·论著·

人参皂苷 Rb1 通过激活 Nrf2/Gpx4 信号通路抑制铁死亡缓解脓毒症相关性脑病*

郑鑫寅[1,2]　黄文钰[2]　康海[2]　李权[2]

(1.青岛大学医学部第四临床医学院,山东 青岛 266300;2.烟台毓璜顶医院急诊科,山东 烟台 264000)

【摘要】 目的 探究人参皂苷 Rb1 对于脂多糖(LPS)诱导的人神经母细胞瘤细胞(SH-SY5Y)脓毒症相关性脑病(SAE)模型的影响。**方法** 采用不同浓度的人参皂苷 Rb1 溶液处理 SH-SY5Y,通过 CCK-8 检测细胞活力,选取适宜的用药浓度。将 SH-SY5Y 分为 Control 组、SAE 组、Fer-1 组、Rb1 组。使用 ELISA 试剂盒检测各组细胞 TNF-α、IL-1β 的含量。应用试剂盒检测各组细胞丙二醛(MDA)、谷胱甘肽(GSH)的含量。采用 DCFH-DA 荧光探针测定 SH-SY5Y 活性氧(ROS)水平,采用 Fe^{2+} 荧光试剂盒测定 SH-SY5Y 内 Fe^{2+} 含量,采用 C11-BODIPY 测定 SH-SY5Y 内脂质过氧化的表达,应用 Western blot 法测 SH-SY5Y 内核因子红细胞 2 相关因子 2(Nrf2)、谷胱甘肽过氧化物酶 4(Gpx4)的表达。**结果** 与 SAE 组相比,Fer-1 组和 Rb1 组的 TNF-α、IL-1β 明显降低($P<0.05$),MDA 含量降低($P<0.05$),GSH 释放增加($P<0.05$),ROS 生成减少($P<0.05$),Fe^{2+} 含量减少($P<0.05$),脂质过氧化表达降低($P<0.05$),Nrf2、Gpx4 的表达增加($P<0.05$)。**结论** 人参皂苷 Rb1 可能通过激活 Nrf2/Gpx4 信号通路抑制铁死亡,从而缓解脓毒症相关性脑病。

【关键词】 人参皂苷 Rb1;人神经母细胞瘤细胞;脓毒症相关性脑病;核因子红细胞 2 相关因子 2;谷胱甘肽过氧化物酶 4

【中图分类号】 R742　**【文献标志码】** A　**DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2025.12.003

Ginsenoside Rb1 alleviates sepsis-associated encephalopathy by inhibiting ferroptosis through activation of the Nrf2/Gpx4 signaling pathway

ZHENG Xinyin[1,2], HUANG Wenyu[2], KANG Hai[2], LI Quan[2]

(1. *The Fourth Clinical Medical College, Medical Department of Qingdao University, Qingdao* 266300, *Shandong, China*; 2. *Emergency Department, Yantai Yuhuangding Hospital, Yantai* 264000, *Shandong, China*)

【Abstract】 Objective To investigate the effects of Ginsenoside Rb1 on a Sepsis-Associated Encephalopathy (SAE) model induced by lipopolysaccharide (LpS) in human neuroblastoma SH-SY5Y. **Methods** SH-SY5Y were treated with varying concentrations of Rb1 solution, and cell viability was assessed using the CCK-8 assay to determine the optimal therapeutic concentration. The cells were divided into four groups: Control, SAE, Fer-1, and Rb1. Levels of tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) and interleukin-1β (IL-1β) were measured using ELISA kits. The concentrations of malondialdehyde (MDA) and glutathione (GSH) were quantified with specific assay kits. Reactive oxygen species (ROS) levels were determined using the DCFH-DA fluorescent probe, while intracellular Fe^{2+} content was measured using a Fe^{2+} fluorescent assay kit. Lipid peroxidation was assessed with C11-BODIPY, and the expression levels of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) and glutathione peroxidase 4 (Gpx4) were evaluated via Western blot analysis. **Results** Compared to the SAE group, both the Fer-1 and Rb1 groups exhibited markedly reduced levels of TNF-α and IL-1β ($P<0.000\ 1$). MDA content was significantly decreased in the Fer-1 group ($P<0.001$) and the Rb1 group ($P<0.05$). GSH levels were elevated in the Fer-1 group ($P<0.01$) and the Rb1 group ($P<0.05$). ROS generation was significantly re-

基金项目:烟台市科技创新发展计划项目(2022YD020);烟台毓璜顶医院科研发展基金项目(2022-17)

