

线粒体动力学相关生物标志物在脓毒症中的生物学机制研究进展

张杨宇博*, 曾 勇#

重庆医科大学附属第二医院急救部, 重庆

收稿日期: 2025年12月29日; 录用日期: 2026年1月23日; 发布日期: 2026年2月3日

摘 要

本文综述了线粒体动力学(MD)及其相关基因(MD-RGs)作为脓毒症早期诊断生物标志物及治疗靶点的研究进展。脓毒症病死率高, 早期诊断与干预至关重要, 但目前缺乏有效的早期诊断标志物。线粒体动力学(融合与分裂)是维持细胞能量代谢和内稳态的核心, 其在脓毒症中发生显著紊乱, 导致线粒体碎片化、功能崩溃, 进而加剧器官损伤与免疫炎症失调。文章重点指出, 通过生物信息学分析筛选出的三个MD-RGs(RNF165、SLC22A4和UBE2C)在脓毒症患者中表达显著改变, 并与免疫细胞浸润密切相关, 显示出作为诊断生物标志物的潜力。实验验证进一步支持了这些基因的可靠性。此外, 靶向线粒体动力学的干预策略(如抑制分裂蛋白DRP1)在临床前研究中展现出治疗前景。综上所述, 该综述强调, 深入研究线粒体动力学机制并挖掘相关生物标志物, 对阐明脓毒症病理机制、实现早期诊断和开发靶向治疗新策略具有重要意义。未来需开展大规模临床验证, 并探索其作为动态监测与预后评估工具的可行性。

关键词

脓毒症, 线粒体动力学, 生物标志物

Research Progress on the Biological Mechanisms of Biomarkers Related to Mitochondrial Dynamics in Sepsis

Yangyubo Zhang*, Yong Zeng#

Emergency Department, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: December 29, 2025; accepted: January 23, 2026; published: February 3, 2026

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 张杨宇博, 曾勇. 线粒体动力学相关生物标志物在脓毒症中的生物学机制研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(2): 707-714. DOI: 10.12677/acm.2026.162442

Abstract

This article reviews the research progress regarding mitochondrial dynamics (MD) and its related genes (MD-RGs) as biomarkers for early diagnosis and therapeutic targets in sepsis. Sepsis carries a high mortality rate, making early diagnosis and intervention crucial; however, currently, there are no effective biomarkers for early detection. Mitochondrial dynamics, including fusion and fission, are essential for maintaining cellular energy metabolism and homeostasis. In sepsis, these processes are significantly disrupted, leading to mitochondrial fragmentation and functional collapse, which in turn exacerbates organ damage and immune-inflammatory disorders. The article highlights that three MD-RGs identified through bioinformatic analysis—RNF165, SLC22A4, and UBE2C—show significant changes in expression in patients with sepsis and are closely associated with immune cell infiltration, indicating their potential as diagnostic biomarkers. Experimental validation further supports the reliability of these genes. Additionally, intervention strategies targeting mitochondrial dynamics, such as inhibiting the fission protein DRP1, have shown promising therapeutic prospects in preclinical studies. In conclusion, this review emphasizes that in-depth research on mitochondrial dynamics and the identification of related biomarkers is of great significance for elucidating the pathogenic mechanisms of sepsis, enabling early diagnosis, and developing new targeted treatment strategies. In the future, large-scale clinical validation is needed, as well as exploration of their potential as tools for dynamic monitoring and prognostic assessment.

Keywords

Sepsis, Mitochondrial Dynamics, Biomarkers

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

脓毒症, 英文名称 Sepsis, 是机体对感染反应失调导致的器官功能障碍综合征, 主要表现为寒战、发热、心慌、气促、精神状态改变等[1]。脓毒症可发展为严重脓毒症和脓毒性休克, 可导致器官功能不全及循环障碍, 病死率高[2]。全球每年新发脓毒症病例超过 4890 万例, 死亡人数约为 1100 万, 占全球死亡人数 20%, 脓毒症也是重症监护病房死亡的主要原因[3]。关于脓毒症患者的死亡原因目前尚不完全清楚。有报道指出, 早期诊断时间对患者死亡率至关重要, 早期识别并使用抗菌治疗早一小时, 能够使患者死亡率降低 2% [4]。然而, 目前缺乏有效的脓毒症的早期诊断标志物。因此, 挖掘脓毒症的早期诊断生物标志物进行靶向治疗显得尤为重要。本文就近年来线粒体动力学生物标志物在脓毒症发生发展中的机制及其临床应用的最新研究进行综述。

2. 线粒体动力学(Mitochondrial Dynamics, MD)

