

脓毒症线粒体功能障碍:从分子机制到靶向干预

杨葱葱¹,王建忠²

(1. 赣南医科大学第一临床医学院;2. 赣南医科大学第一附属医院普通外科,江西 赣州 341000)

摘要:脓毒症是一种严重的全身炎症性疾病,常由感染诱发并迅速累及多个器官,病死率极高。线粒体功能障碍作为疾病的核心机制,通过破坏细胞能量代谢并释放线粒体成分,加剧炎症反应。在脓毒症的病程中,多个器官中的线粒体电子传递链(Electron transport chain,ETC)受到损害,导致氧化磷酸化效率下降与ATP生成障碍,同时氧利用率降低。伴随膜通透性异常增加可导致线粒体损伤相关分子模式(Mitochondrial damage-associated molecular patterns,mtDAMPs)外泄,病原体相关分子模式(Pathogen-associated molecular patterns,PAMPs)诱导下游炎症级联反应,从而促进器官功能恶化。本文总结了脓毒症中线粒体病理机制,并评估了多种针对线粒体的靶向抗氧化治疗策略,包括膜电位驱动型小分子、肽类抗氧化剂、纳米载体递送系统及内源抗氧化防御增强剂等。基于临床前与早期临床证据,线粒体靶向抗氧化治疗策略在器官保护方面显示出潜在益处,但其对关键临床终点事件的影响尚需确证性临床验证。

关键词:脓毒症;线粒体功能障碍;靶向抗氧化剂;氧化应激;多器官功能障碍

中图分类号:R631 文献标志码:A 文章编号:2097-7174(2026)08-0757-08

DOI:10.3969/j.issn.2097-7174.2026.08.011

Sepsis-induced mitochondrial dysfunction: from molecular mechanisms to targeted interventions

YANG Congcong¹, WANG Jianzhong²

(1. The First Clinical Medical School, Gannan Medical University; 2. Department of General Surgery, The First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou, Jiangxi 341000)

Abstract:Sepsis is a severe systemic inflammatory condition, typically triggered by infection, that rapidly affects multiple organs and is associated with a high mortality rate. Mitochondrial dysfunction plays a central pathogenic role by disrupting cellular energy metabolism and releasing mitochondrial components that amplify the inflammatory response. During sepsis progression, the mitochondrial electron transport chain (ETC) in multiple organs becomes impaired, resulting in reduced oxidative phosphorylation efficiency, diminished ATP production, and significantly decreased oxygen utilization. Increased mitochondrial membrane permeability further facilitates the release of mitochondrial damage-associated molecular patterns (mtDAMPs), while pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) activate immune responses, exacerbating inflammation and organ failure. This review examines the mitochondrial pathophysiology of sepsis and evaluates targeted antioxidant strategies, including membrane potential-dependent small molecules, peptide-based antioxidants, nanoparticle delivery systems, and agents that enhance endogenous antioxidant defenses. Drawing on the latest preclinical and clinical evidences, these approaches show promise in alleviating organ dysfunction. However, its impact on key clinical endpoint events still requires confirmation through clinical validation.

Key words: Sepsis; Mitochondrial dysfunction; Targeted antioxidants; Oxidative stress; Multiple organ failure

脓毒症是一种由感染引发并伴随宿主免疫调节失衡的系统性危重综合征,其核心体征为多器官功能损害且进展迅速^[1]。根据 Sepsis-3 国际专家

共识^[2],该疾病的本质是感染诱导的过度炎症反应及多器官功能障碍综合征(Multiple organ dysfunction syndrome, MODS);当患者出现持续性低血压且难以

通过液体复苏纠正或伴有高乳酸血症时,即可诊断为脓毒性休克。WHO 2020 年全球疾病负担研究显示,全球每年因脓毒症所致的死亡病例约为 1 300 万例,中低收入国家病死率较发达国家高 2.3 倍,幸存者仍面临长期的功能障碍、认知损伤及远期死亡风险^[3]。当前的临床干预仍以抗感染、血流动力学干预及呼吸支持为核心,缺乏能够直接逆转疾病进程的特异性药物,因此,探索全新的治疗靶点具有迫切的临床必要性。

脓毒症的病理机制复杂,涉及免疫反应异常、氧化应激和多器官功能障碍,其中线粒体功能障碍被视为重要的驱动因素。其主要表现包括电子传递链复合物活性下降、ATP 合成受阻、膜电位丧失,并伴有过度活化的活性氧(Reactive oxygen species, ROS)和活性氮(Reactive nitrogen specie, RNS)生成。这些损伤通过线粒体膜通透性转换孔(Mitochondrial permeability transition pore, mPTP)异常开放,导致线粒体肿胀、膜破裂及线粒体损伤相关分子模式(Mitochondrial damage-associated molecular patterns, mtDAMPs)外泄,从而启动炎症放大反应与细胞凋亡途径^[4]。与此同时,线粒体生物合成和清除调控失衡进一步加剧受损线粒体的积累,导致免疫代谢紊乱。脓症患者免疫细胞的代谢适应受到破坏,形成免疫代谢瘫痪,影响炎症反应调控与器官功能恢复。

