·综 述·

脓毒症相关脑病的分子机制与靶向治疗研究进展

陈 淳[1],唐伟伟[1],胡 强[1],丁伏生[2](综述),白兆青[1*](审校)
(1.中国药科大学附属安庆医院急诊科,安徽 安庆 246001;2.安庆师范大学生命科学学院综合教研室,安徽 安庆 246133)

[摘要] 脓毒症相关脑病(sepsis-associated encephalopathy,SAE)是由脓毒症导致的急性脑功能障碍,是脓毒症患者常见的并发症之一,可能加重病情并影响预后。其病理生理发生机制涉及神经炎症与免疫失调、血脑屏障破坏、线粒体功能障碍与代谢紊乱、细胞死亡程序的激活等。目前,针对SAE形成的分子机制,开发出相应的热门治疗靶点,主要集中在神经炎症调控靶点、血脑屏障保护策略、代谢与细胞死亡调节等。未来研究需聚焦临床转化方向,针对研究局限重点关注纳米药物组织特异性递送、线粒体靶向治疗、诊断技术创新、精准干预及临床试验设计优化等。本文为深入理解SAE机制及开发靶向疗法提供了重要理论依据。

[关键词] 脓毒症相关性脑病;机制;治疗 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2026.02.018
[中图分类号] R742 [文献标志码] A [文章编号] 1007-3205(2026)02-0237-07

脓毒症相关脑病(sepsis-associated encephalopathy,SAE)是脓毒症患者常见的严重中枢神经系统并发症,其特征为弥漫性脑功能障碍而非直接的中枢感染[1]。流行病学研究显示,高达42%的脓毒症患者会出现SAE,且其发生使得患者28 d病死率显著提升(超过50%),当SAE作为多器官功能障碍的一部分时,病死率更可高达70%[2]。临床表现呈双相性:早期多表现为注意力障碍、焦虑和谵妄;晚期则进展为嗜睡或昏迷,部分患者可能遗留长期认知功能障碍,包括工作记忆缺失、信息处理速度下降及执行功能障碍等[3]。SAE的诊断面临重大挑战,因其症状常被镇静药物或全身代谢紊乱掩盖[4]。目前缺乏特异性生物标志物,主要依赖排除法(如脑脊液检测排除颅内感染)并结合神经功能评估[5]。近年来,研究[6]证实,SAE的病理基础是全身炎症向中枢神经系统的蔓延,而非病原体直接入侵。这种"无菌性神经炎症"通过多重分子机制导致神经元损伤,其详细机制成为近年研究热点。SAE的发病机制涉及神经炎症反应、血脑屏障破坏、线粒体功能障碍和神经元损伤等多维度病理生理过程。其中,神经炎症反应是核心因素,血脑屏障破坏是始动环节,并由此引发线粒体功能障碍、代谢紊乱与细胞死亡程序的激活等级联反应。基于上述机制,多种靶向治疗策略显示出极强的应用潜力,尤以神经炎症调控靶点、血脑屏障保护策略、代谢与细胞死亡调节等靶向策略为研究热点。针对当前研究局限及临床转化挑战,开发了基因治疗、抗体药物、小分子抑制剂和纳米药物等靶向治疗策略。这些研究为SAE的精准治疗奠定了理论基础,尤其是生物仿生纳米药物和线粒体靶向治疗等创新策略显示出多靶点、协同治疗的优势。本文将系统阐述SAE形成的分子网络,并基于此讨论新兴治疗靶点及转化前景。

1 SAE形成的分子机制

1.1 神经炎症与免疫失调

1.1.1 小胶质细胞极化失衡 小胶质细胞作为中枢神经系统的固有免疫守卫,在SAE发病中处于核心地位。正常情况下,小胶质细胞通过动态监测微环境维持神经稳态;但在脓毒症状态下,外周炎症因子通过受损的血脑屏障或迷走神经传入通路激活小胶质细胞,导致其功能失衡[7]。小胶质细胞活化表现为两种极化表型:促炎性M1型和抗炎修复性M2型。当暴露于脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)或干扰素γ时,小胶质细胞向M1型极化,通过Toll样受体4(Toll like receptors 4,TLR4)/髓样分化因子88(myeloid differentiation factor 88,MyD88)/核因子κB(nuclear factor-kappa B,NF-κB)信号

