

青蒿琥酯治疗脓毒症的作用机制研究进展

李同钦, 董小荣, 吕雅婷, 张静, 马莉*

兰州大学第二医院, 甘肃 兰州 730000

摘要: 脓毒症特指因宿主对感染反应失调而引发的威胁生命的器官功能障碍, 病死率高, 临床治疗手段有限。作为青蒿素的重要衍生物, 青蒿琥酯展现出多方面的生物活性。青蒿琥酯可通过抑制脓毒症炎症反应、直接与协同抑制脓毒症病原体、双向调节脓毒症免疫功能、保护脓毒症内皮功能发挥治疗脓毒症的作用。总结了青蒿琥酯治疗脓毒症的作用机制研究进展, 为脓毒症的临床治疗提供理论依据和潜在的治疗策略。

关键词: 青蒿琥酯; 脓毒症; 炎症反应; 病原体; 免疫功能; 内皮功能

中图分类号: R978.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2026)04-1146-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.04.040

Research progress on mechanism of artesunate in treatment of sepsis

LI Tongqin, DONG Xiaorong, LÜ Yating, ZHANG Jing, MA Li

The Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

Abstract: Sepsis specifically refers to life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection, characterized by high mortality rates and limited clinical treatment options. As an important derivative of artemisinin, artesunate exhibits multifaceted biological activities. Artesunate exerts therapeutic effects on sepsis by inhibiting inflammatory responses, directly and synergistically targeting sepsis pathogens, bidirectionally regulating immune function, and protecting endothelial function. This article summarizes the research progress on the mechanisms of artesunate in treatment of sepsis, providing a theoretical basis and potential therapeutic strategies for clinical sepsis treatment.

Key words: artesunate; sepsis; inflammatory response; pathogen; immune function; endothelial function

脓毒症作为全球范围内导致死亡的重要原因之一, 其定义已更新至 3.0 版本, 特指因宿主对感染反应失调而引发的威胁生命的器官功能障碍^[1]。鉴于其发病机制的复杂性、病程的多样性以及高死亡率, 脓毒症的早期识别、及时治疗对于改善患者预后具有至关重要的意义^[2]。目前, 脓毒症的治疗主要依赖于液体复苏、感染控制、维持组织灌注等常规手段, 亟需探索更高效的治疗策略。近年来, 中药(如青蒿琥酯、大黄素等)在脓毒症治疗中的潜在价值日益受到重视, 为临床治疗提供了新的思路^[3-4]。作为青蒿素的重要衍生物, 青蒿琥酯因其显

著增强的抗疟活性、良好的水溶性、起效迅速和较低的毒性已成为抗疟治疗中的关键药物^[5]。近年来, 随着研究的深入, 青蒿琥酯的药理作用已突破传统抗疟范畴, 展现出多方面的生物活性。研究表明, 青蒿琥酯在抗感染、抗炎、抗氧化、免疫调节等方面具有显著的潜在应用价值, 其药理作用机制涉及抗肿瘤、免疫系统调节、抗病毒、抗感染等多个领域^[6-8]。值得注意的是, 早期动物实验研究证实, 青蒿琥酯对脓毒症的发生、发展过程具有一定的干预作用^[9-11], 这些发现不仅拓展了青蒿琥酯的临床应用前景, 也为脓毒症的防治提供了新的研究方向,

收稿日期: 2025-12-11

基金项目: 国家自然科学基金地区基金资助项目(82560378); 甘肃省自然科学基金资助项目(23JRRA1637); 甘肃省科技计划项目联合科研基金资助项目(24JRRA930)

作者简介: 李同钦(2000—), 女, 硕士研究生, 从事脓毒症的早期调控基础研究。E-mail: litongqin0328@163.com

*通信作者: 马莉(1970—), 女, 教授、硕士研究生导师, 博士, 从事急危重症的临床与基础研究工作。E-mail: ery_mali@lzu.edu.cn

