

## 线粒体功能障碍在脓毒症中的作用机制研究进展

王晓程 鲁俊 周江

南京中医药大学附属医院重症医学科, 江苏南京 210029

通信作者: 周江, Email: 1967chch@163.com

**【摘要】** 脓毒症是重症监护病房 (ICU) 患者死亡的主要原因之一, 近年来有研究证实, 脓毒症的发病机制与线粒体功能障碍密切相关。线粒体作为维持细胞能量供给与内环境稳定的核心调节器, 不仅通过氧化磷酸化生成三磷酸腺苷 (ATP) 供能, 还参与信号转导、炎症调控等关键生理过程, 其结构与功能异常已被证实广泛参与脓毒症的病理进程。本文首先阐述脓毒症炎症反应与线粒体的密切关联: 线粒体可释放线粒体损伤相关分子模式 (DAMP) 激活模式识别受体 (PRR) 信号通路, 线粒体外膜通透性 (MOMP) 调控细胞凋亡, 形成炎症与线粒体损伤的恶性循环。在此基础上, 深入解析了氧化应激、自噬、动力学及转移 4 大核心机制: 氧化应激导致活性氧 (ROS) 过量蓄积, 损伤线粒体结构与功能; 自噬在脓毒症早期清除受损线粒体, 后期受炎症信号抑制加剧器官损伤; 线粒体融合与分裂失衡引发碎片化, 破坏膜电位并促进 ROS 生成; 线粒体转移兼具促炎损伤与修复保护的双重效应。针对上述病理机制, 总结了中西医潜在靶向干预策略, 包括抑制 ROS 生成、增强抗氧化防御的氧化应激调控, 调节自噬与炎性小体相互作用的自噬干预, 靶向线粒体融合 / 分裂相关蛋白的动力学调控等, 旨在恢复线粒体稳态以改善临床预后; 并系统梳理了线粒体功能障碍在脓毒症中的作用机制及干预方向, 为开发新型诊疗策略提供了理论依据, 对降低患者病死率有重要意义。

**【关键词】** 线粒体; 脓毒症; 能量代谢; 氧化应激; 自噬; 线粒体转移

**基金项目:** 国家自然科学基金 (82274433); 江苏省中医药科技计划项目 (ZD202004)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2025.05.021

### Research progress on the mechanism of mitochondrial dysfunction in sepsis

Wang Xiaocheng, Lu Jun, Zhou Jiang

Department of Intensive Care Unit, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu, China

Corresponding author: Zhou Jiang, Email: 1967chch@163.com

**【Abstract】** Sepsis is one of the leading causes of death among patients in intensive care unit (ICU). In recent years, studies have confirmed that the pathogenesis of sepsis is closely associated with mitochondrial dysfunction. As the core regulator maintaining cellular energy supply and intracellular homeostasis, mitochondria not only produce adenosine triphosphate (ATP) through oxidative phosphorylation for energy provision but also participate in key physiological processes such as signal transduction and inflammatory regulation. Abnormalities in their structure and function have been proven to be extensively involved in the pathological progression of sepsis. This article first elaborates on the intimate association between the inflammatory response in sepsis and mitochondria: mitochondria can release mitochondrial damage-associated molecular pattern (DAMP) to activate pattern recognition receptor (PRR) signaling pathways, and regulate cell apoptosis through mitochondrial outer membrane permeabilization (MOMP), forming a vicious cycle of inflammation and mitochondrial damage. On this basis, it conducts an in-depth analysis of 4 core mechanisms: oxidative stress leads to excessive accumulation of reactive oxygen species (ROS), damaging mitochondrial structure and function; autophagy clears damaged mitochondria in the early stage of sepsis but is inhibited by inflammatory signals in the later stage, exacerbating organ damage; imbalance between mitochondrial fusion and fission triggers fragmentation, disrupting membrane potential and promoting ROS production; mitochondrial transfer exhibits dual effects of pro-inflammatory damage and repair protection. Targeting the aforementioned pathological mechanisms, this article summarizes potential targeted intervention strategies from both traditional Chinese and Western medicine perspectives, including oxidative stress regulation by inhibiting ROS generation and enhancing antioxidant defense, autophagy intervention by modulating the interaction between autophagy and inflammasomes, and dynamic regulation targeting mitochondrial fusion/fission-related proteins. These strategies aim to restore mitochondrial homeostasis and improve clinical prognosis. This article systematically sorts out the mechanisms of mitochondrial dysfunction in sepsis and related intervention directions, providing a theoretical basis for the development of novel diagnostic and therapeutic strategies and holding great significance for reducing the mortality rate of sepsis.