基于上述机制,线粒体靶向策略通过修复线粒体功能、调控自噬或清除过量 ROS,旨在减轻炎症反应和器官损伤。近年来,线粒体靶向抗氧化剂(Mitochondrial targeted antioxidants, MTAs)成为研究热点,包括电位驱动型分子、肽类线粒体靶向剂、纳米递送系统与内源抗氧系统增强剂。这些制剂在动物脓毒模型中表现出器官保护效应,为临床转化提供了理论基础。本文从脓毒症中的线粒体病理机制为切入点,系统探讨线粒体靶向抗氧化治疗的作用机制、应用前景与面临的挑战。

1 脓毒症中的线粒体病理机制

线粒体是细胞能量代谢的枢纽结构,在脓毒症发病过程中发挥关键作用,功能衰退被视为疾病进展的重要驱动因素。需注意的是,脓毒症中的线粒体损伤与全身炎症反应呈双向调控关系。一方面,病原体相关分子模式(Pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)和炎症递质可直接干扰线粒体

电子传递链(Electron transport chain, ETC)的运转,阻断氧化磷酸化过程;另一方面,受损线粒体释放的 mtDAMPs 可激活免疫受体,进一步促进炎症反应^[5]。

1.1 炎症反应与氧化应激介导的电子传递链(ETC)损伤 研究表明,脓毒症诱导的炎症反应和细菌毒素可直接损害 ETC 复合体 I 和 III 的功能,导致电子传递效率降低,大量未配对电子在氧化磷酸化过程中泄漏,生成超氧阴离子等^[6]。该过程破坏了细胞的氧化还原稳态,导致线粒体 DNA(mtDNA)的氧化修饰与断裂、呼吸链蛋白的氧化失活及心磷脂的过氧化降解,进而削弱呼吸链复合体的稳定性与 ATP 合成效率,促发 mtDAMPs 的释放并启动炎症循环^[7]。

1.2 线粒体膜通透性转换孔(mPTP)异常开放

mPTP 的异常开放是另一重要机制。脓毒症微环境中,钙超载、ROS 积聚及 mtDNA 氧化损伤均可触发 mPTP 持续开放,导致线粒体基质肿胀、膜电位(Mitochondrial membrane potential, $\Delta\Psi_m$)崩溃^[8]。膜电位丧失进一步抑制 ATP 合成,并促发细胞色素 C 释放,激活 caspase 依赖的程序性细胞死亡通路^[9]。与此同时, mPTP 开放加速 ROS 泄漏,形成“ROS 诱导 ROS 释放”的正反馈循环,加剧氧化应激^[10]。这种正反馈机制在脓毒症急性期尤为显著,是推动多器官衰竭的重要病理环节。

1.3 线粒体损伤相关分子模式(mtDAMPs)介导的炎症信号放大与网络耦合

受损线粒体释放的 mtDAMPs 可通过多途径激发炎症反应。例如, mtDNA 通过 TLR9 激活 NF- κ B 通路,引导促炎因子分泌^[11]; ATP 通过 P2X7 受体启动 NLRP3 炎症小体,促进 IL-1 β 和 IL-18 成熟与分泌^[12]; TFAM 通过 RAGE 受体进一步放大炎症^[13]。此外, cGAS-STING 通路在脓毒症急性期可被游离 mtDNA 激活,诱导 I 型干扰素生成,该效应在疾病早期较显著,而在免疫抑制期则明显减弱^[14]。这些通路持续激活形成持续性炎症级联反应,特别是在无外源病原体参与的无菌炎症中,可加速多器官损伤。

脓毒症中线粒体病理损伤形成多通路交互的动态网络,既有正向协同放大炎症,也有负向拮抗维持稳态。其核心的 ROS-mPTP-mtDNA 轴通过互相激活形成自增强环路,驱动 mtDNA 外泄并桥接 TLR9、cGAS-STING、NLRP3 等炎症传感器,从而放大细胞因子释放与免疫失衡。Drp1 介导的裂变与 GSDMD 孔道协同加速 mtDNA 转运,在肺和心肌

模型中触发STING-NLRP3复合与焦亡级联反应,是急性期炎症风暴的重要放大器^[15]。与此同时,TLR9与cGAS-STING共享mtDNA配体,NF- κ B与IRF3信号并行激活,前者主导促炎因子释放,后者诱导干扰素产生,且上调P2X7表达,使NLRP3炎症小体反应更敏感,形成多点触发的代谢-免疫耦合网络^[16]。相反,PINK1/Parkin介导的自噬及SIRT3-TFAM的稳定作用,能够清除受损线粒体、维护mtDNA完整性,以此抑制炎症放大,为改善炎症失控性疾病的预后提供关键的分子调控靶点,但这些保护性机制常被caspase-1等促炎信号抑制^[17]。不同器官中通路交互存在差异,提示线粒体病理损伤具有组织特异性代谢编程特征,如心肌中的Drp1-GSDMD协同铁死亡、肝脏中的JNK-NLRP3通路^[18]。总之,脓毒症中线粒体通路呈现促炎正反馈与保护性负调控之间的动态拮抗,两者平衡的打破是疾病由代偿期向失代偿期进展的关键驱动因素。