从而推动了研究者对其在脓毒症治疗中的潜在价值进行探索。青蒿琥酯可通过抑制脓毒症炎症反应、直接与协同抑制脓毒症病原体、双向调节脓毒症免疫功能、保护脓毒症内皮功能发挥治疗脓毒症的作用。因此,本文总结了青蒿琥酯治疗脓毒症的作用机制研究进展,为脓毒症的临床治疗提供理论依据和潜在的治疗策略。

1 抑制脓毒症炎症反应

脓毒症致命的核心在于过度的全身性炎症反应,其特征是大量炎性细胞因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-6, IL-1 β 的释放,即“细胞因子风暴”。青蒿琥酯的抗炎作用并非通过单一靶点,而是构成了一个精细的网络化调控体系。

1.1 靶向抑制核心炎症信号通路

在经典的炎症通路中,NF- κ B 扮演着核心角色,是脓毒症炎症风暴的关键调控环节。作为这一过程中的触发点,Toll 样受体(TLR)能够识别病原体相关分子模式和损伤相关分子模式。在脓毒症状态下,TLR 的大量激活迅速启动下游的 NF- κ B 和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路,从而促进炎症因子如 TNF- α 、IL-1 和 IL-6 的释放^[12-14]。在作用机制上,青蒿琥酯可从多个层面干预该信号轴:首先,在受体层面,研究证实青蒿琥酯可下调 TLR4 及其共受体 MD2 的表达,抑制 TLR4/MD2 复合物的活化,从而在源头阻遏 NF- κ B 信号的启动^[15]。其次,在核心转录因子层面,青蒿琥酯能直接干预 NF- κ B 的活化过程。如在脂多糖(LPS)刺激的巨噬细胞和小胶质细胞模型中,青蒿琥酯预处理可通过下调 Notch1 等信号,有效阻止核因子- κ B (NF- κ B) p65/p50 二聚体的核转位,阻断其转录功能^[16]。此外,Golatkar 等^[17]研究揭示了青蒿琥酯在心肌细胞中的表观遗传调控机制:通过增强去乙酰化酶沉默信息调节因子 1 (SIRT1) 的活性,促进 NF- κ B 关键亚基 p65 的去乙酰化,从而直接抑制其转录活性,减少下游促炎因子的表达,发挥心脏保护作用。综上所述,青蒿琥酯通过多层次靶向抑制了脓毒症中失控的 TLR4/NF- κ B 炎症信号轴。这种对核心炎症通路的系统性调控构成了青蒿琥酯缓解脓毒症炎症风暴、提供器官保护的关键分子机制之一。

1.2 精确调控免疫细胞极化

巨噬细胞的可塑性(M1 促炎表型与 M2 抗炎/修复表型)在脓毒症病理进程中至关重要,巨噬细胞通过极化来影响机体的炎症和免疫力,以调节宿

主免疫反应^[18]。在脓毒症早期,巨噬细胞通过激活 TLR/NF- κ B/MAPK 通路表达为 M1 表型,刺激促炎细胞因子释放,以清除侵入病原体;后期则通过抑制 NF- κ B 等激活,巨噬细胞极化为 M2 表型,使促炎反应减少、抗炎细胞因子释放。巨噬细胞的过度激活或调节不足都会导致细胞因子风暴,发生不受控制的炎症反应,并导致广泛的组织损伤,因此在毁灭性阶段调节巨噬细胞极化至关重要^[18-20]。研究发现,青蒿琥酯能够智能地调节其极化,减轻脓毒症损伤。1 项脓毒症肝损伤研究发现,青蒿琥酯可通过 lncRNA MALAT1/PTBP1/IFIH1 轴调节巨噬细胞极化,从而减轻 LPS 诱导的肝细胞损伤^[21]。此外,在慢性炎症早期,它通过抑制 NF- κ B 信号通路减少 M1 型巨噬细胞及其产生的促炎因子,发挥抗动脉粥样硬化作用^[22];在后期,则可能通过激活信号转导和转录激活因子 6 (STAT6) 等通路促进其向 M2 型转化,从而促进炎症消退和组织修复^[23]。上述证据表明青蒿琥酯不仅抑制炎症,更积极引导免疫系统向稳态恢复。