通信作者:康海,主任医师,博士研究生导师,E-mail:Khyt058@163.com

引用本文:郑鑫寅,黄文钰,康海,等.人参皂苷 Rb1 通过激活 Nrf2/Gpx4 信号通路抑制铁死亡缓解脓毒症相关性脑病[J].西部医学,2025,37(12):1732-1737.DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2025.12.003

duced in both the Fer-1 and Rb1 groups ($P<0.001$). Intracellular Fe^{2+} levels were lowered in both the Fer-1 and Rb1 groups ($P<0.05$). Lipid peroxidation was decreased in the Fer-1 group ($P<0.01$) and the Rb1 group ($P<0.05$). Additionally, the expression of Nrf2 and Gpx4 was upregulated in both the Fer-1 and Rb1 groups ($P<0.01$ and $P<0.05$, respectively). **Conclusion** Ginsenoside Rb1 may mitigate Sepsis-Associated Encephalopathy by inhibiting ferroptosis through the activation of the Nrf2/Gpx4 signaling pathway.

【Key words】 Ginsenoside Rb1; SH-SY5Y; Sepsis associated encephalopathy; Nuclear factor erythroid 2-related factor 2; Glutathione peroxidase 4

脓毒症是一种因感染导致宿主免疫反应失调进而引起的可能危及生命的器官功能障碍[1]。脓毒症相关性脑病(Sepsis associated encephalopathy, SAE)是脓毒症患者中常见的神经并发症,约有 70%的脓毒症患者在病程中表现出不同程度的认知功能障碍[2]。目前 SAE 的病理生理机制尚未完全阐明,现有的研究表明,SAE 的发生可能与血脑屏障破坏和内皮细胞损伤[3]、脑灌注异常和微循环障碍[4]、炎症和免疫调节的失衡、细胞凋亡和代谢异常、神经递质传递和含量异常[5]等等有关。目前针对 SAE 诊断及治疗无公认的标准,因此仍需进一步研究来明确。

近年来,Dixon 等[6]提出的铁死亡是一种新型的细胞死亡形式,其主要特点是铁的过载和脂质过氧化,能够导致神经元功能障碍和细胞凋亡,目前是众多疾病的研究热点。已有研究表明,铁死亡在 SAE 的发病过程中发挥着重要作用[7]。通过调控细胞内铁的代谢和抗氧化系统,铁死亡可能成为干预 SAE 的新靶点。核因子红细胞 2 相关因子 2(Nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)及其下游目标基因谷胱甘肽过氧化物酶 4(Glutathione peroxidase 4, Gpx4)在铁死亡中发挥着主要调节作用。Nrf2 可以调节大量抗氧化的基因表达,从而抑制神经炎症、线粒体功能障碍、自噬性疾病和铁死亡[8]。Gpx4 是一种硒蛋白,通过谷胱甘肽的协助,其可以直接降低脂质过氧化从而抑制铁死亡[9]。因此,激活 Nrf2/Gpx4 通路被认为是一种有效抑制铁死亡、保护神经元的潜在策略。

人参皂苷 Rb1 作为人参中的主要活性成分,具有多种生物活性,包括抗炎、抗氧化和神经保护等[10]。人参皂苷 Rb1 可以通过多种信号通路发挥其保护作用。已有研究表明,人参皂苷 Rb1 可以通过激活 Gpx4 抑制铁死亡从而减轻新生大鼠的缺氧缺血性脑病[11]。因此考虑到人参皂苷 Rb1 的抗氧化特性及其可能调控 Nrf2/Gpx4 通路的潜力,本研究旨在通过体外实验评估 Rb1 对 SAE 模型中铁死亡的抑制作用,并进一步解析 Nrf2/Gpx4 通路在其中的调控机制。期望为 SAE 的临床治疗提供新的理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料 人神经母细胞瘤细胞(SH-SY5Y)、SH-SY5Y 专用培养基购自武汉普诺赛生物科技有限公司;LPS 购自美国 Sigma 公司;Ferrostatin-1(Fer-1)购自麦克林;人参皂苷 Rb1 购自上海优宁维生物科技股份有限公司;CCK-8 细胞活力测试试剂盒购自碧云天;丙二醛(Malondialdehyde, MDA)测定试剂盒、还原性谷胱甘肽(Glutathione, GSH)测定试剂盒、细胞亚铁离子(Fe^{2+})荧光检测试剂盒、C11-BODIPY(581/591)荧光检测试剂盒、TNF-α、IL-1β ELISA 试剂盒,Anti-β-actin、Anti-Gpx4、Anti-Nrf2 polyclonal Antibody 购自北京索莱宝科技有限公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养、传代和分组 将 SH-SY5Y 从液氮中取出后,立即置于 37 ℃水浴中,并轻轻摇动冻存管以加速冻存液的完全解冻。解冻后,将细胞悬液转移至含有 2 mL 培养基的离心管中,在室温下以 1 000 rpm(离心半径 10 cm)离心 5 min,收集细胞沉淀并弃去上清液。随后,用培养基重悬细胞,并将其接种于 T25 培养瓶中,通过轻轻摇晃确保细胞均匀分布。将培养瓶置于 37 ℃、5% CO_2 饱和湿度的培养箱中培养。当细胞密度达到 80%汇合度时,进行传代操作。传代步骤包括弃去旧培养基,使用 PBS 洗涤细胞 3 次,加入 1 mL 0.25%胰蛋白酶进行消化。通过显微镜观察细胞形态,当细胞边缘开始分离并呈圆形时,加入 2 mL 培养基终止消化过程。收集消化后的细胞并离心,弃去上清液后加入完全培养基,轻轻吹打以获得单细胞悬液。按照 1∶2的比例进行细胞传代,并在 37 ℃、5% CO_2 饱和湿度条件下继续扩增培养。实验中将细胞分为 4 个组:对照组(Control 组)不进行任何处理;脓毒症相关性脑病组(SAE 组)使用 20 μg/mL脂多糖(LPS)干预并孵育 24 h;铁死亡抑制剂组(Fer-1 组)先给予铁死亡抑制剂 Fer-1 5 μM/mL 处理 6 h,随后加入 20 μg/mL LPS 并孵育 24 h;人参皂苷 Rb1 处理组(Rb1 组)先给予 100 μM/mL 人参皂苷 Rb1 处理 6 h,随后加入 20 μg/mL LPS 并孵育 24 h。

