基于肠道菌群和蛋白组学探究青蒿琥酯改善脓毒症急性肾损伤机制

常建颖[1]，杜沛霈[2]，郭　苒[2]，江　涛[2]，陈　然[2]，刘传鑫[1*]，陈河涛[2*]

1. 河南科技大学临床医学院/河南科技大学第一附属医院内分泌代谢中心/河南省罕见病重点实验室/河南省卫生健康委遗传罕见病重点实验室/洛阳市临床多组学与转化医学重点实验室，河南 洛阳　471003
2. 河南科技大学临床医学院/河南科技大学第一附属医院　检验科，河南 洛阳　471003

摘　要：目的　基于肠道菌群和蛋白组学探究青蒿琥酯改善脓毒症相关急性肾损伤（SA-AKI）的作用机制。**方法**　采用随机数字表法将小鼠分为 5 组：假手术组、模型组和青蒿琥酯低、中、高剂量（75、150、300 mg·kg^{-1}）组，ig 给药 5 d 后，除假手术组外，实施盲肠结扎穿刺术（Clp）建立 SA-AKI 模型，假手术组不穿刺和挤出粪便，术后 3 d 内继续给药。计算肾脏指数，使用生化分析仪检测各组小鼠血清尿素氮（BUN）和肌酐（SCr）水平；苏木素-伊红（HE）染色检测肾脏病理变化；透射电子显微镜观察肾皮质变化；蛋白质组学检测肾脏差异蛋白；16S rDNA 测序分析检测肠道微生物变化；以相关性热图分析宿主蛋白、肠道菌群、肾功能指标及脏器指数的关联性。**结果**　青蒿琥酯以剂量相关方式增加小鼠体质量，降低肾脏指数，降低 SCr 和 BUN 水平（P＜0.05、0.01、0.001），并改善肾小球萎缩、肾脏炎症、线粒体皱缩等病理损伤。蛋白质组学结果显示，青蒿琥酯高剂量组 KIAA2013、蛋白磷酸酶 4 调节亚基 3B（PPP4R3B）等显著上调；RNA 聚合酶 II、I 和 III 亚基 L（POLR2L）、DNA 拓扑异构酶 IIα（TOP2A）、Apaf-1 相互作用蛋白（APIP）等显著下调（P＜0.05、0.01、0.001），基因本体（GO）及京都基因与基因组百科全书（KEGG）分析表明，青蒿琥酯广泛影响细胞的基础代谢、亚细胞结构定位及分子间相互作用网络，可能通过干预低氧适应、能量代谢、血管生成及脂质代谢等关键生物学过程，从而在 SA-AKI 中发挥保护作用。16S rRNA 测序分析显示，与模型组比较，青蒿琥酯高剂量组的肠道菌群多样性显著增加（P＜0.05）；厚壁菌门与变形菌门丰度显著降低，拟杆菌门丰度回升（P＜0.05）；嗜韧带乳杆菌属丰度明显下降（P＜0.05），鼠杆菌属上升（P＜0.05）。相关性分析显示，TOP2A、POLR2L、APIP 等蛋白与特定肠道菌群之间存在相关性；TOP2A、POLR2L 和 APIP 的高表达与体质量下降相关，且与肾脏质量及肾功能损害指标升高相关；*g_Enterococcus* 与 *g_Rikenella* 的富集可能与肾脏代偿性增大、肾脏指数升高及肾功能损伤加重密切相关；而 *g_RF39_unclassified*、*g_Muribaculaceae_unclassified*、*g_Odoribacter* 等菌群丰度升高则可能与肾脏结构完整、肾功能指标改善及肠道微生态稳态维持相关。**结论**　青蒿琥酯可能通过调节“肠-肾轴”恢复肠道微生态平衡，同时调控肾脏关键蛋白及相关通路，从而减轻 SA-AKI。

关键词：脓毒症相关急性肾损伤；青蒿琥酯；蛋白质组学；16S rRNA 测序技术；肠-肾轴

中图分类号：R965　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674 - 6376(2026)11 - 3879 - 15

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.11.007

Artesunate alleviates sepsis-induced acute kidney injury: Mechanistic clues from gut microbiota and proteomic analyses