**【Key words】** Mitochondria; Sepsis; Energy metabolism; Oxidative stress; Autophagy; Mitochondrial transfer

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (82274433); Jiangsu Provincial Science and Technology Program of Traditional Chinese Medicine (ZD202004)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2025.05.021

脓毒症是指因严重感染触发的宿主免疫反应失衡而引起的全身性病理过程,表现为全身炎症反应与抗炎代偿机制失代偿,最终导致多器官发生功能障碍<sup>[1]</sup>。一项全国横断面调查表明,在我国重症监护病房(intensive care unit, ICU)中,脓毒症的发病率和 90 d 病死率分别高达 33.9% 与 35.5%<sup>[2]</sup>。这种高发病率和病死率的疾病给医疗保健和社会带来巨大负担。线粒体作为主要的能量来源,其结构及功能紊乱在脓毒症的病情演变过程中发挥了重要作用。已有研究表明,在机体发生脓毒症时常伴有线粒体的损伤,线粒体受损后通过多种信号通路引起炎症反应,持续的线粒体功能障碍是脓毒症器官功能障碍的核心机制之一。因此深入了解线粒体在脓毒症发病机制中的作用,并给出针对此发病机制的干预方案,对治疗脓毒症、降低脓毒症的病死率至关重要。

### 1 脓毒症中线粒体改变与疾病病理机制的研究进展

**1.1 线粒体与脓毒症炎症反应:**线粒体作为细胞能量学、新陈代谢、信号转导和质量控制的关键细胞器,当发生功能障碍时,其与多种疾病的发生相关。线粒体起源于  $\alpha$ -变形菌,在进化过程中,大部分基因被转移到细胞核中,线粒体基因组(mitochondrial deoxyribonucleic acid, mtDNA)仅保留编码关键氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)蛋白的基因,核基因组通过调控线粒体蛋白的输入,实现对线粒体功能的远程控制,这种进化使线粒体与细胞核紧密合作<sup>[3]</sup>。此外,线粒体有双膜系统,各个结构分区分工明确,网络化的结构和区室化协作与功能耦合,实现了能量生产与代谢调控的高度优化。结合以上特点,线粒体不仅有复杂多样的功能,其功能也可与细胞状态结合,使线粒体在真核细胞中拥有核心地位,其功能障碍是导致多种疾病的关键机制。

脓毒症是一种持续的炎症反应,线粒体对炎症反应的控制起重要作用。除了与细菌成分相似可被作为模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)的配体触发免疫反应,双层膜的结构防止线粒体损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP)释放异常激活 PRR 信号通路外,线粒体还可控制细胞凋亡和坏死。线粒体外膜(outer mitochondrial membrane, OMM)通透性(mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP)是线粒体凋亡及参与免疫反应的核心环节。MOMP 是由脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等炎症因子、活性氧(reactive oxygen species, ROS)等激活,通过 B 淋巴细胞瘤-2 蛋白(B-cell lymphoma 2, Bcl-2)家族蛋白 Bax/Bak 介导形成寡聚化膜,使线粒体膜间隙物质如细胞色素 C(cytochrome c, Cys C)等促凋亡因子释放,通过内源性凋亡途径激活含天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶(caspase)的级联反应引起凋亡。此外,线粒体内的 mtDNA、心磷脂、三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)等也释放至细胞质中,这些物质作为线粒体 DAMP 被细胞质中的 PRR 识别,从而激活先天免疫<sup>[4]</sup>。mtDNA 作为线粒体 DAMP 最主要的成分之一,主要通过 2 条信号

通路触发免疫反应。① 环鸟苷酸-腺苷酸合酶/干扰素基因刺激因子(cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate synthase-stimulator of interferon genes, cGAS-STING)通路:逸出的 mtDNA 可被 cGAS 结合,催化生成第二信使环鸟苷酸-腺苷酸(cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate, cGAMP),cGAMP 随后激活内质网蛋白 STING,激活的 STING 招募并激活 TANK 结合激酶 1(TANK-binding kinase 1, TBK1),进而磷酸化转录因子干扰素调节因子 3(interferon regulatory factor 3, IRF3),促进 I 干扰素(interferon-I, IFN-I)和核转录因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)的表达,上调促炎因子[如 TNF- $\alpha$ 、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)]的表达<sup>[5]</sup>。② Toll 样受体 9(Toll-like receptor 9, TLR9)通路:mtDNA 含有未甲基化的胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤二核苷酸(cytosine-phosphate-guanine dinucleotide, CpG)基序,这一结构与细菌 DNA 相似,故可被 TLR9 识别。TLR9 激活后,通过髓样分化因子 88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)启动下游信号,分别激活 NF- $\kappa$ B 和丝裂素活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)信号通路,驱动大量促炎细胞因子的转录和释放,进一步放大炎症反应。有研究表明,mtDNA-TLR9 通路可增加肺血管通透性,导致肺水肿和炎症细胞浸润,引发脓毒症相关急性肺损伤<sup>[6]</sup>。此外,心磷脂作为线粒体内膜的主要成分,被氧化后释放到线粒体外,通过激活 NOD 样受体蛋白 3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)炎性小体促进免疫反应<sup>[7]</sup>。在脓毒症中,以上事件导致的炎症因子的释放进一步加剧了线粒体损伤和 OMM 通透化,成为炎症反应的恶性循环。过度炎症细胞因子的释放会导致血管通透性增加、器官低灌注,最终导致多器官功能障碍。

