

脓毒症相关脑病与巨噬细胞: 从病理机制到精准治疗的研究进展

杜德仁 黄骞*

(南京大学医学院附属金陵医院普通外科, 南京 210000)

摘要 脓毒症相关脑病(SAE)是脓毒症最常见且严重的神经系统并发症, 发病率高, 幸存者常遗留长期认知功能障碍。其病理机制复杂, 涉及全身炎症反应、血脑屏障破坏、神经炎症级联放大、氧化应激及肠-脑轴失调等。巨噬细胞/小胶质细胞作为连接外周免疫与中枢神经系统的核心节点, 在SAE发病中发挥关键作用。该文系统综述了SAE的病理生理学机制, 重点阐述了小胶质细胞在神经炎症启动、血脑屏障破坏、突触可塑性损伤及肠-脑轴调控中的核心地位; 同时总结了靶向小胶质细胞的精准治疗策略, 包括小胶质细胞清除、抑制小胶质细胞活化与焦亡、调控cGAS-STING、EZH2-AKT2、RasGRP1及PDK4/NLRP3等信号通路的研究进展。此外, 该文还分析了SAE临床诊断生物标志物现状及靶向治疗的临床转化面临的血脑屏障通透性、治疗时间窗、细胞特异性及患者异质性等挑战。未来需借助单细胞多组学技术深入解析小胶质细胞异质性, 开发特异性靶向递送系统, 并开展严谨的随机对照临床试验, 为SAE精准诊疗提供新策略。

关键词 脓毒症相关脑病; 巨噬细胞; 小胶质细胞; 神经炎症; 血脑屏障; 靶向治疗

Research Progress on Sepsis-Associated Encephalopathy and Macrophages: from Pathological Mechanisms to Precision Therapy

DU Deren, HUANG Qian*

(Department of General Surgery, Jinling Hospital, Affiliated Hospital of Medical School, Nanjing University, Nanjing 210000, China)

Abstract SAE (sepsis-associated encephalopathy) is the most common and severe neurological complication of sepsis, with high incidence and long-term cognitive impairment frequently observed in survivors. Its pathogenesis involves complex mechanisms including systemic inflammatory response, blood-brain barrier disruption, neuroinflammatory cascade amplification, oxidative stress, and gut-brain axis dysregulation. Macrophages/microglia serve as the core node connecting peripheral immunity with the central nervous system and play a pivotal role in SAE pathogenesis. This review systematically summarizes the pathophysiological mechanisms of SAE, highlighting the central role of microglia in neuroinflammation initiation, blood-brain barrier disruption, synaptic plasticity impairment, and gut-brain axis regulation. This study also reviews precise therapeutic strategies targeting microglia, including microglial depletion, suppression of microglial activation and pyroptosis, and modulation of cGAS-STING, EZH2-AKT2, RasGRP1, and PDK4/NLRP3 signaling pathways. Furthermore, this review analyzes the current status of clinical biomarkers for SAE diagnosis and the challenges in clinical translation of targeted therapies, such as blood-brain barrier permeability, therapeutic time window, cell specificity, and patient heterogeneity. Future research should leverage single-cell multi-omics to elucidate microglial heterogeneity, develop specific

收稿日期: 2026-05-09

接受日期: 2026-07-02

*通信作者。Tel: 13915970622, E-mail: doctor_hq@163.com

Received: May 9, 2026

Accepted: July 2, 2026

*Corresponding author. Tel: +86-13915970622, E-mail: doctor_hq@163.com

targeted delivery systems, and conduct rigorous randomized controlled trials to provide novel strategies for precise diagnosis and treatment of SAE.

Keywords sepsis-associated encephalopathy; macrophage; microglia; neuroinflammation; blood-brain barrier; targeted therapy

脓毒症(sepsis)主要是因为感染而引发宿主免疫反应失调,从而导致多器官功能障碍综合征的发生,全球年发病患者超过4 900万例,病死率高达20%~30%,是重症监护病房(intensive care unit, ICU)患者死亡的主要原因之一^[1]。脓毒症相关脑病(sepsis-associated encephalopathy, SAE)是最常见且严重的神经系统并发症,影响大约70%的ICU脓毒症患者的预后^[2]。SAE的临床表现具有高度异质性,可从轻度的意识模糊、谵妄进展至重度的昏迷状态,并且与脓毒症患者的短期病死率显著相关^[3]。脓毒症幸存者中亦有相当比例的患者遗留长期认知功能障碍,主要表现为记忆力减退、注意力下降、执行功能受损及焦虑抑郁等神经精神症状,严重影响患者的生活质量^[4-5]。

SAE的病理生理学机制较为复杂,主要涉及全身炎症反应、血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)通透性增加、神经炎症级联放大、氧化应激损伤、线粒体功能障碍、神经递质紊乱及肠道菌群-脑轴失调等多个环节^[6-7]。巨噬细胞介导外周免疫与中枢神经系统间的双向通信,构成SAE病理网络的核心节点。现有研究表明,该细胞群体的异常极化及吞噬功能受损可显著加剧神经炎症级联反应,进而推动SAE病理表型向不可逆方向演进^[8]。

巨噬细胞主要包括定居于中枢神经系统的固有免疫细胞即小胶质细胞(microglia),以及骨髓造血干细胞来源的单核/巨噬细胞^[9]。在生理状态下,小胶质细胞以分支状突起持续监测微环境稳态。在脓毒症病理条件下,这些细胞被迅速激活,形态转变为阿米巴样,并通过释放炎性介质、吞噬突触结构及破坏BBB完整性等多种途径参与脑损伤过程^[10-11]。

尽管人们对SAE造成的危害已有所认识,但其发病机制仍不明确,且目前所有靶向小胶质细胞的治疗策略均处于临床前阶段,向临床转化面临重大挑战。因此,本综述旨在阐述SAE的病理生理学机制及小胶质细胞与SAE的发病过程的关系。此外,我们还总结了近年来通过抑制小胶质细胞活化或阻断其活化后产生的毒性因子来缓解SAE患者认知障