[收稿日期]2025-08-19
[基金项目]安徽省中医药传承创新科研项目(2025CCCX096);蚌埠医科大学科技项目(2024byzd509);安徽省安庆市科技局项目(2024Z3009)
[作者简介]陈淳(1995-),男,安徽安庆人,中国药科大学附属安庆医院医师,医学硕士,从事脓毒血症临床及基础研究。
*通信作者。E-mail:bzq1959@163.com

轴上调促炎因子表达[8]。研究发现，SAE模型中海马区肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、白细胞介素（interleukin，IL）-1β和IL-6水平可升高8～10倍，这些因子直接诱发突触损伤和神经元凋亡。同时，活性氧（reactive oxygen species，ROS）和活性氮（reactive nitrogen species，RNS）的大量释放导致线粒体功能障碍，进一步放大炎症级联反应[9]。

相反，替代性活化的M2型小胶质细胞表达抗炎因子（IL-4、IL-10）并增强吞噬功能，对炎症消退和组织修复至关重要。在SAE进程中，M1/M2平衡被打破，表现为M1型过度主导。最新研究发现，生长停滞特异性蛋白6（recombinant growth arrest specific protein 6，GAS6）/AXL（酪氨酸蛋白激酶TAM家族成员，AXL基因编码的一种受体酪氨酸激酶）信号通路是调控小胶质细胞极化的关键开关——激活该通路可促进Rac1（Ras相关C3肉毒菌毒素底物1）介导的吞噬作用，增加M2型转化，显著改善动物认知功能[10]。这一发现为免疫再平衡治疗提供了新思路。近年来关于SAE中关键炎症通路及调控靶点的热门研究列举见表1。

1.1.2　外周炎症因子入侵中枢　除小胶质细胞激活外，外周炎症因子直接入侵是神经炎症的另一重要来源。脓毒症早期，循环中TNF-α、IL-1β等水平急剧升高，通过受损的血脑屏障进入脑实质[11]。最新光声显微成像研究显示，脓毒症模型6 h内即可观察到血脑屏障渗漏速度加快72.5%，60 min时额叶、顶叶渗漏面积增加56.7%[12]。这些区域与后续认知功能障碍密切相关。值得关注的是，线粒体DNA（mitochondrial DNA，mtDNA）作为损伤相关分子模式，在脓毒症期间大量释放入血。mtDNA激活胞内环磷酸鸟苷-腺苷合成酶（cyclic GMP-AMP synthase，cGAS）-干扰素基因刺激因子信号通路（stimulator of interferon genes，STING）通路：cGAS感知mtDNA后催化合成第二信使环鸟苷酸-腺苷酸合成酶（cyclic guanosinemonophosphate-adenosine monophosphate，cGAMP），结合STING蛋白并触发TANK结合激酶1-干扰素调节因子3（TANK-binding kinase 1-interferon regulatory factor 3，TBK1-IRF3）和κB激酶-核因子-κB（inhibitor of kappa B kinase-c，IKK-NF-κB）信号级联，导致Ⅰ型干扰素和炎症因子暴发[13]。在SAE模型中，海马CA1区STING过度激活通过受体相互作用丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶3（receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 3，RIPK3）介导的神经元坏死性凋亡加剧认知损伤，而STING抑制剂C-176可有效阻断此过程[14]。

表1　SAE中关键炎症通路及调控靶点

信号通路	激活机制	下游效应	干预策略
TLR4/MyD88/NF-κB	LPS结合TLR4	促炎因子释放，M1极化	右美托咪定（抑制NF-κB）
cGAS-STING	mtDNA泄漏	IRF3激活，坏死性凋亡	C-176（STING抑制剂）
GAS6/AXL	TYRO3/AXL/MERTK酪氨酸激酶受体受体激活	Rac1活化，M2极化	生长停滞特异性蛋白6
NLRP3（NOD样受体3蛋白）炎症小体	胞内K^+外流	Caspase-1激活，IL-1β成熟	镁硫酸（抑制NLRP3）