线粒体是能量代谢的中心, 是参与细胞氧化磷酸化、ATP 合成、细胞内钙离子调节以及维持细胞稳态的重要细胞器[5]。线粒体动力学(Mitochondrial dynamics, MD)是维持线粒体结构和数量的基础, 在生理状态下维持动态平衡, 当平衡紊乱时线粒体功能异常[6] [7]。MD 包括融合和分裂, 两者通过对线粒体受损部分的分割与重组, 减少受损和低效线粒体的积累, 从而维持线粒体细胞稳态[8]。研究发现, 线粒体功能异常与脓毒症有关, 过度的线粒体损伤和压力会促进线粒体分裂, 从而将网状线粒体网络转化为点

状和碎片状线粒体, 导致线粒体膜电位失衡, 导致线粒体膜电位紊乱, 使得脓毒症患者的死亡风险增加[9]。同时线粒体融合及分裂能够有效改善内毒素诱导损伤动物模型的器官功能和线粒体稳态, 恢复线粒体膜电位正常水平[10][11]。

线粒体动力学是指线粒体在细胞内活动中的动态变化过程, 包括线粒体的形态、位置、数量和功能等方面的调控。线粒体动力学对于维持细胞内环境的稳定、适应不同环境条件以及维持细胞生长、增殖和分化等过程发挥着关键作用。线粒体动力学的两个主要机制是融合和裂变, 线粒体一直处于裂变与融合同时存在的动态平衡中, 当细胞的内外环境发生变化时, 此平衡可能被打破, 引起细胞内稳态紊乱, 最终导致疾病的发生。尽管目前关于线粒体动力学与脓毒症具体的生物学作用机制的研究还不是非常充分, 但已有的证据表明, 探索线粒体动力学在脓毒症中的角色可以为理解其生物学行为提供新的视角。此外, 深入研究脓毒症中线粒体动力学的生物学机制, 不仅有助于揭示脓毒症的发病机理, 也可能为开发新的治疗策略提供潜在的靶点。综上, MD 是预防多器官衰竭和改善脓症患者预后的关键。因此, 寻找脓症患者中的线粒体动力学相关基因(MD related genes, MD-RGs)对于探究脓毒症发病机制, 寻找新的治疗靶点具有重要意义。

3. 线粒体动力学及相关生物标志物在脓毒症中的作用及临床价值

线粒体是能够调整和响应细胞内不同压力源和代谢需求的细胞器, 可以有效协调各种细胞功能[10]。线粒体是细胞的动力源和重要的信号枢纽, 参与多种生物过程, 如细胞凋亡、氧化还原反应、细胞衰老、自噬和铁稳态。线粒体是一个大部分管状网络, 会经历动态融合和裂变, 根据功能需求改变其形态结构, 了解线粒体动力学的调控和功能影响对于理解和治疗人类复杂疾病具有重要意义[12]。

线粒体动力学是指裂变、融合、线粒体自噬和运输的变化过程, 这对于信号转导和代谢的最佳功能至关重要。线粒体动力学的不平衡会破坏线粒体功能, 导致细胞命运异常和一系列疾病, 包括神经退行性疾病、代谢疾病、心血管疾病和癌症, 靶向线粒体动力学有望为相关疾病提供潜在治疗策略[10]。除此以外, 线粒体动力学在先天免疫反应和炎症中发挥着重要作用, 线粒体动力学平衡的破坏与人类疾病的发病机制有内在的联系[13]。临床上, 心功能不全是脓毒症诱发的多器官衰竭的关键组成部分。线粒体动力学的破坏会增强线粒体自噬和凋亡, 对心肌细胞稳态至关重要, 提示线粒体动力学可能参与脓毒症的发生发展[14]。

有学者发现, 在 LPS 诱导的小鼠模型中, 发现脓毒症心脏和脑组织中 PKM2 和 PHB2 的显著下调, 线粒体动力学有相应的损害, 包括裂变、融合和线粒体自噬[15]。线粒体是调节一系列细胞活动的核心信号细胞器, 最终决定了宿主在病原体压力下的免疫命运。细菌感染后, 细菌病原体会影响线粒体的结构和功能, 以逃避宿主免疫并影响其胞内生存。线粒体采用多种机制克服细菌压力, 其中线粒体未折叠蛋白反应和线粒体动力学是关键, 这表明线粒体动力学机制参与宿主的免疫炎症反应。脓症患者体内宿主免疫反应发生紊乱, 提示线粒体动力学可能参与脓毒症的进展[16]。