1.3 干预炎症小体活化

炎症小体的激活是脓毒症中炎症反应的重要机制。NOD 样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体可诱导半胱天冬酶 (Caspase) -1 的激活和随后释放促炎细胞因子(如 IL-1 β 、IL-18),抑制 NLRP3 炎性体激活可以减轻炎症反应,进而保护器官功能^[24-26]。研究发现,青蒿琥酯可通过抑制 NF- κ B/NLRP3 炎症小体通路调节动脉炎症反应来改善动脉粥样硬化^[27]。Liu 等^[28]发现,青蒿琥酯可减弱活性氧(ROS)诱导的 NLRP3 炎症小体激活,抑制肾缺血再灌注介导的远程肺部炎症。除了以上抗炎机制外,青蒿琥酯还能够减少纤维结缔组织、软骨细胞和血管的增殖,降低炎症组织中淋巴细胞和生发中心 B 细胞的浸润,并恢复调节性 T 细胞(Treg)与 Th17 细胞的平衡。Treg 细胞具有抗炎、抗凋亡特性,其在关节炎组织中的积累支持了愈合过程,而 Th17 细胞则是促炎的辅助细胞,产生 IL-17,抑制 Treg 细胞,并促进炎症反应^[29-30]。它还下调了基质金属蛋白酶(MMP)-2、MMP-9 的表达,这些酶在炎症条件下调节促炎细胞因子的生物可用性和活性^[30-31]。综上所述,青蒿琥酯的抗炎机制是一个系统工程,涵盖从膜受体到核转录因子、从天然免疫到获得性免疫的多个层面。然而,这些通路在脓毒症不同阶段和不同器官中的相对重要性,以及青蒿琥酯的优

先作用靶点,尚需更深入的研究来阐明。其调控的时序性,即何时抑制 M1 巨噬细胞、何时促进 M2 巨噬细胞是未来基础研究和临床给药方案设计的关键。

2 直接与协同抑制脓毒症病原体

脓毒症作为一种严重的全身性感染疾病,常见多种病原体感染,引起脓毒症的病原体包括但不限于细菌病原体大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、化脓性链球菌和念珠菌属真菌病原体^[32]。这些细菌都有潜在的致病性,当它们侵入人体并引发感染时,可能导致免疫系统异常激活,引起炎症反应,最终导致脓毒症的严重症状。治疗脓毒症通常需要抗生素治疗和支持性治疗,早期干预对于提高患者的存活率至关重要^[33]。

控制感染源是脓毒症治疗的基石,青蒿琥酯在此环节展现出独特的价值:它不仅具备直接抗菌活性,更能增强现有抗生素的效力。首先,青蒿琥酯对多种细菌具有抑制作用,能够通过干扰细菌的代谢途径抑制其生长和繁殖。如青蒿琥酯对革兰阴性菌和革兰阳性菌均表现出一定的抑制活性^[34-35]。脓毒症研究中,青蒿琥酯联合苯唑西林通过抑制促炎细胞因子的释放和增强苯唑西林的抗菌活性来保护被致命的耐甲氧西林金黄色葡萄球菌攻击的败血症模型小鼠^[36]。此外,青蒿琥酯可能通过增强抗生素的效力提升治疗效果。研究发现青蒿琥酯通过抑制 *NorA*、*NorB* 和 *NorC* 等外排泵的基因表达来增加耐甲氧西林金黄色葡萄球菌内的抗生素积累,从而增强 β -内酰胺类药物的抗菌活性,但不会破坏耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的细胞结构^[37]。青蒿琥酯还可以剂量相关方式增加大肠杆菌 ATCC 35218 内的柔链霉素积累,并降低 *AcrAB-TolC* (革兰阴性菌的重要多药外排系统)的 mRNA 表达^[38]。青蒿琥酯的抗菌增敏作用为其在多重耐药菌所致脓毒症中的应用提供了强有力理论依据,提示其可能为一种有前景的抗生素佐剂。但当前研究多集中于体外和动物模型,其人体内的有效浓度能否达到增敏效果,以及是否会改变人体正常菌群,是需要关注的临床问题。