1.2　血脑屏障破坏的始动机制

1.2.1　紧密连接蛋白降解　血脑屏障（blood-brain barrier，BBB）作为中枢神经系统选择性屏障，其完整性破坏是SAE的始动环节。近年来关于SAE中BBB破坏的分子机制及干预策略的热门研究列举见表2。BBB功能依赖于脑微血管内皮细胞及其间的紧密连接复合体。紧密连接主要由闭锁蛋白（occludin）、闭合蛋白（claudin-5）和闭锁小带蛋白1（zonula occluden-1，ZO-1）构成，形成物理屏障阻止血液成分进入脑组织[15]。在脓毒症状态下，炎症因子（尤其是TNF-α和IL-1β）刺激内皮细胞，上调基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinases，MMPs）表达。其中MMP-9通过降解occludin和claudin-5直接破坏紧密连接结构。临床研究证实，SAE患者血清中BBB损伤标志物中枢神经特异性蛋白（S100β）水平显著升高，而右美托咪定治疗组该指标下降35%，其机制与抑制MMP-9活性密切相关[16]。除酶解作用外，氧化应激也参与紧密连接破坏——炎症激活的还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（nicotinamide adenine dinucleotide phosphate，NADPH）氧化酶产生大量活性氧ROS，使连接蛋白发生氧化修饰而功能失常。

1.2.2　内皮细胞TREM-1/PI3K/Akt通路　2025年突破性研究揭示了内皮细胞中髓样细胞触发受体1（triggering receptor expressed on myeloid cell-

1，TREM-1）在SAE中的核心地位。当暴露于脓毒症患者血清时，人诱导多能干细胞（induced pluripotent stem cells，iPSC）分化的BBB模型中TREM-1表达显著上调。在动物实验中，特异性敲除内皮细胞TREM-1可减轻BBB渗漏和认知障碍，其机制涉及PI3K/Akt信号通路的调控[17]。机制上，TREM-1激活后通过衔接蛋白DNA X激活蛋白12（DNA X activation protein of 12 kDa，DAP12）启动下游PI3K磷酸化，增强Akt活性。过度激活的Akt一方面抑制转录因子叉头框蛋白O1（forkhead box protein O1，FoxO1），减少occludin基因表达；另一方面激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1（mammalian target of rapamycin complex 1，mTORC1）通路，促进促炎因子释放[18]。这一发现提供了双重干预策略：靶向TREM-1自身或其下游PI3K/Akt通路。实验证实，PI3K抑制剂可消除TREM-1敲除的保护作用，验证了该信号轴的必要性。

1.2.3 微血管结构重塑的影像学证据　高分辨率活体成像技术的发展为BBB破坏提供了直观证据。2025年7月，中国团队采用560 nm光声显微成像技术，首次实现对SAE模型脑血管病变的动态监测。该技术利用血红蛋白的内源性对比特性，无需造影剂即可呈现血管网络，分辨率高达12.1 μm。脓毒症诱导的脑血管损伤呈动态演变：6 h内即出现脑血流下降52%；7 d后发生微血管退行性病变——血管密度降低29%，分支减少43%，迂曲度增加22%。值得注意的是，损伤呈现明显区域异质性：运动皮层（M1/M2区）血管密度下降34%，而视觉皮层仅表现为迂曲度增加。此现象与行为学测试高度吻合：开放场地测试显示小鼠运动距离减少45%，证实运动皮层为最脆弱脑区[12]。该技术突破为SAE的早期诊断和精准干预提供了新工具。

表2　SAE中BBB破坏的分子机制及干预策略

损伤机制	关键分子变化	病理后果	干预策略
紧密连接降解	MMP-9↑，occludin↓，claudin-5↓	BBB通透性增加	右美托咪定(抑制MMP-9)
内皮TREM-1活化	PI3K/Akt↑，FoxO1↓	连接蛋白表达减少	TREM-1抑制剂
微血管退行性变	血管密度↓29%，分支↓43%	脑血流减少，神经元缺氧	血管保护剂
氧化应激	NADPH氧化酶↑，ROS↑	连接蛋白氧化损伤	Nrf2激活剂

1.3 线粒体功能障碍与代谢紊乱

1.3.1 能量代谢危机与氧化应激　线粒体作为细胞能量工厂，其功能障碍是SAE神经元损伤的核心环节。脓毒症状态下，炎症因子和氧化应激导致线粒体呼吸链复合物活性抑制，ATP合成减少50%以上[19]。在缺血再灌注模型中，海马区三磷酸腺苷（adenosine triphosphate，ATP）水平降至正常值的80%，严重影响神经元电活动和突触传递[20]。