CHANG Jianying[1], DU Peipei[2], GUO Ran[2], JIANG Tao[2], CHEN Ran[2], LIU Chuanxin[1], CHEN Hetao[2]

1. Luoyang Key Laboratory of Clinical Multiomics and Translational Medicine, Key Laboratory of Hereditary Rare Diseases of Health Commission of Henan Province, Henan Key Laboratory of Rare Diseases, Endocrinology and Metabolism Center, The First Affiliated Hospital, College of Clinical Medicine of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China
2. Department of Clinical Laboratory, The First Affiliated Hospital, and College of Clinical Medicine, Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China

收稿日期：2026-06-13

基金项目：河南省自然科学基金资助项目（262300422203）；河南省医学科技攻关联合共建项目（LHGJ20250569）；洛阳市科学技术协会河洛青年人才托举工程（2025HLTJ44）

作者简介：常建颖，研究方向为肾脏疾病的药理学。E-mail: 17651976870@163.com

***通信作者：**陈河涛，博士，主管技师，从事中草药对肾损伤及糖尿病的作用研究。E-mail: chenht9110@163.com

刘传鑫，博士，主管药师，硕士生导师，研究方向为体质毒理学与个体化药学监护。E-mail: 15222003775@163.com

Abstract: Objective To investigate the mechanism by which artemisinin derivative artesunate ameliorates sepsis-associated acute kidney injury (SA-AKI) via gut microbiota and proteomics. **Methods** Mice were randomly divided into five groups using a random number table: Sham group, model group, and low-, medium-, and high-dose artesunate groups (75, 150, and 300 mg·kg^{-1}). After oral gavage for 5 d, all groups except the sham group underwent cecal ligation and puncture (CLP) to induce SA-AKI; The sham group received only a sham operation without puncture or fecal extrusion. Drug administration continued for 3 days post-surgery. Serum blood urea nitrogen (BUN) and creatinine (SCr) levels were measured using a biochemical analyzer; Hematoxylin-eosin (HE) staining assessed renal histopathological changes; Transmission electron microscopy examined cortical renal alterations; Proteomics identified differentially expressed proteins in the kidneys; 16S rDNA sequencing analyzed gut microbiota composition; And correlation heatmaps evaluated associations among host proteins, gut microbiota, kidney function indicators, and organ indices. **Results** Artesunate increased body weight in a dose-dependent manner, reduced kidney index, and lowered serum creatinine and BUN levels ($P < 0.05$, 0.01, 0.001), while ameliorating pathological injuries such as glomerular atrophy, renal inflammation, and mitochondrial shrinkage. Proteomic analysis revealed that KIAA2013 and protein phosphatase 4 regulatory subunit 3B (PPP4R3B) were significantly upregulated in the high-dose artesunate group, whereas RNA polymerase II, I, and III subunit L (POLR2L), DNA topoisomerase IIα (TOP2A), and Apaf-1 interacting protein (APIP) were significantly downregulated ($P < 0.05$, 0.01, 0.001). Gene ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) analyses indicated that artesunate broadly influenced cellular basal metabolism, subcellular localization, and molecular interaction networks, potentially exerting protective effects in SA-AKI through modulation of key biological processes including hypoxia adaptation, energy metabolism, angiogenesis, and lipid metabolism. 16S rRNA sequencing showed that compared with the model group, the high-dose artesunate group exhibited significantly enhanced gut microbial diversity ($P < 0.05$); Abundances of Firmicutes and Proteobacteria decreased markedly, while Bacteroidetes abundance recovered ($P < 0.05$); Lactobacillus reuteri abundance declined significantly ($P < 0.05$), whereas Muribaculaceae abundance increased ($P < 0.05$). Correlation analysis revealed associations between TOP2A, POLR2L, and APIP proteins and specific gut microbes. High expression of TOP2A, POLR2L, and APIP correlated with reduced body weights, and was associated with elevated kidney weight and impaired renal function markers. Enrichment of *g_Enterococcus* and *g_Rikenella* may be closely related to compensatory kidney enlargement, increased kidney index, and aggravated renal injury; conversely, increased abundances of *g_RF39_unclassified*, *g_Muribaculaceae_unclassified*, and *g_Odoribacter* were likely linked to preserved renal structure, improved renal function, and maintenance of intestinal microecological homeostasis. **Conclusion** Artesunate may alleviate SA-AKI by modulating the "gut-kidney axis" to restore intestinal microecological balance and regulate critical renal proteins and their associated pathways.