3 双向调节脓毒症免疫功能

脓毒症炎症信号通路大量激活导致补体系统、免疫系统异常,导致免疫细胞功能障碍、免疫细胞耗竭、免疫调节失衡甚至免疫抑制,进一步加重疾病严重程度和预后^[39]。大量基础实验研究表明,脓

毒症免疫功能障碍可被改善,如 IL-7、抗程序性细胞死亡 1 抗体、抗程序性细胞死亡 1 配体抗体等,均具有免疫调节作用^[40-41]。因此,及时有效地调节免疫功能恢复是治疗脓毒症的重要策略。

最初针对于疟疾研究中,青蒿琥酯除直接作用于寄生虫外,还可以诱导肝脏中 CD8⁺效应记忆 T 细胞的数量显著增加,从而保护疟原虫感染的小鼠免受孢子的第 2 次攻击^[42]。进一步研究发现,青蒿琥酯在 T 细胞的分化调节中具有促进作用,在青蒿琥酯治疗疟疾模型和 1 型糖尿病模型中均有 Th1/Th2 和 Treg 平衡的参与^[43-45]。此外,青蒿琥酯被发现可以增强免疫抑制状态下 T 细胞的免疫反应。在卵巢癌小鼠模型中发现,青蒿琥酯可以上调外周 CD4⁺T 细胞中 miR-142 的表达,并降低沉默信息调节因子 1 (Sirt1) 水平,促进 Th1 从 CD4⁺T 细胞分化,并促进分化的 Th1 或 Th2 细胞中 IFN- γ 或 IL-4 的产生,一定程度上增强免疫抑制状态下效应 T 细胞的反应^[46-47]。因而,青蒿琥酯在增强炎症状态下的免疫效应具有明显的作用潜力。

青蒿琥酯显示出双向免疫调节功能,在抑制过度炎症的同时还能扭转免疫抑制。脓毒症发生、发展中经历早期炎症状态转变为持续免疫抑制状态过程,其特征之一是 LPS 耐受,随之巨噬细胞的自噬活性急剧下降,病原体清除功能受损。研究发现,青蒿琥酯通过干扰 CaMKII/IP3R/CaMKK β 通路和激活维生素 D 受体可以恢复 Unc-51 样自噬激活酶 1 介导的自噬,逆转 LPS 耐受性,并解除脓毒症诱导的巨噬细胞免疫抑制^[48-49]。此外,青蒿琥酯对某些补体相关自身免疫性疾病的潜在治疗作用而受到关注,其可抑制 C4 活化、C3 活化和末端补体复合物组装,以及阻断 C1q、C3、C5、ART 的抗补体生物活性在补体相关人类疾病中的潜在治疗益处^[50]。因此青蒿琥酯凭借其“扶正祛邪”的免疫调节特性,特别适用于干预脓毒症的动态免疫病理过程。然而,在促炎与抗炎两种对立的免疫状态中进行精准调控,面临巨大挑战。未来研究需明确其发挥免疫增强作用的最佳时间窗口和剂量范围。

4 保护脓毒症内皮功能

脓毒症中的氧化应激和微循环障碍是导致器官功能障碍的核心环节,内皮细胞是此过程中的关键靶点。脓毒症期间,模式识别受体参与驱动内皮细胞重编程为促炎、促凋亡、促黏附和促凝血表型,损伤加重后则出现微循环血管反应性失调、毛细血

管渗漏和组织灌注受损^[51]。活性氧在内皮细胞代谢中不断产生，脓毒症内皮细胞受损进一步进展则导致活性氧和活性氮以及抗氧化系统之间的不平衡，使氧化还原稳态不平衡，使其趋向于促氧化状态，其特征是活性氧和活性氮的过量产生、线粒体功能障碍和抗氧化系统的分解。反过来，氧化应激会改变多种内皮功能，诱导糖萼恶化、细胞死亡、通透性增加和血管反应性受损。因此，在脓毒症期间，内皮细胞既是氧化应激的重要来源，也是氧化应激明显损伤的靶标之一^[52-53]。Hou 等^[54]研究发现，氧化应激核心因子核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 介导的氧化还原平衡可通过激活谷胱甘肽过氧化物酶 4/谷胱甘肽 (GPX4/GSH) 系统、抑制铁蛋白自噬以及通过抑制高迁移率族蛋白 B1 (HMGB-1)/IL-6/TNF- α 表达减轻内皮细胞的炎症反应。因此，缓解氧化应激和内皮功能障碍对于降低血管通透性、提升微循环灌注效果、减轻脓毒症对机体的损伤具有至关重要的意义。