线粒体的动态变化通过平衡网络稳定性(依靠 MFN1/2 和 OPA1 这两种融合蛋白)以及在细胞受损时发生的适应性分裂反应, 来关键性地调节细胞的稳态[17]。然而, 在脓毒症的情况下, 炎症细胞因子水平升高(例如 $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{IL-1}\beta$)以及氧化应激会破坏这种平衡。临床和实验证据表明, 在脓毒症患者的循环单核细胞及实质细胞中, DRP1 蛋白会因 Ser616 位点的磷酸化而过度激活, 同时 MFN2 的表达也会受到抑制。这种失调会导致线粒体结构破碎、生物能量代谢功能崩溃, 以及活性氧的产生过量。这些病理变化会引发依赖 caspase-3 的细胞凋亡, 进而导致心脏、肾脏和肝脏等器官的功能障碍[18][19]。此外, 在巨噬细胞等免疫细胞中, 以分裂为主要方式的线粒体重塑会促使细胞代谢方式向有氧糖酵解转变(即 Warburg 效应), 从而进一步加剧炎症反应, 使细胞向 M1 型炎症状态极化, 进而持续引发细胞因子风暴

——这也是脓毒症休克的一个典型特征[20]。针对线粒体动态变化的新疗法在临床前研究中展现出了良好的前景。药理学上的 DRP1 抑制剂(例如 Mdivi-1)以及通过腺相关病毒介导的 MFN2 过表达技术在脓毒症模型中均显示出治疗潜力[21][22]。这些干预措施通过恢复线粒体的结构及氧化磷酸化功能,能够减轻脓毒症引起的心肌细胞凋亡和肾小管损伤。同时,使用尿石素 A 等物质来增强线粒体的自噬作用,也可以缓解脓毒症性脑病模型中神经元线粒体的去极化现象及神经炎症[10]。然而,将这些疗法应用于临床实践仍面临诸多挑战,这些挑战主要包括不同组织对线粒体动态变化的调节机制存在差异、蛋白质翻译后的修饰方式多种多样(例如 DRP1 蛋白可能同时经历泛素化与磷酸化修饰),以及脓毒症亚型之间的患者差异性[23]。因此,揭示脓毒症状态下线粒体动态变化的时空调控机制具有至关重要的意义。首先,这有助于了解不同器官在面对脓毒症时所表现出的脆弱性特征;其次,它还能为我们寻找精准治疗的靶点。将单细胞线粒体表型分析技术与多组学技术相结合,有望填补现有的知识空白,从而加速开发针对线粒体动态变化的辅助治疗手段。

有学者通过结合转录组数据与 WGCNA 分析方法,筛选出了脓症患者与健康对照组之间与线粒体功能变化相关的差异表达基因,通过一系列生物信息学技术确定了与脓毒症相关的生物标志物,并探讨了这些生物标志物的具体作用机制。该学者采用了多层次的筛选策略,结合了 MD-RG 评分、WGCNA 分析、差异表达基因筛选、LASSO 回归以及多种分类算法。在 45 个候选基因中,最终确定了 RNF165、SLC22A4 和 UBE2C 这三个关键生物标志物。这种系统的筛选方法有效克服了单一分析方法的局限性,从而提高了这些生物标志物的可靠性及其临床应用潜力。

RNF165 (Ring Finger Protein 165): 作为一种在泛素化途径中起关键调控作用的 E3 泛素连接酶,它能够调控多种重要的生物过程,例如细胞凋亡、细胞周期的进展、信号转导,以及细胞表面受体的内吞转运过程[24][25]。尽管目前尚缺乏直接证据表明 RNF165 与脓毒症的发病机制之间存在关联,但基于泛素化机制所引发的内皮功能障碍确实与脓毒症的发展过程密切相关,这提示 RNF165 在这一疾病中可能发挥着重要的作用[26][27]。

SLC22A4 (Solute Carrier Family 22 Member 4): 该基因编码一种有机阳离子转运蛋白(OCTN1),这种膜蛋白能够促进有机阳离子在细胞膜上的转运。研究表明,该基因与自身免疫性疾病的发生密切相关。虽然目前尚缺乏直接证据能够证明 SLC22A4 与脓毒症的发病机制之间存在关联,但多项研究指出,其他属于溶质转运蛋白家族的基因——尤其是 SLC7A11 (半胱氨酸/谷氨酸转运蛋白)、SLC12A4 (KCC1 钾-氯共转运蛋白)以及 SLC3A2 (CD98 重链)——在脓毒症的发展过程中也起着重要作用。这些研究结果共同表明,SLC22A4 在脓毒症的病理生理过程中可能扮演着至关重要的角色[28]-[30]。

UBE2C (Ubiquitin-Conjugating Enzyme E2 C): 该基因编码泛素-蛋白酶体系的核心组成部分,这种成分能够催化泛素向底物蛋白质的转移。它对许多重要的细胞过程起着关键调控作用,包括有丝分裂进程、DNA 损伤修复以及细胞凋亡信号传导。尽管目前直接研究 UBE2C 与脓毒症发病机制之间关联的研究还较为有限,但它在多种炎症性疾病中的作用已被证实——尤其是在人类 T 细胞淋巴瘤病毒 1 型相关疾病、牛白血病病毒感染以及哮喘中——这说明它在炎症反应的加剧过程中确实具有功能性作用。鉴于细胞因子风暴在脓毒症病理生理机制中起着核心作用,从机制角度来看,UBE2C 很可能是通过扰乱炎症反应级联反应来促进脓毒症发展的[31]-[33]。

