14-3-3 调节因子-1 (CR1) 组 IBA1 阳性细胞较 SAE 组减少, 细胞形态趋向静息态, IBA1+CD86 双阳性细胞减少; SAE+CR1+ 高浓度葡萄糖 (Glu) 组 IBA1 阳性细胞及 IBA1+CD86 双阳性细胞较 SAE+CR1 组增多, 接近 SAE 组 免疫荧光染色 中倍放大



注: A组为对照组, B组为脓毒症相关性脑病(SAE)组, C组为SAE+碳水化合物反应元件结合蛋白(ChREBP)特异性拮抗剂ChREBP $\alpha$ /14-3-3调节因子-1(CR1)组, D组为SAE+CR1+高浓度葡萄糖(Glu)组; Western blotting为蛋白质免疫印迹试验, HIF-1 $\alpha$ 为低氧诱导因子-1 $\alpha$ , cleaved caspase-3为天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶3,  $\beta$ -actin为 $\beta$ -肌动蛋白; 与A组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与B组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ ; 与C组比较, <sup>c</sup> $P < 0.05$

图9 Western blotting检测各组大鼠海马组织ChREBP、HIF-1 $\alpha$ 、cleaved caspase-3蛋白表达的电泳图(A)及组间比较(B、C、D)

### 3 讨论

SAE是一种以急性意识障碍为特征的弥漫性中枢神经系统功能障碍综合征,也是脓毒症多器官功能衰竭和全因病死率升高的独立危险因素。既往研究表明,SAE患者28 d病死率高达30%,且幸存者往往遗留严重的认知、运动或心理功能障碍<sup>[1]</sup>。SAE的病理生理机制复杂,涉及BBB功能障碍、脑灌注不足、神经炎症反应、神经递质紊乱等多个环节<sup>[6]</sup>。这些因素相互作用、级联放大,最终导致以额叶皮质、海马等关键脑区为主的神经元变性及凋亡<sup>[5]</sup>。研究显示,脓毒症患者外周血S100 $\beta$ 、NSE水平与脑电图弥漫性 $\theta$ 波比例及谵妄评分呈正相关<sup>[16-17]</sup>。动物实验进一步证实,SAE大鼠海马区神经细胞数量和密度显著降低,并伴有神经退行性改变,该结果与影像学观察到的神经元丢失和结构改变一致<sup>[4]</sup>。以上结果提示,海马区神经细胞数量减少和神经退行性改变可能是SAE重要的病理生理机制之一。本课题组前期研究显示,5、10、15 mg/kg LPS暴露可分别诱导轻度感染、脓毒症、脓毒性休克模型<sup>[14]</sup>。本研究基于前期研究结果,通过腹腔注射10 mg/kg LPS不同时间建立SAE模型,结果显示,LPS暴露48 h大鼠即表现出显著的海马组织病理损伤和认知功能减退,伴随ChREBP、HIF-1 $\alpha$ 表达上调,促炎介质和糖酵解水平升高。说明SAE模型建立成功,同时提示ChREBP和HIF-1 $\alpha$ 表达可能与SAE严重程度有关。

内毒素诱导的全身炎症反应可在脓毒症发病数小时内迅速导致急性脑功能障碍和长期认知功能损害<sup>[6]</sup>。研究表明,失控的巨噬细胞极化是脓毒症免疫紊乱和多器官功能障碍的关键始动因素<sup>[18]</sup>。在感染或损伤刺激下,病原或损伤相关分子模式激活小胶质细胞模式识别受体,进而启动代谢重编程和表型转变<sup>[19]</sup>。在脓毒症病程中,活化的小胶质细胞大量