碍的研究成果。由此可见,靶向调控小胶质细胞是开发SAE治疗策略的重要方向。

1 SAE的病理生理学机制概述

1.1 全身炎症反应与神经炎症的启动

SAE的发生始于外周感染引发的全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)。病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs),如革兰氏阴性菌细胞壁成分脂多糖(lipopolysaccharide, LPS),以及机体损伤后释放的损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs),被固有免疫细胞表面的模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)识别,从而激活下游信号级联反应^[12]。Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)是识别LPS的主要受体,其激活后通过髓样分化因子88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)依赖性途径,活化核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路,诱导大量促炎细胞因子和趋化因子的产生,包括肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6及单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1/CCL2)等^[13]。这些炎症介质不仅造成了外周组织损伤,更构成了对中枢神经系统的损伤。研究表明,脉络丛(choroid plexus)是外周炎症信号入脑的重要门户。Shimada等^[14]发现,小鼠腹腔注射LPS后,存在于脉络丛基质的巨噬细胞即显著表达IL-1 β ,基质细胞显著表达CCL2、CXCL1、CXCL2及IL-6,并且脉络丛上皮细胞也表达这些趋化因子及其受体。这一发现揭示了脉络丛作为颅内最早响应全身炎症的部位,在SAE病理过程中至关重要。

1.2 血脑屏障功能障碍

BBB是由脑微血管内皮细胞通过紧密连接(tight junctions)相互连接,外覆星形胶质细胞终足和周细胞而形成的具有高度选择性的动态屏障^[15]。在脓毒症状态下,循环中的炎症因子和细菌产物直接

作用于脑微血管内皮细胞,从而下调紧密连接蛋白[如occludin、claudin-5、ZO-1(zonula occludens-1)]的表达,导致BBB结构破坏和通透性增加^[16]。

线粒体功能障碍在BBB损伤中发挥关键作用。Haileselassie等^[7]研究发现,脓毒症会激活脑内的动力蛋白相关蛋白1(dynamin-related protein 1, Drp1),使其进入线粒体并与线粒体分裂因子1(fission 1, Fis1)结合,引发氧化应激,进而破坏脑血管屏障的完整性。而使用P110药物阻断Drp1与Fis1的结合,则能有效修复这一损伤,恢复血脑屏障功能。此外,P2RX7受体信号通路亦参与神经血管炎症的调控。Wang等^[17]证实,脓毒症小鼠脑内微血管旁出现小胶质细胞聚集现象,其机制涉及内皮细胞P2RX7激活后CXCL1表达水平增加,促进Mac-1(CD11b/CD18)阳性白细胞与内皮细胞黏附(ICAM-1介导),进而上调CX3CL1表达,触发小胶质细胞向损伤部位迁移。

1.3 神经元损伤与突触可塑性破坏

神经元的直接损伤和突触可塑性的破坏是SAE导致持久认知功能障碍的病理基础。神经炎症、氧化应激、兴奋性毒性及能量代谢障碍等多因素共同作用,引发线粒体功能障碍、钙稳态失衡和细胞凋亡通路激活,最终导致神经元死亡^[18]。近年来研究发现,突触精细结构损伤较神经元死亡更为关键。长时程增强(long-term potentiation, LTP)是学习和记忆的细胞基础,而在SAE中突触丢失和LTP受损与认知功能障碍直接相关^[19]。Huang等^[10]发现,LPS诱导的SAE小鼠硬脑膜出现中性粒细胞围绕硬脑膜血管聚集,并且巨噬细胞形态发生改变,同时背侧脑膜淋巴管发生淋巴管新生。这些发现提示硬脑膜免疫细胞和淋巴管构成了SAE神经免疫调控的重要解剖学基础。Li等^[20]进一步提出颅骨骨髓-硬脑膜-脑(skull bone marrow-dura mater-brain, SBM-DM-B)轴的概念,发现50 mW红外光生物调控可通过促进巨噬细胞极化、重塑皮层小胶质细胞、扩张脑膜淋巴管及恢复硬脑膜巨噬细胞密度和形态,有效改善SAE小鼠的运动和认知功能。

2 巨噬细胞/小胶质细胞介导脑损伤的机制

2.1 巨噬细胞/小胶质细胞的激活与极化

SAE脑内的巨噬细胞群体主要有两种来源:小胶质细胞和外周浸润的单核/巨噬细胞。小胶质细胞

起源于卵黄囊红髓祖细胞,在胚胎发育早期即定植于中枢神经系统,约占脑内细胞总数的10%~15%^[9]。其特异性标志物包括离子钙结合适配器分子1(ionized calcium-binding adapter molecule 1, Iba1)、跨膜蛋白119(transmembrane protein 119, TMEM119)及低水平表达的CD45。外周单核/巨噬细胞则来源于骨髓造血干细胞,在CCL2等趋化因子引导下穿过活化的BBB进入脑实质,通常高水平表达CD45、Ly6G、F4/80及CD68等标志物^[16]。

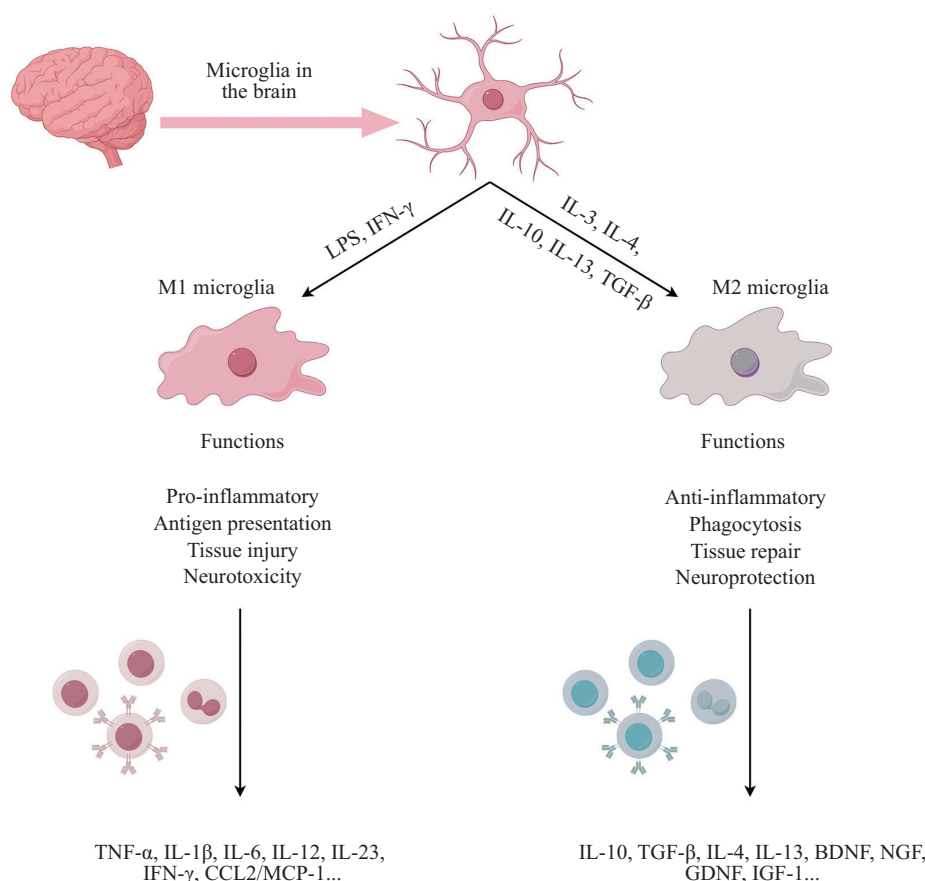
在脓毒症病理条件下,静息状态下的小胶质细胞被迅速激活,形态从高度分支状转变为阿米巴样,细胞体增大、突起缩短,大量增殖并迁移至损伤区域^[8]。激活过程由多种PRRs介导,除经典的TLR4/NF- κ B通路外,NOD样受体(NOD-like receptors, NLRs)、RIG-I样受体(RIG-I-like receptors, RLRs)及环磷酸鸟苷-腺苷合成酶-干扰素基因刺激因子(cyclic GMP-AMP synthase-stimulator of interferon genes, cGAS-STING)通路亦参与调控^[6]。