值得注意的是,SLC22A4 与中性粒细胞之间存在强烈的正相关关系,而与 CD8⁺ T 细胞则呈现强烈的负相关关系——这种模式表明,SLC22A4 可能通过调节离子转运来影响免疫细胞的代谢与功能[34]。RNF165 表达水平的下降与适应性免疫抑制现象有关,它可能通过泛素化途径来调节 T 细胞的存活[35]。相反,UBE2C 表达水平的上升与促炎细胞的活化密切相关,这说明 UBE2C 在放大炎症反应过程中起着重要作用[36]。这种生物标志物表达与免疫细胞浸润之间的协同关系,为准确评估脓毒症患者的免疫状态

提供了分子层面的依据, 同时也证明了这些标志物可作为监测免疫微环境的可靠指标[37]。

从生物标志物与线粒体裂变/融合机器可能的交互通路来看, 三种生物标志物可能存在的共同汇聚点可能为 ROS 与 Ca^{2+} 通路, 该通路是最常见的裂变触发器, 最终落到 DRP1/MFN1/2/OPA1。线粒体裂变核心是 DRP1 招募到外膜并在 MFF、MiD49/51、Fis1 等适配蛋白帮助下完成收缩断裂; 融合核心是外膜 MFN1/2 与内膜 OPA1。在调控层面, 经典证据链包括: $\text{Ca}^{2+} \rightarrow \text{Calcineurin} \rightarrow \text{DRP1 Ser637 去磷酸化} \rightarrow \text{DRP1 转位} \rightarrow \text{裂变增强}$ (在去极化等刺激下被验证) [38]。在细胞周期中, CyclinB-CDK1 可促进 DRP1 位点磷酸化并推动分裂期裂变; 而有丝分裂退出时, APC/C (Cdh1) 介导 DRP1 泛素化参与形态重塑 (裂变/再融合转换) [39]。ROS 可通过多种激酶 (如 ERK2、PKC δ 等) 促进 DRP1 激活/转位, 引发线粒体碎片化[40]。ER-线粒体接触位点(MERCs/MAM)通过 IP3R-GRP75-VDAC1-MCU 轴塑造局部高 Ca^{2+} 微域, 从而放大 Ca^{2+} 进入线粒体并影响动力学; MFN2 与 ER-线粒体耦联及 Ca^{2+} 转运关系密切[41]。

RNF165 可能存在从“内体膜 E3”到“内体-线粒体接触位点调控融合蛋白”通路, RNF165 是 RING 型 E3 泛素连接酶, 其结构与泛素转移机制已被解析, 且其 E3 活性可受泛素结合调控。在神经系统研究中, Rnf165 与信号转导相关, 且有“定位于膜性细胞器(内体/胞内膜系统)”的报道与综述性总结[42]。已有研究证明某些内体相关 E3 能够在“内体-线粒体近距离接触”处, 直接泛素化线粒体外膜融合蛋白 MFN1/MFN2 并改变线粒体形态(碎片化倾向) [43]。

SLC22A4 (OCTN1)可能通过“抗氧化底物摄取 $\rightarrow$ ROS 阈值下降 $\rightarrow$ DRP1 激活减少”影响裂变/融合。SLC22A4 编码 OCTN1, 是公认的麦角硫因(ergothioneine, ET)转运体, 与细胞抗氧化/氧化应激调控相关[44]。麦角硫因具有抗氧化与细胞保护相关综述证据, 但“是否被直接摄取到线粒体内部”仍缺乏定论(有文章强调尚未得到确凿证明) [45]。ROS 可通过 ERK2、PKC δ 等促进 DRP1 激活/转位, 引发裂变与碎片化, 这是相对成熟的裂变触发通路[40]。

UBE2C 可能通过把“细胞周期蛋白降解”与“DRP1 磷酸化 + 泛素化”这两条线粒体动力学开关连起来。UBE2C 是 APC/C 的关键 E2 酶, 参与有丝分裂相关底物(如 cyclin、securin 等)的泛素化与降解, 且在多种肿瘤中过表达与不良结局相关的综述证据充足[46]。线粒体动力学与细胞周期强耦联: CyclinB-CDK1 能调控 DRP1 磷酸化并促进分裂期裂变与线粒体分配[39]。在有丝分裂间期网络重建过程中, APC/C (Cdh1)可催化 DRP1 的泛素化, 参与形态回摆与网络重建[47]。此外, UBE2C/CDH1/DEPTOR 轴与自噬调控有关, 为“线粒体自噬”提供了额外连接点[48]。