伴随能量危机的是氧化还原失衡。小胶质细胞和星形胶质细胞激活产生过量ROS和RNS，包括超氧阴离子、过氧化氢和一氧化氮。这些活性分子攻击线粒体膜磷脂，导致膜电位崩解和通透性转换孔异常开放[21]。研究[22]证实，线粒体分裂抑制剂1通过抑制Drp1蛋白，可减轻SAE模型脑损伤，为治疗提供了方向。

为应对氧化损伤，细胞激活核因子E2相关因子2/血红素加氧酶1（nuclear factor E2-related factor 2/heme oxygenase-1，Nrf2/HO-1）抗氧化通路。右美托咪定通过诱导该通路，显著提升超氧化物歧化酶活性，降低脂质过氧化产物丙二醛含量[23]。此外，沉默信息调节因子1（silent mating type information regula-tion 1，SIRT1）作为烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（nicotinamide adenine dinucleotide，NAD^+）依赖的去乙酰化酶，通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体γ共激活因子1α（peroxisome proliferator-activated receptorγcoactivator 1α，PGC-1α）增强线粒体生物合成，通过叉头框蛋白O3（forkhead box protein O3，FoxO3）上调抗氧化酶表达，形成内源性保护机制[24]。

1.3.2 线粒体质量控制失衡　线粒体通过持续分裂、融合和自噬维持质量稳态，而SAE中此平衡被打破。生理状态下，融合蛋白线粒体融合蛋白1/2（mitofusin 1/2，MFN1/2）、视神经萎缩蛋白1（optic atrophy 1，OPA1）促进线粒体网络化，利于内容物互补；分裂蛋白动力蛋白相关蛋白1（dynamin-related protein 1，Drp1）、裂变蛋白1（fission 1，Fis1）则介导受损线粒体分离。脓毒症时，炎症因子促进Drp1磷酸化，导致过度分裂，产生大量功能不全的碎片化线粒体[25]。线粒体自噬是清除受损线粒体的关键过程。SAE中，介导

线粒体自噬途径（PTEN-induced putative kinase 1 and parkin，PINK1/Parkin）通路活性下降，导致异常线粒体累积[26]。研究[27]发现，SIRT1激动剂SRT1720通过恢复自噬相关蛋白16-1（autophagy-related 16-like 1，ATG16L1）依赖的自噬，减轻SAE模型线粒体损伤；而肺泡巨噬细胞中鞘氨醇激酶2-鞘氨醇1磷酸（sphingosine kinase 2-sphingosine 1-phosphate，SPHK2-S1P）轴失调也会导致线粒体自噬障碍，加剧STING信号激活[28]。

1.4 细胞死亡程序的激活

1.4.1 神经细胞凋亡与坏死性凋亡 在持续炎症和代谢紊乱作用下，神经元启动程序性死亡。细胞凋亡是受调控的过程，涉及线粒体外膜通透化（mitochondria outer membrane permeabilization，MOMP）和caspase级联激活。SAE中，促凋亡蛋白Bax易位至线粒体膜，释放细胞色素C并激活caspase-3，最终导致DNA片段化和细胞解体[29]。研究发现，SAE患者海马区caspase-3活性升高，伴随神经元特异性烯醇化酶（neuron-specific enolase，NSE）释放增加。除凋亡外，坏死性凋亡在SAE中发挥重要作用。当caspase-8活性受抑制时，受体相互作用蛋白激酶1（receptor-interacting protein kinase 1，RIPK1）与受体相互作用蛋白激酶3（receptor-interacting protein kinase 3，RIPK3）形成坏死小体，磷酸化混合谱系激酶结构域样蛋白（mixed lineage kinase domain-like protein，MLKL）并在质膜打孔，导致细胞渗透性溶解。STING通路的过度激活通过蛋白激酶RNA样内质网激酶（protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase，PERK）/STING/蛋白激酶RNA样内质网激酶//受体相互作用丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶3（receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 3，RIPK3）轴介导神经元坏死性凋亡，与认知障碍直接相关。此通路为干预提供了新靶点：STING抑制剂C-176和RIPK3抑制剂GSK872在动物模型中均显示保护作用[30]。