经典的M1/M2极化模型(图1)被广泛应用于研究巨噬细胞的功能差异。M1型(经典激活型)巨噬细胞由Th1型细胞因子IFN- γ 和微生物产物LPS诱导,高表达诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)和IL-12,产生大量一氧化氮(nitric oxide, NO)、活性氧(reactive oxygen species, ROS)及促炎细胞因子(TNF- α 、IL-1 β 、IL-6),介导强烈的促炎反应^[21]。M2型(替代激活型)巨噬细胞由Th2型细胞因子IL-4和IL-13诱导,主要产生抗炎细胞因子IL-10和转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β),高表达精氨酸酶-1(arginase-1, Arg-1)和甘露糖受体(CD206),在体内发挥抗炎、清除细胞碎片及促进组织修复的功能^[21]。

在SAE早期阶段,M1型巨噬细胞/小胶质细胞占主导,其过度活化而形成的炎症反应是导致神经元损伤和BBB破坏的主要原因。随着病程进展,机体进入代偿性抗炎反应综合征(compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS)阶段,此时M2型细胞比例上升从而抑制炎症并启动修复^[13]。然而,这种动态平衡在SAE中被严重打破。M1过度活化导致不可逆神经损伤,或M2功能缺陷导致炎症无法得到有效抑制^[3]。

2.2 神经炎症与“细胞因子风暴”

活化的M1型巨噬细胞/小胶质细胞通过NF- κ B、



LPS和IFN- γ 诱导小胶质细胞向M1型极化,释放促炎因子(TNF- α 、IL-1 β 、IL-6等),发挥促炎、抗原呈递作用,并介导组织损伤及神经毒性;IL-3、IL-4、IL-10、IL-13和TGF- β 诱导其向M2型极化,释放抗炎因子(IL-10、TGF- β 等)和神经营养因子(BDNF、NGF等),发挥抗炎、吞噬、组织修复及神经保护作用。

LPS and IFN- γ induce microglial polarization toward the M1 phenotype, resulting in the release of pro-inflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 β , IL-6, etc.) and exerting pro-inflammatory, antigen presentation, tissue injury, and neurotoxic effects. In contrast, IL-3, IL-4, IL-10, IL-13, and TGF- β drive M2 polarization, leading to the release of anti-inflammatory mediators (IL-10, TGF- β , etc.) and neurotrophic factors (BDNF, NGF, etc.), thereby exerting anti-inflammatory, phagocytic, tissue repair, and neuroprotective functions.

图1 小胶质细胞M1/M2极化表型及其功能特征(本图由Figdraw绘制)

Fig.1 M1/M2 polarization phenotypes and functional characteristics of microglia (this image is drawn by Figdraw)

MAPK和Janus激酶/信号转导信号通路大量释放TNF- α 、IL-1 β 和IL-6等促炎介质^[8]。TNF- α 可直接诱导神经元凋亡、增加BBB通透性并刺激其他胶质细胞释放炎症介质;IL-1 β 显著影响下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴,导致发热;IL-6则通过反式信号转导(trans-signaling)途径发挥促炎作用^[22]。Jiang等^[22]研究发现,选择性抑制IL-6反式信号转导的sgp130能够降低炎症因子水平,缓解BBB的破坏和氧化应激,并影响单核/巨噬细胞和淋巴细胞的迁移与活化,最终提升脓毒症小鼠生存率和改善认知功能。巨噬细胞源性趋化因子CCL2可介导外周单核细胞向脑实质迁移,构成神经炎症自我放大的正反馈回路。Yu等^[16]从多病理维度系统阐述了小胶质细胞在SAE中的核心调控地位,

涵盖了神经炎症、突触传递、血脑屏障完整性、脑血流稳态、线粒体功能及肠-脑轴等关键病理环节,为以小胶质细胞为靶点的SAE治疗策略提供了重要的理论依据。

2.3 血脑屏障破坏

巨噬细胞/小胶质细胞在BBB破坏中发挥双重作用。一方面,其释放的TNF- α 和IL-1 β 直接作用于脑微血管内皮细胞,下调紧密连接蛋白表达;另一方面,浸润的单核细胞分化为巨噬细胞后,与激活的小胶质细胞共同释放基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs),如MMP-2和MMP-9,直接降解BBB基底膜和紧密连接蛋白^[7]。

2.4 突触丢失与可塑性损伤

认知功能依赖于神经网络中精确的突触连接

和突触可塑性。SAE中巨噬细胞/小胶质细胞介导的突触损伤主要通过两种机制实现: 过度突触修剪和直接突触功能障碍。

在生理状态下, 小胶质细胞通过补体系统(如C1q)标记并清除多余的突触, 对于神经回路精细化至关重要。Lü等^[19]发现, STING-C1q通路介导的异常突触修剪导致海马功能性突触大量丢失, 从而导致认知功能障碍。此外, Xu等^[23]研究发现, caspase-1抑制剂VX765可抑制GSDMD及其切割形式GSDMD-NT的表达, 减少脑内焦亡, 降低血清和脑内IL-1 β 、MCP-1和TNF- α 水平, 抑制小胶质细胞活化及缓解BBB破坏, 并维持突触可塑性及LTP。Mein等^[24]的研究表明, 低剂量PLX5622(300 mg/kg)处理可实现小胶质细胞的部分耗竭(约40%), 显著抑制小胶质细胞对突触后结构的异常包裹与吞噬, 同时缓解急性期星形胶质细胞增生并抑制慢性期小胶质细胞持续活化, 从而有效阻止脓毒症后远期神经认知功能衰退。即使突触结构未明显丢失, 炎症微环境亦可严重影响其功能。活化的巨噬细胞/小胶质细胞释放的促炎因子和ROS可干扰突触前膜递质释放并损害突触后膜受体功能^[19]。