青蒿琥酯的抗氧化应激作用起初在脑型疟疾研究中被发现，其并发症出现的主要病理生理途径包括由于寄生红细胞隔离而导致的微循环受损、全身炎症反应和内皮活化，青蒿琥酯治疗可有效减轻上述并发症，但其详细机制尚不清^[55]。Jiang 等^[56]对脑型疟疾研究发现，青蒿琥酯可减少微血管阻塞并改善神经功能，下调黏附分子的表达和寄生红细胞的隔离，增加了脑血流量、神经生长因子、血管内皮生长因子和神经营养因子 3 水平，减轻损伤。随着研究的逐步推进，青蒿琥酯被发现能够激活氧化应激的 Nrf2 关键通路，活化的 Nrf2 入核后启动抗氧化反应元件，上调血红素加氧酶-1、谷胱甘肽等抗氧化酶的表达，从而中和过量 ROS，在脑缺血再灌注模型中，青蒿琥酯可通过激活 Nrf2 和下调小鼠的 ROS 依赖性 p38 MAPK 来抑制氧化应激和炎症过程，改善内皮细胞功能减轻缺血再灌注损伤^[57]。此外，在慢性炎症研究表明，青蒿琥酯可降低癌症氧化应激和炎症反应，下调环氧合酶-2、诱导型一氧化氮合酶、NF- κ B 和 IL-1 β 等，有助于抑制结肠癌变^[58-59]。综上所述，Nrf2 的激活可能是青蒿琥酯实现多器官保护作用的共同分子基础，其抗氧化与抗炎功能密切相关，如 NF- κ B、NLRP3 的激活均受 ROS 水平影响，共同构建了一个协同的保护网络。

5 结语

本综述总结了青蒿琥酯作为脓毒症多靶点治

疗候选药物的巨大潜力，其作用机制涵盖了从病原体清除、炎症风暴遏制、免疫稳态重建到组织保护等多个层面，各机制之间相互关联，构成一个协同作用的网络。这种多效性特点使其在应对脓毒症这种高度异质性和复杂性的综合征时具有独特优势。动物研究已证实，青蒿琥酯能显著降低炎症因子水平、改善器官功能并提升生存率，展现出显著的综合干预潜力。

然而，当前研究仍存在关键局限，其临床转化面临严峻挑战。首先，绝大多数证据源于动物实验，种属差异使得其结论向人体外推需极度谨慎。其次，基础研究多聚焦单一通路，对多靶点协同作用的系统阐释不足；再者，青蒿琥酯在脓毒症中的药动学/药效学特性、最佳治疗时间窗和剂量方案均有待明确。最关键的是，针对脓毒症的大规模随机对照试验严重匮乏，其有效性和安全性亟需高级别临床证据验证。未来研究需重点突破以下方向：(1) 利用系统生物学和单细胞测序等技术超越单一通路研究，在更精细的层面解析青蒿琥酯的细胞特异性靶点和整体作用网络；(2) 开展深入的转化医学研究，确定其临床应用的生物标志物和优势患者亚群，为精准医疗奠定基础；(3) 积极推动设计严谨的多中心随机对照试验，评估青蒿琥酯单用或与标准疗法联用对脓症患者病死率和器官功能的影响，并探索最佳联合用药策略。

总之，以青蒿琥酯为代表的中药现代研究为脓毒症治疗开辟了新路径，通过跨学科整合分子药理学、临床重症医学以及系统生物学的研究模式，深入理解其分子作用机制，并全力推动临床验证，望为攻克这一世界性难题提供理论新的研究方向和理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Singer M, Deutschman C S, Seymour C W, *et al.* The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801-810.
- [2] 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.
- [3] He X L, Chen J Y, Feng Y L, *et al.* Single-cell RNA sequencing deciphers the mechanism of sepsis-induced liver injury and the therapeutic effects of artesunate [J].

- Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(9): 1801-1814.
- [4] 宋宁, 马培梁, 杨娟, 等. 大黄素防治脓毒症肺损伤的研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2025, 40(3): 807-810.
- [5] White N J, Pukrittayakamee S, Hien T T, *et al.* Malaria [J]. *Lancet*, 2014, 383(9918): 723-735.
- [6] Xiao F, Rui K, Han M, *et al.* Artesunate suppresses Th17 response via inhibiting IRF4-mediated glycolysis and ameliorates Sjögren's syndrome [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 274.
- [7] Li Z J, Dai H Q, Huang X W, *et al.* Artesunate synergizes with sorafenib to induce ferroptosis in hepatocellular carcinoma [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(2): 301-310.
- [8] Zhang J, Li Y, Wan J, *et al.* Artesunate: A review of its therapeutic insights in respiratory diseases [J]. *Phytomedicine*, 2022, 104: 154259.
- [9] Zeng X Z, Zhang Y Y, Yang Q, *et al.* Artesunate attenuates LPS-induced osteoclastogenesis by suppressing TLR4/ TRAF6 and PLC γ 1-Ca²⁺-NFATc1 signaling pathway [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(2): 229-236.
- [10] Yuan Y, Hua L, Zhou J, *et al.* The effect of artesunate to reverse CLP-induced sepsis immunosuppression mice with secondary infection is tightly related to reducing the apoptosis of T cells via decreasing the inhibiting receptors and activating MAPK/ERK pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 124(Pt A): 110917.
- [11] Chen J, He X, Bai Y, *et al.* Single-cell transcriptome analysis reveals the regulatory effects of artesunate on splenic immune cells in polymicrobial sepsis [J]. *J Pharm Anal*, 2023, 13(7): 817-829.
- [12] Balkrishna A, Sinha S, Kumar A, *et al.* Sepsis-mediated renal dysfunction: Pathophysiology, biomarkers and role of phytoconstituents in its management [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 165: 115183.
- [13] Abdelnaser M, Attya M E, El-Rehany M A, *et al.* Clemastine mitigates sepsis-induced acute kidney injury in rats; the role of α -Klotho/TLR-4/MYD-88/NF- κ B/Caspase-3/p-P38 MAPK signaling pathways [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2024, 763: 110229.
- [14] Fang Z, Wang G, Huang R, *et al.* Astilbin protects from sepsis-induced cardiac injury through the NRF2/HO-1 and TLR4/NF- κ B pathway [J]. *Phytother Res*, 2024, 38(2): 1044-1058.
- [15] Chen Y, Wu J, Zhu J, *et al.* Artesunate provides neuroprotection against cerebral ischemia-reperfusion injury via the TLR-4/NF- κ B pathway in rats [J]. *Biol Pharm Bull*, 2021, 44(3): 350-356.
- [16] Liu L, Hao X, Lu B, *et al.* Artesunate suppresses ocular inflammation in endotoxin-induced uveitis through inhibiting the NF- κ B signaling pathway and M1 macrophage polarization [J]. *Eur J Pharmacol*, 2025, 1003: 177947.
- [17] Golatkar V, Bhatt L K. Artesunate attenuates isoprenaline induced cardiac hypertrophy in rats via SIRT1 inhibiting NF- κ B activation [J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 977: 176709.
- [18] Cheng Y, Marion T N, Cao X, *et al.* Park 7: A novel therapeutic target for macrophages in sepsis-induced immunosuppression [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2632.
- [19] Chen J, Wei H. Immune intervention in sepsis [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 718089.
- [20] Pérez S, Rius-Pérez S. Macrophage polarization and reprogramming in acute inflammation: A redox perspective [J]. *Antioxidants* (Basel), 2022, 11(7): 1394.
- [21] Yang Z, Xia H, Lai J, *et al.* Artesunate alleviates sepsis-induced liver injury by regulating macrophage polarization via the lncRNA MALAT1/PTBP1/IFIH1 axis [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2024, 110(1): 116383.
- [22] Wang X, Du H, Li X. Artesunate attenuates atherosclerosis by inhibiting macrophage M1-like polarization and improving metabolism [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 102: 108413.
- [23] Tao Y, Xu L, Liu X, *et al.* Chitosan-coated artesunate protects against ulcerative colitis via STAT6-mediated macrophage M2 polarization and intestinal barrier protection [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 254(Pt 1): 127680.
- [24] Shi X, Tan S, Tan S. NLRP3 inflammasome in sepsis (Review) [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(1): 514.
- [25] Vigneron C, Py B F, Monneret G, *et al.* The double sides of NLRP3 inflammasome activation in sepsis [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2023, 137(5): 333-351.
- [26] Danielski L G, Giustina A D, Bonfante S, *et al.* The NLRP3 inflammasome and its role in sepsis development [J]. *Inflammation*, 2020, 43(1): 24-31.
- [27] Cen Y, Xiong Y, Qin R, *et al.* Anti-malarial artesunate ameliorates atherosclerosis by modulating arterial inflammatory responses via inhibiting the NF- κ B-NLRP3 inflammasome pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1123700.
- [28] Liu Z, Qu M, Yu L, *et al.* Artesunate inhibits renal ischemia-reperfusion-mediated remote lung inflammation through attenuating ROS-induced activation of NLRP3 inflammasome [J]. *Inflammation*, 2018, 41(4): 1546-1556.
- [29] Wang J X, Tang W, Zhou R, *et al.* The new water-soluble artemisinin derivative SM905 ameliorates collagen-induced arthritis by suppression of inflammatory and Th17 responses [J]. *Br J Pharmacol*, 2008, 153(6): 1303-1310.
- [30] Efferth T, Oesch F. The immunosuppressive activity of artemisinin-type drugs towards inflammatory and autoimmune diseases [J]. *Med Res Rev*, 2021, 41(6): 3023-3061.