总体来讲, 在 RNF165 高表达时, 可能存在 MFN1/2 蛋白水平或泛素化水平改变; 线粒体更碎片化; 且更依赖内体-线粒体接触(破坏接触可部分救回) [43]。在 SLC22A4 高表达时, 可能存在 ROS 指标下降、DRP1 线粒体分馏减少、Ser637 去磷酸化减少, 形态更偏长丝状; 在氧化应激模型下保护效应更明显[44]。在 UBE2C 过表达时, 可能存在有丝分裂期 DRP1 Ser616 磷酸化持续或退出期 DRP1 泛素化异常; 出现“分裂期裂变-退出期回摆”耦联障碍, 并伴随自噬或线粒体自噬阈值变化[47]。

有学者的研究通过 RT-qPCR 转录组分析成功验证了三种生物标志物, 为脓毒症的分子诊断提供了关键性实验证据。高度一致的结果(RNF165 下调与 SLC22A4、UBE2C 上调)与相关生物信息学预测相符, 增强了这些标志物的可信度, 这与近期类似研究采用的验证策略一致[49] [50]。RT-qPCR 作为基因表达验证的金标准, 因其高特异性和敏感性被选为首选方法[51]。采用 GAPDH 作为内参基因, 并通过 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法进行相对定量分析, 通过标准化流程确保了结果的可靠性[52]。然而对于该学者的研究, 相对较小的样本量(每组 5 例)可能限制统计效力。因此, 未来研究应扩大队列规模并进行多中心验证, 以提高结果的普适性。

这三种经过验证的生物标志物具有重要的临床意义。E3 泛素连接酶 RNF165 的下调可能与脓毒症中异常的蛋白质降解相关, 而 SLC22A4 和 UBE2C 的上调则可能反映炎症反应和细胞周期调控的失调。与

单一生物标志物相比,多基因组合可能提供更高的诊断准确性[53],为脓毒症的早期检测和个性化治疗方案的制定提供了新的分子工具。

这些生物标志物相较于脓毒症金标准(血培养)来说,血培养存在耗时长(24~72 小时)、阳性率低(仅30%~40%)、无法早期诊断等缺陷,只提示感染存在,不反映宿主病情程度。而相较于常用指标(PCT、乳酸)来说,PCT在局部感染、非典型病原体或早期感染时可能不高,而且可能受非感染性炎症的影响;乳酸的变化相较于病情来说相对滞后,常在循环衰竭后明显升高,而且受肝功能、清除率等非感染因素的影响。而通过验证的生物标志物能够作为脓毒症的早期检测手段,还能参与个性化治疗方案的制定。

4. 展望

综上所述,由于脓毒症相关生物学机制十分复杂,需要进一步深入研究脓毒症发生发展过程,进一步提高脓毒症的治疗效果。线粒体动力学对于维持细胞内环境的稳定、适应不同环境条件以及维持细胞生长、增殖和分化等过程发挥着关键作用。在脓毒症免疫调节过程中发挥关键作用,可能直接参与脓毒症的发生发展,并且可能与脓毒症诊断与治疗紧密相关。相关研究能够证明线粒体动力学相关的脓毒症生物标志物的有效性,从而为脓毒症的分子诊断与治疗提供了新的候选靶点,值得深入研究。可以通过扩大多中心临床验证研究的规模,以建立标准化的检测方案及诊断阈值;开展纵向队列研究,追踪患者在住院期间的生物标志物变化情况,探讨这些生物标志物在疾病监测及预后评估中的作用;结合蛋白质组学分析,检测相关蛋白质的表达水平,从而从转录和翻译两个层面全面阐明这些蛋白质在脓毒症发病机制中的作用。这些研究方向将为推动这些生物标志物的临床应用与发展奠定坚实的基础。