2.5 肠-脑轴与全身系统性调控

除上述存在于脑组织中的小胶质细胞在脓毒症的病理状态下介导的神经损伤外, 肠道的巨噬细胞也参与了脓毒症相关神经损伤的病理过程。Xi等^[25]发现, SAE大鼠肠道菌群失调诱导肠上皮细胞(intestinal epithelial cell, IEC)外泌体释放, 后者通过诱导肠系膜淋巴结巨噬细胞M1极化, 导致循环IL-1 β 过度积累, 进而以自噬依赖方式损伤海马神经元。粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)可通过抑制炎症因子分泌、IBA-1表达、神经递质紊乱及细胞凋亡和自噬来减轻SAE大鼠海马损伤。Pinitchun等^[26]的研究表明, D-半乳糖可诱导小鼠肠道菌群紊乱, 表现为厚壁菌门(Firmicutes)和脱硫杆菌门(Desulfobacterota)丰度降低、拟杆菌门(Bacteroidota)和疣微菌门(Verrucomicrobiota)丰度升高。该菌群失调表型可显著加剧CLP脓毒症的病理损伤。进一步研究揭示, 益生菌鼠李糖乳杆菌GG(*Lactobacillus rhamnosus* GG)并非通过直接向中枢递送生物活性分子发挥神经保护作用, 而是通过重塑肠道菌群-免疫互作网络、调控巨噬细胞功能表型, 间接减轻SAE相关脑损伤。

3 靶向巨噬细胞/小胶质细胞治疗SAE

巨噬细胞/小胶质细胞的稳态作为脓毒症相关脑病中的核心环节, 可能成为有效的治疗靶点^[12]。多项研究表明, 阻断小胶质细胞的激活或减轻其激活后引发的一系列神经毒性反应, 可在一定程度上改善神经系统症状及长期认知功能障碍^[27-29]。基于这一概念, 我们总结了靶向小胶质细胞在诊断和治疗脓毒症相关脑病所致认知障碍中的潜在价值。

3.1 小胶质细胞清除策略

Mein等^[24]的研究揭示了小胶质细胞清除的双刃剑效应。高剂量PLX5622(1 200 mg/kg)导致70%~80%小胶质细胞数量减少, 但因严重损害外周单核/巨噬细胞介导的宿主免疫应答, 导致CLP术后或LPS诱导炎症小鼠的死亡率增高。而低剂量PLX5622(300 mg/kg)可使小胶质细胞数量稳定减少约40%, 既能防止突触吞噬和长期小胶质细胞增生, 又不显著损害宿主防御功能。这一发现提示, 完全清除小胶质细胞可能并非理想策略, 而适度的功能调节或部分清除可能更为安全有效。

3.2 抑制巨噬细胞/小胶质细胞的活化

调控小胶质细胞活化是抑制神经炎症的关键策略。米诺环素(minocycline), 一种四环素类抗生素, 被发现具有强大的抗炎和神经保护作用, 其机制之一就是能够抑制小胶质细胞的活化。在一项针对ICU患者的随机、双盲、安慰剂对照临床试验中, 接受米诺环素治疗(100 mg, 每日两次)的患者组, 28 d内谵妄的发生率显著低于安慰剂组(20% vs 35%, $P=0.043$)^[8]。除了米诺环素外, 还有研究者探索了其他能够调节小胶质细胞功能的药物。例如, 天麻素(gastrodin)被证明能够通过抑制NF- κ B/NLRP3信号通路, 促进小胶质细胞向抗炎的M2型极化, 从而减轻神经炎症和抑制铁死亡^[21]。间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)及其条件培养基也显示出治疗潜力, 它们通过旁分泌作用释放抗炎因子, 调节小胶质细胞表型, 进而发挥神经保护效应^[6]。此外, 近期对小胶质细胞和脑内皮细胞的测序分析表明, 内皮炎症是小胶质细胞激活的最早阶段事件。小胶质细胞由脑血管内皮细胞(cerebrovascular endothelial cells, CECs)产生的炎症介质所激活。因此, 早期识别并阻断CECs的活化亦可抑制小胶质细胞的激活^[30]。STING通路在连接神经炎症与突触损伤中发挥关键桥梁作用。Lü等^[19]研究发现, LPS诱导的SAE小鼠海

马区巨噬细胞/小胶质细胞中STING表达显著上调。STING过表达可过度激活小胶质细胞并通过补体C1q依赖途径导致海马突触数量减少,从而影响LTP及Theta节律,最终引发认知功能障碍。STING特异性抑制剂C-176能够显著恢复突触数量和LTP,并改善认知功能。这一发现揭示了STING为SAE认知功能障碍的极具潜力的治疗靶点。

3.3 抑制巨噬细胞/小胶质细胞的焦亡

焦亡(pyroptosis)是程序性细胞死亡的一种形式,由caspase-1切割GSDMD(gasdermin D) N-端执行。Huang等^[31]研究发现,丙酮酸脱氢酶激酶4(pyruvate dehydrogenase kinase 4, PDK4)在SAE中发挥重要作用,二氯乙酸(dichloroacetate, DCA)作为PDK4抑制剂可通过调控ROS生成和线粒体膜电位抑制NLRP3介导的小胶质细胞焦亡,减少神经元死亡并改善脓毒症小鼠认知功能。Gao等^[32]则发现中脑星形胶质细胞源性神经营养因子(mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor, MANF)表达水平在脓症患者血清和循环单核细胞中显著升高,重组人MANF(recombinant human MANF, rhMANF)可通过抑制ROS-GSDMD依赖的小胶质细胞焦亡改善SAE相关谵妄样行为。此外,Zeng等^[33]在CLP诱导的SAE小鼠模型中证实,小胶质细胞的焦亡与cGAS-STING通路的激活密切相关。应用cGAS的siRNA或STING的抑制剂C-176,能够有效抑制小胶质细胞的焦亡,降低海马区的炎症因子水平,从而改善认知功能并提高生存率。在缺血性卒中模型中也观察到类似的现象,cGAS-STING通路的激活促进小胶质细胞向M1型极化,而敲低cGAS则促进其向M2型转化,减轻神经炎症^[34]。上述研究从不同层面共同证实,cGAS-STING信号通路是驱动神经炎症的关键。这些研究共同揭示了调控巨噬细胞/小胶质细胞焦亡在SAE治疗中的重要价值。

