

专家论坛

组学视角下脓毒症脑病的研究进展

陆昱汝^{1,2}, 祝伟^{1,2}

¹ 华中科技大学同济医学院附属同济医院重症医学科, 湖北武汉 430030; ² 华中科技大学同济医学院附属同济医院急诊科, 湖北武汉 430030



专家简介: 祝伟, 医学博士, 急诊医学科、重症医学科主任医师, 博士生导师。华中科技大学同济医学院附属同济医院副院长, 兼任中国医院协会理事、中国医学救援协会青年科学家委员会副主任委员、湖北省病理生理学学会危重病医学专业委员会主任委员、湖北省医学会重症医学分会副主任委员、湖北省医院管理学会门急诊管理专业委员会主任委员、湖北省病理生理学学会常务理事、湖北省生物医学工程学会常务委员。《中国实用医刊杂志》、《Front Neurosci》、《中华医学教育探索杂志》编委, 《内科急危重症杂志》常务编委, 《华中科技大学学报(医学版)》、《Chin J Integr Med》审稿人。主要从事脓毒症和脓毒症脑病方面的基础和临床研究, 将人工智能、多组学和医工交叉等方法应用于脓毒症脑病及其神经功能损伤的发病机制、病情评估和治疗。曾在美国约翰霍普金斯大学医学院从事博士后研究。主持和参与国家自然科学基金和湖北省重点研发等各级科研项目 10 余项。主持湖北省高校省级教学研究等教改项目 8 项。已在各类期刊发表论文 80 余篇。获湖北省高等学校教学成果三等奖、华中科技大学教学成果一等奖和湖北省生命健康科技创新创业大赛总决赛一等奖等奖励。

摘要 脓毒症脑病(SAE)是严重的脓毒症神经系统并发症,其高病死率推动了对发病分子机制的广泛研究。

目前的研究已初步揭开了 SAE 病理生理机制的“冰山一角”,但 SAE 本身作用机制很复杂,导致它的发病机制不能充分阐述。高通量组学技术的出现为 SAE 生物标志物的鉴定及其发病机制的更深入理解奠定了基础。多组学整合技术通过整合来自基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学和微生物组学的的数据,对基因、RNA、蛋白质、代谢物和微生物等因素进行综合分析,以揭示分子之间的复杂相互作用。这种多组学整合的方法为 SAE 的发病机制研究提供了有价值的见解,有助于确定潜在的治疗靶点和生物标志物。本综述系统总结了 SAE 领域中各类组学研究及其整合分析的最新进展,重点阐述了高通量组学技术在揭示 SAE 病理机制中的重要作用。

关键词 脓毒症脑病; 基因组学; 转录组学; 蛋白质组学; 代谢组学; 微生物组学

中图分类号 R631; R742 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20250302

Research progress of sepsis-associated encephalopathy from the perspective of omics LU Yu-ru^{1,2}, ZHU Wei^{1,2}.

¹ Department of Emergency Medicine, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Wuhan 430030, China; ² Department of Intensive Care Medicine, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Wuhan 430030, China

Corresponding author: ZHU Wei, E-mail: tjzkzw512@tjh.tjmu.edu.cn

Abstract Sepsis-associated encephalopathy (SAE) is a severe neurological complication of sepsis, and its high mortality rate has driven extensive research into its molecular mechanisms. The current research has initially revealed the "tip of the iceberg" of the pathophysiological mechanism of SAE. However, the complex mechanism of SAE itself has not been fully elucidated. The advent of high-throughput omics technologies has laid the foundation for the identification of biomarkers for SAE and a deeper understanding of its underlying mechanisms. Multi-omics integrative approach technology integrates data from genomics, transcriptomics, proteomics, metabolomics and microbiome to comprehensively analyze factors such as genes, RNA, proteins, metabolites and microorganisms to reveal the complex interactions between molecules. This multi-omics integrative approach offers valuable insights into the pathogenesis of SAE and aids in the identification of potential therapeutic targets and biomarkers. This review systematically summarizes the latest progress in various omics studies of SAE and their integrative analysis, with a focus on the important role of high-throughput omics technologies in revealing the pathological mechanisms of SAE.

Key words Sepsis-associated encephalopathy; Genomics; Transcriptomics; Proteomics; Metabolomics; Microbiomics

基金项目:湖北省重点研发计划项目(2022BCA038)