参考文献

- [1] Pandey, S. (2024) Sepsis, Management & Advances in Metabolomics. *Nanotheranostics*, **8**, 270-284. <https://doi.org/10.7150/ntno.94071>
- [2] Vincent, J., Jones, G., David, S., Olariu, E. and Cadwell, K.K. (2019) Frequency and Mortality of Septic Shock in Europe and North America: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical Care*, **23**, Article No. 196. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2478-6>
- [3] Rudd, K.E., Johnson, S.C., Agesa, K.M., Shackelford, K.A., Tsoi, D., Kievlan, D.R., *et al.* (2020) Global, Regional, and National Sepsis Incidence and Mortality, 1990-2017: Analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*, **395**, 200-211. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32989-7)
- [4] Martínez, M.L., Plata-Menchaca, E.P., Ruiz-Rodríguez, J.C. and Ferrer, R. (2020) An Approach to Antibiotic Treatment in Patients with Sepsis. *Journal of Thoracic Disease*, **12**, 1007-1021. <https://doi.org/10.21037/jtd.2020.01.47>
- [5] Supinski, G.S., Schroder, E.A. and Callahan, L.A. (2020) Mitochondria and Critical Illness. *Chest*, **157**, 310-322. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.08.2182>
- [6] Ishihara, T., Ban-Ishihara, R., Maeda, M., Matsunaga, Y., Ichimura, A., Kyogoku, S., *et al.* (2015) Dynamics of Mitochondrial DNA Nucleoids Regulated by Mitochondrial Fission Is Essential for Maintenance of Homogeneously Active Mitochondria during Neonatal Heart Development. *Molecular and Cellular Biology*, **35**, 211-223. <https://doi.org/10.1128/mcb.01054-14>
- [7] Yapa, N.M.B., Lisnyak, V., Reljic, B. and Ryan, M.T. (2021) Mitochondrial Dynamics in Health and Disease. *FEBS Letters*, **595**, 1184-1204. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.14077>
- [8] Preau, S., Vodovar, D., Jung, B., Lancel, S., Zafrani, L., Flatres, A., *et al.* (2021) Energetic Dysfunction in Sepsis: A Narrative Review. *Annals of Intensive Care*, **11**, Article No. 104. <https://doi.org/10.1186/s13613-021-00893-7>
- [9] Dumont, A., Lee, M., Barouillet, T., Murphy, A. and Yvan-Charvet, L. (2021) Mitochondria Orchestrate Macrophage Effector Functions in Atherosclerosis. *Molecular Aspects of Medicine*, **77**, Article ID: 100922. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2020.100922>
- [10] Chen, W., Zhao, H. and Li, Y. (2023) Mitochondrial Dynamics in Health and Disease: Mechanisms and Potential Targets. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **8**, Article No. 333. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01547-9>
- [11] Nedel, W., Deutschendorf, C. and Portela, L.V.C. (2023) Sepsis-induced Mitochondrial Dysfunction: A Narrative Review. *World Journal of Critical Care Medicine*, **12**, 139-152. <https://doi.org/10.5492/wjccm.v12.i3.139>