1.2.2 CCK-8 检测细胞的活性 按照每孔 3×10^4 个

的密度将 SH-SY5Y 接种在 96 孔板的 5 个孔中，分别加入 0、12.5、25、50、100 μM/mL 的人参皂苷 Rb1 并孵育 24 h 后，加入 10 μL CCK-8 溶液，培养箱继续孵育 2 h 后，酶标仪分析 450 nm 处各孔光密度(OD)值。

1.2.3　TNF-α、IL-1β 的测定　收集各组 SH-SY5Y 中的上清液，采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定 TNF-α、IL-1β 的水平。将 100 μL 标准品或样品一式 3 份加入微孔板中，再加入 50 μL 稀释的检测抗体，在室温下孵育 2 h。随后，加入 100 μL 稀释后的链霉亲和素 HRP，孵育 45 min。在加入 100 μL 底物溶液，20 min，避光。最后，使用微孔板读取器在 450 nm 处读取吸光度。

1.2.4　MDA、GSH 的测定　将各组的细胞收集至离心管中，随后移除培养基。加入提取缓冲液，并通过超声处理裂解细胞。离心后，收集上清液并置于冰上。根据制造商的操作规程，使用特定试剂盒定量测定 SH-SY5Y 中的 MDA 含量及 GSH 活性。

1.2.5　ROS 测定　使用二氢乙锭(Dihydroethidium，DHE)作为探针评估细胞 ROS 水平。将 SH-SY5Y 接种于 6 孔板中，与 6 μmol DHE 孵育 30 min，然后用 2 mL磷酸盐缓冲液洗涤 3 次。用荧光显微镜拍摄细胞的所有荧光图像。荧光强度应用 Image J 定量分析。

1.2.6　Fe^{2+} 测定　将 SH-SY5Y 接种于 6 孔板中，加入 1 mL 试剂工作液孵育 30 min，然后用 2 mL 磷酸盐缓冲液洗涤 3 次。DAPI 染色 3 min，然后再次用 2 mL磷酸盐缓冲液洗涤 3 次。用荧光显微镜拍摄细胞的所有荧光图像。荧光强度应用 Image J 定量分析。

1.2.7　C11-BODIPY(581/591)脂质过氧化染色　将 SH-SY5Y 接种于 6 孔板中，加入 1 mL 试剂工作液孵育 30 min，然后用 2 mL 磷酸盐缓冲液洗涤 3 次。用荧光显微镜拍摄细胞的所有荧光图像。荧光强度应用 Image J 定量分析。

1.2.8　Gpx4、Nrf2 的测定　用含 1 mmol/L 苯甲基磺酰氟的冰冷 RIPA 裂解液缓冲液提取蛋白后进行配平，100 ℃煮沸 10 min，分装放置－80 ℃冰箱中保存备用。配置分离胶和浓缩胶后，在每孔中加入 10 uL 蛋白，首先分别用 80、120 V 恒压电泳，接着用 200 mA 恒流“三明治”法转膜，快速封闭液封闭 15 min，4 ℃孵育一抗过夜，常温孵育二抗 1 h 后进行曝光，采用 Image J 定量分析蛋白灰度值。