### 1.2 线粒体能量代谢障碍与脓毒症的严重度

**1.2.1 能量代谢障碍机制:**线粒体是真核细胞能量代谢的核心细胞器,其能量生成方式有可塑性:在稳态条件下,细胞优先通过线粒体 OXPHOS 途径产生大量 ATP,以维持基本功能。线粒体内膜包含电子传递链(electron transport chain, ETC)复合物 I~IV 和辅酶 Q、Cys C 等电子载体。电子供体还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NADH)和还原型黄素腺嘌呤二核苷酸(flavin adenine dinucleotide reduced form, FADH<sub>2</sub>)分别将高能电子传递给复合物 I 或 II,然后经电子载体泛醌辅酶 Q 依次传递给复合物 III、Cys C 和复合物 IV,复合物 I~IV 将 H<sup>+</sup> 泵入膜间隙;ATP 合酶(复合物 V)则利用 H<sup>+</sup> 顺浓度梯度回流生成 ATP。与此同时,在该过程中复合物 I 和 III 可产生少量电子逸出,形成超氧阴离子(O<sub>2</sub><sup>-</sup>),成为氧化应激源<sup>[8]</sup>。在脓毒症的病理进程中,诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)激活生成一氧化氮(nitric oxide, NO),NO 与 O<sub>2</sub><sup>-</sup> 快速反应生成过氧亚硝酸盐(peroxynitrite, ONOO<sup>-</sup>),该氧化剂可通过硝化或氧化 ETC 复合物关键组分(I、II、IV、ATP 合酶),导致膜电位崩塌、跨膜质子梯度消失,最终导致 ATP 生成显著减少<sup>[9]</sup>。此外,脓毒症常伴随微循环灌注障

碍和高代谢需求,细胞氧利用受限,组织代谢从 OXPHOS 向有氧糖酵解迅速切换。虽然这种代谢重编程短期内支持细胞存活和促炎反应,但因其 ATP 减少、乳酸易堆积、氧化还原失衡,长期维持将导致能量耗竭、免疫代谢失衡和多器官功能衰竭。如脓毒症时肾小管上皮细胞可见这种能量代谢转换,出现乳酸堆积导致的酸化、细胞肿胀,从而损害微血管功能及器官灌注<sup>[10]</sup>。

**1.2.2 免疫细胞与线粒体代谢重编程:**在脓毒症的病理进程中,免疫细胞的功能状态受代谢重编程精准调控,这种作用在巨噬细胞中尤为明显。在脓毒症早期, LPS 与  $\gamma$ -干扰素(interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )通过稳定低氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )和激活雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR),驱动巨噬细胞向 M1 表型极化,并启动糖酵解代谢。这一代谢重编程不仅为大量促炎介质的合成提供能量和原料,更通过 iNOS-NO 轴抑制线粒体功能,形成代谢屏障,将细胞“锁定”于促炎状态,加剧炎症风暴。至脓毒症晚期,持续的炎症损伤导致 mTOR 信号受损与 HIF-1 $\alpha$  活性下降,细胞陷入糖酵解与 OXPHOS 的双重抑制,最终因能量耗竭而走向免疫麻痹,使继发感染的易感性增加,最终导致器官衰竭<sup>[11]</sup>。因此,脓毒症的治疗关键在于时机和代谢灵活性。早期需要适度控制过度炎症和糖酵解,而晚期的治疗重点则是恢复线粒体功能和 OXPHOS,以逆转免疫麻痹和恢复器官功能。

**1.3 脓毒症与线粒体氧化应激:**氧化应激是指线粒体内 ROS 的产生与抗氧化防御系统失衡,ROS 过多会引起线粒体蛋白、膜、mtDNA 氧化损伤,最终导致不可逆的细胞损伤及细胞凋亡<sup>[12]</sup>。正常情况下,ROS 是 ETC 在 OXPHOS 过程中产生的副产物,可用于细胞信号转导,少量 ROS 可被超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)等清除以防其蓄积进而影响细胞正常生理功能。而在脓毒症过程中, LPS 等诱导产生的炎症介质(如 NO)会抑制 ETC 复合物 I、III 和 IV,加剧电子泄漏,促使线粒体 ROS(mitochondrial ROS, mROS)的大量产生,诱发氧化应激。其致病机制主要包括:① ROS-mtDNA-NLRP3 轴:ROS 破坏 mtDNA,使其氧化后释放至胞质,激活 NLRP3 炎性小体,促进 IL-1 $\beta$  释放,增加血管通透性,推动脓毒性休克发展;② 高浓度 mROS 可诱导线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, MPTP)开放,导致 Cys C 等凋亡因子释放,耗竭 ATP 并激活 caspase 级联反应,直接启动细胞凋亡;③ 氧化 mtDNA 作为 DAMP 分子,不仅激活 NLRP3 炎性小体,还通过 caspase-1 等下游信号进一步加剧线粒体损伤,形成恶性循环<sup>[13]</sup>。此外,ROS 还可激活关键炎症通路,放大炎症反应,有研究表明,在氧化应激过程中,促进 NF- $\kappa$ B 激酶抑制剂(inhibitor of NF- $\kappa$ B kinase, IKK)对 NF- $\kappa$ B 抑制因子(inhibitor of NF- $\kappa$ B, I $\kappa$ B)的磷酸化与降解,激活 NF- $\kappa$ B,活化的 NF- $\kappa$ B 随后转位入核,启动 TNF- $\alpha$ 、IL-6 等促炎因子转录<sup>[14]</sup>。另有研究表明,ROS 还可通过激活 MAPK 家族,如细胞外信号调节激酶(extracellular signal-

regulated kinase, ERK)、c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)和 p38 MAPK 等,调节细胞的炎症反应<sup>[15]</sup>。氧化应激在脓毒症心肌病的发病机制中扮演着核心角色,脓毒症状态下,线粒体功能障碍导致 ETC 释放大量的  $O_2^-$ ,同时烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NOX)系统被过度激活,共同造成 ROS 爆发性积累。这种氧化应激环境直接损伤心肌细胞膜脂质、蛋白质和 DNA,触发炎症级联反应,最终导致心肌收缩功能障碍和心脏泵血能力下降<sup>[16]</sup>。故靶向 ROS 调控通路抗氧化已成为脓毒症治疗的一大方向。