2 脓毒症中线粒体功能障碍的双源性驱动模型

从动态视角看,脓毒症相关线粒体功能障碍并非仅由感染及炎症反应单向驱动,而是在疾病进程中持续受到治疗措施的调制。因此,线粒体损伤可被概括为2条相互交织、并行推进的路径:(1)由病原体负荷、炎症风暴及微循环障碍构成的疾病驱动轴;(2)由临床治疗策略在特定条件下施加的治疗相关调制轴。两者在时间和空间上高度重叠,共同决定线粒体功能的结局。

在临床管理中,抗感染治疗、液体复苏、血流动力学支持及呼吸支持是脓毒症治疗的基石。这些措施可在宏观层面改善器官灌注和氧供,但在细胞能量代谢层面,其对线粒体的影响具有双重性,如氨基糖苷类抗生素(如庆大霉素)在高剂量或肾功能不全时可抑制线粒体蛋白合成,造成膜电位下降和ROS水平升高^[19]。又如常规剂量的多西环素和四环素类抗生素均可抑制线粒体翻译过程,破坏代谢活性,并引发氧化应激反应^[20]。液体过量可能导致组织水肿和微循环灌注障碍,从而限制氧气在组织中的有效利用和线粒体摄氧^[21-22]。升压药物如去甲肾上腺素可改善血压,通过提升血压改善氧供,但可能过度刺激 β 受体,增加心肌线粒体ROS^[23]。机械通气在呼吸支持中起关键作用,尤其在急性呼吸窘迫综合征(Acute respiratory distress syndrome, ARDS)中广泛使用。然而,高浓度吸氧和机械通气

压力可加重氧化应激,引起线粒体ROS水平升高,并抑制线粒体自噬机制。此外,长期氧毒性可通过下调SIRT通路和PGC-1 α 表达,抑制线粒体生物合成,加剧神经系统及肺组织的功能障碍^[24]。

在这一背景下,靶向线粒体的抗氧化治疗并非简单对抗炎症反应,而是作用于疾病驱动轴与治疗调制轴的共同交汇点。通过降低线粒体ROS负荷、稳定膜电位、维持mtDNA完整性,抗氧化策略既可缓冲感染与炎症直接造成的线粒体损伤,又可抵消部分治疗相关应激对线粒体功能的不利影响,从而在2条并行通路中发挥桥接与整合作用。这一双源性驱动模型为理解脓毒症线粒体功能障碍的动态演变及抗氧化治疗的合理定位提供了理论框架。

3 脓毒症发生靶器官损伤的线粒体机制

脓毒症所致器官功能衰竭并非由单一通路介导,而是全身炎症反应、微血栓形成、氧化应激增强及能量代谢障碍等多重应激因素协同作用的结果。在这一过程中,线粒体作为能量代谢与细胞命运调控的核心枢纽,在各靶器官内原位发生功能障碍,而非单纯由循环炎症因子介导的远程继发损伤。不同器官因其结构特征、能量需求及内源性抗氧化能力差异,在上述应激下呈现出不同程度和时序的线粒体失衡,从而构成MODS呈序贯性进展的细胞能量学基础。

脓毒症诱导的心肌病(Sepsis-induced cardiomyopathy, SIC)表现为可逆性心肌功能障碍,包括射血分数降低和心排血量减少。研究发现,脓毒症可导致心肌细胞内Ca²⁺超载与ROS协同作用,促使mPTP持续开放,导致 $\Delta\Psi_m$ 崩塌及ATP合成障碍,从而直接削弱肌丝收缩所需的能量供应^[25]。同时,Drp1在Ser616位点的过度磷酸化被证实SIC中显著增强,引发线粒体过度分裂和结构碎片化,进一步放大ROS生成并激活细胞凋亡通路^[26]。动物模型实验表明,线粒体ROS水平升高与心肌纤维化及功能衰竭呈正相关^[27]。

在肝脏中,线粒体功能障碍影响肝脏的代谢和解毒功能,脓毒症中S100A9蛋白上调抑制AMPK通路,减少GLUT4介导的葡萄糖摄取及脂肪酸氧化,造成肝细胞ATP耗竭,导致肝细胞损伤与肝功能不全。此外,线粒体ROS过量可激活JNK通路,加剧肝脏炎症和氧化损伤^[28-29]。这些改变首先发生于肝细胞线粒体代谢网络内部,提示肝功能障碍本质上

是线粒体能量代谢失衡驱动的原位事件。

肾脏对能量需求较高,线粒体受损是脓毒症诱导的急性肾损伤(Sepsis-associated acute kidney injury, S-AKI)的主要原因。mPTP异常开放和线粒体分裂增强可抑制 Na^+/K^+ -ATP酶活性,削弱其重吸收与分泌功能。同时,ROS过量与细胞凋亡可直接导致肾小管上皮细胞死亡,破坏肾组织结构,引发血清肌酐与尿素氮升高。在脓毒症动物模型中,肾组织的整体转录组分析表明随病情加重,线粒体代谢相关基因显著下调,提示肾小管细胞存在线粒体功能障碍^[30]。