Key words: sepsis-associated acute kidney injury; artesunate; proteomics; 16S rRNA sequencing; gut-kidney axis

脓毒症相关急性肾损伤（SA-AKI）定义为脓毒症发病 7 d 内出现的急性肾功能急剧恶化，是脓毒症最严重的并发症之一[1-2]。约 60%的脓毒症患者会继发 AKI，而合并 AKI 者死亡率可达无 AKI 患者的 2～3 倍[3]。SA-AKI 的本质是血流动力学紊乱、炎症反应与免疫异常等多种机制交织作用的结果，其病理表现常涉及全身性炎症反应、内皮功能障碍与微循环障碍[4-5]。目前临床治疗以液体复苏、血流动力学支持、肾脏替代治疗及药物辅助等综合管理为主[6-7]，因相关机制尚未被完全解析，临床仍缺少特异性的病因干预手段。

青蒿素是临床常用的一线抗疟药物，其药理活性广泛，包括抗炎、抗氧化以及免疫调节等[8-9]，其衍生物［如青蒿琥酯、双氢青蒿素和蒿甲醚］除作为抗疟标准药物之外，还具有抗肿瘤、抗真菌等广泛的药理活性[10-11]。本课题组前期研究[12]发现，青蒿琥酯干预可显著降低脓毒症小鼠乳酸水平，抑制 AMP 激活蛋白激酶（AMPK）过度活化，缓解哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mTOR）通路的抑制效应并减少自噬过度激活，从而降低炎症及氧化应激水平，改善肾功能。在此基础上，本研究进一步整合蛋白质组学与 16S rRNA 测序技术，从分子表达与肠道菌群构成的双重维度，系统探讨青蒿琥酯改善 SA-AKI 的作用机制。

蛋白质组学技术能够全面揭示疾病状态下蛋白质表达与功能的变化[13]，为解析 SA-AKI 的分子机制及发现潜在生物标志物提供有力工具。研究表明，肠道菌群作为关键的“微生物器官”，通过“肠-肾轴”参与远端器官功能的调节[14]，其失衡可驱动多种肾脏疾病的发生与发展[15]。16S rRNA 测序技术可深入解析肠道菌群的结构与组成变化[16-17]，为阐明肠道菌群在 SA-AKI 中的作用机制提供方法学支持。但是，疾病中宿主与微生物之间存在复杂的相互作用，单一组学难以完全阐明其调控机制。

本研究拟整合蛋白质组学与 16S rRNA 测序技术，从宿主肾脏蛋白质表达谱与肠道菌群结构变化 2 个维度，探讨青蒿琥酯对 SA-AKI 模型的调控效应及作用机制。研究旨在探索青蒿琥酯是否通过调节“肠-肾轴”相关蛋白及肠道菌群，发挥肾脏保护作用，以期为 SA-AKI 的机制阐明与靶向干预提供参考。

1　材料

1.1　实验动物

6～8 周龄雄性 C57BL/6J 小鼠，体质量 18～22 g，由泰州华创生物科技有限公司提供，实验动物生产许可证号为 SCXK（苏）2025-0012。本实验方案经广西卓强生物技术研究所动物伦理委员会批准，批准号为 ZQIA-2024-019。所有小鼠均饲养于温度（22.5±2.5）℃的标准环境中，且全程自由摄食、饮水。

1.2　药物与主要试剂

青蒿琥酯（质量分数≥98%，批号 JS243448）购自上海源叶生物科技有限公司；无水乙醇（批号 10009218）、二甲苯（批号 10023418）、包埋石蜡（批号 69019361）均购自国药集团化学试剂有限公司；二甲基亚砜（DMSO，批号 GC203006）购自塞维尔生物科技有限公司；磁珠法粪便基因组 DNA 提取试剂盒（预封装）（货号 AU46111-96，百泰克生物技术有限公司）；Qubit（美国 Invitrogen 公司）；AMPure XP Beads（美国 Beckman Coulter Genomics 公司）；Illumina 文库定量试剂盒（美国 Kapa Biosciences 公司）；所用试剂均为分析纯，实验用水为去离子水。