#### 1.4 线粒体自噬在脓毒症中的效应

**1.4.1 线粒体自噬机制:**线粒体自噬对维持细胞稳态至关重要。在脓毒症引起的线粒体功能障碍中,通过自噬机制清除受损线粒体有助于质量控制,并对器官衰竭有保护作用<sup>[17]</sup>。其机制包括两类:丝氨酸/苏氨酸激酶 PINK1 与 E3 泛素连接酶 Parkin 协同作用的 PINK1-Parkin 依赖性和非依赖性途径。当线粒体受损时,线粒体膜电位降低, PINK1 稳定积累在 OMM 并发生自身磷酸化激活,进而招募并激活 E3 泛素连接酶 Parkin。Parkin 随后泛素化外膜蛋白,泛素化信号进一步募集更多 Parkin,形成一种正反馈机制进一步放大线粒体损伤信号。最后,泛素化的被标记的 OMM 蛋白与几种含有微管相关蛋白 1 轻链 3(light chain 3, LC3)相互作用区的自噬接头(如 p62、视神经蛋白、TAX1 结合蛋白 1 等)结合,与 LC3 发生相互作用,通过自噬体吞噬受损的线粒体<sup>[10, 18]</sup>。此外,某些外膜蛋白[如 BCL2/腺病毒 E1B 19 000 相互作用蛋白 3(BCL2/adenovirus E1B 19 000 interacting protein 3, BNIP3)]通路也可作为自噬受体,在 Parkin 缺失时直接通过 LC3 相互作用区与 LC3 结合,诱导线粒体自噬。

**1.4.2 脓毒症与线粒体自噬:**在脓毒症早期, LPS 可激活 PINK1-Parkin 通路以清除受损线粒体,保护细胞功能;但随着炎症持续,该通路被抑制,导致线粒体自噬受阻<sup>[19]</sup>。随着炎症持续进行,有研究表明, LPS 或 IFN- $\gamma$  通过信号转导和转录激活因子 1(signal transducer and activator of transcription 1, STAT1)信号通路激活 NLRP3 炎性小体,导致 caspase-1 和 caspase-11 活化并转位到线粒体,通过降解 Parkin 蛋白破坏 PINK1-Parkin 通路来阻断线粒体自噬,进而影响细胞免疫状态<sup>[20]</sup>。此外,脓毒症时 mROS 和 mtDNA 也可直接激活 NLRP3,进一步抑制该通路。Wu 等<sup>[21]</sup>的研究表明,内体衔接蛋白 1(adaptor protein, phosphotyrosine leucine 1, APPL1)的缺失会损害线粒体自噬,导致 mROS 和 mtDNA 积累,通过 caspase-1 过度激活 NLRP3 形成自噬抑制的恶性循环。腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)作为能量代谢的核心调节因子,可通过直接促进 Parkin 磷酸化,促进线粒体自噬<sup>[22]</sup>。脓毒症时,被激活的去乙酰化酶 3(sirtuin 3, Sirt3)也可通过 AMPK-mTOR 通路增强线粒体自噬,改善心肌功能<sup>[23]</sup>。总体而言,脓毒症早期线粒体自噬增强,后期则受抑制,自噬通量下降加剧器官损伤。监测 LC3 II 和 p62 可作为评估自噬通量的标志<sup>[17]</sup>。

因此,选择适当时机干预自噬是脓毒症治疗的关键策略。

**1.5 线粒体动力学失衡对脓毒症的影响:**线粒体动力学指通过融合和分裂机制,调节线粒体的形态、数量与功能,以适应细胞需求<sup>[24]</sup>。在正常情况下,线粒体融合有助于修复轻微损伤的线粒体,而分裂机制则隔离受损线粒体并通过自噬清除。线粒体融合主要受两种线粒体融合蛋白的调节,分别是位于 OMM 的线粒体融合蛋白(mitofusins, MFN1、MFN2)以及位于线粒体内膜的视神经萎缩蛋白 1(optical atrophy 1, Opa1);线粒体分裂主要由动力相关蛋白 1(dynammin-related protein 1, Drp1)协调。然而,脓毒症状态下,LPS 诱导的氧化应激导致 Opa1 和 MFN1 的表达减少,Drp1 表达增加,造成线粒体融合与分裂的失衡,促进线粒体碎片化,破坏膜电位,并加速 ROS 的生成。ROS 进一步损伤线粒体蛋白并激活 Drp1,导致过度分裂。细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  超载也可通过钙调神经磷酸酶或蛋白磷酸酶 2B(calcineurin/protein phosphatase 2B, PP2B)去磷酸化 Drp1,推动其转移至膜,促使细胞凋亡<sup>[25]</sup>。这一过程在心、肝和肾的脓毒症损伤中起着关键作用,导致能量耗竭、免疫抑制和多器官功能衰竭。有研究表明,在脓毒症诱导的急性肾损伤中,Sirt3 下调使 Opa1 去乙酰化不足,导致线粒体网络断裂,引起肾小管上皮细胞线粒体损伤和细胞凋亡<sup>[26]</sup>。