释放促炎介质和活性氧,同时伴随葡萄糖摄取和糖酵解通量增加,以响应氧化磷酸化到糖酵解的代谢重编程<sup>[20]</sup>。后续研究表明,这些分子生物学改变与临床研究结果一致,即SAE患者常表现出应激性高血糖、高乳酸血症等神经内分泌功能紊乱,且其严重程度与病死率显著相关<sup>[21-22]</sup>。进一步研究表明,循环促炎介质可通过跨细胞扩散、受体介导或胞吞作用激活小胶质细胞,进而诱发神经炎症和BBB破坏<sup>[23]</sup>。因此推测,失控的神经炎症、代谢重编程和BBB破坏可能形成一个难以打破的恶性循环,最终导致神经细胞损伤和认知功能障碍。在本研究中观察到,SAE大鼠海马组织糖酵解通量增加,小胶质细胞和促炎型小胶质细胞数量、促炎介质水平均升高,神经细胞变性增加、密度减少,且存在显著的认知功能损害。说明LPS诱导的糖酵解通量增加可能是神经炎症和认知功能损害的重要驱动因素。

HIF-1 $\alpha$ 通过募集共激活因子,调控一系列糖酵解相关基因的表达,进而促进细胞在缺氧环境下的存活和功能维持。在脓毒症期间,HIF-1 $\alpha$ 不仅参与代谢重塑,还能与多种信号通路相互作用,调控巨噬细胞、中性粒细胞、T细胞等免疫细胞的功能状态<sup>[8,10]</sup>。例如:HIF-1 $\alpha$ 与核转录因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)及磷脂酰肌醇3激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)信号通路的相互作用,能够调控促炎介质或抗炎细胞因子的生成,进而影响免疫炎症反应的进程<sup>[8-9,24]</sup>。值得注意的是,巨噬细胞中HIF-1 $\alpha$ 的表达受到氧分压及琥珀酸、乳酸等糖代谢中间产物的精细调控,这些因素共同驱动脓毒症病程中的炎症级联反应。这些结果表明,HIF-1 $\alpha$ 在脓毒症进展中发挥重要作用,提示抑制其激活可能是脓毒症器官功能障碍的潜在治疗手段。

ChREBP 作为一种重要的代谢转录因子,可通过调控 HIF-1 $\alpha$  表达调节免疫炎症反应和代谢稳态<sup>[25]</sup>。已有研究报告,ChREBP 可识别并结合 HIF-1 $\alpha$  启动子 ChRE 序列,进而调节多种代谢和免疫过程<sup>[11]</sup>。例如:高浓度 Glu 条件下,ChREBP 激活能上调 HIF-1 $\alpha$  表达,促进糖酵解和细胞凋亡<sup>[12]</sup>。此外,CD4<sup>+</sup> T 细胞中,ChREBP 被证实能够通过转录激活 HIF-1 $\alpha$ ,抑制 1 型辅助性 T 细胞(T helper 1 cell, Th1)反应和 IL-1 生成,缓解糖尿病肾病和神经功能损害<sup>[26]</sup>。本研究表明,LPS 暴露可呈时间依赖性上调 ChREBP、HIF-1 $\alpha$  表达,促进了糖酵解通量和神经炎症水平增加。有趣的是,当使用 ChREBP 特异性拮抗剂 CR1 处理后发现,HIF-1 $\alpha$  介导的糖酵解通量降低,促炎型小胶质细胞和促炎介质减少,海马组织病理损伤减轻,认知功能改善。然而,高浓度 Glu 暴露显著可上调 ChREBP 和 HIF-1 $\alpha$  表达,并逆转 CR1 介导的神经保护作用。这些数据表明,CR1 能够通过抑制 ChREBP/HIF-1 $\alpha$  通路,减轻小胶质细胞促炎极化和神经炎症,减轻海马组织病理损伤和认知功能损害。

综上所述,LPS 暴露可上调 ChREBP、HIF-1 $\alpha$  表达,促进神经炎症和认知功能损害。ChREBP 特异性拮抗剂可通过抑制 ChREBP/HIF-1 $\alpha$  通路,减轻小胶质细胞促炎型极化和神经炎症,进而减轻海马组织病理损伤和认知功能损害。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 倪琛:实施研究、采集数据、起草文章;丁昀、江舟、邵艳:采集数据、分析/解释数据;姚鹏、李依玲:对文章的知识性内容作批评性审阅、支持性贡献;沈威:获取研究经费、指导、支持性贡献

**参考文献**

[ 1 ] Sonnevile R, Benghanem S, Jeantin L, et al. The spectrum of sepsis-associated encephalopathy: a clinical perspective[J]. Crit Care, 2023, 27(1): 386. DOI: 10.1186/s13054-023-04655-8.