通信作者:祝伟, E-mail: tjzkzw512@tjh.tjmu.edu.cn, 湖北省武汉市硚口区解放大道 1095 号

脓毒症是指病原微生物感染引起全身炎症反应失调所导致危及生命的器官功能障碍综合征^[1~3]。脓毒症脑病(sepsis associated encephalopathy, SAE)是指脓毒症并发的无直接中枢神经系统感染、无结构性损害所致的弥散性脑功能失调。SAE 的发病率占 8%~70%,主要表现为急性意识障碍^[4]。SAE 患者死亡率极高,幸存者常遗留长期后遗症,严重影响生活质量,加重社会医疗负担^[5]。早期识别、治疗 SAE 对于改善患者的临床结局有重要意义。SAE 的病理进程涉及神经炎症、小胶质细胞活化、氧化应激和神经元变性^[6]等一系列相关的病理生理过程。目前 SAE 的诊断仅根据临床症状、影像学及神经心理学等^[7],治疗上主要包括抗生素、支持性治疗和血管活性药物等^[8]。然而,SAE 的病因和发病机制仍有待探索,且 SAE 的症状缺乏特异性,易与其他神经系统疾病相混淆。尽管现有治疗手段可以一定程度改善其临床症状,但 SAE 患者的远期预后依然不佳,缺乏具有针对性的治疗措施。未来研究应重点关注 SAE 的早期准确诊断和靶向治疗,尤其是如何通过精确调节神经炎症、氧化应激和神经保护等关键生物过程,开发新的治疗方案。

近年来,组学方法被广泛应用于鉴定生物标志物和阐明 SAE 的具体致病机制。高通量测序等先进技术的突破性进展推动了大规模生物数据集的产生,标志着生物医学研究已全面进入多组学整合分析的新纪元^[9]。多种组学技术,如基因组学、转录

组学、蛋白质组学、代谢组学和微生物组学,已被应用于疾病研究中^[10]。例如,基因组学已经确定了 37 个与心肌炎显著相关的基因,为心肌炎的诊断和治疗提供了关键帮助^[11]。蛋白质组学已经证实,B 细胞受体(B cell receptor, BCR)、脂酰肌醇 3 激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)等信号通路参与了慢性淋巴细胞白血病的发病机制^[12]。多组学整合分析通过全面分析基因组、转录组、蛋白质组、代谢组及微生物组等多层次数据的相互作用关系,为深入揭示疾病机制和发现新型治疗靶点提供了有力工具。本综述通过对来自血液、组织、细胞及粪便的样本进行了基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学以及微生物组学分析,以研究 SAE 的发病机制,为 SAE 的诊断和治疗提供新视角。其中使用多组学技术研究 SAE 的过程,见图 1。

一、单组学技术在 SAE 中的应用

(一)基因组学

2001 年,科学家宣布完成了人类基因组测序^[13],标志着基因组学的重大突破。基因组学专注于对个体基因组的研究,包括其结构、功能及相互作用^[10]。近年来,基因测序技术的迅速发展使基因组学在医学领域的应用日益增多,尤其在诊治 SAE 方面展现出巨大潜力。

基因组学可以通过对健康人群与 SAE 患者基因表达谱的对比,找出 SAE 相关的关键基因,系统

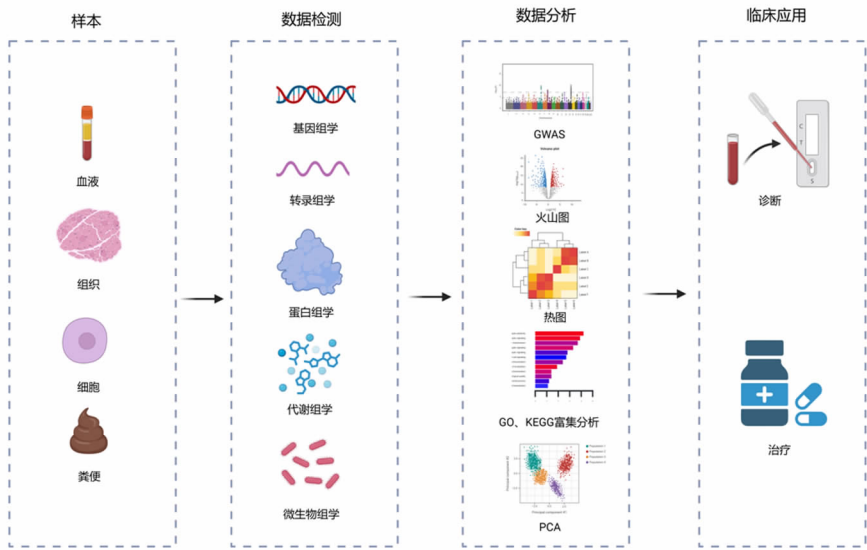


图 1 SAE 的多组学研究[通过对来自血液、组织、细胞、粪便的样本进行了基因组、转录组、蛋白质组、代谢组以及微生物组检测,通过基因本体论(gene ontology, GO)功能富集分析、京都基因与基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)分析、主成分分析(principal component analysis, PCA)等分析方法,研究 SAE 的发病机制,为 SAE 的诊断和治疗提供新视角]