- [31] Fan M, Li Y, Yao C, *et al.* Dihydroartemisinin derivative DC32 attenuates collagen-induced arthritis in mice by restoring the Treg/Th17 balance and inhibiting synovitis through down-regulation of IL-6 [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 65: 233-243.
- [32] Gatica S, Fuentes B, Rivera-Asín E, *et al.* Novel evidence on sepsis-inducing pathogens: From laboratory to bedside [J]. *Front Microbiol*, 2023, 14: 1198200.
- [33] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, *et al.* Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 [J]. *Crit Care Med*, 2021, 49(11): e1063-e1143.
- [34] Wu C, Liu J, Pan X, *et al.* Design, synthesis and evaluation of the antibacterial enhancement activities of amino dihydroartemisinin derivatives [J]. *Molecules*, 2013, 18(6): 6866-6882.
- [35] Wei S, Yang Y, Tian W, *et al.* Synergistic activity of fluoroquinolones combining with artesunate against multidrug-resistant *Escherichia coli* [J]. *Microb Drug Resist*, 2020, 26(1): 81-88.
- [36] Jiang W, Li B, Zheng X, *et al.* Artesunate in combination with oxacillin protect sepsis model mice challenged with lethal live methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) via its inhibition on proinflammatory cytokines release and enhancement on antibacterial activity of oxacillin [J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11(8): 1065-1073.
- [37] Jiang W, Li B, Zheng X, *et al.* Artesunate has its enhancement on antibacterial activity of β -lactams via increasing the antibiotic accumulation within methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) [J]. *J Antibiot* (Tokyo), 2013, 66(6): 339-345.
- [38] Li B, Yao Q, Pan X C, *et al.* Artesunate enhances the antibacterial effect of β -lactam antibiotics against *Escherichia coli* by increasing antibiotic accumulation via inhibition of the multidrug efflux pump system AcrAB-TolC [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2011, 66(4): 769-777.
- [39] Patil N K, Bohannon J K, Sherwood E R. Immunotherapy: A promising approach to reverse sepsis-induced immunosuppression [J]. *Pharmacol Res*, 2016, 111: 688-702.
- [40] Chang K, Svabek C, Vazquez-Guillamet C, *et al.* Targeting the programmed cell death 1: Programmed cell death ligand 1 pathway reverses T cell exhaustion in patients with sepsis [J]. *Crit Care*, 2014, 18(1): R3.
- [41] Shindo Y, Unsinger J, Burnham C A, *et al.* Interleukin-7 and anti-programmed cell death 1 antibody have differing effects to reverse sepsis-induced immunosuppression [J]. *Shock*, 2015, 43(4): 334-343.
- [42] Peng X, Keitany G J, Vignali M, *et al.* Artesunate versus chloroquine infection-treatment-vaccination defines stage-specific immune responses associated with prolonged sterile protection against both pre-erythrocytic and erythrocytic *Plasmodium yoelii* infection [J]. *J Immunol*, 2014, 193(3): 1268-1277.
- [43] Du Y, Chen G, Zhang X, *et al.* Artesunate and erythropoietin synergistically improve the outcome of experimental cerebral malaria [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 48: 219-230.