**1.6 线粒体转移在脓毒症中的效应:**脓毒症中的线粒体转移呈双重效应,一方面,线粒体转移可加重炎症及细胞损伤。中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular trap, NET)在脓毒症中起关键作用,是中性粒细胞死亡的一种特殊形式。有研究表明,焦亡巨噬细胞释放的微囊泡(microvesicles, MV)在脓毒症中可触发凝血与组织损伤。中性粒细胞通过吞噬 MV 获得受损线粒体与成孔蛋白 Gasdermin D GSDMD-N 端片段,进一步释放 NET 与 ROS,导致线粒体功能失衡,同时,GSDMD-N 端片段作为一种引发炎症的蛋白分子,与受损的线粒体协同作用,激活更多的炎症信号。MV 还可通过 mtROS/GSDMD 轴加剧 NET 生成与 ROS 释放,形成恶性循环<sup>[27]</sup>。另一方面,线粒体转移可作为细胞内修复机制。细胞间的线粒体转移有助于增强能量代谢、抑制凋亡、调节炎症反应并促进损伤恢复。线粒体转移的机制包括外泌体(extracellular vesicles, EV)介导、隧道纳米管(tunneling nanotubes, TNT)介导和粒体直接转移 3 种方式。外泌体通过包装线粒体并与受体细胞融合以帮助恢复受损细胞功能,减少氧化应激。TNT 通过细胞间小膜管道直接传递线粒体,促进细胞修复与能量代谢平衡。裸线粒体通过分裂蛋白(如 Drp1)的作用直接从供体细胞释放进入受体细胞,增强细胞 ATP 合成和抗氧化能力<sup>[28]</sup>。Ikeda 等<sup>[29]</sup>的研究表明,干细胞来源的线粒体囊泡(mitochondria-enriched extracellular vesicles, M-EV)可通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  共激活因子 1 $\alpha$ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$ )信号通路促进心肌 ATP 生成,提高其抗氧化功能,进而显著改善心脏功能并提高抗损伤能力。此外,间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)

有抗炎、免疫调节等功能,可通过直接分化或融合、转移 EV 等机制促进组织恢复以改善脓毒症引起的多器官功能障碍。如脓毒症时,肺内炎症细胞浸润、间质性肺水肿及肺纤维化等导致出现呼吸困难和难治性低氧血症,MSC 能通过抑制中性粒细胞和巨噬细胞的激活,减少肺炎因子释放,减轻肺部免疫反应,通过调节微循环改善肺部的血流灌注,降低微血栓的形成,减轻肺水肿和纤维化。对于因炎症反应及微循环障碍出现的急性肾损伤,MSC 能通过改善肾脏微循环,减少血管内的微血栓形成,抑制肾脏的凝血反应等促进肾脏功能恢复<sup>[30]</sup>。此外,去乙酰化酶 1(sirtuin 1, SIRT1)/PGC-1 $\alpha$  轴作为线粒体生物发生与动力学的关键调控通路,在线粒体转移后被重新激活,显著恢复线粒体功能,减轻脓毒症的心肌损伤与炎症反应<sup>[31]</sup>。

## 2 中西医对线粒体病理改变的靶向干预

**2.1 基于线粒体氧化应激的靶向干预:**有研究表明,通过抑制 ROS 的过度产生及增强抗氧化防御系统,可有效减轻脓毒症的氧化应激损伤。褪黑素通过上调 SIRT1 激活超氧化物歧化酶 2(superoxide dismutase 2, SOD2)的去乙酰化作用,提高其活性,减少氧化应激,已被证明对脓毒症多器官功能障碍有治疗潜力<sup>[32]</sup>。此外,Fgr 原癌基因作为 Src 家族酪氨酸激酶的一员,在脓毒症中发挥重要作用,其实验性小分子抑制剂 TL02-59 能显著降低小鼠体内 ROS 水平,抑制呼吸链复合物的活性,减少线粒体损伤,可能成为治疗脓毒症相关性脑病的一种新途径<sup>[33]</sup>。中药红景天通过减少 ROS 和丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平,增强 SOD 活性,减轻脓毒症小鼠的氧化应激,抑制炎症反应,对急性肺损伤有积极作用<sup>[34]</sup>。此外,丹参酮 II A 则通过增强线粒体 SOD 水平,促进 ROS 清除,发挥抗氧化作用<sup>[35]</sup>。这些研究表明,针对线粒体氧化应激的靶向干预,特别是通过抑制 ROS 生成和增强抗氧化机制,能有效减缓脓毒症引起的氧化损伤,并为临床治疗提供新的方向。

**2.2 基于线粒体自噬抑制的靶向干预:**基于线粒体自噬抑制的靶向干预可通过调节自噬与炎性小体的相互作用,延缓脓毒症的进展。研究表明,线粒体自噬抑制可导致 NLRP3 炎性小体过度激活,从而加剧脓毒症的炎症反应。如 caspase-1 通过降解 Parkin 蛋白抑制线粒体自噬促进炎性小体的组装。使用 caspase-1 抑制剂 VX765 可通过抑制 STAT1/caspase 通路,增强巨噬细胞的线粒体自噬、M2 极化及胞吐作用,减轻线粒体损伤<sup>[36]</sup>。此外,APPL1 的缺失可抑制线粒体自噬,导致 NLRP3 炎性小体激活,而自噬相关蛋白 Beclin-1 的过表达可减少线粒体 DAMP 的释放,激活 PINK1-Parkin 通路,促进线粒体自噬,抑制 mTOR 信号通路并通过增强 AMPK 参与自噬的正反馈调节<sup>[37]</sup>。抗增殖蛋白 PHB1 作为线粒体自噬的关键基因,能通过调节自噬体膜蛋白 LC3 与线粒体自噬通路相互作用,负向调节炎性小体的激活<sup>[38]</sup>。中医学方面,破格救心汤通过激活 PINK1-Parkin 通路,介导线粒体自噬,从而改善心肌细胞的线粒体质量<sup>[39]</sup>。大承气汤通过抑制 NLRP3 炎性小体介导细胞焦亡,调节自