研究疾病的遗传基础,为 SAE 的靶向药物治疗策略提供潜在的分子靶点^[10]。在脓毒症研究中,基因组学说明宿主基因背景对脓毒症临床表型和结局有决定性作用。通过全基因组关联研究 (genome-wide association studies, GWAS) 发现多个基因位点与脓毒症 28 d 死亡率相关,特别是 VPS13A 基因和 CRISPLD2 基因^[14],这些基因通过影响免疫反应和内皮细胞功能,使脓毒症的临床结局发生变化。SAE 作为脓毒症的严重并发症之一,与全身性炎症反应、血脑屏障的破坏、免疫系统异常反应有关。另一项研究发现,SAE 的发生与 FER、MAN2A1 等基因的多态性有关^[15],它们影响内皮细胞反应,可能是 SAE 的潜在致病基因。

(二)转录组学

转录组学能够获得某组织或细胞类型在特定时间点表达的所有 RNA 详细信息,它是探索、挖掘、鉴定基因表达变化和了解疾病发生发展的重要工具。在 SAE 研究上,采用转录组学技术不仅可以发现与 SAE 相关的差异表达基因,还能发现与 SAE 相关的潜在生物标志物和药物靶点,使 SAE 早期诊断及个体化治疗成为可能。有研究在对 12 例脓毒症患者和 12 例非脓毒症患者的脑组织 RNA-seq 数据进行分析时,检测到 96 个差异表达基因 (DEGs),其中包括 80 个上调基因和 16 个下调基因^[16],这些差异表达基因成为 SAE 诊断相关生物标志物的潜在靶点,并且也再次证实了转录组学筛选生物标志物的可行性。

非编码 RNA [如 miRNA 和长链非编码 (long non-coding RNA, lncRNA)] 在 SAE 的发生、发展中起着重要作用,有望成为 SAE 的生物学标记和靶点。miRNA 参与调节基因表达,它可调控机体中包括免疫反应、炎症应答和神经损伤等在内的一些重要病理和生理过程。如血浆 miR-370-3P 可作为 SAE 的生物标志物^[17]在 SAE 早期检测中发挥价值。外泌体 miRNA 也逐渐引起重视。研究表明 miR-127-3p、miR-423-3p、miR-378b 和 miR-106-3p 在 SAE 大鼠的大脑、脑脊液和外周血浆中显著升高^[18],说明 miRNA 可能通过外泌体介导的细胞间通讯参与 SAE 的病理过程。lncRNA 也被证实可以通过后伴侣蛋白微管折叠途径影响 SAE 的发展^[19],lncRNA 很可能参与了神经损伤修复和炎症调控。以上结果均显示非编码 RNA 是 SAE 重要的分子标志物,更是治疗 SAE 的潜在治疗靶点。转录组学分析还揭示了多个与 SAE 相关的差异表达基

因,如 S100a8 等^[20]。这些基因不仅有助于区分 SAE 患者与健康个体,也为早期干预提供了潜在靶点。

转录组学阐述了 SAE 的免疫机制,特别是与免疫反应相关的信号通路。在健康人的转录组数据与 SAE 患者转录组数据的对比分析中表明,白介素 (IL)-17 和核苷酸寡聚化结构域 (nucleotide oligomerization domain, NOD) 样受体信号通路的激活与 SAE 的发生密切相关^[21]。转录组学分析进一步揭示,脑血管内皮细胞在 SAE 的神经炎症反应中起重要作用^[22],而 MAPK 信号通路则在内皮细胞、神经元和星形胶质细胞之间的沟通中发挥关键作用^[23]。这些研究为脓毒症相关慢性认知障碍的靶向治疗提供了新方向。

立体转录组学 (stereo-seq) 和单细胞 RNA 测序 (snRNA-seq) 的开展进一步明确了 SAE 中的病理特化微环境,如在 SAE 中特异共定位的 Astro-2、Vas-1 和 Micro-2 细胞^[24]。同时,在小胶质细胞和内皮细胞中均检测到了 Dnajc18、Ovca2 等与 SAE 相关的差异编辑基因,进一步明确了 SAE 中的细胞异质性^[25]。Astro-2 细胞和 Micro-2 细胞均对神经炎症和免疫反应有关键影响,Vas-1 细胞则可能与血脑屏障破坏与修复相关,这些细胞间的相互作用可能是导致 SAE 发生的关键因素。

在治疗方面,目前已提出多种方法来逆转 SAE 引发的转录组学改变。如黄酮类化合物能够通过有效调控 SAE 中的炎症和免疫反应,减轻病理损伤^[26]。富勒烯^[27]等化合物也表现出了能够逆转与脓毒症相关的 RNA 编辑变化的潜力,为 SAE 治疗提供了新方向。

(三)蛋白质组学

蛋白质组学作为研究细胞、组织和生物系统中蛋白质组成和功能的学科^[28],近年来在 SAE 研究中也具有重要的应用。与基因组学和转录组学比较,蛋白质组学能够提供更为直接的生物化学过程的视角,尤其在揭示复杂疾病的病理机制中具有重要优势^[29]。