1.3　主要仪器

BCD-318AT 卧式冷冻箱购自美菱公司；ME203E/02 电子天平购自梅特勒-托利多仪器（上海）有限公司；KZ-II高速组织研磨仪、MX-F 温控混合器均购自 Servicebio 公司；DK-8B 电热恒温水槽购自精宏公司；SCSJ-II-30L 实验室超纯水机、BK-280 全自动生化分析仪均购自山东博科生物产业有限公司；Agilent 2100 生物分析仪（美国 Agilent 公司）；NovaSeq 6000 测序仪（美国 Illumina 公司）。

2　方法

2.1　动物分组、造模、给药及取材

采用随机数字表法将小鼠分为 5 组（n＝6）：假手术组、模型组和青蒿琥酯低、中、高剂量（75、150、300 mg·kg^{-1}）组。自实验第 1 天起，青蒿琥酯各剂量组每天分别 ig 相应浓度青蒿琥酯溶液，每天 1 次，持续 5 d；假手术组与模型组同期 ig 等体积 1%羧甲基纤维素（CMC）溶液。预处理结束后第 2 天，对模型组及所有青蒿琥酯干预组实施盲肠结扎穿刺术（Clp）建立 SA-AKI 模型[3]，具体如下：麻醉小鼠后于膈肌下方开 1.2～1.8 cm 切口暴露盲肠，结扎盲肠根部，22 G 针头穿刺盲肠 2 次并挤出粪便；假手术组仅暴露和结扎盲肠，不穿刺和挤出粪便。术后即刻 sc 0.9%氯化钠溶液补液，4 h 后恢复进食。术后 3 d 内，青蒿琥酯各组维持原给药方案 ig 给药，模型组与对照组 ig 1% CMC 溶液。

实验完成后，依据动物实验伦理规范，对所有小鼠施行人道安乐死。随后经眼眶静脉丛穿刺采集全血并分离血清（室温静置 30～120 min，待血液自然凝固后，于 4 ℃、1 000×g 离心 10 min），迅速解剖取出双侧肾脏，用预冷 0.9%氯化钠溶液进行灌注冲洗。左侧肾脏矢状面切开后，部分皮质随即置于 4 ℃避光 2.5%戊二醛固定液（电镜观察备用），剩余组织经 4%甲醛室温固定后供苏木素-伊红（HE）染色。右侧肾脏液氮速冻后，转入−80 ℃冰箱长期储存，以支持后续分子生物学及生化分析。

2.2　生化指标检测

使用生化分析仪检测各组小鼠血清尿素氮（BUN）和肌酐（SCr）水平。各试剂均依据说明书要求配制，且于分析仪中设定匹配的实验参数。配制完成后，样品置于检测系统中上机，自动完成测定。

2.3　HE 染色

石蜡切片经蒸馏水润洗后，置入苏木精染液约 2 min，再次蒸馏水洗至蓝紫色。随后以 1%盐酸乙醇分化 2 s，流水返蓝至淡红色，再以伊红复染 2～8 s。最终完成梯度乙醇脱水、二甲苯透明及中性树胶封片。处理完毕后镜检并采集图像。

2.4　透射电子显微镜

取肾组织，经 1%四氧化锇固定 2 h，0.1 mol·L^{-1} 磷酸盐缓冲液（PBS）清洗 3～4 次（每次 15 min），随后用梯度乙醇（30%、50%、70%、80%、90%、95%、100%）逐级脱水，每级 15 min。脱水后将组织转入 100%丙酮中处理 15 min，再置于含无水硫酸钠的 100%丙酮中浸泡 15 min；随后将组织浸入丙酮-树脂混合液中渗透，次日更换为纯树脂继续渗透。完成渗透后，将组织包埋并于干燥环境中聚合；