噬蛋白的表达以恢复两者平衡<sup>[40]</sup>。中药藜芦成分白藜芦醇通过 mTOR- 转录因子 EB (mTOR-transcription factor EB, mTOR-TFEB) 通路增加心肌细胞自噬活性, 抑制炎症反应, 减轻脓毒症心肌损伤<sup>[41]</sup>。这些研究表明, 抑制线粒体自噬的靶向干预, 能减轻脓毒症引发的炎症反应, 并为治疗提供新的靶点。

**2.3 基于线粒体融合 / 分裂的靶向治疗:** 基于线粒体融合与分裂失衡在脓毒症病理过程中的关键作用, 靶向调控线粒体动力学已成为极具潜力的治疗策略。多项研究证实, 通过干预此过程可显著缓解脓毒症引起的多器官损伤。在分子机制层面, Polo 样激酶 1 (polo-like kinase 1, PLK1) 通过上调融合蛋白和抑制分裂蛋白的表达, 减轻脓毒症小鼠的肠道损伤<sup>[42]</sup>。在细胞模型中, 线粒体分裂抑制剂 1 通过特异性下调 Drp1 并同步上调 MFN2 和 Opa1, 有效逆转了 LPS 诱导的线粒体碎片化<sup>[43]</sup>。药物干预研究同样证实了这一策略的有效性: 姜黄素不仅通过抑制 Drp1 介导的过度分裂, 还可通过激活 SIRT1/PGC-1 $\alpha$  通路促进线粒体生物发生, 从而改善心功能<sup>[44]</sup>。此外, 67% 氢气吸入治疗通过调控 Drp1/MFN2 表达改善了脓毒症小鼠的脑线粒体动力学, 这与其认知功能改善和生存率提高密切相关<sup>[45]</sup>。这些证据表明, 以线粒体融合 / 分裂为靶点的精准干预为脓毒症治疗提供了新的方向。