1.4.2 突触吞噬与神经环路损伤 突触丢失是SAE早期病理改变，早于神经元死亡。激活的小胶质细胞通过补体依赖的吞噬作用清除突触，其中C1q-C3级联反应起关键作用[31]。在SAE模型中，小胶质细胞突触蛋白CD47表达下调，释放“吃掉我”信号，促进突触吞噬。星形胶质细胞也参与突触功能障碍：一方面，其谷氨酸转运体胶质细胞谷氨酸转运体1（glial glutamate transporter-1，GLT-1）表达减少，导致突触间隙谷氨酸积累，诱发兴奋性毒性；另一方面，星形细胞释放的S100β蛋白不仅作为BBB损伤标志物，高浓度时还具有神经毒性，抑制长时程增强（long-term potentiation，LTP）形成。这些变化导致神经传递效率降低，海马区LTP受损，构成认知障碍的生理基础[32]。

2 新兴治疗靶点与干预策略

2.1 神经炎症调控靶点 基于神经炎症的核心地位，免疫调节疗法成为SAE治疗研发热点。近年来关于SAE靶向治疗的候选药物及研发进展的热门研究列举见表3。针对小胶质细胞极化，GAS6/AXL信号通路备受关注。外源性给予重组GAS6蛋白（recombinant growth arrest specific protein 6，rGAS6）可激活AXL受体，促进小胶质细胞向M2型转化，增强其吞噬活性并释放IL-10等抗炎因子，显著改善SAE动物认知功能[33]。右美托咪定作为高选择性α2-肾上腺素受体激动剂，已从镇静药物拓展为神经保护剂。其多重机制包括：抑制NF-κB通路降低TNF-α表达；上调microRNA-340促进M2极化；抑制小胶质细胞活化使海马区IL-6水平降低40%[20]。临床研究[20]显示，右美托咪定治疗组BBB损伤标志物S100β下降35%，但需关注其剂量依赖性低血压（发生率约15%）。针对cGAS-STING通路，小分子抑制剂展现潜力。RU.521（cGAS抑制剂）和H-151（STING拮抗剂）通过阻断mtDNA诱导的干扰素反应，减轻神经元坏死性凋亡[34]。天然化合物如甘草黄酮和钩吻碱也显示抑制作用，为开发低毒药物提供先导化合物[35]。

2.2 血脑屏障保护策略 针对BBB破坏，内皮TREM-1抑制剂是前景方向。临床前研究[17]表明，通过腺相关病毒载体介导的内皮特异性TREM-1敲除可显著减轻BBB渗漏，改善SAE小鼠空间记忆能力（Morris水迷宫测试中目标象限停留时间延长2倍）。下游PI3K/Akt通路抑制剂如LY294002也显示保护效果[17]。基质金属蛋白酶抑制剂是另一策略。右美托咪定通过抑制MMP-9活性，保护紧密连接蛋白ZO-1和occludin。此外，镁硫酸在临床回顾性研究中表现突出：MIMIC-Ⅳ数据库分析4 650例SAE患者显示，接受镁硫酸治疗组28 d全因死亡率显著降低（17.29% *vs.* 30.42%），其机制涉及抑制MMP-9及调节TNF-α、IL-6等炎症因子[36]。

2.3　代谢与细胞死亡调节　针对线粒体功能障碍，SIRT1激动剂成为研究热点。SRT1720通过激活SIRT1，调控下游NF-κB、PGC-1α和FoxO通路，减轻氧化应激并促进线粒体生物合成[37]。研究证实，SIRT1可抑制HMGB1的胞外释放，阻断晚期炎症因子对BBB的损伤。抗细胞死亡制剂如坏死性凋亡抑制剂Necrostatin-1和caspase抑制剂Z-VAD-FMK在动物模型中有效[38]。针对突触保护，补体抑制剂如抗C3抗体可阻断小胶质细胞突触吞噬，改善突触可塑性[39]。

表3　SAE靶向治疗的候选药物及研发进展

药物类别	代表药物	作用靶点	研发阶段	主要效应
免疫调节剂	右美托咪定	α2受体/NF-κB	临床使用	抑制M1极化，降低IL-6
STING抑制剂	H-151	STING蛋白	临床前	阻断坏死性凋亡
通路拮抗剂	LY294002	PI3K/Akt	临床前	保护BBB完整性
代谢调节剂	SRT1720	SIRT1	临床前	激活线粒体自噬
离子调节剂	镁硫酸	多靶点	临床回顾验证	降低病死率13%
生物制剂	rGAS6蛋白	AXL受体	临床前	促进M2极化