1.3　统计学分析　应用 SPSS 26.0 软件进行统计分析，计量资料采用($\bar{x}\pm s$)，t 检验用于两组数据之间的比较，方差分析用于多组间数据的比较，以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2　结果

2.1　人参皂苷 Rb1 浓度对 SH-SY5Y 的影响　每孔分别加入 0、12.5、25、50、100 μM/mL 的人参皂苷 Rb1 并孵育 24 h 后，细胞活力并无明显差异，见图 1。表明人参皂苷 Rb1 溶液对细胞无损害作用。根据既往文献多选用较大浓度 Rb1 处理细胞[3]，因此，本研究选用 100 μM/mL Rb1 进行干预。

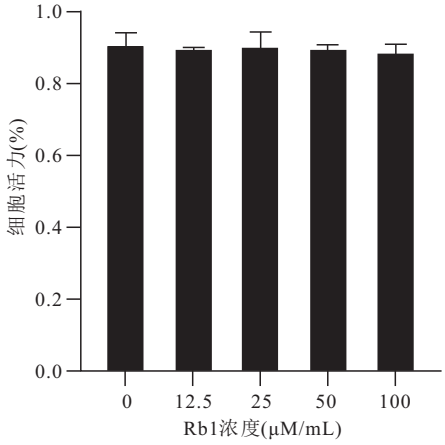

图 1　各浓度 Rb1 溶液对细胞活力的影响

Figure 1　The effect of Rb1 solution at various concentrations on cell viability

2.2　TNF-α、IL-1β 水平比较　与 Control 组相比，SAE 组 TNF-α、IL-1β 水平升高($P<0.000\ 1$)，而 Fer-1 组和 Rb1 组较 SAE 组降低($P<0.000\ 1$)，见图 2。提示 LPS 干预 SH-SY5Y 后 SAE 造模成功，并且人参皂苷 Rb1 和 Fer-1 在一定程度上可减轻 SAE 所致的炎症反应。

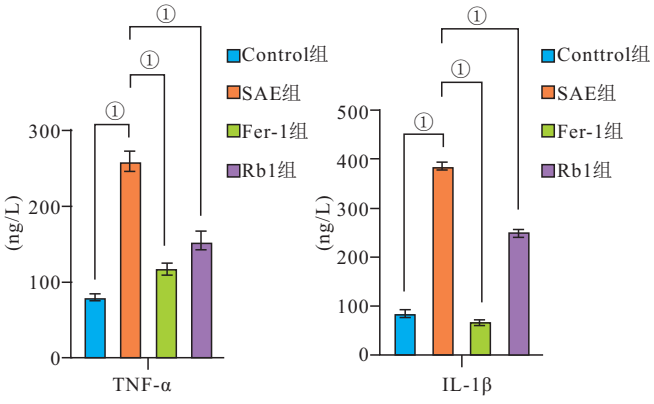

图 2　各组细胞 TNF-α、IL-1β 的水平

Figure 2　The levels of TNF-α and IL-1β in each group of cells

注：组间比较，①$P<0.0001$。

2.3　人参皂苷 Rb1 对 LPS 诱导的 SH-SY5Y 的脂质过氧化和铁代谢的影响　检测各组的氧化应激指标，与 SAE 组相比，Fer-1 组和 Rb1 组中 MDA 含量均降低($P<0.05$)，GSH 水平也显著升高($P<0.05$)，见图 3。Fer-1 组和 Rb1 组较 SAE 组 ROS 的荧光强度明

显降低($P<0.05$),见图 4。Fer-1 组和 Rb1 组较 SAE 组,Fe^{2+} 的荧光强度明显降低($P<0.05$),见图 5。Fer-1 组和 Rb1 组较 SAE 组,红色荧光明显增多,绿色荧光明显减少,二者比值明显增大,见图 6。表明人参皂苷 Rb1 可降低细胞内 MDA、ROS、Fe^{2+} 的含量,提高 GSH 含量,减少胞内的脂质过氧化和铁死亡。