脓毒症相关脑病(Sepsis-associated encephalopath, SAE)表现为弥散性脑功能障碍,常伴有认知下降和谵妄。在SAE中,神经元及胶质细胞内线粒体自噬受抑制,受损线粒体无法及时清除,导致ROS持续释放并激活小胶质细胞,引发神经炎症反应。研究表明,PINK1/Parkin介导的自噬途径在SAE中显著受阻,从而加重氧化应激反应^[31]。SAE的病理本质或可定位于脑内线粒体质量控制失衡与能量代谢障碍所构成的原位损伤,而非外周炎症因子经血脑屏障入脑后的继发性效应。此外,ATP不足会破坏血脑屏障完整性,加重脑水肿和神经元损伤。

4 线粒体靶向抗氧化剂(MTAs)的分类与机制

MTAs通过精准作用于线粒体,保护线粒体功能,改善细胞能量代谢,并在脓毒症模型中展现出治疗潜力。

4.1 膜电位驱动型抗氧化剂 膜电位驱动型抗氧化剂利用线粒体的负电位将抗氧化剂导入线粒体基质。三苯基膦盐(Triphenylphosphonium, TPP^+)是这一类抗氧化剂的典型代表,因其亲脂性和阳离子特性,可在电化学梯度驱动下穿透内膜,并将抗氧化活性基团递送至线粒体内。

甲磺酸线粒体醌(Mitoquinone mesylate, MitoQ)由 TPP^+ 与辅酶Q10的醌环结构共价连接而成,可选择性富集于线粒体内,能够有效清除ROS,保护ETC复合体功能,恢复线粒体膜电位^[32]。一项针对老年人的随机双盲试验显示,MitoQ可显著降低血浆氧化低密度脂蛋白,但未能显著改善血流介导的血管舒张功能,提示其对血管内皮功能的调节可能存在选择性^[33]。在脓毒症小鼠模型中,MitoQ通过减少心肌ROS,改善SIC症状。MitoQ还通过激活Nrf2/SIRT3通路,间接促进线粒体生物合成^[34]。

Mito-TEMPO是一种带有 TPP^+ 的硝基氧化物抗氧化剂,专门针对线粒体超氧化物。在脓毒症相关肝损伤模型中,Mito-TEMPO通过维持膜电位、抑制细胞凋亡和NLRP3炎症体激活,显著减轻肝功能障碍^[35],其对免疫代谢平衡的改善体现在减少巨噬细胞促炎因子分泌。

SkQ1是 TPP^+ 与质膜醌的结合物,能够抑制线粒体ROS产生,稳定膜电位,防止ROS诱导的mtDNA损伤。在结肠炎和眼干燥症等炎症性疾病模型中,SkQ1通过减少mtDNA氧化,抑制NLRP3炎症体信号通路,从而减少炎症反应和改善组织功能^[36]。

TPP^+ 类抗氧化剂在多种脓毒症动物模型中展现出良好的改善线粒体功能和减轻器官损伤的潜力,但其在临床转化面临诸多困难。一项小样本随机双盲安慰剂对照试验(Randomized controlled trial, RCT)显示,其可显著降低血浆氧化应激标志物,但序贯器官衰竭评估评分无明显变化,提示临床获益有限^[37]。

4.2 肽类线粒体靶向抗氧化剂 肽类线粒体靶向抗氧化剂通过肽链的结构特性与线粒体膜或基质蛋白特异性结合,实现靶向递送。其核心机制是通过肽段的亲脂性或电荷相互作用锚定线粒体,同时发挥抗氧化、稳定线粒体结构的功能。

SS-31是一种靶向线粒体的四肽,通过特异性结合心磷脂稳定线粒体内膜结构和嵴形态,从而提高ATP合成效率并减少ROS泄漏。SS-31通过稳定心磷脂构象,阻止心磷脂氧化易位至线粒体外膜,从而保护谷胱甘肽过氧化物酶4(Glutathione peroxidase, GPX4)的稳定性,进而抑制酰基辅酶A合成酶长链家族成员4介导的多不饱和脂肪酸脂质过氧化,最终抑制铁死亡^[38]。然而,单细胞测序研究显示,SS-31的疗效在脓毒症不同器官间存在显著差异:在肝脏中其呈现出保护作用与能量代价并存的特点,其可通过上调UCP2有效降低氧化应激,但同时会导致ATP合成效率下降;在心肌中由于PGC-1 α 持续抑制以及首过效应造成的药物分布受限,其虽能部分恢复线粒体密度但整体疗效受限;而在肾脏中磷脂氧化易位最为显著,GPX4损耗率高于其他器官,使得SS-31对肾铁死亡的抑制效果更显著^[39]。

临床试验显示,肽类药物总体安全性良好,但注射部位局部反应较为常见,其中红斑、瘙痒、疼痛的发生率分别为57%、47%、20%,多呈轻度且具有自限性,高剂量下可能伴有头晕或头痛等系统性不适,但未见严重不良事件报道^[40]。