3　临床转化挑战与未来方向

3.1　模型局限性与组织特异性递送　尽管SAE机制研究取得进展，临床转化仍面临多重障碍。首先，现有模型存在物种差异：啮齿类动物BBB通透性高于人类，且小胶质细胞表面受体表达谱不同，可能高估药物效果。iPSC来源的BBB模型虽部分解决此问题，但缺乏血流动力学因素和神经环路参与。

药物中枢递送效率是另一挑战。多数靶点位于颅内（如小胶质细胞、神经元），但小分子抑制剂难以穿透完整BBB。解决方案包括开发纳米载体系统（如脂质体包裹）或利用聚焦超声开放BBB。同时，需关注组织特异性：如STING抑制剂在神经元和小胶质细胞中的理想作用浓度不同，要求开发细胞类型特异性递送策略。

3.2　诊断技术创新与精准干预　早期诊断技术的革新是精准干预的前提。传统SAE诊断依赖临床表现和排除法，延误治疗窗口。光声显微成像技术实现分钟级捕捉BBB渗漏，将SAE检测从“行为异常”（5 d后）提前至“血管渗漏期”（6 h内）[40]。未来结合深度学习算法和脑脊液生物标志物，如S100β、NSE、人源高迁移率族蛋白B1 human high mobility group box-1，HMGB1）等，可构建早期预警系统[41]。基于病理机制的分型治疗是方向。运动皮层微血管损伤为主型可能受益于血管保护剂；小胶质细胞过度激活型适用AXL激动剂[42]；而mtDNA释放显著型则需cGAS抑制剂[43]。单细胞测序技术将推动个体化用药——右美托咪定治疗研究中已计划应用该技术解析小胶质细胞亚群转化。

3.3　临床试验设计优化　当前SAE药物研发缺乏标准化评估体系。认知功能评估应结合客观工具（如脑电图熵指数）和神经心理学量表，并延长随访至3～6个月以评估长期认知后遗症。针对干预时机，时间窗概念至关重要：针对BBB破坏的药物需在脓毒症极早期（6 h内）使用，而神经修复制剂则适用于亚急性期[44]，多中心临床试验正在推进中。镁硫酸的Ⅲ期试验聚焦合并慢性阻塞性肺疾病和急性肾损伤的SAE亚群；右美托咪定的长期认知改善试验计划纳入2 000例患者。未来需探索联合治疗策略：如BBB保护剂（抗TREM-1抗体）与免疫调节剂（rGAS6）联用，可能产生协同效应。

4　小结与展望

SAE作为脓毒症致命性并发症，其分子机制涉及神经炎症风暴、血脑屏障破坏、线粒体功能障碍及程序性细胞死亡的复杂网络。近年研究突破不仅揭示新机制（如内皮TREM-1介导BBB损伤、cGAS-STING通路触发坏死性凋亡、运动皮层微血管特异性脆弱），更鉴定出多个干预靶点：GAS6/AXL促进小胶质细胞M2极化，SIRT1维持代谢稳态，STING-IRF3轴调控神经元死亡等。转化医学面临挑战但前景可期。右美托咪定和镁硫酸的临床证据支持多靶点治疗价值；光声成像技术实现早期诊断突破；纳米递送系统有望提升药物中枢利用率。未来需通过标准化模型、精准分型和创新试验设计推动实验室发现向临床转化，最终改善SAE患者的高病死率及认知后遗症。

[参考文献]

[1] Hong Y, Chen P, Gao J, et al. Sepsis-associated encephalopathy: From pathophysiology to clinical management [J]. Int Immunopharmacol, 2023, 124: 110800.

[2] 彭倩宜,张丽娜,艾美林,等.脑氧饱和度监测在脓毒症休克患者中的临床应用价值[J].中南大学学报(医学版),2021,46(11):1212-1219.

[3] Zhou Y, Bai L, Tang W, et al. Research progress in the pathogenesis of sepsis-associated encephalopathy[J]. Heliyon, 2024, 10(12): e33458.

[4] Tauber SC, Djukic M, Gossner J, et al. Sepsis-associated encephalopathy and septic encephalitis: An update[J]. Expert Rev Anti-Infe, 2021, 19(2): 215-231.

[5] Qi C, Liu Y, Hua T, et al. Biomarkers of sepsis associated encephalopathy: A bibliometric and visualized analysis [J]. Front Neurol, 2025, 16: 1605351.