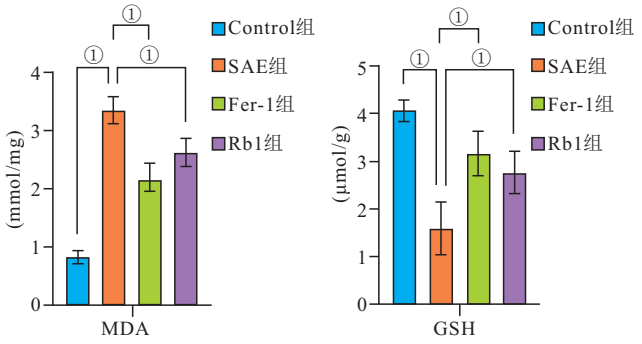

图 3 各组细胞 MDA、GSH 的水平

Figure 3 The levels of MDA and GSH in each group of cells

注:组间比较,①$P<0.05$。

2.4 人参皂苷 Rb1 对铁死亡抑制通路蛋白表达的影响 与 SAE 组相比,Fer-1 组和 Rb1 组中 Nrf2、Gpx4 的表达升高($P<0.05$),见图 7。表明人参皂苷 Rb1 可通过激活 Nrf2/Gpx4 通路进而抑制铁死亡。

3 讨论

在全球,脓毒症是非心脏病重症监护病房最常见的死亡原因,经统计死亡率高达 20%~25%[12]。SAE 作为脓毒症的常见并发症,与脓毒症死亡率的增加密切相关[13]。目前 SAE 的病理生理机制以及预防和治疗措施尚不明确。现有的研究表明,SAE 的病理生理机制可能与血脑屏障功能障碍[3]、神经炎症[14]、脑灌注微循环障碍[4]、神经递质功能障碍、和线粒体功能障碍[15]等有关。Wang 等[16]研究证实铁死亡在 SAE 的发病过程中发挥着重要作用。在铁死亡的发生过程中,Nrf2、Gpx4 是重要的调控因子。通过 GSH 的协助,Gpx4 可以直接降低脂质过氧化从而抑制铁死亡[8]。Nrf2 的激活能够上调抗氧化酶类,包括 Gpx4,