蛋白质组学技术可通过鉴定和定量分析差异表达蛋白^[30]揭示 SAE 的分子发病机制,为 SAE 早期诊断提供了潜在生物标志物。有研究对健康人和 SAE 患者脑组织蛋白质表达谱进行比较,发现参与血脑屏障维持的重要蛋白如紧密连接蛋白 Occludin 在 SAE 患者中存在变化^[31]。血脑屏障受损是 SAE 发展过程中的一个重要因素, Occludin 等蛋白的变

化是直接证明血脑屏障受损的证据,这些特异蛋白标志物的发现有助于加深对 SAE 病理生理的理解,为早期诊断提供了潜在生物标志物。蛋白质组学研究还揭示了 SAE 患者中存在免疫反应和细胞粘附等生物过程^[32]。如采用 SAE 患者血浆外泌体蛋白进行差异分析发现,多种蛋白(如 paraoxonase-1、thrombospondin 1 和纤维蛋白原 γ 链)存在显著不同的表达^[33],这些蛋白变化可能与 SAE 中存在免疫反应和细胞粘附过程密切相关,而细胞粘附和免疫反应的失调往往是 SAE 加重的原因之一。蛋白质组学分析,不仅能发现新的 SAE 生物标志物,还可深入揭示免疫调节和细胞粘附等重要病理生理过程在 SAE 发生过程中的作用机制。

通过蛋白质组学技术可以发现新的 SAE 治疗策略。如磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶 B(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K-AKT)信号通路可能在 SAE 的进展过程中发挥重要作用^[34]。H₂ 可以通过包括二氢嘧啶酶和 Cullin4A 蛋白^[35]等蛋白质以及 PI3K/AKT 信号通路等途径来发挥神经保护效应^[36]。PI3K-AKT 通路作为细胞增殖和存活的重要调节通路,其在 SAE 中的作用值得进一步探讨。另外, Orexin-A 通过抑制补体、凝血级联反应和 MAPK 信号通路等途径发挥抑制作用延缓 SAE 进展的发现^[37],有助于找到 SAE 的治疗新思路。

(四)代谢组学

代谢组学是研究代谢物及其变化的学科,它通过分析代谢物变化发现并预测生物学过程^[38]。近年来代谢组学技术在脓毒症及 SAE 的早期识别和风险评估领域具有潜在优势,通过检测血浆、尿液等生物样品中的代谢物变化,有助于发现脓毒症发生及发展的相关生物标志物,为疾病的早期诊断提供了重要线索^[39]。

从诊断的角度看,有研究通过对 31 例 SAE 患者与 28 例健康对照者代谢物的差异分析,得到了 63 种差异代谢物,这些差异代谢物的变化为 SAE 的生物标志物提供了线索^[40]。另外有研究证实戊糖磷酸途径紊乱与 SAE 发生存在一定相关性^[41],进一步说明代谢紊乱在 SAE 的发展中扮演重要角色。从治疗方法角度看,有大量研究显示在 SAE 中具有显著差异的氨基酸代谢物可通过作用于神经损伤和免疫反应来调节疾病进展,同时成为潜在的治疗靶点^[42],如通过调整谷氨酸的代谢水平降低神经损伤,减轻 SAE 的临床症状^[43]。抗氧化剂作为一种治疗 SAE 的新方法也得到了代谢组学的数据支持。

有文献报道,谷胱甘肽(glutathione, GSH)是 SAE 的一个主要标志物^[44],提示 SAE 患者有望通过抗氧化剂治疗脓毒症引发的神经损伤。也有研究发现环孢素 D 敲除小鼠 GSH 和胆碱持续表达升高,这与 SAE 小鼠较高的存活率相关^[45]。GSH 可能成为一种治疗 SAE 的有效手段。通过调控抗氧化剂的水平有助于减轻 SAE 病程,可以作为治疗 SAE 的有效方式。代谢组学研究还揭示了神经保护的潜在治疗标志物。研究发现 Syvn1 的下调导致了神经毒性犬尿喹啉(kynurenine, KYN)转化为神经保护性的犬尿喹啉酸(kynurenic acid, KYNA),这为靶向 Syvn1 的药物开发提供了新的思路^[46]。通过干预这一代谢途径,可能有效改善 SAE 病程并减轻神经损伤。

(五)微生物组学

微生物组学是研究宿主内外生态位中微生物群落的组成、功能及其与宿主健康和疾病关系的学科^[47]。微生物组学应用在 SAE 研究中日益受到关注,近年来研究发现肠道菌群与脓毒症及其相关脑损伤关系密切^[48]。脓毒症导致的肠道菌群失调包括病菌增多、有益菌减少,这种失衡不仅导致感染的易感性增加,还促进了 SAE 的发生^[49]。肠道菌群通过调节免疫系统、影响宿主的易感性和炎症反应,在脓毒症发展过程中发挥关键作用^[50]。同时,肠道微生物群的代谢产物,尤其是短链脂肪酸(short chain fatty acid, SCFA)通过调节肠-脑轴,可能改变血脑屏障的通透性,调控神经炎症反应,并影响神经递质的释放,可能在认知功能改变中起调节作用^[51]。