[6] Lei J, Zhai J, Qi J, et al. Identification of sepsis-associated encephalopathy biomarkers through machine learning and bioinformatics approaches[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 31717.

[7] Pan S, Lv Z, Wang R, et al. Sepsis-induced brain dysfunction: Pathogenesis, diagnosis, and treatment [J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022(1): 1328729.

[8] Yu Z, Shi H, Zhang J, et al. Role of microglia in sepsis-associated encephalopathy pathogenesis: An update [J]. Shock, 2024, 61(4): 498-508.

[9] Xin Y, Tian M, Deng S, et al. The key drivers of brain injury by systemic inflammatory responses after sepsis: Microglia and neuroinflammation[J]. Mol Neurobiol, 2023, 60(3): 1369-1390.

[10] Chen Y, Kou Y, Ni Y, et al. Microglia efferocytosis: An emerging mechanism for the resolution of neuroinflammation in Alzheimer's disease [J]. J Neuroinflammation, 2025, 22(1): 96.

[11] Gu M, Mei XL, Zhao YN. Sepsis and cerebral dysfunction: BBB damage, neuroinflammation, oxidative stress, apoptosis and autophagy as key mediators and the potential therapeutic approaches[J]. Neurotox Res, 2021, 39(2): 489-503.

[12] Wang Z, Ai C, Sun T, et al. Photoacoustic imaging detects cerebrovascular pathological changes in sepsis [J]. Photoacoustics, 2025, 44: 100737.

[13] Kim J, Kim HS, Chung JH. Molecular mechanisms of mitochondrial DNA release and activation of the cGAS-STING pathway[J]. Exp Mol Med, 2023, 55(3): 510-519.

[14] Yu T, Fleishman JS, Wang H, et al. cGAS-STING targeting offers novel therapeutic regimen in sepsis-associated organ dysfunction[J]. Cell Biol Toxicol, 2025, 41(1): 113.

[15] Scalise AA, Kakogiannos N, Zanardi F, et al. The blood - brain and gut-vascular barriers: From the perspective of claudins[J]. Tissue Barriers, 2021, 9(3): 1926190.

[16] Li J, Jia Q, Yang L, et al. Sepsis-associated encephalopathy: Mechanisms, diagnosis, and treatments update[J]. Int J Biol Sci, 2025, 21(7): 3214.

[17] Su Y, Zhu W, Su T, et al. Endothelial TREM-1 mediates sepsis-induced blood - brain barrier disruption and cognitive impairment via the PI3K/Akt pathway [J]. J Neuroinflammation, 2025, 22(1): 142.

[18] Li M, Wang M, Wen Y, et al. Signaling pathways in macrophages: Molecular mechanisms and therapeutic targets [J]. Med Comm, 2023, 4(5): e349.

[19] Eyenga P, Rey B, Eyenga L, et al. Regulation of oxidative phosphorylation of liver mitochondria in sepsis [J]. Cells, 2022, 11(10): 1598.

[20] Liu MW, Zhang Y, Xiong GF, et al. Dexmedetomidine for the treatment of sepsis-associated encephalopathy: Mechanism and prospects[J]. Biomed Pharmacother, 2025, 188: 118209.

[21] Cong J, Li JY, Zou W. Mechanism and treatment of intracerebral hemorrhage focus on mitochondrial permeability transition pore[J]. Front Mol Neurosci, 2024, 17: 1423132.

[22] Fu Q, Zhang YB, Shi CX, et al. GSDMD/Drp1 signaling pathway mediates hippocampal synaptic damage and neural oscillation abnormalities in a mouse model of sepsis-associated encephalopathy[J]. J Neuroinflammation, 2024, 21(1): 96.

[23] Zhao Y, Kong GY, Pei WM, et al. Dexmedetomidine alleviates hepatic injury via the inhibition of oxidative stress and activation of the Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. Eur Cytokine Netw, 2019, 30(3): 88-97.

[24] Gupta S, Afzal M, Agrawal N, et al. Harnessing the FOXO-SIRT1 axis: Insights into cellular stress, metabolism, and aging[J]. Biogerontology, 2025, 26(2): 65.

[25] Zhu Y, Kuang L, Wu Y, et al. Protective effects of inhibition of mitochondrial fission on organ function after sepsis [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 712489.