3.4 缓解巨噬细胞/小胶质细胞激活失衡导致的促炎反应

脓毒症相关脑病(SAE)的病理生理学与炎症因子和介质的释放密切相关。在SAE患者中,全身炎症反应促进了巨噬细胞/小胶质细胞M1活化,从而进一步导致了促炎因子大量增加,全身的炎症反应加重。因此,抑制巨噬细胞/小胶质细胞激活所导致的促炎反应也成为了目前研究的重点。

研究表明,IL-1受体拮抗剂显著抑制了血浆炎

症因子水平及小胶质细胞的功能障碍^[35]。这表明阻断IL-1信号转导可减弱炎症级联反应,从而减少小胶质细胞功能异常。在危重患者中,右美托咪定常常被用作镇静剂,但它能够降低小胶质细胞肿瘤坏死因子的表达水平并减轻小胶质细胞的神经炎症反应^[36]。

表观遗传学调控因子EZH2(enhancer of zeste homolog 2)作为PRC2复合物的催化亚基,通过催化组蛋白H3第27位赖氨酸三甲基化(H3K27me3)抑制基因转录。Wang等^[37]利用巨噬细胞特异性*Ezh2*敲除小鼠模型,发现缺失EZH2能够显著提高脓毒症小鼠生存率,并降低血清TNF- α 水平,促进IL-10表达,减轻脑损伤。借助虚拟高通量筛选技术,天然化合物Sigmoidin B被证实为EZH2选择性降解剂。该分子通过选择性降解EZH2干预EZH2-AKT2信号级联,维持小胶质细胞稳态,发挥神经保护作用。其效应强度超越现有EZH2抑制剂MS177,为SAE的靶向干预提供了新的候选化合物。Mu等^[38]研究发现,内皮细胞中特异性敲除*Ezh2*的小鼠,在CLP术后表现出极高的死亡率、严重的脑水肿以及BBB的广泛破坏。其机制在于内皮EZH2的缺失破坏了神经血管单元的结构,导致了紧密连接蛋白表达量减少、葡萄糖转运体水平下降和星形胶质细胞终足覆盖不全。这两项研究共同说明,EZH2在SAE中具有双重甚至多重的调控作用,其不同细胞类型中的功能可能截然相反,提示未来的治疗策略需要极高的靶向特异性。

Ras鸟苷酸释放蛋白1(Ras guanyl nucleotide-releasing protein 1, RasGRP1)是激活Ras家族小GTP酶的鸟苷酸交换因子。Li等^[39]研究发现,脓症患者单核细胞及CLP小鼠肺、肾、脑组织中RasGRP1表达显著上调。敲低巨噬细胞RasGRP1可显著减轻LPS诱导的促炎反应和氧化应激。天然化合物儿茶素水合物(catechin hydrate, CH)能够抑制RasGRP1活性,在体内有效维持巨噬细胞稳态,减轻脓毒症导致的多脏器损伤。这一发现为开发靶向巨噬细胞上游信号的新型免疫调节疗法提供了重要候选药物。斯坦尼奥钙蛋白-1(stanniocalcin-1, STC-1)作为一种神经保护蛋白,通过诱导解偶联蛋白(uncoupling proteins, UCPs)发挥抗炎和抗氧化作用。注射重组人STC-1(recombinant human stanniocalcin-1, rhSTC1)可抑制小胶质细胞产生促炎因子,并改善认知功能

障碍^[40]。此外, *NOS2*基因缺失以及丙泊酚对NMDA受体的抑制作用, 均可通过抑制小胶质细胞炎症反应来改善脓毒症相关脑病中的认知功能障碍^[41-42]。激活核因子红系2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)同样具有此类保护作用。

3.5 靶向调控信号通路汇总

根据以上的研究, 表1汇总了近年来发现的靶向巨噬细胞/小胶质细胞治疗SAE的关键信号通路及其干预策略。

4 临床转化现状与挑战

4.1 SAE的临床诊断现状与生物标志物

SAE目前缺乏特异性诊断标准, 其临床表现高度异质, 病理机制涉及神经炎症级联、血脑屏障破

坏及神经元损伤等多环节动态演变, 导致早期识别与病情评估面临重大挑战。可靠的生物标志物是实现SAE早期预警、动态监测及预后判断的关键, 对于指导临床干预时窗、评估治疗效果及改善患者远期认知结局具有重要的转化医学价值。以下是目前研究所报道的一些标志物(表2)。

S100B蛋白是一种主要存在于星形胶质细胞和施万细胞中的钙结合蛋白, 当血脑屏障受损或脑组织发生损伤时, S100B会从细胞中释放出来进入血液和脑脊液, 因此被认为是反映脑损伤和BBB破坏的敏感标志物。多项系统评价和荟萃分析一致证实, SAE患者的血清S100B水平显著高于无脑病的脓毒症患者, 并且其基线水平和动态变化与患者的预后密切相关^[43-44]。

表1 靶向巨噬细胞/小胶质细胞治疗SAE的关键信号通路及干预策略

信号通路 Signaling pathway	核心机制 Core mechanism	干预分子 Intervention molecules	主要效应 Main effects
cGAS-STING	STING overexpression activates microglia, leading to excessive synaptic pruning through the complement C1q-dependent pathway	C-176 ^[19] ; siRNA targeting <i>cGAS</i> ^[33]	Restoration of synaptic density and LTP, improvement of cognitive function; inhibition of microglial pyroptosis, reduction of inflammatory cytokines, and increased survival rate ^[19,33-34]
EZH2-AKT2	EZH2 serves as the catalytic subunit of the PRC2 complex, suppressing gene transcription via H3K27me3	Sigmoidin B ^[37] ; MS177 ^[37]	Correction of microglial polarization disorder, exertion of neuroprotective effects ^[37-38]
RasGRP1	Ras guanyl nucleotide-releasing protein 1 activates Ras family small GTPases	Catechin hydrate ^[39]	Inhibition of RasGRP1 activity, maintenance of macrophage homeostasis, and attenuation of sepsis-induced multi-organ injury ^[39]
PDK4/NLRP3	PDK4 regulates ROS and mitochondrial membrane potential	DCA ^[31] ; rhMANF ^[32]	Inhibition of microglial pyroptosis, alleviation of SAE-associated delirium-like behavioral changes ^[31-32]