研究发现,SES 小鼠(mice susceptible to SAE, SES)与 SER 小鼠(mice resistant to SAE, SER)的肠道菌群组成差异显著。SES 小鼠肠道内有害细菌如肠杆菌科的丰度较高,而 SER 小鼠则显示出更高的拟杆菌科的丰度^[52],可能参与调节 SAE 的免疫应答和神经功能调控。通过调整肠道菌群的组成,有望在一定程度上缓解或预防 SAE 的发生,更加强调了肠-脑轴在 SAE 发病机制中的重要性。

基于此,研究者进一步探讨了肠道菌群代谢物在肠-脑轴中的作用。在利用盲肠结扎穿孔(cecal ligation and puncture, CLP)模型建立的小鼠 SAE 模型中,发现轻度 SAE 小鼠相较于重度 SAE 小鼠产生更多的丁酸钠(sodium butyrate, NaB),而 NaB 能够显著减少脓毒症小鼠海马中的氧化应激水平并改善其生存率^[53]。NaB 通过拮抗活性氧的产生,保护小胶质细胞,显示出潜在的神经保护作用^[53]。进一步研

究发现,NaB 能够通过肠-脑轴影响大脑功能,其作用可能与 G 蛋白偶联受体 109A/核转录因子 E2 相关因子 2/血红素氧合酶-1 (G-protein coupled receptor 109A/nuclear factor E2-related factor 2/heme oxygenase-1, GPR109A/Nrf2/HO-1)^[53] 和 Toll 样受体 4 (Toll like receptor 4, TLR4)/核因子- κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) p65^[54] 信号通路相关。类似的,吲哚-3-丙酸 (indole-3-propanoic acid, IPA) 作为一种具有神经保护作用的代谢物,也显示出通过肠-脑轴改善焦虑和空间记忆缺陷、抑制小胶质细胞中 NLRP3 炎症小体激活的潜力^[52]。进一步支持肠道菌群代谢物经肠-脑轴中影响大脑的调节作用可能是 SAE 发生和发展的重要机制之一。

二、多组学联合分析在 SAE 中的应用

SAE 是一种复杂的神经系统疾病,其形成发展基于基因、蛋白质修饰、代谢及微生物群的差异变化。传统研究侧重单一分子生物学通路机制,未注意到各生物学体系相互间的交互作用,使得 SAE 的诊断和治疗仍充满挑战^[55]。近年来,多组学联合分析技术的兴起,为系统性解析 SAE 的病理机制提供了新的研究思路。从基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学及微生物组学等数据多方面分析 SAE,更系统地揭示 SAE 的分子网络变化,发现相关的生物标志物,探索 SAE 精准医疗策略^[56]。

多组学联合分析可精准诊断疾病^[57]。目前,疾病的诊断主要依靠临床表现及单组学的生物标志物。鉴于 SAE 病程的复杂性,SAE 诊断中单个生物标志物的全面性较弱,无法实现疾病的精准早期诊断^[55]。单组学分析虽然有高通量、数据获取直观、特定生物过程解析精准的优点,但也存在信息维度单一、难以揭示系统性调控机制、数据解读易受技术偏差影响的不足。而多组学数据整合能够综合分析基因表达、蛋白质水平、代谢物及微生物特征,构建更加精准的诊断模型,提高疾病的早期检测能力^[57]。研究者通过结合小鼠脑样本的转录组学和代谢组学数据,发现改变的氨基酸、脂类、核苷酸及葡萄糖代谢途径均与 SAE 早期海马功能失调有关,炎症和突触功能障碍相关通路在 SAE 早期变化中起到关键作用^[58]。这些发现提供了 SAE 的早期病理变化线索,进一步表明通过代谢调控及神经保护,或许有助于早期介入 SAE 的治疗,减缓 SAE 的进展。

多组学联合分析在个性化治疗的运用范围中也

较广。传统的治疗往往会给予患者相同治疗,而不同患者的基因和代谢的差异使患者间的应答相差很大^[56]。而多组学分析能更为准确地对患者分类,预测患者对某药物的应答,更好地进行个体化治疗。蛋白质组学联合转录组学研究揭示了铁死亡是 SAE 的重要因素,并明确了趋化因子介导的炎症反应是 SAE 的主要致病机制^[59]。这拓展了对于 SAE 发病机制的认识,间接证实了靶向铁死亡的药物鸢尾素 (Irisin) 可能改善 SAE,是治疗 SAE 的一种方法^[59]。多组学分析还提示了小胶质细胞在 SAE 中的关键作用。研究证实小胶质细胞能够上调增加神经元中 NAT10 的表达,致使 mRNA 乙酰化并增强 GABA_BR₁ 的表达,导致 SAE 相关的认知功能障碍^[60]。这一机制加深了研究者们对 SAE 认知损伤的理解,明确了靶向 NAT10 的调控是 SAE 干预治疗策略中一个新的方向。鉴于认知障碍是 SAE 患者预后不良的重要因素之一,未来的研究可以进一步探索如何通过靶向小胶质细胞和 mRNA 乙酰化过程改善 SAE 患者的神经认知功能。