[26] Cui Y, Liu J, Song Y, et al. High concentration hydrogen protects sepsis-associated encephalopathy by enhancing Pink1/Parkin - mediated mitophagy and inhibiting cGAS - STING - IRF3 pathway[J]. CNS Neurosci Ther, 2025, 31(2): e70305.

[27] Jia Y, Zhu G, Qiu C, et al. Pellino1 orchestrates gut-kidney axis to perpetuate septic acute kidney injury through activation of STING pathway and NLRP3 inflammasome[J]. Life Sci, 2024, 345: 122604.

[28] Joshi J C, Joshi B, Rochford I, et al. SPHK2-generated S1P in $CD11b^+$ macrophages blocks STING to suppress the inflammatory function of alveolar macrophages[J]. Cell Rep, 2020, 30(12): 4096-4109, e5.

[29] Barichello T, Giridharan VV, Catalão CHR, et al. Neurochemical effects of sepsis on the brain [J]. Clin Sci, 2023, 137(6): 401-414.

[30] Lv X, Jia M, Feng X, et al. STING driving synaptic phagocytosis of hippocampal microglia/macrophages contributes to cognitive impairment in sepsis - associated encephalopathy in mice [J]. CNS Neurosci Ther, 2024, 30(12): e70166.

[31] 张峰源,蒯鑫,李永宁,等.补体 C1q 在脓毒症中作用的研究进展[J].大连医科大学学报,2025,46(6):541-546,558.

[32] Xu X, Mei B, Yang Y, et al. Astrocytes lingering at a crossroads: Neuroprotection and neurodegeneration in neurocognitive dysfunction[J]. Int J Biol Sci, 2025, 21(7): 3122.

[33] Tang Y, Hu H, Xie Q, et al. GAS6/AXL signaling promotes M2 microglia efferocytosis to alleviate neuroinflammation in sepsis-associated encephalopathy[J]. Cell Death Discov, 2025, 11(1):268.

[34] Li J, Lu Y, Lin G. Blocking cGAS/STING signaling protects against sepsis-associated acute liver injury [J]. Int Immunopharmacol, 2022, 113:109276.

[35] 邵杨,安丹蔷,杨杨,等.脊髓损伤小鼠中甘草苷通过抑制 MAPK 通路抑制炎症和神经元凋亡[J].中国医科大学学报,2022,51(6):518-523.

[36] Kong Y, Tai Y, Chen B, et al. A multi-omics study of magnesium sulfate to improve prognosis in sepsis-related encephalopathy: Integrating clinical data-driven network pharmacology [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2025, 15: 1607586.

[37] Liu B, Lei M, Hu T, et al. Inhibitory effects of SRT1720 on the apoptosis of rabbit chondrocytes by activating SIRT1 via p53/bax and NF-κB/PGC-1α pathways[J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2016, 36(3):350-355.

[38] Wang L, Chen B, Xiong X, et al. Necrostatin-1 synergizes the pan caspase inhibitor to attenuate lung injury induced by ischemia reperfusion in rats [J]. Mediators Inflamm, 2020, 2020(1):7059304.

[39] Cornell J, Salinas S, Huang HY, et al. Microglia regulation of synaptic plasticity and learning and memory[J]. Neural Regen Res, 2022, 17(4):705-716.

[40] Zhang H, Ai Y, Zhang X, et al. Visualization of blood - brain barrier disruption in septic mice with the new method based on in vivo imaging technology[J]. Neurocrit Care, 2024, 41(3): 925-941.

[41] Wang R, Bi W, Huang S, et al. Recent advances in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of sepsis - associated encephalopathy[J]. Brain X, 2024, 2(2):e67.

[42] Zhou H, Hu L, Li J, et al. AXL kinase-mediated astrocytic phagocytosis modulates outcomes of traumatic brain injury[J]. J Neuroinflammation, 2021, 18(1):154.

[43] Willemsen J, Neuhoff MT, Hoyler T, et al. TNF leads to mtDNA release and cGAS/STING-dependent interferon responses that support inflammatory arthritis [J]. Cell Rep, 2021, 37(6):109977.

[44] Sekino N, Selim M, Shehadah A. Sepsis-associated brain injury: Underlying mechanisms and potential therapeutic strategies for acute and long-term cognitive impairments[J]. J Neuroinflammation, 2022, 19(1):101.

(本文编辑:赵丽洁)