4.3 纳米载体类抗氧化系统 纳米载体类抗氧化系统凭借其高负载能力、生物屏障穿透性及靶向修饰等特性,能够实现抗氧化剂的精准递送和可控释放,从而有效解决生物利用度低、脱靶毒性高等问题。

膜融合型纳米载体类抗氧化系统(如 MITO-Porter)利用八精氨酸增强线粒体靶向,将辅酶 Q10 递送至巨噬细胞的线粒体。研究显示,MITO-Porter 通过提高线粒体呼吸和抗氧化效果,显著降低 ROS 水平,改善线粒体功能^[41]。

表面修饰型纳米载体类抗氧化系统(如 RVG/TPP-MASLNs)是一种由巨噬细胞膜包裹的固体脂质纳米粒,表面共修饰有狂犬病毒糖蛋白和 TPP,可将大豆酮靶向递送至阿尔茨海默病模型中的神经元线粒体。该系统能够穿透血脑屏障,降低神经元线粒体的 ROS 水平,从而改善阿尔茨海默病的症状^[42]。

智能响应型纳米载体类抗氧化系统(如 DSSM@TN NPs)是一种 ROS 响应型脂质体,将吞噬素递送至线粒体。在急性胰腺炎模型中,该系统通过响应 ROS 释放吞噬素,抑制线粒体损伤和炎症^[43]。

纳米递送系统在多种疾病的临床前研究中表现突出,但缺乏脓毒症随机对照试验证据。

4.4 内源抗氧化系统增强剂 内源抗氧化系统增强剂通过激活机体的自然抗氧化途径,间接提高抗氧化能力。其核心机制是调控转录因子、去乙酰化酶或线粒体质量控制相关蛋白,从而提升线粒体应对氧化应激的能力。这些化合物通常通过调控信号通路增强线粒体的抗氧化防御系统,适用于长期治疗慢性疾病。

褪黑素作为内源性抗氧化剂,由线粒体生成,能够减少线粒体的 ROS,增强自噬。在脓毒症诱导的肾损伤和神经退行性疾病模型中,褪黑素通过激活 Nrf2 和其他途径,增强抗氧化酶(如 SOD、CAT)的活性,保护线粒体功能,但是褪黑素的疗效可能因剂量或给药时机而异^[44]。

NAD⁺通过激活 SIRT1/SIRT3 通路,增强线粒体生物合成和抗氧化防御。在脓毒症模型中,NAD⁺前体(如 NMN)显著降低 ROS 并恢复 ATP 水平^[45]。

二甲双胍等化合物可激活 AMPK 和 SIRT1/SIRT6 途径,增强线粒体生物发生、抗氧化酶活性和自噬。在动脉粥样硬化及衰老相关心血管疾病动物模型中,二甲双胍通过减少 ROS 产生,改善血管

内皮功能,减缓动脉粥样硬化的进展^[46]。

内源增强剂在多项对照试验及动物模型中可改善炎症指标与短期结局,但人类脓毒症临床研究尚处于早期阶段。临床研究显示内源增强剂安全性较高,但高剂量时可能出现头晕或肝毒性等^[47]。

5 线粒体靶向抗氧化治疗的临床转化挑战与路径

5.1 共性转化挑战 尽管不同类别的线粒体靶向抗氧化剂在临床前模型中均具有器官保护潜力,但其向临床应用的转化仍面临若干共性障碍。

治疗时间窗狭窄是主要瓶颈。脓毒症急性期线粒体膜电位快速耗散及药物起效延迟,常导致错过最佳干预时机。药物代谢动力学障碍贯穿各类线粒体靶向制剂的转化进程,如口服生物利用度不足、血浆半衰期短暂、组织分布异质性显著及血脑屏障穿透能力受限,共同制约了药物在靶器官内有效浓度的维持。尤为值得关注的是,在脓毒症特有的病理微环境,可从多个环节干扰药物的吸收、分布与代谢过程,使上述药代动力学局限在疾病状态下被进一步放大,临床达效难度因此显著高于健康模型的预期。安全性层面的隐忧同样不可低估,现有线粒体靶向药物普遍面临脱靶效应、潜在免疫激活及治疗窗口狭窄的三重风险,而危重症患者本身的脏器功能损害与药物代谢能力下降,进一步压缩了安全用药的边际空间。除上述障碍外,脓毒症患者群体固有的高度临床异质性构成了转化的另一重要瓶颈。不同患者在器官损伤模式、免疫激活状态与代谢表型上存在显著差异,致使同一干预方案在不同亚群中的疗效差异悬殊。当前临床研究普遍缺乏有效的患者分层机制,“一刀切”的试验设计难以从高度异质的受试人群中识别真正可能获益的亚组,进而稀释整体疗效信号并降低了临床试验阳性率,这也在一定程度上解释了多项动物模型中疗效显著的药物在临床转化中相继失利的现象。