SAE 多组学联合是一种全新研究 SAE 的思路,对 SAE 复杂的致病机制精确诊断分析具有重要意义,可以为早期诊断及精准药物研究的开发提供理论基础。

三、结论

组学技术在 SAE 的基础研究和临床应用中扮演着重要的角色。通过对基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学以及微生物组学的研究,可以更加透彻地理解 SAE 发生发展的分子机制,寻找在 SAE 发展中起关键作用的基因、蛋白、代谢物质和肠道微生物。对 SAE 的病理机制进行分析研究,是早发现早治疗的重要依据,并对发现治疗 SAE 的新靶点发挥着重要作用。

尽管 SAE 的组学研究已有了很大飞跃,但其仍然存在多组学数据整合、标准化及临床的应用转化等挑战。未来对于 SAE 的研究应在现有的基础上加大对多组学数据的整合和分析力度,包括更加完善的处理数据方式和分析精确度。同时继续深入挖掘各组学间的影响和关联性,将为 SAE 的精准医疗带来新的视野。加大临床与基础研究的结合,组学技术在将来的 SAE 治疗中必将大有作为。

利益声明:本文图片绘制借助了 Biorender (www.biorender.com) 绘图工具。

参 考 文 献

1 He RR, Yue GL, Dong ML, et al. Sepsis biomarkers: advancements and clinical applications-a narrative review [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(16):9010.

2 黄春丽, 穆菊香, 张红. 严重脓毒症患者血清 HIF-1 α 和 lncRNA TUG1 水平与心肌损伤相关 [J]. *内科急危重症杂志*, 2024, 30(6):528-531, 541.

3 梅凯, 唐兰, 于佳, 等. 脓毒症急性肺损伤患者血清 CircAKRD36 表达与炎症因子水平及预后相关 [J]. *内科急危重症杂志*, 2024, 30(5):412-417.

4 雷紫涵, 吴晓静. 脓毒症相关性脑病的研究进展 [J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2024:1-6.

5 Dumbuya JS, Li S, Liang L, et al. Paediatric sepsis-associated encephalopathy (sae): A comprehensive review [J]. *Mol Med*, 2023, 29(1):27.

6 Yang YS, Liu CY, Pei MQ, et al. Quercetin protects against sepsis-associated encephalopathy by inhibiting microglia-neuron crosstalk via the cxcl2/cxcr2 signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2024, 134:155987.

7 Sonnevile R, Benghanem S, Jeantin L, et al. The spectrum of sepsis-associated encephalopathy: A clinical perspective [J]. *Crit Care*, 2023, 27(1):386.

8 崔莹莹, 刘波. 脓毒性脑病的研究进展 [J]. *北京医学*, 2023, 45(10):899-903.

9 Samare-Najaf M, Razavinasab SA, Samareh A, et al. Omics-based novel strategies in the diagnosis of endometriosis [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2024, 61(3):205-225.

10 Li W, Shao C, Zhou H, et al. Multi-omics research strategies in ischemic stroke: A multidimensional perspective [J]. *Ageing Res Rev*, 2022, 81:101730.

11 Wang L, Sun T, Liu X, et al. Myocarditis: A multi-omics approach [J]. *Clin Chim Acta*, 2024, 554:117752.

12 Turk A, Ćeh E, Calin GA, et al. Multiple omics levels of chronic lymphocytic leukemia [J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1):293.

13 Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al. The sequence of the human genome [J]. *Science*, 2001, 291(5507):1304-1351.

14 Scherag A, Schöneweck F, Kesselmeier M, et al. Genetic factors of the disease course after sepsis: A genome-wide study for 28 day mortality [J]. *EBioMedicine*, 2016, 12:239-246.

15 Le KTT, Matzaraki V, Netea MG, et al. Functional annotation of genetic loci associated with sepsis prioritizes immune and endothelial cell pathways [J]. *Front Immunol*, 2019, 10:1949.

16 Li J, Yang D, Ge S, et al. Identifying hub genes of sepsis-associated and hepatic encephalopathies based on bioinformatic analysis-focus on the two common encephalopathies of septic cirrhotic patients in icu [J]. *BMC Med Genomics*, 2024, 17(1):19.

17 Visitchanakun P, Tangtanatakul P, Trithiphen O, et al. Plasma mir-370-3p as a biomarker of sepsis-associated encephalopathy, the transcriptomic profiling analysis of microRNA-arrays from mouse brains [J]. *Shock*, 2020, 54(3):347-357.