- [12] Zhang, K. and Petr, J. (2024) Mitochondrial Dynamics: Updates and Perspectives. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 9936. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-59998-1>
- [13] Raven, K.D. and Kapetanovic, R. (2024) Mitochondrial Dynamics: Regulating Cell Metabolism, Homeostasis, Health and Disease. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, **161**, 20-21. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2024.02.002>
- [14] Zhu, X., Wang, X., Jiao, S., Liu, Y., Shi, L., Xu, Q., *et al.* (2023) Cardiomyocyte Peroxisome Proliferator-Activated Receptor A Prevents Septic Cardiomyopathy via Improving Mitochondrial Function. *Acta Pharmacologica Sinica*, **44**, 2184-2200. <https://doi.org/10.1038/s41401-023-01107-5>
- [15] Zhao, Y., Pan, Y., Chen, M., Tan, Y., Chang, X., Li, H., *et al.* (2024) PKM2 Interacts with and Phosphorylates PHB2 to Sustain Mitochondrial Quality Control against Septic Cerebral-Cardiac Injury. *International Journal of Medical Sciences*, **21**, 633-643. <https://doi.org/10.7150/ijms.92367>
- [16] Kumar, M., Sharma, S. and Mazumder, S. (2023) Role of UPRmt and Mitochondrial Dynamics in Host Immunity: It Takes Two to Tango. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **13**, Article ID: 1135203. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1135203>
- [17] Youle, R.J. and van der Bliek, A.M. (2012) Mitochondrial Fission, Fusion, and Stress. *Science*, **337**, 1062-1065. <https://doi.org/10.1126/science.1219855>
- [18] Zou, R., Tao, J., Qiu, J., Lu, H., Wu, J., Zhu, H., *et al.* (2022) DNA-PKcs Promotes Sepsis-Induced Multiple Organ Failure by Triggering Mitochondrial Dysfunction. *Journal of Advanced Research*, **41**, 39-48. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2022.01.014>
- [19] Wang, W. and Liu, C. (2023) Sepsis Heterogeneity. *World Journal of Pediatrics*, **19**, 919-927. <https://doi.org/10.1007/s12519-023-00689-8>
- [20] Liu, D., Huang, S.Y., Sun, J.H., Zhang, H.C., Cai, Q.L., Gao, C., *et al.* (2022) Sepsis-Induced Immunosuppression: Mechanisms, Diagnosis and Current Treatment Options. *Military Medical Research*, **9**, Article No. 56. <https://doi.org/10.1186/s40779-022-00422-y>
- [21] Quintana-Cabrera, R. and Scorrano, L. (2023) Determinants and Outcomes of Mitochondrial Dynamics. *Molecular Cell*, **83**, 857-876. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2023.02.012>
- [22] Hong, X., Isern, J., Campanario, S., Perdiguero, E., Ramírez-Pardo, I., Segalés, J., *et al.* (2022) Mitochondrial Dynamics Maintain Muscle Stem Cell Regenerative Competence Throughout Adult Life by Regulating Metabolism and Mitophagy. *Cell Stem Cell*, **29**, 1298-1314.e10. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2022.07.009>
- [23] Kumar, S., Ashraf, R. and C.K., A. (2021) Mitochondrial Dynamics Regulators: Implications for Therapeutic Intervention in Cancer. *Cell Biology and Toxicology*, **38**, 377-406. <https://doi.org/10.1007/s10565-021-09662-5>
- [24] Amhaz, S., Boëda, B., Chouchène, M., Colasse, S., Dingli, F., Loew, D., *et al.* (2023) The UAS Thiorodexin-Like Domain of UBXN7 Regulates E3 Ubiquitin Ligase Activity of RNF111/Arkadia. *BMC Biology*, **21**, Article No. 73. <https://doi.org/10.1186/s12915-023-01576-4>
- [25] Cai, C., Tang, Y., Zhai, J. and Zheng, C. (2022) The RING Finger Protein Family in Health and Disease. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **7**, Article No. 300. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01152-2>
- [26] Zhang, S., Guan, X., Liu, W., Zhu, Z., Jin, H., Zhu, Y., *et al.* (2022) YTHDF1 Alleviates Sepsis by Upregulating WWP1 to Induce NLRP3 Ubiquitination and Inhibit Caspase-1-Dependent Pyroptosis. *Cell Death Discovery*, **8**, Article No. 244. <https://doi.org/10.1038/s41420-022-00872-2>
- [27] Natarajan, V. (2019) Mind the Gap between the Endothelium and E3 Ubiquitin Ligase: TRIM21 Is a Viable Therapeutic Target in Sepsis-Induced Endothelial Dysfunction. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **61**, 676-677. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2019-0161ed>
- [28] Chen, Z., Cao, Z., Gui, F., Zhang, M., Wu, X., Peng, H., *et al.* (2022) TMEM43 Protects against Sepsis-Induced Cardiac Injury via Inhibiting Ferroptosis in Mice. *Cells*, **11**, Article No. 2992. <https://doi.org/10.3390/cells11192992>
- [29] Chen, Z., Zhang, J., Gao, S., Jiang, Y., Qu, M., Gu, J., *et al.* (2024) Suppression of Skp2 Contributes to Sepsis-Induced Acute Lung Injury by Enhancing Ferroptosis through the Ubiquitination of SLC3A2. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **81**, Article No. 325. <https://doi.org/10.1007/s00018-024-05348-3>
- [30] Li, D., Wei, R., Zhang, X., Gong, S., Wan, M., Wang, F., *et al.* (2024) Gut Commensal Metabolite Rhamnose Promotes Macrophages Phagocytosis by Activating SLC12A4 and Protects against Sepsis in Mice. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **14**, 3068-3085. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2024.03.025>
- [31] Ashrafi, F., Ghezeldasht, S.A. and Ghobadi, M.Z. (2021) Identification of Joint Gene Players Implicated in the Pathogenesis of HTLV-1 and BLV through a Comprehensive System Biology Analysis. *Microbial Pathogenesis*, **160**, Article ID: 105153. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.105153>
- [32] He, L.L., Xu, F., Zhan, X.Q., Chen, Z.H. and Shen, H.H. (2020) Identification of Critical Genes Associated with the Development of Asthma by Co-Expression Modules Construction. *Molecular Immunology*, **123**, 18-25.