聚合完成后对包埋块进行修块、超薄切片，采用透射电镜观察并采集图像。

2.5 蛋白质组学数据分析

2.5.1 差异表达蛋白质筛选与可视化分析流程 以小鼠肾脏组织为实验材料，选取假手术、模型、青蒿琥酯高剂量 3 组生物学样本，所有样本取材后均保存于−80 ℃低温环境备用。实验首先取半份组织样本，加入对应试剂后经冰水浴超声破碎提取总蛋白，通过高速离心获取蛋白上清液；随后采用 BCA 法进行蛋白定量，将标准蛋白溶液稀释为 0.025～0.500 mg·mL^{-1} 的梯度质量浓度，同时将待测样本稀释至适宜倍数，按照 50∶1 比例配制 BCA 工作液，经 37 ℃恒温孵育显色后，通过酶标仪检测 562 nm 处吸光度（*A*）值，拟合标准曲线计算各样品蛋白浓度。完成定量后，对蛋白样本进行高温还原、烷基化处理与蛋白酶解反应，反应终止后通过脱盐柱结合多种试剂完成样本除盐、洗脱操作，再经真空冷冻浓缩后用流动相复溶，通过 NanoDrop 完成肽段定量。最后取等量肽段样本，利用 nanoElute2 纳升高效液相色谱系统联合 timsTOF Pro2 质谱仪进行 nanoLC-MS/MS 检测，采用 C_{18} 反相色谱柱以 0.1%甲酸水溶液-0.1%甲酸乙腈溶液体系完成肽段分离，质谱采用 DIA-PASEF 模式，在 350～1 250 *m/z* 扫描，依据离子迁移率梯度调节碰撞能量完成数据采集，实现样本蛋白质组学检测分析。在蛋白质鉴定环节，本研究仅保留至少含有一条唯一肽段的蛋白质用于后续分析。对于数据非依赖采集（DIA）所得数据中的缺失值，使用最小值的 1/2 法完成填补处理。基于预处理后的数据，运用单因素方差分析（ANOVA）比较 3 组之间的表达差异，以 $P<0.05$ 为阈值筛选差异表达蛋白，采用火山图进行可视化，并进一步通过层次聚类分析以热图呈现其表达特征。

2.5.2 蛋白表达趋势与功能注释 为阐明差异蛋白的变化特征，对其相对含量进行 *Z*-score 标准化，并采用 *K*-means 算法进行模式聚类。进一步对差异蛋白做功能注释，利用饼图和柱状图展示其亚细胞定位预测的分布特征。

2.5.3 基因本体（GO）与京都基因与基因组百科全书（KEGG）通路富集分析 将差异蛋白映射至 GO 数据库（http://www.geneontology.org/）的 Mus musculus（小鼠）条目后，开展 GO 功能富集分析，联合 KEGG 数据库，筛选差异蛋白显著富集的代谢通路，并利用 KEGG 绘图模块对关键通路中蛋白表达水平进行可视化呈现。

2.6 16S rRNA 测序数据分析方法

2.6.1 肠道微生物 16S rDNA 测序分析 选取假手术、模型、青蒿琥酯高剂量组，取适量肠道内容物，使用磁珠法粪便基因组 DNA 提取试剂盒提取样本总 DNA，操作步骤按试剂盒说明书进行。提取所得 DNA 采用 Qubit 进行定量。以提取的基因组 DNA 为模板，选用细菌 16S rDNA V3-V4 区通用引物 *341F*（5′-CCTACGGGNGGCWGCAG-3′）及 *805R*（5′-GACTACHIVGGGTATCTAATCC-3′）进行 PCR 扩增。PCR 反应体系（总体积 25 μL）如下：Phusion Hot start flex 2×Master Mix 12.5 μL，上下游引物各 2.5 μL，模板 DNA 50 ng，加 ddH_2O 补足至 25 μL。扩增条件为：98 ℃预变性 30 s；98 ℃变性 10 s，54 ℃退火 30 s，72 ℃延伸 45 s，共 32 个循环；最后 72 ℃延伸 10 min。PCR 产物经 AMPure XP Beads 纯化后，使用 Qubit 定量，再经 Agilent 2100 生物分析仪和 Illumina 文库定量试剂盒进行文库质量评估。合格文库（浓度≥2 nmol·L^{-1}）经梯度稀释后按比例混合，采用 NovaSeq 6000 测序仪进行 2×250 bp 双端测序，测序试剂为 NovaSeq 6000 SP Reagent Kit（500 cycles）。