18 Xiao Q, Yan X, Sun Y, et al. Brain-derived exosomal mirna profiles upon experimental sae rats and their comparison with peripheral exosomes [J]. *Mol Neurobiol*, 2024, 61(2):772-782.

19 Sun W, Pei L, Liang Z. Mrna and long non-coding rna expression profiles in rats reveal inflammatory features in sepsis-associated encephalopathy [J]. *Neurochem Res*, 2017, 42(11):3199-3219.

20 Hamasaki MY, Severino P, Puga RD, et al. Short-term effects of sepsis and the impact of aging on the transcriptional profile of different brain regions [J]. *Inflammation*, 2019, 42(3):1023-1031.

21 Mao Y, Zhang A, Yang H, et al. Identification of il-8 in csf as a potential biomarker in sepsis-associated encephalopathy [J]. *Cytokine*, 2023, 172:156390.

22 Kodali MC, Chen H, Liao FF. Temporal unsnarling of brain's acute neuroinflammatory transcriptional profiles reveals panendothelitis as the earliest event preceding microgliosis [J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(8):3905-3919.

23 Zhang Q, Lu C, Fan W, et al. Exploring the molecular mechanism of sepsis-associated encephalopathy by integrated analysis of multiple datasets [J]. *Cytokine*, 2024, 180:156609.

24 Zhu Y, Zhang Y, He S, et al. Integrating single-nucleus rna sequencing and spatial transcriptomics to elucidate a specialized subpopulation of astrocytes, microglia and vascular cells in brains of mouse model of lipopolysaccharide-induced sepsis-associated encephalopathy [J]. *J Neuroinflammation*, 2024, 21(1):169.

25 Li YN, Liang YP, Zhang JQ, et al. Dynamic a-to-i rna editing during acute neuroinflammation in sepsis-associated encephalopathy [J]. *Front Neurosci*, 2024, 18:1435185.

26 Boxiang Q, Liping S, Tong Q. *Cuscuta chinensis* lam. Flavonoids (cclf) alleviate the symptoms of sepsis-associated encephalopathy via pi3k/nrf2 pathway [J]. *Behav Brain Res*, 2024, 465:114887.

27 Jin YY, Liang YP, Wei ZY, et al. Hippocampal adenosine-to-inosine rna editing in sepsis: Dynamic changes and influencing factors [J]. *Brain Commun*, 2024, 6(4):fcae260.

28 Noor Z, Ahn SB, Baker MS, et al. Mass spectrometry-based protein identification in proteomics-a review [J]. *Brief Bioinform*, 2021, 22(2):1620-1638.

29 Zhang Z, Wu S, Stenoien DL, et al. High-throughput proteomics [J]. *Annu Rev Anal Chem*, 2014, 7:427-454.

30 Lin MH, Wu PS, Wong TH, et al. Benchmarking differential expression, imputation and quantification methods for proteomics data [J]. *Brief Bioinform*, 2022, 23(3):bbac138.

31 Erikson K, Tuominen H, Vakkala M, et al. Brain tight junction protein expression in sepsis in an autopsy series [J]. *Crit Care*, 2020, 24(1):385.

32 Liang X, Wu T, Chen Q, et al. Serum proteomics reveals disorder of lipoprotein metabolism in sepsis [J]. *Life Sci Alliance*, 2021, 4(10):e202101091.

33 Plaschke K, Brenner T, Fiedler MO, et al. Extracellular vesicles as possible plasma markers and mediators in patients with sepsis-associated delirium-a pilot study [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(21):15781.

34 Yang M, He Y, Xin Y, et al. Identification of biomarkers and therapeutic targets related to sepsis-associated encephalopathy in rats by quantitative proteomics [J]. *BMC Genomics*, 2023, 24(1):4.