[ 2 ] Tauber SC, Djukic M, Gossner J, et al. Sepsis-associated encephalopathy and septic encephalitis: an update[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2021, 19(2): 215-231. DOI: 10.1080/14787210.2020.1812384.

[ 3 ] Xin YW, Tian M, Pei X, et al. Optimized mouse model of sepsis-associated encephalopathy: a rational standard based on modified shirpa score and neurobehaviors in mice[J]. CNS Neurosci Ther, 2025, 31(4): e70365. DOI: 10.1111/ens.70365.

[ 4 ] Wu XM, Shi CN, Liu K, et al. Decreased excitatory and increased inhibitory transmission in the hippocampal CA1 drive neuroinflammation-induced cognitive impairments in mice[J]. Brain Behav Immun, 2025, 128: 416-428. DOI: 10.1016/j.bbi.2025.04.027.

[ 5 ] Bhadauriya MS, Singh H, Suri M, et al. JAK/STAT inhibitors mitigate sepsis-associated cerebral and cognitive injury[J]. Fundam Clin Pharmacol, 2025, 39(3): e70005. DOI: 10.1111/fcp.70005.

[ 6 ] Hong YX, Chen PL, Gao JQ, et al. Sepsis-associated encephalopathy: from pathophysiology to clinical management[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 124(Pt A): 110800. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110800.

[ 7 ] Cao HH, Liu T, Xu MX. Senkyunolide I improves septicemia-induced brain dysfunction via regulating Nrf2 and astrocyte activity[J]. Biotechnol Appl Biochem, 2025, 72(5): 1385-1394. DOI: 10.1002/bab.2748.

[ 8 ] Pan TT, Sun SQ, Chen Y, et al. Immune effects of PI3K/Akt/HIF-1 $\alpha$ -regulated glycolysis in polymorphonuclear neutrophils during sepsis[J]. Crit Care, 2022, 26(1): 29. DOI: 10.1186/s13054-022-03893-6.

[ 9 ] Liu TT, Wen ZL, Shao LJ, et al. ATF4 knockdown in macrophage impairs glycolysis and mediates immune tolerance by targeting HK2 and HIF-1 $\alpha$  ubiquitination in sepsis[J]. Clin Immunol, 2023, 254: 109698. DOI: 10.1016/j.clim.2023.109698.

[ 10 ] Ruan H, Zhang Q, Zhang YP, et al. Unraveling the role of HIF-1 $\alpha$  in sepsis: from pathophysiology to potential therapeutics—a narrative review[J]. Crit Care, 2024, 28(1): 100. DOI: 10.1186/s13054-024-04885-4.

[ 11 ] Owczarek A, Gieczewska KB, Jarzyna R, et al. Transcription factor ChREBP mediates high glucose-evoked increase in HIF-1 $\alpha$  content in epithelial cells of renal proximal tubules[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(24): 13299. DOI: 10.3390/ijms222413299.

[ 12 ] Chang ML, Chiu CJ, Shang F, et al. High glucose activates ChREBP-mediated HIF-1 $\alpha$  and VEGF expression in human RPE cells under normoxia[J]. Adv Exp Med Biol, 2014, 801: 609-621. DOI: 10.1007/978-1-4614-3209-8\_77.

[ 13 ] 何鹏,陈玲,刘玉,等.声光与机械刺激对脓毒症大鼠睡眠和血脑屏障及认知功能的影响[J].中华危重病急救医学, 2021, 33(5): 529-534. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200630-00514.