- <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2020.01.015>
- [33] Qin, Y., Liu, C., Li, Q., Zhou, X. and Wang, J. (2023) Mechanistic Analysis of Th2-Type Inflammatory Factors in Asthma. *Journal of Thoracic Disease*, **15**, 6898-6914. <https://doi.org/10.21037/jtd-23-1628>
- [34] Kamisoglu, K., Haimovich, B., Calvano, S.E., Coyle, S.M., Corbett, S.A., Langley, R.J., *et al.* (2015) Human Metabolic Response to Systemic Inflammation: Assessment of the Concordance between Experimental Endotoxemia and Clinical Cases of Sepsis/SIRS. *Critical Care*, **19**, Article No. 71. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0783-2>
- [35] Wang, J., He, Y. and Zhou, D. (2023) The Role of Ubiquitination in Microbial Infection Induced Endothelial Dysfunction: Potential Therapeutic Targets for Sepsis. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, **27**, 827-839. <https://doi.org/10.1080/14728222.2023.2257888>
- [36] Delano, M.J. and Ward, P.A. (2016) The Immune System's Role in Sepsis Progression, Resolution, and Long-Term Outcome. *Immunological Reviews*, **274**, 330-353. <https://doi.org/10.1111/imr.12499>
- [37] Edwards, A.V. and Jones, C.T. (1988) Secretion of Corticotrophin Releasing Factor from the Adrenal during Splanchnic Nerve Stimulation in Conscious Calves. *The Journal of Physiology*, **400**, 89-100. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1988.sp017112>
- [38] Cereghetti, G.M., Stangherlin, A., de Brito, O.M., Chang, C.R., Blackstone, C., Bernardi, P., *et al.* (2008) Dephosphorylation by Calcineurin Regulates Translocation of Drp1 to Mitochondria. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **105**, 15803-15808. <https://doi.org/10.1073/pnas.0808249105>
- [39] Xie, B., Wang, S., Jiang, N. and Li, J.J. (2019) Cyclin B1/CDK1-Regulated Mitochondrial Bioenergetics in Cell Cycle Progression and Tumor Resistance. *Cancer Letters*, **443**, 56-66. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.11.019>
- [40] Lucero, M., Suarez, A.E. and Chambers, J.W. (2019) Phosphoregulation on Mitochondria: Integration of Cell and Organelle Responses. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **25**, 837-858. <https://doi.org/10.1111/cns.13141>
- [41] de Brito, O.M. and Scorrano, L. (2008) Mitofusin 2 Tethers Endoplasmic Reticulum to Mitochondria. *Nature*, **456**, 605-610. <https://doi.org/10.1038/nature07534>
- [42] Osses, N. and Henríquez, J.P. (2015) Bone Morphogenetic Protein Signaling in Vertebrate Motor Neurons and Neuromuscular Communication. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **8**, Article No. 453. <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00453>
- [43] Narendradev, N.D., Ravindran, R., Jain, P., Chaudhary, S., Velikkakath, A.K.G., Sudharman, A., *et al.* (2025) Endosomal RFFL Ubiquitin Ligase Regulates Mitochondrial Morphology by Targeting Mitofusin 2. *Journal of Cell Science*, **138**, jcs263830. <https://doi.org/10.1242/jcs.263830>
- [44] Gründemann, D., Hartmann, L. and Flögel, S. (2022) The Ergothioneine Transporter (ETT): Substrates and Locations, an Inventory. *FEBS Letters*, **596**, 1252-1269. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.14269>
- [45] Fu, T. and Shen, L. (2022) Ergothioneine as a Natural Antioxidant against Oxidative Stress-Related Diseases. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article ID: 850813. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.850813>
- [46] Xie, C., Powell, C., Yao, M., Wu, J. and Dong, Q. (2014) Ubiquitin-Conjugating Enzyme E2C: A Potential Cancer Biomarker. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **47**, 113-117. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2013.11.023>
- [47] Horn, S.R., Thomenius, M.J., Johnson, E.S., Freel, C.D., Wu, J.Q., Coloff, J.L., *et al.* (2011) Regulation of Mitochondrial Morphology by Apc/c^{dh1}-Mediated Control of Drp1 Stability. *Molecular Biology of the Cell*, **22**, 1207-1216. <https://doi.org/10.1091/mbc.e10-07-0567>
- [48] Zhang, S., You, X., Zheng, Y., Shen, Y., Xiong, X. and Sun, Y. (2023) The UBE2C/CDH1/DEPTOR Axis Is an Oncogene and Tumor Suppressor Cascade in Lung Cancer Cells. *Journal of Clinical Investigation*, **133**, e162434. <https://doi.org/10.1172/jci162434>
- [49] Yan, R. and Zhou, T. (2022) Identification of Key Biomarkers in Neonatal Sepsis by Integrated Bioinformatics Analysis and Clinical Validation. *Heliyon*, **8**, e11634. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e11634>
- [50] Li, G., Tian, X., Wei, E., Zhang, F. and Liu, H. (2025) Immunogenic Cell Death Biomarkers for Sepsis Diagnosis and Mechanism via Integrated Bioinformatics. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 18575. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-03282-3>
- [51] Reinhart, K., Bauer, M., Riedemann, N.C. and Hartog, C.S. (2012) New Approaches to Sepsis: Molecular Diagnostics and Biomarkers. *Clinical Microbiology Reviews*, **25**, 609-634. <https://doi.org/10.1128/cmr.00016-12>
- [52] Livak, K.J. and Schmittgen, T.D. (2001) Analysis of Relative Gene Expression Data Using Real-Time Quantitative PCR and the 2- $\Delta\Delta$ CT Method. *Methods*, **25**, 402-408. <https://doi.org/10.1006/meth.2001.1262>
- [53] Barichello, T., Generoso, J.S., Singer, M. and Dal-Pizzol, F. (2022) Biomarkers for Sepsis: More than Just Fever and Leukocytosis—A Narrative Review. *Critical Care*, **26**, Article No. 14. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03862-5>