5.2 不同策略的阶段化定位与横向比较 膜电位驱动型抗氧化剂依赖线粒体内外膜电位差实现快速富集,具有起效快、显著降低线粒体 ROS 水平等优势。在多器官损伤的临床前模型中,其器官保护证据相对充分,小样本随机对照研究亦显示其可改善氧化应激相关生物标志物。然而,该类药物的摄取高度依赖完整膜电位,在脓毒症超急性期膜电位严重耗散时疗效明显下降,且其安全治疗窗口较窄^[48-49]。

因此,此类药物更适用于炎症风暴早期的速效干预,静脉给药途径具有优先性,并可考虑与环孢素 A 等线粒体膜稳定剂联合使用以增强早期疗效^[50]。

肽类线粒体靶向抗氧化剂不依赖膜电位。通过直接结合心磷脂稳定线粒体内膜结构并抑制铁死亡。在心肌和肾脏损伤模型中,该类物质显示出一定的器官特异性保护效应,其临床安全性亦已在特定遗传性线粒体疾病中得到验证。其主要局限在于血浆半衰期较短、需频繁给药且组织分布存在异质性。此类物质更适用于器官功能修复与维持阶段^[51],可通过脂质化修饰延长半衰期,采用皮下或持续静脉给药,并借助 GPX4 等生物标志物指导剂量调整,作为急性期后续治疗选择^[52]。

纳米载体类在提高生物利用度和跨越心脑血管屏障方面具有显著优势,该策略可作为未来重点突破方向。适用于需器官定向递送的场景,可控释放特性支持多功能化设计,但目前证据主要来自临床前阶段^[53]。批次间质量差异、潜在免疫激活风险及较高制备成本限制其快速转化^[54]。在针对明确靶器官需求时,可采用低剂量递增策略并加强免疫监测。

内源性抗氧化系统增强剂通过激活 Nrf2、AMPK、SIRT 等通路间接增强整体抗氧化防御,其作用相对缓和、安全性较高、口服便利且成本低廉,适用于长期或辅助治疗^[44]。小规模临床研究提示其改善炎症指标和短期结局,但急性期速效性最弱,且中枢神经系统穿透性较差。此类物质最适合作为辅助治疗或用于免疫抑制期及康复期干预。可通过口服联合静脉给药、基于乳酸或 ROS 水平动态调整剂量,与速效药物形成互补^[55]。

5.3 未来转化路径 (1)建议临床研究与转化领域推行生物标志物引导的适应性临床试验设计。在患者入组阶段,整合线粒体 ROS 水平高、线粒体膜电位下降、氧化线粒体 DNA 损伤或特定免疫表型等标志物,以实现精准的患者富集与分层亚组分析。

(2)建议优先探索联合治疗策略。将针对脓毒症急性期的速效干预药物,与靶向线粒体质量控制通路的药物联用,可兼顾过度炎症抑制与线粒体功能恢复的双重目标;此类联合方案与临床标准治疗协同应用,有望产生叠加或协同效益。

(3)需强化大型动物模型的临床前验证环节。小鼠模型与人类在药代动力学特征上差异显著,建议采用猪、羊等大型动物脓毒症模型开展研究,以更准确地评估药物的组织分布特征、有效治疗时

间窗及临床剂量预测价值。同时,应加强跨学科协作,建立标准化的生物标志物检测方法与多中心数据共享平台。

6 小结

呼吸链损伤、膜电位丧失及 ATP 生成不足等线粒体病理改变构成连接代谢紊乱与免疫激活的枢纽,从而在脓毒症的多器官功能障碍中发挥关键作用。尽管在动物与小样本临床研究中支持靶向线粒体的治疗潜力,但其临床转化治疗仍受限于递送效率、药代动力学特性及治疗时间窗等因素。要实现临床应用,还需形成从基础机制到临床验证的系统转化路径。通过分类优化、生物标志物指导及联合策略,有望实现临床突破。未来应加强大型动物验证与多中心适应性试验,以验证这些策略对生存率等关键终点的改善作用,推动脓毒症精准治疗的发展。

所有作者均声明不存在利益冲突关系。

参考文献:

- [1] O'Brien J M, Ali N A, Aberegg S K, et al. Sepsis [J]. Am J Med, 2007, 120(12): 1012-1022.
- [2] Shankar-Hari M, Phillips G S, Levy M L, et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315(8): 775-787.
- [3] Rudd K E, Johnson S C, Agesa K M, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study [J]. Lancet, 2020, 395(10219): 200-211.
- [4] Kozlov A V, Bahrami S, Calzia E, et al. Mitochondrial dysfunction and biogenesis: do ICU patients die from mitochondrial failure? [J]. Ann Intensive Care, 2011, 1(1): 41.
- [5] Weinberg S E, Sena L A, Chandel N S. Mitochondria in the regulation of innate and adaptive immunity [J]. Immunity, 2015, 42(3): 406-417.
- [6] West A P, Brodsky I E, Rahner C, et al. TLR signalling augments macrophage bactericidal activity through mitochondrial ROS [J]. Nature, 2011, 472 (7344): 476-480.
- [7] Giordano L, Ware S A, Lagranha C J, et al. Mitochondrial DNA signals driving immune responses: why, how, where? [J]. Cell Commun Signal, 2025, 23(1): 192.