表2 目前SAE临床诊断相关生物标志物的主要来源、临床意义及优缺点

生物标志物 Biomarker	主要来源 Main source	临床意义 Clinical significance	优点 Advantages	局限性 Limitations
S100B	Astrocytes, Schwann cells	Reflects brain injury and BBB disruption	Early release, easy to detect	Relatively low specificity; affected by other tissue injuries
NSE	Neurons, neuroendocrine cells	Reflects neuronal injury	Good correlation with neuronal injury	Susceptible to <i>in vitro</i> hemolysis; specificity needs improvement
GFAP	Astrocytes	Reflects astrocyte activation/injury	More specific for astrocyte injury	Also expressed in peripheral tissues such as kidney
NfL	Neuronal axons	Reflects axonal injury/degeneration	Highly specific for axonal injury	Relatively late elevation; expensive

神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)是糖酵解途径中的关键酶,主要存在于神经元和神经内分泌细胞中,是公认的神经元损伤的经典标志物。研究同样表明,SAE患者的血清NSE水平显著升高,并与疾病的严重程度和不良预后相关^[45]。

胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)是星形胶质细胞的中间丝蛋白,当星形胶质细胞被激活或受损时,GFAP会被释放到细胞外。因此,血清GFAP水平被认为是反映神经胶质反应和脑损伤的特异性标志物^[46]。

神经丝轻链(neurofilament light chain, NfL)是构成神经丝(neurofilament)的主要亚基,广泛存在于神经元的轴突中。当轴突受损或发生变性时,NfL会被迅速释放到脑脊液和血液中,因此被认为是反映轴索损伤和神经退行性变的高度特异性的生物标志物。在SAE患者中,无论是血清还是脑脊液中的NfL水平均显著升高,并且其升高程度与患者的长期认知功能障碍密切相关^[47-48]。

4.2 靶向小胶质细胞治疗的临床转化进展

尽管大量临床前研究证实了靶向小胶质细胞治疗SAE的潜力,但目前所有策略均处于临床前阶段,向人体转化的可行性仍面临重大挑战。如Hu等^[9]所指出的,针对小胶质细胞的治疗尚处于早期临床前阶段,关于临床试验目前开展较少。

米诺环素是目前唯一在SAE相关人群中开展过临床试验的靶向小胶质细胞药物。除前述ICU患者谵妄预防试验外,米诺环素在多种神经系统疾病中的临床试验也为其在SAE中的应用提供了参考。然而,米诺环素作为广谱抗生素的长期应用可能导致菌群失调和耐药性的产生,且其对小胶质细胞抑制的特异性有限,这些局限性限制了其大规模临床应用。

其他在实验模型中显示疗效的药物,包括STING抑制剂C-176、EZH2降解剂Sigmoidin B、儿茶素水合物等,目前均停留在动物实验阶段。这些分子向临床转化面临以下主要障碍。(1) 血脑屏障通透性:多数小分子药物难以有效穿过BBB到达中枢靶点,需要开发具有BBB穿透能力的衍生物或纳米递送系统。(2) 治疗时间窗:SAE病理进程具有明确的时间依赖性,不同病理阶段由不同主导机制驱动。如何在临床实践中精准确定最佳治疗时间窗并实施个体化干预,是临床转化面临的重大难题。(3)

细胞特异性:如EZH2研究所揭示的,同一分子在不同细胞类型中可能发挥截然相反的作用。全身性给药可能导致脱靶效应,需要开发具有高度细胞特异性的靶向递送系统。(4) 患者异质性:临床SAE患者多为高龄人群且常合并多种基础疾病,这些因素显著影响了病程进展及治疗反应,增加了临床试验设计的复杂性。

5 总结与展望

脓毒症相关脑病(SAE)是脓毒症最常见的神经系统并发症,其病理本质是以巨噬细胞/小胶质细胞为核心的神经免疫调控网络失衡。本文系统综述了SAE发生发展过程中全身炎症反应、血脑屏障破坏、神经炎症级联放大、突触可塑性损伤及肠-脑轴失调等多环节病理机制,重点阐释了小胶质细胞作为连接外周免疫与中枢神经系统的核心节点,在神经炎症启动、血脑屏障通透性调控、突触修剪异常及肠-脑交互中的关键作用。在靶向治疗策略方面,小胶质细胞清除、活化抑制、焦亡阻断及cGAS-STING、EZH2-AKT2、RasGRP1、PDK4/NLRP3等信号通路的精准调控,已在动物模型中展现出改善认知功能障碍的潜力。然而,上述策略均处于临床前研究阶段,其向临床转化仍面临血脑屏障通透性、治疗时间窗、细胞类型特异性及患者异质性等多重挑战。

未来研究应着力于以下方向。(1) 深化小胶质细胞异质性研究。传统M1/M2分类模型难以准确反映小胶质细胞在SAE不同病理阶段的动态功能特征。借助单细胞转录组测序、空间转录组学及多组学整合分析技术,系统解析SAE急性期、亚急性期及慢性期小胶质细胞的亚群组成、分子标志物及功能表型,明确不同亚群在神经炎症调控、突触修剪及组织修复中的特异性作用,将为精准识别治疗靶点奠定细胞生物学基础。(2) 阐明小胶质细胞与神经血管单元组分的细胞互作机制。小胶质细胞与脑微血管内皮细胞、周细胞、星形胶质细胞及神经元共同构成神经血管单元,其相互作用在BBB完整性维持和脑稳态调控中至关重要。未来需深入探究小胶质细胞与上述细胞类型间的旁分泌信号网络、代谢偶联及表观遗传调控机制,特别是明确内皮细胞来源的炎症信号如何启动小胶质细胞活化级联反应,以及小胶质细胞源性因子对紧密连接蛋白表