[ 14 ] 姚鹏,陈勇,李依玲,等.海马神经细胞铁死亡通过 Nrf 2/GPX4 信号通路导致脓毒症相关性脑病大鼠认知功能障碍[J].中华危重病急救医学, 2019, 31(11): 1389-1394. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.11.015.

[ 15 ] Katz LS, Visser EJ, Plitzko KF, et al. Molecular glues of the regulatory ChREBP/14-3-3 complex protect beta cells from glucolipototoxicity[J]. Nat Commun, 2025, 16(1): 2110. DOI: 10.1038/s41467-025-57241-7.

[ 16 ] Gao QZ, Hernandes MS. Sepsis-associated encephalopathy and blood-brain barrier dysfunction[J]. Inflammation, 2021, 44(6): 2143-2150. DOI: 10.1007/s10753-021-01501-3.

[ 17 ] Chung HY, Wickel J, Brunkhorst FM, et al. Sepsis-associated encephalopathy: from delirium to dementia?[J]. J Clin Med, 2020, 9(3): 703. DOI: 10.3390/jcm9030703.

[ 18 ] Chen XS, Wang SH, Liu CY, et al. Losartan attenuates sepsis-induced cardiomyopathy by regulating macrophage polarization via TLR4-mediated NF- $\kappa$ B and MAPK signaling[J]. Pharmacol Res, 2022, 185: 106473. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106473.

[ 19 ] Wang ZY, Wang Z. The role of macrophages polarization in sepsis-induced acute lung injury[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1209438. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1209438.

[ 20 ] Chen XS, Liu YC, Gao YL, et al. The roles of macrophage polarization in the host immune response to sepsis[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 96: 107791. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107791.

[ 21 ] Yan FJ, Chen XH, Quan XQ, et al. Association between the stress hyperglycemia ratio and 28-day all-cause mortality in critically ill patients with sepsis: a retrospective cohort study and predictive model establishment based on machine learning[J]. Cardiovasc Diabetol, 2024, 23(1): 163. DOI: 10.1186/s12933-024-02265-4.

[ 22 ] Lu ZQ, Tao G, Sun XY, et al. Association of blood glucose level and glycemic variability with mortality in sepsis patients during ICU hospitalization[J]. Front Public Health, 2022, 10: 857368. DOI: 10.3389/fpubh.2022.857368.

[ 23 ] Meng Y, Kong KW, Chang YQ, et al. Histone methyltransferase SETD2 inhibits M1 macrophage polarization and glycolysis by suppressing HIF-1 $\alpha$  in sepsis-induced acute lung injury[J]. Med Microbiol Immunol, 2023, 212(5): 369-379. DOI: 10.1007/s00430-023-00778-5.

[ 24 ] Wu KK, Xu X, Wu M, et al. MDM2 induces pro-inflammatory and glycolytic responses in M1 macrophages by integrating iNOS-nitric oxide and HIF-1 $\alpha$  pathways in mice[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 8624. DOI: 10.1038/s41467-024-53006-w.

[ 25 ] Yao P, Wu L, Yao H, et al. Acute hyperglycemia exacerbates neuroinflammation and cognitive impairment in sepsis-associated encephalopathy by mediating the ChREBP/HIF-1 $\alpha$  pathway[J]. Eur J Med Res, 2024, 29(1): 546. DOI: 10.1186/s40001-024-02129-3.

[ 26 ] Zhuang SY, Sun N, Qu JW, et al. High glucose/ChREBP-induced Hif-1 $\alpha$  transcriptional activation in CD4<sup>+</sup> T cells reduces the risk of diabetic kidney disease by inhibiting the Th1 response[J]. Diabetologia, 2025, 68(5): 1044-1056. DOI: 10.1007/s00125-024-06354-7.

(收稿日期: 2025-05-05)

(本文编辑: 孙茜)