- [8] Durand A, Duburcq T, Dekeyser T, et al. Involvement of mitochondrial disorders in septic cardiomyopathy [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017:4076348.
- [9] Gottlieb E, Armour S M, Harris M H, et al. Mitochondrial membrane potential regulates matrix configuration and cytochrome c release during apoptosis [J]. *Cell Death Differ*, 2003, 10(6):709-717.
- [10] Zorov D B, Juhaszova M, Sollott S J. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release [J]. *Physiol Rev*, 2014, 94(3):909-950.
- [11] Zhang J Z, Liu Z, Liu J, et al. Mitochondrial DNA induces inflammation and increases TLR9/NF- κ B expression in lung tissue [J]. *Int J Mol Med*, 2014, 33(4):817-824.
- [12] Piccini A, Carta S, Tassi S, et al. ATP is released by monocytes stimulated with pathogen-sensing receptor ligands and induces IL-1 β and IL-18 secretion in an autocrine way [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(23):8067-8072.
- [13] Julian M W, Shao G, Vangundy Z C, et al. Mitochondrial transcription factor A, an endogenous danger signal, promotes TNF α release *via* RAGE- and TLR9-responsive plasmacytoid dendritic cells [J]. *PLoS One*, 2013, 8(8):e72354.
- [14] Li H, Zhou F, Zhang L. STING, a critical contributor to SARS-CoV-2 immunopathology [J]. *Sig Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):106.
- [15] Zou S, Zuo Y, Chen Y, et al. Inhibition of STING-induced mitochondrial Drp1/N-GSDMD-mediated mtDNA release alleviates Sepsis-induced lung injury [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2025, 82(1):305.
- [16] Liu J, Zhou J, Luan Y, et al. cGAS-STING, inflammasomes and pyroptosis: an overview of crosstalk mechanism of activation and regulation [J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1):22.
- [17] Yu J, Nagasu H, Murakami T, et al. Inflammasome activation leads to Caspase-1-dependent mitochondrial damage and block of mitophagy [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(43):15514-15519.
- [18] Wu W, Xu H, Wang Z, et al. PINK1-parkin-mediated mitophagy protects mitochondrial integrity and prevents metabolic stress-induced endothelial injury [J]. *PLoS One*, 2015, 10(7):e0132499.
- [19] Hong S, Harris K A, Fanning K D, et al. Evidence that antibiotics bind to human mitochondrial ribosomal RNA has implications for aminoglycoside toxicity [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(31):19273-19286.
- [20] Chatzispyrou I A, Held N M, Mouchiroud L, et al. Tetracycline antibiotics impair mitochondrial function and its experimental use confounds research [J]. *Cancer Res*, 2015, 75(21):4446-4449.
- [21] De Backer D, Creteur J, Preiser J C, et al. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166(1):98-104.
- [22] 张豪, 朱惠芳, 罗开源. 大剂量液体复苏治疗脓毒症休克的潜在危害 [J]. *赣南医学院学报*, 2022(7):753-757.
- [23] Thoppil J, Mehta P, Bartels B, et al. Impact of norepinephrine on immunity and oxidative metabolism in sepsis [J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1271098.
- [24] Lin J Y, Jing R, Lin F, et al. High tidal volume induces mitochondria damage and releases mitochondrial DNA to aggravate the ventilator-induced lung injury [J]. *Front Immunol*, 2018, 9:1477.
- [25] Singer M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure [J]. *Virulence*, 2014, 5(1):66-72.
- [26] Kawaguchi S, Okada M, Ijiri E, et al. β_3 -Adrenergic receptor blockade reduces mortality in endotoxin-induced heart failure by suppressing induced nitric oxide synthase and saving cardiac metabolism [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020, 318(2):H283-H294.
- [27] Zang Q S, Martinez B, Yao X, et al. Sepsis-induced cardiac mitochondrial dysfunction involves altered mitochondrial-localization of tyrosine kinase Src and tyrosine phosphatase SHP2 [J]. *PLoS One*, 2012, 7(8):e43424.
- [28] Zhang Y, Wu F, Teng F, et al. Deficiency of S100A9 alleviates sepsis-induced acute liver injury through regulating AKT-AMPK-dependent mitochondrial energy metabolism [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3):2112.
- [29] 刘一娜, 马晓春. 脓毒症相关肝损伤 49 例临床分析 [J]. *中国实用外科杂志*, 2012, 32(11):916-918.
- [30] Yuan N, Chen J, Luo F, et al. Comparison of sepsis-associated acute kidney injury with different degrees and causes reveals patterns in mitochondrial metabolism and immune infiltration changes [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1):22738.
- [31] 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.
- [32] Williamson J, Hughes C M, Cobley J N, et al. The mitochondria-targeted antioxidant MitoQ, attenuates exercise-induced mitochondrial DNA damage [J]. *Redox Biol*, 2020, 36:101673.
- [33] Rossman M J, Santos-Parker J R, Steward C A C, et al.