达的调控作用, 从而为从细胞互作层面干预SAE提供新思路。(3) 发展小胶质细胞特异性靶向递送系统。针对现有干预手段细胞特异性不足、脱靶效应明显的问题, 需开发基于小胶质细胞表面特异性受体(如P2RY12、TMEM119)或病理微环境响应性(如活性氧、pH值变化)的智能纳米递送系统, 实现药物在病灶区域的精准富集与可控释放。同时, 探索跨血脑屏障递送策略, 如外泌体介导、受体转运蛋白修饰及聚焦超声开放血脑屏障等技术, 提高中枢药物暴露量。(4) 建立SAE小胶质细胞活化的无创动态监测体系。目前缺乏能够在体评估小胶质细胞活化状态的临床工具, 这制约了治疗时间窗的精准判定和疗效监测。整合分子影像学(如TSPO-PET示踪技术)、多模态脑功能监测及新型生物标志物(如外周血外泌体携带的小胶质细胞特异性miRNA)检测手段, 构建反映小胶质细胞活化程度、极化状态及吞噬功能的动态评估体系, 为SAE患者的精准分层和个体化治疗提供客观依据。(5) 推动靶向小胶质细胞治疗的临床转化研究。基于现有临床前证据, 应设计与开展严谨的随机对照临床试验, 重点评估米诺环素等已有人体数据的药物在SAE防治中的有效性与安全性。同时, 建立符合临床特征的多因素SAE动物模型(如高龄、合并基础疾病的SAE大鼠), 提高临床前研究的外部效度。此外, 需关注小胶质细胞作为固有免疫细胞在宿主防御中的双重角色, 在抑制病理性活化的同时避免过度免疫抑制所带来的感染风险。

总之, 以巨噬细胞/小胶质细胞为中心的神经炎症调控网络是SAE病理机制的核心环节。随着单细胞多组学、活体成像及靶向递送等技术的快速发展, 深入解析小胶质细胞在SAE中的时空动态特征与分子调控机制, 开发具有高度细胞特异性的精准干预策略, 并开展循证医学层面的临床验证, 将是未来SAE研究领域的重要方向, 有望为改善危重症患者的神经系统预后提供新的理论与治疗支撑。

参考文献 (References)

- [1] Singer M, Deutschman C S, Seymour C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. *The Journal of the American Medical Association*, 2016, 315(8): 801-810.
- [2] Qu H J, Wu J, Pan Y Q, et al. Biomimetic nanomodulator regulates oxidative and inflammatory stresses to treat sepsis-associated encephalopathy [J]. *American Chemical Society Nano*, 2024, 18(41): 28228-28245.
- [3] Zhao L N, Gao Y X, Guo S G, et al. Sepsis-associated encephalopathy: insight into injury and pathogenesis [J]. *CNS and Neurological Disorders-Drug Targets*, 2021, 20(2): 112-124.
- [4] Payal N, Saxena J, Srivastava V K, et al. Sepsis-associated brain dysfunction: mechanisms, clinical insights, and therapeutic strategies [J]. *Current Drug Targets*, 2025, 26(14): 992-1009.
- [5] Cho D S, Schmitt R, Dasgupta A, et al. Long-term hippocampal alterations and cognitive impairment in a murine model of surgical sepsis [J]. *Federation of European Biochemical Societies Open Bio*, 2026, DOI: 10.1002/2211-5463.70240.
- [6] Qin N N, Miao Y M, Xie L Y, et al. Sepsis-associated encephalopathy: autophagy and miRNAs regulate microglial activation [J]. *Physiological Reports*, 2024, 12(5): e15964.
- [7] Haileselassie B, Joshi A U, Minhas P S, et al. Mitochondrial dysfunction mediated through dynamin-related protein 1 (Drp1) propagates impairment in blood brain barrier in septic encephalopathy [J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 36.
- [8] Yan X Q, Yang K Y, Xiao Q, et al. Central role of microglia in sepsis-associated encephalopathy: from mechanism to therapy [J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 929316.
- [9] Hu J Y, Xie S C, Zhang H S, et al. Microglial activation: key players in sepsis-associated encephalopathy [J]. *Brain Sciences*, 2023, 13(10): 1453.
- [10] Huang W M, Cai H X, Liu T, et al. Histopathological changes of the dural myeloid cells and lymphatic vessels in a mouse model of sepsis-associated encephalopathy [J]. *Experimental Neurology*, 2023, 369: 114521.
- [11] Sharawy N, Imam A A, Aboulhoda B E, et al. Iron dyshomeostasis and time-course changes in iron-uptake systems and ferritin level in relation to pro-inflammatory microglia polarization in sepsis-induced encephalopathy [J]. *Frontiers in Physiology*, 2022, 13: 953206.
- [12] Michels M, Danielski L G, Dal-Pizzol F, et al. Neuroinflammation: microglial activation during sepsis [J]. *Current Neurovascular Research*, 2014, 11(3): 262-270.
- [13] Ren C, Yao R Q, Zhang H, et al. Sepsis-associated encephalopathy: a vicious cycle of immunosuppression [J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 14.
- [14] Shimada A, Hasegawa-Ishii S. Increased cytokine expression in the choroid plexus stroma and epithelium in response to endotoxin-induced systemic inflammation in mice [J]. *Toxicology Reports*, 2021, 8: 520-528.
- [15] Su Y W, Zhu W W, Su T, et al. Endothelial TREM-1 mediates sepsis-induced blood-brain barrier disruption and cognitive impairment via the PI3K/Akt pathway [J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2025, 22(1): 142.
- [16] Yu Z J, Shi H, Zhang J J, et al. Role of microglia in sepsis-associated encephalopathy pathogenesis: an update [J]. *Shock*, 2024, 61(4): 498-508.
- [17] Wang H, Hong L J, Huang J Y, et al. P2RX7 sensitizes Mac-1/ICAM-1-dependent leukocyte-endothelial adhesion and promotes neurovascular injury during septic encephalopathy [J]. *Cell Research*, 2015, 25(6): 674-690.
- [18] Danielski L G, Giustina A D, Gava F F, et al. The many faces of astrocytes in the septic brain [J]. *Molecular Neurobiology*, 2022,