### 3 小 结

综上所述, 线粒体功能障碍是贯穿脓毒症病理全过程的一条核心主线, 将能量危机、免疫失调、炎症风暴和细胞死亡有机地联系在一起, 对线粒体氧化应激、自噬、动力学失衡及转移等机制干预, 成为治疗脓毒症或阻断其进展的一大方向。然而, 目前基于线粒体相关机制治疗脓毒症的研究更多仍停留于动物实验, 缺乏临床试验来验证。故未来还需要大量临床研究探索基于线粒体治疗脓毒症措施的安全性及有效性, 并且对于脓毒症引起不同的器官功能障碍, 还需要深入探求来寻找相关治疗靶点。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315 (8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [2] Xie JF, Wang HL, Kang Y, et al. The epidemiology of sepsis in Chinese ICUs: a national cross-sectional survey [J]. *Crit Care Med*, 2020, 48 (3): e209-e218. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004155.
- [3] Suomalainen A, Nunnari J. Mitochondria at the crossroads of health and disease [J]. *Cell*, 2024, 187 (11): 2601-2627. DOI: 10.1016/j.cell.2024.04.037.
- [4] Vringer E, Tait SWG. Mitochondria and inflammation: cell death heats up [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2019, 7: 100. DOI: 10.3389/fcell.2019.00100.
- [5] Hu MM, Shu HB. Mitochondrial DNA-triggered innate immune response: mechanisms and diseases [J]. *Cell Mol Immunol*, 2023, 20 (12): 1403-1412. DOI: 10.1038/s41423-023-01086-x.
- [6] Zeng ZG, Li D, Liu F, et al. Mitochondrial DNA plays an important role in lung injury induced by sepsis [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120 (5): 8547-8560. DOI: 10.1002/jcb.28142.
- [7] Faas MM, de Vos P. Mitochondrial function in immune cells in health and disease [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866 (10): 165845. DOI: 10.1016/j.bbdis.2020.165845.
- [8] Andrieux P, Chevillard C, Cunha-Neto E, et al. Mitochondria as a cellular hub in infection and inflammation [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (21): 11338. DOI: 10.3390/ijms222111338.
- [9] Hu D, Sheeja Prabhakaran H, Zhang YY, et al. Mitochondrial dysfunction in sepsis: mechanisms and therapeutic perspectives [J]. *Crit Care*, 2024, 28 (1): 292. DOI: 10.1186/s13054-024-05069-w.
- [10] Lira Chavez FM, Gartzke LP, van Beuningen FE, et al. Restoring the infected powerhouse: mitochondrial quality control in sepsis [J]. *Redox Biol*, 2023, 68: 102968. DOI: 10.1016/j.redox.2023.102968.
- [11] Wang YF, Li N, Zhang X, et al. Mitochondrial metabolism regulates macrophage biology [J]. *J Biol Chem*, 2021, 297 (1): 100904. DOI: 10.1016/j.jbc.2021.100904.
- [12] Huang ZQ, Chen YN, Zhang YM. Mitochondrial reactive oxygen species cause major oxidative mitochondrial DNA damages and repair pathways [J]. *J Biosci*, 2020, 45: 84.
- [13] Zhao S, Chen F, Yin QL, et al. Reactive oxygen species interact with NLRP3 inflammasomes and are involved in the inflammation of sepsis: from mechanism to treatment of progression [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 571810. DOI: 10.3389/fphys.2020.571810.
- [14] Sul OJ, Ra SW. Quercetin prevents LPS-induced oxidative stress and inflammation by modulating NOX2/ROS/NF- $\kappa$ B in lung epithelial cells [J]. *Molecules*, 2021, 26 (22): 6949. DOI: 10.3390/molecules26226949.
- [15] Wang PC, Li TM, Niu CP, et al. ROS-activated MAPK/ERK pathway regulates crosstalk between Nrf2 and HIF-1 $\alpha$  to promote IL-17D expression protecting the intestinal epithelial barrier under hyperoxia [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 116: 109763. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.109763.
- [16] Pietrangelo D, Lopa C, Litterio M, et al. Metabolic disturbances involved in cardiovascular diseases: the role of mitochondrial dysfunction, altered bioenergetics and oxidative stress [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26 (14): 6791. DOI: 10.3390/ijms26146791.
- [17] Zhu CL, Yao RQ, Li LX, et al. Mechanism of mitophagy and its role in sepsis induced organ dysfunction: a review [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 664896. DOI: 10.3389/fcell.2021.664896.
- [18] Cho DH, Kim JK, Jo EK. Mitophagy and innate immunity in infection [J]. *Mol Cells*, 2020, 43 (1): 10-22. DOI: 10.14348/molcells.2020.2329.
- [19] Li TL, Qu JC, Hu C, et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) suppresses mitophagy through disturbing the protein interaction of PINK1-Parkin in sepsis-associated acute kidney injury [J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15 (7): 473. DOI: 10.1038/s41419-024-06826-z.
- [20] Patoli D, Mignotte F, Deckert V, et al. Inhibition of mitophagy drives macrophage activation and antibacterial defense during sepsis [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130 (11): 5858-5874. DOI: 10.1172/JCI130996.
- [21] Wu K, Long K, Lin H, et al. The APPL1-Rab5 axis restricts NLRP3 inflammasome activation through early endosomal-dependent mitophagy in macrophages [J]. *Nat Commun*, 2021, 12 (1): 6637. DOI: 10.1038/s41467-021-26987-1.
- [22] Longo M, Bishnu A, Risiglione P, et al. Opposing roles for AMPK in regulating distinct mitophagy pathways [J]. *Mol Cell*, 2024, 84 (22): 4350-4367. e9. DOI: 10.1016/j.molcel.2024.10.025.
- [23] Ma WY, Huang ZJ, Miao YM, et al. ANXA1sp modulates the protective effect of Sirt3-induced mitophagy against sepsis-induced myocardial injury in mice [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2024, 240 (8): e14184. DOI: 10.1111/apha.14184.
- [24] Chen XT, Wei C, Huang LT, et al. Non-coding RNAs regulate mitochondrial dynamics in the development of gastric cancer [J]. *Front Mol Biosci*, 2023, 10: 1107651. DOI: 10.3389/fmolb.2023.1107651.
- [25] 张琪. 脓毒症线粒体功能障碍及复苏 [J]. *中国小儿急救医学*, 2018, 25 (7): 507-512. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2018.07.007.
- [26] Jian YH, Yang YF, Cheng LL, et al. Sirt3 mitigates LPS-induced mitochondrial damage in renal tubular epithelial cells by deacetylating YME1L1 [J]. *Cell Prolif*, 2023, 56 (2): e13362. DOI:

- 10.1111/cpr.13362.
- [27] Kuang LJ, Wu YJ, Shu JX, et al. Pyroptotic macrophage-derived microvesicles accelerate formation of neutrophil extracellular traps via GSDMD-N-expressing mitochondrial transfer during sepsis [J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20 (2): 733–750. DOI: 10.7150/ijbs.87646.
- [28] Cao ML, Zou JH, Shi MY, et al. A promising therapeutic: exosome-mediated mitochondrial transplantation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 142 (Pt A): 113104. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.113104.
- [29] Ikeda G, Santoso MR, Tada Y, et al. Mitochondria-rich extracellular vesicles from autologous stem cell-derived cardiomyocytes restore energetics of ischemic myocardium [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77 (8): 1073–1088. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.12.060.
- [30] Wang DF, Xu LG, Liu YK, et al. Role of mesenchymal stem cells in sepsis and their therapeutic potential in sepsis-associated myopathy (Review) [J]. *Int J Mol Med*, 2024, 54 (5): 92. DOI: 10.3892/ijmm.2024.5416.
- [31] Mokhtari B, Hamidi M, Badalzadeh R, et al. Mitochondrial transplantation protects against sepsis-induced myocardial dysfunction by modulating mitochondrial biogenesis and fission/fusion and inflammatory response [J]. *Mol Biol Rep*, 2023, 50 (3): 2147–2158. DOI: 10.1007/s11033-022-08115-4.
- [32] Xu SQ, Li LL, Wu J, et al. Melatonin attenuates sepsis-induced small-intestine injury by upregulating SIRT3-mediated oxidative-stress inhibition, mitochondrial protection, and autophagy induction [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 625627. DOI: 10.3389/fimmu.2021.625627.
- [33] 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 $\alpha$  signaling pathway [J]. *J Transl Med*, 2023, 21 (1): 486. DOI: 10.1186/s12967-023-04345-7.
- [34] Jiang L, Yang DD, Zhang ZY, et al. Elucidating the role of *Rhodiola rosea* L. in sepsis-induced acute lung injury via network pharmacology: emphasis on inflammatory response, oxidative stress, and the PI3K-AKT pathway [J]. *Pharm Biol*, 2024, 62 (1): 272–284. DOI: 10.1080/13880209.2024.2319117.
- [35] Zhang CX, Chang X, Zhao DD, et al. Mitochondria and myocardial ischemia/reperfusion injury: effects of Chinese herbal medicine and the underlying mechanisms [J]. *J Pharm Anal*, 2025, 15 (2): 101051. DOI: 10.1016/j.jpha.2024.101051.
- [36] Jin Y, Liu Y, Xu L, et al. Novel role for caspase 1 inhibitor VX765 in suppressing NLRP3 inflammasome assembly and atherosclerosis via promoting mitophagy and efferocytosis [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13 (5): 512. DOI: 10.1038/s41419-022-04966-8.
- [37] Sun Y, Yao X, Zhang QJ, et al. Beclin-1-dependent autophagy protects the heart during sepsis [J]. *Circulation*, 2018, 138 (20): 2247–2262. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032821.
- [38] Chen SP, Ma JQ, Yin P, et al. The landscape of mitophagy in sepsis reveals PHB1 as an NLRP3 inflammasome inhibitor [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1188482. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1188482.
- [39] Wang Z, Wang Y, Dong C, et al. Po-Ge-Jiu-Xin decoction alleviate sepsis-induced cardiomyopathy via regulating phosphatase and tensin homolog-induced putative kinase 1/parkin-mediated mitophagy [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 337 (Pt 3): 118952. DOI: 10.1016/j.jep.2024.118952.
- [40] 樊蕊, 刘涵, 梁群, 等. 中西医结合治疗脓毒症急性肺损伤的研究进展 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2025, 32 (3): 369–372. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2025.03.022.
- [41] 陈敏儿, 肖艳, 丁洪光, 等. 基于 mTOR-TFEB 自噬信号通路探讨白藜芦醇抑制脓毒性心肌损伤的实验研究 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2024, 31 (6): 708–713. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2024.06.012.
- [42] Cao YY, Zhang Y, Gerile W, et al. PLK1 protects intestinal barrier function during sepsis by targeting mitochondrial dynamics through TANK-NF- $\kappa$ B signalling [J]. *Mol Med*, 2022, 28 (1): 163. DOI: 10.1186/s10020-022-00597-z.
- [43] 伏春晓, 袁羞, 王晗, 等. Drp1 介导的线粒体动力学平衡在脓毒症心肌细胞损伤的机制研究 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2022, 31 (6): 767–772. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2022.06.012.
- [44] Hou DY, Liao HT, Hao S, et al. Curcumin simultaneously improves mitochondrial dynamics and myocardial cell bioenergy after sepsis via the SIRT1-DRP1/PGC-1 $\alpha$  pathway [J]. *Heliyon*, 2024, 10 (7): e28501. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e28501.
- [45] 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.

(收稿日期: 2025-04-15)

(责任编辑: 邸美仙)

## • 读者 • 作者 • 编者 •

### 《中国中西医结合急救杂志》关于作者署名的写作要求

所有作者姓名写在题名下,排序应在投稿时确定,在编排过程中不应再作更改,作者署名有争议或投稿后申请变更作者顺序者,需附全部作者亲笔签名的作者贡献说明,并加盖所有作者单位的公章。作者所属单位不同时,要求在作者名后用上角码编号,同时作者单位前均冠上编号,作者与作者单位通过编号对应。作者单位置于题名和作者姓名下一行,作者单位需著录全称并具体到科室,如作者为同一机构的不同科室,要全部著录,不做省略处理。作者单位名称不能体现所在地者,在邮政编码前给出单位所在地。通信作者在作者单位下另起一行著录,注明其电子邮箱。作者应具备的条件为:①参与选题和设计,或参与资料的分析和解释者;②起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容者;③能按编辑部的修改意见进行核修,对学术问题进行答辩,并最终同意该文发表者;④除负责本人的研究贡献外,同意对研究工作的诚信问题负责。作者中若有外籍作者,应附其本人同意的书面材料,并应用其本国文字和中文同时注明其通信地址,地名以国家公布的地图上的英文名为准。集体署名的论文必须明确对该文负责的关键人物,以通信作者的形式将其姓名和电子邮箱注于题名下。整理者姓名列于文末;专家组或协作组成员在文后、参考文献前一一列出,注明工作单位并具体到科室。虽对本文有贡献,但不具备作者条件者,在文后、参考文献前志谢。除指南、共识或集体署名的文章可以列多名通信作者外,其余文章只列 1 名通信作者,有关该论文的一切事宜均与通信作者联系。本刊对所有论文的作者署名均不标注论文的“同等贡献”;由不同组织联合发布的指南或专家共识类论文,可按照不同组织标注多个“通信作者”。