- Chronic supplementation with a mitochondrial antioxidant (MitoQ) improves vascular function in healthy older adults[J]. *Hypertension*, 2018, 71(6): 1056–1063.
- [34] Hou L, Zhang J, Liu Y, et al. MitoQ alleviates LPS-mediated acute lung injury through regulating Nrf2/Drp1 pathway[J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 165: 219–228.
- [35] Weidinger A, Birgisdóttir L, Schäffer J, et al. Systemic effects of mitoTEMPO upon lipopolysaccharide challenge are due to its antioxidant part, while local effects in the lung are due to triphenylphosphonium[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(2): 323.
- [36] Huang B, Zhang N, Qiu X, et al. Mitochondria-targeted SkQ1 nanoparticles for dry eye disease: inhibiting NLRP3 inflammasome activation by preventing mitochondrial DNA oxidation[J]. *J Control Release*, 2024, 365: 1–15.
- [37] Moradbaki H, Hassani-Pajooh H, Valizade-Hasanloei M A, et al. A pilot double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of MitoQ in the treatment of septic shock: evaluating its effects on clinical outcomes and oxidative stress biomarker[J]. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2026, 399(2): 2175–2188.
- [38] Jäger S, Handschin C, St-Pierre J, et al. AMP-activated protein kinase (AMPK) action in skeletal muscle *via* direct phosphorylation of PGC-1 α [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(29): 12017–12022.
- [39] Yang S K, Han Y C, He J R, et al. Mitochondria targeted peptide SS-31 prevent on cisplatin-induced acute kidney injury *via* regulating mitochondrial ROS-NLRP3 pathway [J]. *Biomedecine Pharmacother*, 2020, 130: 110521.
- [40] Karaa A, Haas R, Goldstein A, et al. A randomized crossover trial of elamipretide in adults with primary mitochondrial myopathy [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2020, 11(4): 909–918.
- [41] Yamada Y, Akita H, Kamiya H, et al. MITO-Porter: a liposome-based carrier system for delivery of macromolecules into mitochondria *via* membrane fusion [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1778(2): 423–432.
- [42] Han Y, Gao C, Wang H, et al. Macrophage membrane-coated nanocarriers Co-Modified by RVG29 and TPP improve brain neuronal mitochondria-targeting and therapeutic efficacy in Alzheimer's disease mice [J]. *Bioact Mater*, 2021, 6(2): 529–542.
- [43] Wen E, Tian Y, Fang M, et al. The P2X7-mediated mitochondrial ROS as an emerging core target of tuftsin nanoparticles in severe acute pancreatitis therapy *via* regulating mitophagy [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2025, 17(5): 7521–7538.
- [44] Sun Z, Yu C, Zhang Z, et al. Efficacy of melatonin as adjunctive therapy for sepsis: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Complement Ther Med*, 2025, 89: 103147.
- [45] Cao T, Ni R, Ding W, et al. Nicotinamide mononucleotide as a therapeutic agent to alleviate multi-organ failure in sepsis[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 883.
- [46] Bu Y, Peng M, Tang X, et al. Protective effects of metformin in various cardiovascular diseases: clinical evidence and AMPK-dependent mechanisms [J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(19): 4886–4903.
- [47] Foley H M, Steel A E. Adverse events associated with oral administration of melatonin: a critical systematic review of clinical evidence[J]. *Complement Ther Med*, 2019, 42: 65–81.
- [48] Sulaimon L A, Afolabi L O, Adisa R A, et al. Pharmacological significance of MitoQ in ameliorating mitochondria-related diseases [J]. *Adv Redox Res*, 2022, 5: 100037.
- [49] Murray K O, Berryman-Maciel M, Darvish S, et al. Mitochondrial-targeted antioxidant supplementation for improving age-related vascular dysfunction in humans: a study protocol[J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 980783.
- [50] Skulachev V P, Vyssokikh M Y, Chernyak B V, et al. Mitochondrion-targeted antioxidant SkQ1 prevents rapid animal death caused by highly diverse shocks [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 4326.
- [51] Zhao C, Zhuang X, Gao J. Elamipretide: the first cardiolipin-directed mitochondrial therapeutic for Barth syndrome approved under accelerated approval[J]. *Drug Discov Ther*, 2026, 19(6): 435–436.
- [52] Szeto H H. Mitochondria-targeted peptide antioxidants: novel neuroprotective agents[J]. *AAPS J*, 2006, 8(3): E521–E531.
- [53] Buck A C, Maarman G J, Dube A, et al. Mitochondria targeted nanoparticles for the treatment of mitochondrial dysfunction-associated brain disorders[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2025, 13: 1563701.
- [54] Alshawwa S Z, Kassem A A, Farid R M, et al. Nanocarrier drug delivery systems: characterization, limitations, future perspectives and implementation of artificial intelligence[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(4): 883.
- [55] Zinovkin R A, Grebenchikov O A. Transcription factor Nrf2 as a potential therapeutic target for prevention of cytokine storm in COVID-19 patients[J]. *Biochemistry*, 2020, 85(7): 833–837.

(收稿: 2025-08-11) (修回: 2026-02-03)

(责任编辑: 何明)