- 59(12): 7229-7235.
- [19] Lü 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 Neuroscience & Therapeutics*, 2024, 30(12): e70166.
 - [20] Li Y C, Du Y T, Ye F F, et al. Photostimulation of skull bone marrow modulates neuroimmunity in sepsis-associated encephalopathy via the skull bone marrow-dura mater-brain axis [J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2025, 22(1): 278.
 - [21] Chen X S, Liu Y C, Gao Y L, et al. The roles of macrophage polarization in the host immune response to sepsis [J]. *International Immunopharmacology*, 2021, 96: 107791.
 - [22] Jiang S F, Shi D D, Bai L, et al. Inhibition of interleukin-6 trans-signaling improves survival and prevents cognitive impairment in a mouse model of sepsis [J]. *International Immunopharmacology*, 2023, 119: 110169.
 - [23] Xu X E, Liu L, Wang Y C, et al. Caspase-1 inhibitor exerts brain-protective effects against sepsis-associated encephalopathy and cognitive impairments in a mouse model of sepsis [J]. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2019, 80: 859-870.
 - [24] Mein N, von Stackelberg N, Wickel J, et al. Low-dose PLX5622 treatment prevents neuroinflammatory and neurocognitive sequelae after sepsis [J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 289.
 - [25] Xi S S, Wang Y G, Wu C H, et al. Intestinal epithelial cell exosome launches IL-1 β -mediated neuron injury in sepsis-associated encephalopathy [J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2022, 11: 783049.
 - [26] Pinitchun C, Panpetch W, Bhunyakarnjanarat T, et al. Aging-induced dysbiosis worsens sepsis severity but is attenuated by probiotics in D-galactose-administered mice with cecal ligation and puncture model [J]. *Public Library of Science ONE*, 2024, 19(10): e0311774.
 - [27] Ye B, Tao T Z, Zhao A D, et al. Blockade of IL-17A/IL-17R pathway protected mice from sepsis-associated encephalopathy by inhibition of microglia activation [J]. *Mediators of Inflammation*, 2019, 2019: 8461725.
 - [28] Michels M, Vieira A S, Vuolo F, et al. The role of microglia activation in the development of sepsis-induced long-term cognitive impairment [J]. *Brain Behavior and Immunity*, 2015, 43: 54-59.
 - [29] Wang L, Lin F H, Ren M, et al. The PICK1/TLR4 complex on microglia is involved in the regulation of LPS-induced sepsis-associated encephalopathy [J]. *International Immunopharmacology*, 2021, 100: 108116.
 - [30] Kodali M C, Chen H, Liao F F. Temporal unsnarling of brain's acute neuroinflammatory transcriptional profiles reveals panendothelitis as the earliest event preceding microgliosis [J]. *Molecular Psychiatry*, 2021, 26(8): 3905-3919.
 - [31] Huang X L, Zheng Y H, Wang N, et al. Dichloroacetate prevents sepsis associated encephalopathy by inhibiting microglia pyroptosis through PDK4/NLRP3 [J]. *Inflammation*, 2025, 48(3): 1159-1175.
 - [32] Gao J, Wang L X, Zhou L Y, et al. Mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor attenuates sepsis-associated encephalopathy by inhibiting oxidative stress and pyroptosis [J]. *Brain Research Bulletin*, 2026, 237: 111809.
 - [33] Zeng Q Q, Qi Y, Yu H, et al. Pharmacological inhibition of the cGAS-STING pathway suppresses microglia pyroptosis in sepsis-associated encephalopathy [J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2025, 22(1): 176.
 - [34] Jiang G L, Yang X L, Zhou H J, et al. cGAS knockdown promotes microglial M2 polarization to alleviate neuroinflammation by inhibiting cGAS-STING signaling pathway in cerebral ischemic stroke [J]. *Brain Research Bulletin*, 2021, 171: 183-195.
 - [35] Terrando N, Rei Fidalgo A, Vizcaychipi M, et al. The impact of IL-1 modulation on the development of lipopolysaccharide-induced cognitive dysfunction [J]. *Critical Care*, 2010, 14(3): R88.
 - [36] Scott M C, Haase C M, Olson S D, et al. Dexmedetomidine alters the inflammatory profile of rat microglia *in vitro* [J]. *Neurocritical Care*, 2023, 38(3): 688-697.
 - [37] Wang Z Y, Liu Y F, Liu Y X, et al. Sigmoidin B attenuates sepsis-associated encephalopathy through EZH2-AKT2-mediated regulation of microglial polarization [J]. *Molecular Immunology*, 2025, 186: 95-113.
 - [38] Zhu H, Sun Q W, Wang Y, et al. Endothelial-specific Ezh2 deficiency exacerbates blood-brain barrier dysfunction and neuroinflammation in sepsis-associated encephalopathy [J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2026, 23(1): 167.
 - [39] Li Z X, Yu Y J, Bu Y, et al. Targeting macrophagic RasGRP1 with catechin hydrate ameliorates sepsis-induced multiorgan dysfunction [J]. *Phytomedicine*, 2024, 130: 155733.
 - [40] Bonfante S, Joaquim L, Fileti M E, et al. Stanniocalcin 1 inhibits the inflammatory response in microglia and protects against sepsis-associated encephalopathy [J]. *Neurotoxicity Research*, 2021, 39(2): 119-132.
 - [41] Wu Q C, Zhao Y J, Chen X Y, et al. Propofol attenuates BV2 microglia inflammation via NMDA receptor inhibition [J]. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 2018, 96(3): 241-248.
 - [42] Weberpals M, Hermes M, Hermann S, et al. *NOS2* gene deficiency protects from sepsis-induced long-term cognitive deficits [J]. *Journal of Neuroscience*, 2009, 29(45): 14177-14184.
 - [43] Wu L, Feng Q, Ai M L, et al. The dynamic change of serum S100B levels from day 1 to day 3 is more associated with sepsis-associated encephalopathy [J]. *Scientific Reports*, 2020, 10(1): 7718.
 - [44] Hu J Y, Xie S C, Li W C, et al. Diagnostic and prognostic value of serum S100B in sepsis-associated encephalopathy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Frontiers in Immunology*, 2023, 14: 1102126.
 - [45] Zhi M L, Huang J, Jin X L. Clinical value of serum neuron-specific enolase in sepsis-associated encephalopathy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Systematic Reviews*, 2024, 13(1): 191.
 - [46] Schütze S, Drevets D A, Tauber S C, et al. Septic encephalopathy in the elderly-biomarkers of potential clinical utility [J]. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2023, 17: 1238149.
 - [47] Bircak-Kuchtova B, Chung H Y, Wickel J, et al. Neurofilament light chains to assess sepsis-associated encephalopathy: are we on the track toward clinical implementation? [J]. *Critical Care*, 2023, 27(1): 214.
 - [48] Orhun G, Esen F, Yilmaz V, et al. Elevated sTREM2 and NFL levels in patients with sepsis associated encephalopathy [J]. *International Journal of Neuroscience*, 2023, 133(3): 327-333.