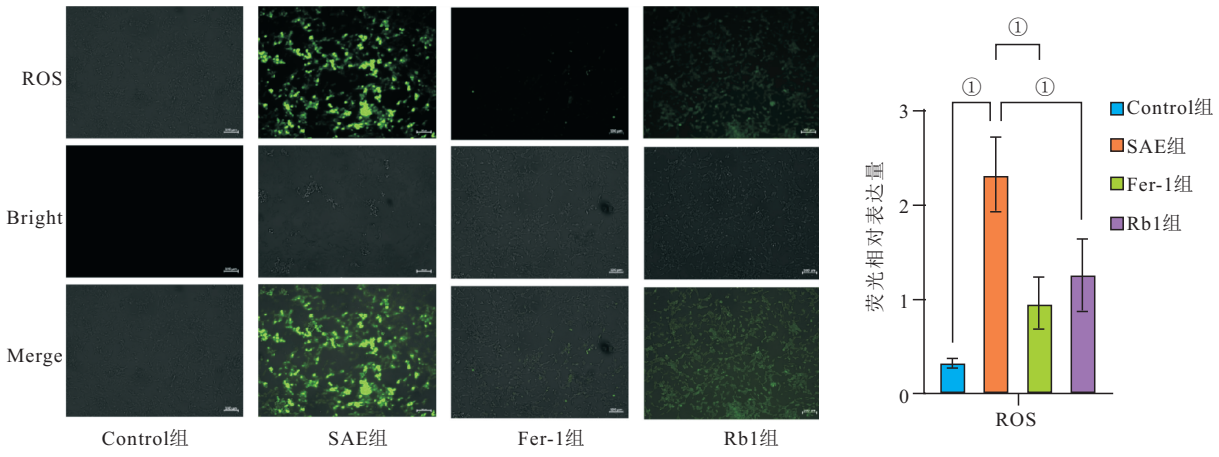

图 4 各组细胞中 ROS 水平

Figure 4 The levels of ROS in each group of cells

注:组间比较,①$P<0.05$。

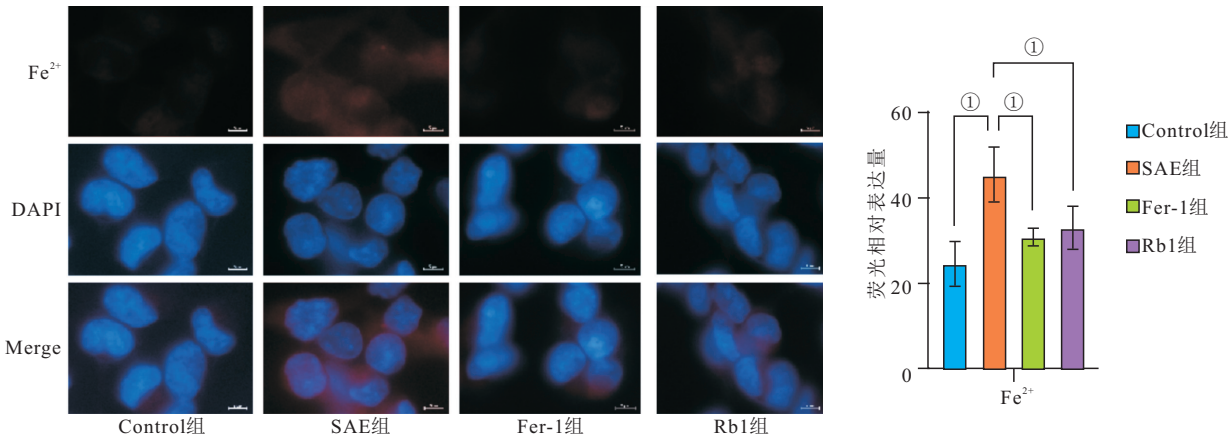

图 5 各组细胞中 Fe^{2+} 的含量

Figure 5 The content of Fe^{2+} in each group of cells

注:组间比较,①$P<0.05$。

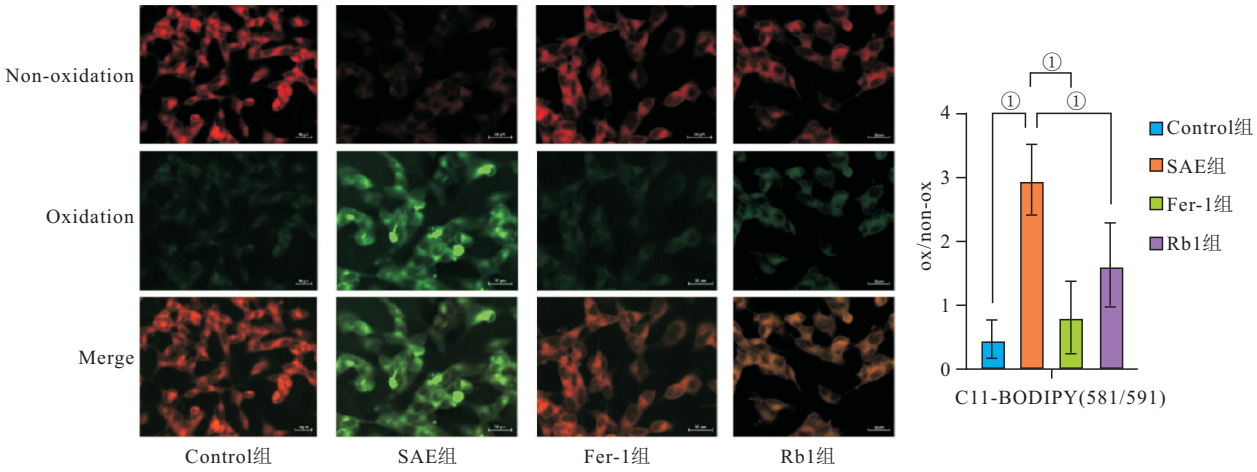

图 6　各组细胞脂质过氧化表达情况

Figure 6　The expression of lipid peroxidation in each group of cells

注：组间比较，①$P<0.05$。

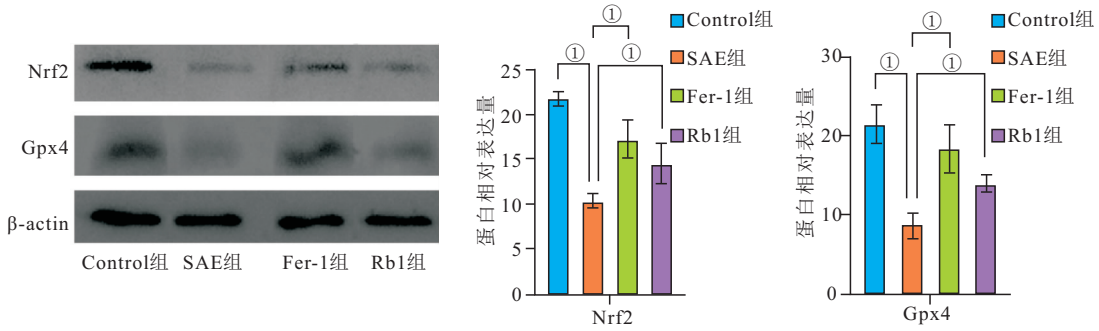

图 7　各组细胞 Nrf2、Gpx4 蛋白表达情况

Figure 7　The expression of Nrf2 and Gpx4 proteins in each group of cells

注：组间比较，①$P<0.05$。

进而抑制脂质过氧化物的积累，防止铁死亡的发生[17]。MDA 作为脂质过氧化的代谢产物之一，能够用于评估组织的氧化应激水平，并间接反映 ROS 的生成量及细胞损伤的严重程度[18]。