2.6.2 序列处理与 ASV 生成 使用 QIIME2 软件处理测序数据，通过 DADA2 算法对原始序列进行去重与降噪，以 100%相似度生成非冗余扩增子序列变体（ASVs），进而提升数据精确度与物种分辨率。

2.6.3 多样性分析 为评估测序数据可靠性及物种丰富度，本研究绘制稀释曲线。采用 Alpha 多样性分析（包括 Shannon 指数等指标）比较组间物种丰富度与均匀度差异，并在组内生物学重复≥6 时，运用 Wilcoxon 秩和检验并结合小提琴图，判断组间差异是否显著。Beta 多样性分析采用主坐标分析（PCoA），并结合 ANOSIM 和多元方差分析检验组间微生物群落结构的差异。

2.6.4 物种注释与组成分析 基于 SILVA（Release 138，置信度＞0.7）和 NT-16S 数据库（参数设置：--min_ident 90、--min_cov 80、--max_e 1e-5），对 ASV 特征序列进行物种注释，构建界至种各分类水平的丰度表，并用堆叠柱状图展示各组在不同层级的群落组成。

2.6.5 差异物种与关联分析 以 $P<0.05$ 为阈值筛

选组间差异物种，并选取丰度前 30 的物种以柱状图呈现；筛选属水平丰度排名前 30 的微生物类群。以相关性热图分析宿主蛋白、肠道菌群、肾功能指标及脏器指数的关联性。

2.7　统计方法

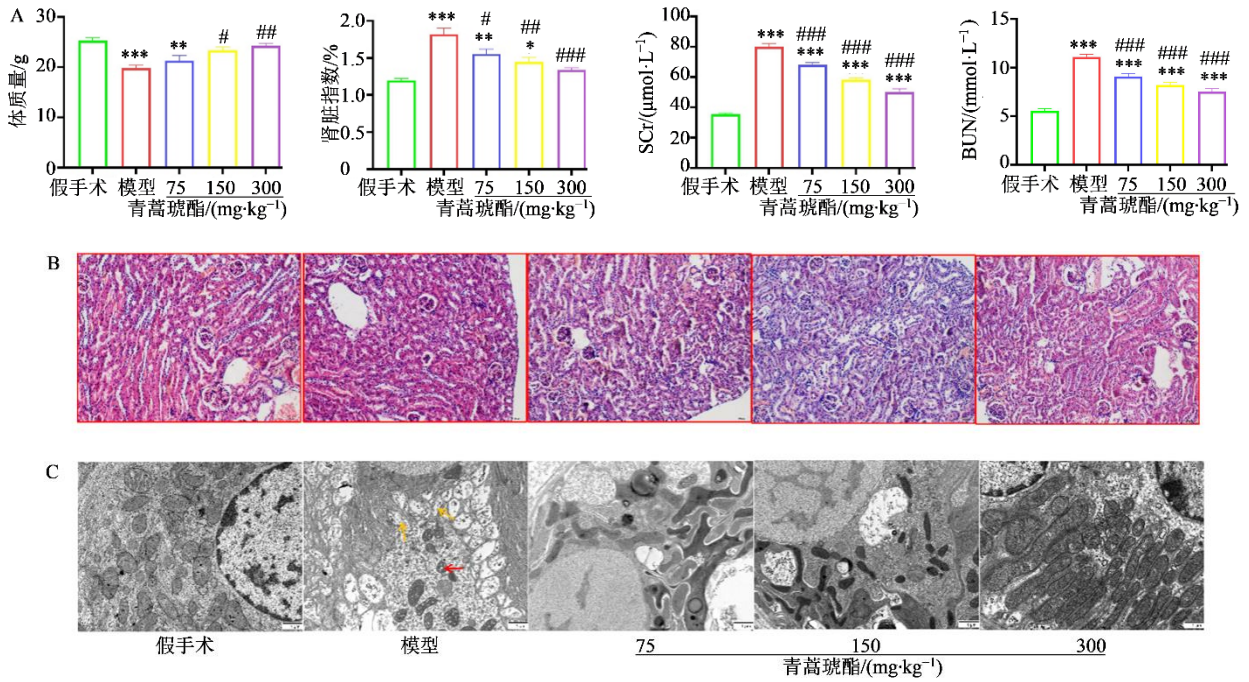
所有统计分析均使用 GraphPad Prism 10.0 软件（GraphPad Software, San Diego，CA，USA）完成。数据经 Shapiro-Wilk 正态性检验与 Levene 方差齐性检验后，符合条件者采用单因素方差分析进行多组比较，不符合者选用 Kruskal-Wallis 检验。对于服从正态分布的数据，使用 $\bar{x} \pm s$ 进行描述；对于非正态分布的数据，则使用中位数（四分位距）。