- [44] Li Z, Shi X, Liu J, *et al.* Artesunate prevents type 1 diabetes in NOD mice mainly by inducing protective IL-4-producing T cells and regulatory T cells [J]. *FASEB J*, 2019, 33(7): 8241-8248.
- [45] Lin L, Tang Z, Shi Z, *et al.* New insights into artesunate as a pleiotropic regulator of innate and adaptive immune cells [J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022: 9591544.
- [46] Chen X, Zhang X L, Zhang G H, *et al.* Artesunate promotes Th1 differentiation from CD4⁺ T cells to enhance cell apoptosis in ovarian cancer via miR-142 [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2019, 52(5): e7992.
- [47] Lee S H, Cho Y C, Kim K H, *et al.* Artesunate inhibits proliferation of naïve CD4(+) T cells but enhances function of effector T cells [J]. *Arch Pharm Res*, 2015, 38(6): 1195-1203.
- [48] Liu X, Wu J, Wang N, *et al.* Artesunate reverses LPS tolerance by promoting ULK1-mediated autophagy through interference with the CaMKII-IP3R-CaMKK β pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 87: 106863.
- [49] Shang S, Wu J, Li X, *et al.* Artesunate interacts with the vitamin D receptor to reverse sepsis-induced immunosuppression in a mouse model via enhancing autophagy [J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(18): 4147-4165.
- [50] Song L, Ge T, Li Z, *et al.* Artesunate: A natural product-based immunomodulator involved in human complement [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 136: 111234.
- [51] Joffre J, Hellman J, Ince C, *et al.* Endothelial responses in sepsis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 202(3): 361-370.
- [52] Joffre J, Hellman J. Oxidative stress and endothelial dysfunction in sepsis and acute inflammation [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2021, 35(15): 1291-1307.
- [53] Huet O, Dupic L, Harrois A, *et al.* Oxidative stress and endothelial dysfunction during sepsis [J]. *Front Biosci* (Landmark Ed), 2011, 16(5): 1986-1995.
- [54] Hou H, Qin X, Li G, *et al.* Nrf2-mediated redox balance alleviates LPS-induced vascular endothelial cell inflammation by inhibiting endothelial cell ferroptosis [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 3335.

- [55] Plewes K, Turner G D H, Dondorp A M. Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of coma and acute kidney injury complicating falciparum malaria [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2018, 31(1): 69-77.
- [56] Jiang X, Chen L, Zheng Z, *et al.* Synergistic effect of combined artesunate and tetramethylpyrazine in experimental cerebral malaria [J]. *ACS Infect Dis*, 2020, 6(9): 2400-2409.
- [57] Lu H, Wang B, Cui N, *et al.* Artesunate suppresses oxidative and inflammatory processes by activating Nrf2 and ROS-dependent p38 MAPK and protects against cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(5): 6639-6646.
- [58] Kumar V L, Verma S, Das P. Artesunate suppresses inflammation and oxidative stress in a rat model of colorectal cancer [J]. *Drug Dev Res*, 2019, 80(8): 1089-1097.
- [59] 唐祯, 刘燕华, 李刚, 等. 青蒿琥酯抗结直肠癌作用机制的研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2022, 37(10): 2397-2401.

【责任编辑 解学星】