目前针对 SAE 的上述病理生理机制无特异性的治疗方法。临床上主要的治疗就是病因、对症和支持治疗。例如早期的液体复苏是脓毒症标准化的治疗措施之一，对于 SAE 患者早期的液体复苏可以稳定患者的血流动力学并减轻神经炎症[19]。另外许多研究也发现了新的治疗 SAE 的方向：例如瑞舒伐他汀可以通过改善血脑屏障的破坏治疗 SAE[20]；催产素通过 OXTR/ERK/STAT3 通路抑制海马小胶质细胞活化和突触缺陷，减轻 SAE 导致的认知和记忆障碍[21]。以铁死亡为靶点治疗的研究越来越多[22]。鸢尾素通过激活 Nrf2/Gpx4 信号轴抑制铁死亡，从而治疗脓毒症相关脑病[16]。但这些治疗方法目前尚在基础研究阶段，还需进一步研究才有可能应用于临床。

本研究通过细胞实验探讨了人参皂苷 Rb1 在 SAE 中的保护作用，重点考察了其通过激活 Nrf2/Gpx4 通路抑制铁死亡的机制。应用适宜浓度的 LPS 干预神经胶质瘤细胞来模拟 SAE[23]。首先通过 TNF-α、IL-β 验证了 SAE 模型的成功建立，并且 Fer-1 和人参皂苷 Rb1 的干预可以减轻细胞炎症反应。其余实验结果显示，与对照组相比，SAE 组细胞中氧化应激以及铁死亡相关指标显著上调，表明 SAE 诱导了铁死亡的发生。加入人参皂苷 Rb1 处理后，Rb1 组的铁死亡指标显著下调，效果与 Fer-1 组相似，表明人参皂苷 Rb1 对发生的铁死亡起到了抑制作用。此外，人参皂苷 Rb1 处理显著促进了 Nrf2 及其下游靶基因 Gpx4 的表达，进一步证实人参皂苷 Rb1 通过激活 Nrf2/Gpx4 通路发挥抑制铁死亡的作用。这些结果与已有文献中的研究结果一致[11, 24]。此外，人参皂苷 Rb1 在多种神经系统疾病模型中表现出显著的抗氧化和神经保护作用[25]，其通过调控多条信号通路发挥功效。本研究进一步拓展了人参皂苷 Rb1 在 SAE 中的应用，揭示了其通过 Nrf2/Gpx4 通路抑制铁死亡的新机制。

Du 等[3]研究成功合成了人参皂苷 Rb1-PLGA 纳

米颗粒并用于心力衰竭的研究中，提高了人参皂苷 Rb1 的口服生物利用度。在本研究中，与铁死亡抑制剂 Fer-1 相比，人参皂苷 Rb1 的抑制铁死亡的作用相对较弱。因此后期的研究中，我们想要开发出一种能够增加人参皂苷 Rb1 生物活性及其药理作用的纳米药物，以便发挥其更大的作用。然而，本研究目前仅在细胞水平上进行，缺乏了动物模型的验证。此外，本研究仅验证了人参皂苷 Rb1 激活了 Nrf2/Gpx4 通路，而人参皂苷 Rb1 作为中药可能针对 SAE 具有多靶点的作用。未来的研究应该进一步在体内模型中验证人参皂苷 Rb1 的保护作用，评估其有效性和安全性。同时，在机制方面进行深入研究，明确有无其他相关的信号通路的作用，更全面的解析其抑制铁死亡的分子机制。

4 结论

人参皂苷 Rb1 通过激活 Nrf2/Gpx4 通路抑制铁死亡，从而治疗 SAE 的潜在机制，为中草药在神经保护中的应用提供了新的思路和依据。未来将继续深入研究以期将这些研究发现转化为临床治疗策略，改善 SAE 患者的预后。

【参考文献】

[1] BARICHELLO T, GIRIDHARAN V V, CATALÃO C H R, *et al*. Neurochemical effects of sepsis on the brain[J]. Clin Sci, 2023, 137(6): 401-414.

[2] ANDONEGUI G, ZELINSKI E L, SCHUBERT C L, *et al*. Targeting inflammatory monocytes in sepsis-associated encephalopathy and long-term cognitive impairment[J]. JCI Insight, 2018, 3(9): e99364.

[3] DU L X, LU H L, WANG Z Y, *et al*. Therapeutic potential of ginsenoside Rb1-PLGA nanoparticles for heart failure treatment via the ROS/PPARα/PGC1α pathway[J]. Molecules, 2023, 28(24): 8118.