3　结果

3.1　青蒿琥酯通过剂量相关方式改善 SA-AKI 小鼠的肾功能与组织病理损伤

结果显示（图 1-A），与对照组比较，模型组体质量显著降低，肾脏指数显著升高，SCr、BUN 水平显著升高（$P<0.001$）；与模型组相比，青蒿琥酯中、高剂量组小鼠的体质量显著回升，低、中、高剂量组肾脏指数显著降低，SCr、BUN 水平亦显著下降（$P<0.05$、0.01、0.001）。结果表明，青蒿琥酯干预对 SA-AKI 模型小鼠具有肾脏保护作用，表现为肾功能显著改善。综合各指标来看，高剂量青蒿琥酯的肾脏保护效果最为突出。

为评估青蒿琥酯对肾脏组织形态的影响，对肾组织进行 HE 染色（图 1-B），镜下观察可见，模型组小鼠肾皮质结构紊乱，肾小球萎缩、鲍曼囊上皮细胞脱落，伴红细胞渗出及肾间质炎症细胞浸润；青蒿琥酯干预明显改善肾脏病理损伤，且呈剂量相关性。如图 1-C 所示，透射电镜下可见模型组小鼠肾小管上皮细胞线粒体皱缩、溶酶体数量明显增加，与对照组差异显著；而青蒿琥酯干预后，这些超微结构异常得到明显逆转，且同样表现出剂量相关性趋势。



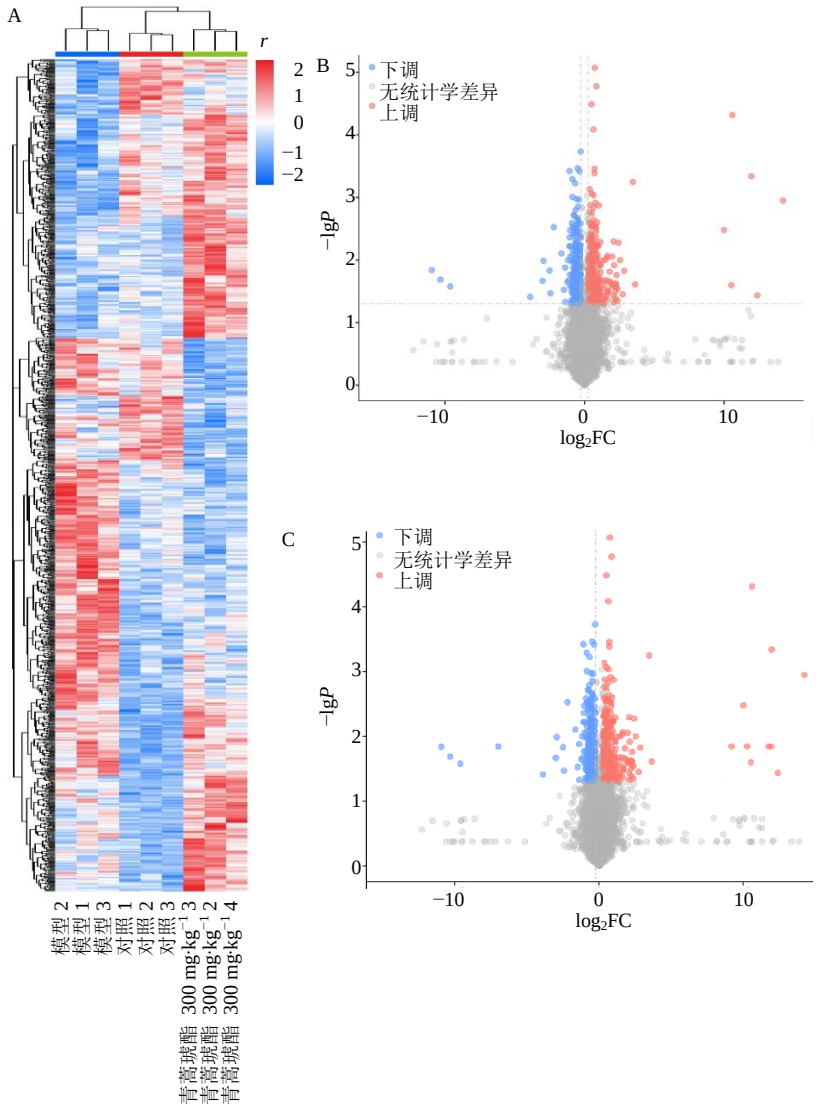
A-各组小鼠体质量、肾脏指数及血清肾功能指标变化；B-肾脏 HE 染色病理切片(×400)；C-肾皮质透射电镜显微图像(×400)，红色箭头标注线粒体皱缩，黄色箭头标注溶酶体增多；与对照组比较：$^{*}P<0.05$　$^{**}P<0.01$　$^{***}P<0.001$；与模型组比较：$^{\#}P<0.05$　$^{\#\#}P<0.01$　$^{\#\#\#}P<0.001$。A-changes in body weight, kidney index and serum renal function indicators of each group of mice; B-histological sections of the kidneys after HE staining (×400); C-transmission electron microscope micrographs of renal cortex (×400), with red arrows indicating shrinkage of mitochondria and yellow arrows indicating an increase in lysosomes. $^{*}P<0.05$　$^{**}P<0.01$　$^{***}P<0.001$ *vs* control group；$^{\#}P<0.05$　$^{\#\#}P<0.01$　$^{\#\#\#}P<0.001$ *vs* model group.