- 35 Xie K, Lian N, Kan Y, et al. Itraq-based quantitative proteomic analysis of the therapeutic effects of 2% hydrogen gas inhalation on brain injury in septic mice [J]. Brain Res, 2020, 1746: 147003.
- 36 Bai Y, Li L, Dong B, et al. Phosphorylation-mediated pi3k-art signaling pathway as a therapeutic mechanism in the hydrogen-induced alleviation of brain injury in septic mice [J]. J Cell Mol Med, 2022, 26 (22): 5713-5727.
- 37 Guo J, Kong Z, Yang S, et al. Therapeutic effects of orexin-a in sepsis-associated encephalopathy in mice [J]. J Neuroinflammation, 2024, 21(1): 131.
- 38 Schrimpe-Rutledge AC, Codreanu SG, Sherrod SD, et al. Untargeted metabolomics strategies-challenges and emerging directions [J]. J Am Soc Mass Spectrom, 2016, 27(12): 1897-1905.
- 39 Luo YQ, Zhang CY, Nong XZ, et al. Metabolomics in cirrhosis: Recent advances and opportunities [J]. Clin Chim Acta, 2024, 557: 117886.
- 40 Zhu J, Zhang M, Han T, et al. Exploring the biomarkers of sepsis-associated encephalopathy (sae): Metabolomics evidence from gas chromatography-mass spectrometry [J]. BioMe Res Int, 2019, 2019: 2612849.
- 41 Chen Q, Liang X, Wu T, et al. Integrative analysis of metabolomics and proteomics reveals amino acid metabolism disorder in sepsis [J]. J Transl Med, 2022, 20(1): 123.
- 42 Zhang J, Chen S, Hu X, et al. The role of the peripheral system dysfunction in the pathogenesis of sepsis-associated encephalopathy [J]. Front Microbiol, 2024, 15: 1337994.
- 43 Zhu L, Ma L, Du X, et al. M2 microglia-derived exosomes protect against glu-tamate-induced ht22 cell injury via exosomal mir-124-3p [J]. Mol Neurobiol, 2024, 61(10): 7845-7861.
- 44 Hara N, Chijiwa M, Yara M, et al. Metabolomic analyses of brain tissue in sepsis induced by cecal ligation reveal specific redox alterations--protective effects of the oxygen radical scavenger edaravone [J]. Shock, 2015, 44(6): 578-584.
- 45 Kobayashi T, Uchino H, Elmér E, et al. Disease outcome and brain metabolomics of cyclophilin-d knockout mice in sepsis [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(2): 961.
- 46 Ishida Y, Fujita H, Aratani S, et al. The nrf2-pgc-1 β pathway activates ky-nurenine aminotransferase 4 via attenuation of an e3 ubiquitin ligase, synoviolin, in a cecal ligation/perforation induced septic mouse model [J]. Mol Med Rep, 2018, 18(2): 2467-2475.
- 47 Manos J. The human microbiome in disease and pathology [J]. AP-MIS, 2022, 130(12): 690-705.
- 48 Li S, Lv J, Li J, et al. Intestinal microbiota impact sepsis associated encephalopathy via the vagus nerve [J]. Neurosci Lett, 2018, 662: 98-104.
- 49 Adelman MW, Woodworth MH, Langelier C, et al. The gut microbiome's role in the development, maintenance, and outcomes of sepsis [J]. Crit Care, 2020, 24(1): 278.
- 50 Haak BW, Wiersinga WJ. The role of the gut microbiota in sepsis [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2017, 2(2): 135-143.
- 51 Li Z, Zhang F, Sun M, et al. The modulatory effects of gut microbes and metabolites on blood-brain barrier integrity and brain function in sepsis-associated encephalopathy [J]. PeerJ, 2023, 11: e15122.
- 52 Fang H, Wang Y, Deng J, et al. Sepsis-induced gut dysbiosis mediates the susceptibility to sepsis-associated encephalopathy in mice [J]. mSystems, 2022, 7(3): e0139921.
- 53 Zhang H, Xu J, Wu Q, et al. Gut microbiota mediates the susceptibility of mice to sepsis-associated encephalopathy by butyric acid [J]. J Inflamm Res, 2022, 15: 2103-2119.
- 54 Zhang H, Fang H, Wang Y, et al. Mechanisms of sodium butyrate inhibition of microglia inflammatory activation in hippocampus via toll-like receptor 4/nuclear factor- κ b p65 pathway [J]. Zhonghua wei zhong bing ji jiu yi xue, 2021, 33(12): 1471-1478.
- 55 Shi C, Cheng L, Yu Y, et al. Multi-omics integration analysis: Tools and applications in environmental toxicology [J]. Environ Pollut, 2024, 360: 124675.
- 56 Hartl D, De Luca V, Kostikova A, et al. Translational precision medicine: An industry perspective [J]. J Transl Med, 2021, 19(1): 245.
- 57 Meng K, Meng F, Wu Y, et al. Multi-omics analysis identified extracellular vesicles as biomarkers for cardiovascular diseases [J]. Talanta, 2024, 280: 126710.
- 58 Xu K, Li H, Zhang B, et al. Integrated transcriptomics and metabolomics analysis of the hippocampus reveals altered neuroinflammation, downregulated metabolism and synapse in sepsis-associated encephalopathy [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1004745.
- 59 Wang J, Zhu Q, Wang Y, et al. Irisin protects against sepsis-associated encephalopathy by suppressing ferroptosis via activation of the nrf2/gpx4 signal axis [J]. Free Radic Biol Med, 2022, 187: 171-184.
- 60 Gao S, Shen R, Li J, et al. N-acetyltransferase 10 mediates cognitive dysfunction through the acetylation of gaba(b) r1 mrna in sepsis-associated encephalopathy [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2024, 121 (36): e2410564121.

(2024-02-27 收稿)

关于《内科急危重症杂志》开通公众号的通知

本刊公众号已正式启用,欢迎您扫码关注!