[4] ALGEBALY H, ELSHERBINI S, GALAL A, *et al*. Transcranial Doppler can predict development and outcome of sepsis-associated encephalopathy in pediatrics with severe sepsis or septic shock[J]. Front Pediatr, 2020, 8: 450.

[5] 黄义洲，耿晓娟，赵文静. 脓毒症所致脑功能障碍的研究进展[J]. 临床麻醉学杂志，2020，36(7)：708-711.

[6] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, *et al*. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. Cell, 2012, 149(5): 1060-1072.

[7] 吴晓颖，李岩. 铁死亡在脓毒症相关脑病中的研究进展[J]. 临床急诊杂志，2023，24(8)：437-442.

[8] AKIYAMA H, ZHAO R, OSTERMANN L B, *et al*. Mitochondrial regulation of GPX4 inhibition-mediated ferroptosis in acute myeloid leukemia[J]. Leukemia, 2024, 38(4): 729-740.

[9] AHMED T, RAZA S H, MARYAM A, *et al*. Ginsenoside Rb1 as a neuroprotective agent: a review[J]. Brain Res Bull, 2016, 125: 30-43.

[10] GONG L, YIN J Y, ZHANG Y, *et al*. Neuroprotective mechanisms of ginsenoside Rb1 in central nervous system diseases[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 914352.

[11] ZHANG M, LIN W, TAO X Y, *et al*. Ginsenoside Rb1 inhibits ferroptosis to ameliorate hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 121: 110503.

[12] FLEISCHMANN C, SCHERAG A, ADHIKARI N K J, *et al*. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. current estimates and limitations[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 193(3): 259-272.

[13] SONNEVILLE R, DE MONTMOLLIN E, POUJADE J, *et al*. Potentially modifiable factors contributing to sepsis-associated encephalopathy[J]. Intensive Care Med, 2017, 43(8): 1075-1084.

[14] GAO Q Z, HERNANDES M S. Sepsis-associated encephalopathy and blood-brain barrier dysfunction[J]. Inflammation, 2021, 44(6): 2143-2150.

[15] HEMING N, MAZERAUD A, VERDONK F, *et al*. Neuroanatomy of sepsis-associated encephalopathy[J]. Crit Care, 2017, 21(1): 65.

[16] 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.

[17] ZUO C C, CAO H, SONG Y, *et al*. Nrf2: an all-rounder in depression[J]. Redox Biol, 2022, 58: 102522.

[18] 郝建东，徐桂萍. 白藜芦醇通过上调 miR-149-5p 抑制铁死亡改善 LPS 诱导的心肌细胞损伤[J]. 医学研究杂志，2024，53(10)：87-92.

[19] 杨利利，景云烟，林菊，等. 床旁超声指导下早期液体复苏对脓毒症休克患者血流动力学及终点事件的影响[J]. 中华医院感染学杂志，2024，34(1)：134-138.

[20] SHEN Q, YU Q, CHEN T J, *et al*. Rosuvastatin mitigates blood-brain barrier disruption in sepsis-associated encephalopathy by restoring occludin levels[J]. Eur J Med Res, 2025, 30(1): 103.

[21] JIANG J L, ZOU Y, XIE C T, *et al*. Oxytocin alleviates cognitive and memory impairments by decreasing hippocampal microglial activation and synaptic defects via OXTR/ERK/STAT3 pathway in a mouse model of sepsis-associated encephalopathy[J]. Brain Behav Immun, 2023, 114: 195-213.

[22] HUO L, LIU C F, YUAN Y J, *et al*. Pharmacological inhibition of ferroptosis as a therapeutic target for sepsis-associated organ damage[J]. Eur J Med Chem, 2023, 257: 115438.

[23] ZHOU Y, YANG Y L, YI L, *et al*. Propofol and dexmedetomidine ameliorate endotoxemia-associated encephalopathy via inhibiting ferroptosis[J]. Drug Des Devel Ther, 2024, 18: 1349-1368.

[24] 胡凯超，高岩，何佳琦，等. 人参皂苷 Rg1 通过激活 Nrf2/xCT/GPX4 通路抑制神经元铁死亡改善缺血性脑卒中损伤[J]. 中国药理学通报，2023，39(10)：1905-1913.

[25] GUO Y, XIE J P, ZHANG L C, *et al*. Ginsenoside Rb1 exerts antidepressant-like effects via suppression inflammation and activation of AKT pathway[J]. Neurosci Lett, 2021, 744: 135561.

（收稿日期：2025-01-10；修回日期：2025-03-11；编辑：黎仕娟）