图 1　青蒿琥酯对 SA-AKI 小鼠肾功能的影响

Fig. 1　Effects of artesunate on renal function and pathological injury in SA-AKI mice

3.2　蛋白质组学分析青蒿琥酯缓解 SA-AKI 的潜在分子机制

3.2.1　差异表达蛋白筛选与鉴定　本研究通过蛋白质组学检测，假手术组、模型组与青蒿琥酯高剂量组共鉴定出 994 个总差异蛋白质（图 2）。其中，与对照组比较，模型组 KIAA2013、蛋白磷酸酶 4 调



A-差异蛋白层次聚类热图，横轴表示分组，纵轴为差异表达蛋白，红、蓝两色分别代表其高表达与低表达特征；B-青蒿琥酯 300 mg·kg^{-1} 组与模型组比较的差异表达蛋白火山图；C-对照组与模型组比较的差异表达蛋白火山图；红色代表上调蛋白（FC＞1.2、P＜0.05），蓝色代表下调蛋白（FC＜0.83、P＜0.05）。

A-hierarchical clustering heatmap of differentially expressed proteins, with X-axis representing groups and Y-axis showing differentially expressed proteins; red and blue indicate high and low expression levels, respectively; B-volcano plot comparing differentially expressed proteins between artesunate 300 mg·kg^{-1} group and the model group; C-volcano plot comparing differentially expressed proteins between the control group and the model group; Red indicates upregulated proteins (FC > 1.2, P < 0.05), and blue indicates downregulated proteins (FC < 0.83, P < 0.05).

图 2 青蒿琥酯干预后 SA-AKI 小鼠肾脏组织的蛋白质组学差异蛋白

Fig. 2 Proteomic analysis of kidney tissues in SA-AKI mice after artesunate intervention

节亚基 3B（PPP4R3B）等显著下调（P＜0.05、0.01），RNA 聚合酶 II、I 和 III 亚基 L（POLR2L）、DNA 拓扑异构酶 IIα（TOP2A）、Apaf-1 相互作用蛋白（APIP）等显著上调（P＜0.05、0.01、0.001）；与模型组相比，青蒿琥酯高剂量组 KIAA2013、PPP4R3B 等显著上调；POLR2L、TOP2A、APIP 等显著下调（P＜0.05、0.01、0.001）。结果见表 1，结果提示青蒿琥酯可能通过调控这些与炎症、转录及细胞周期相关的关键分子，发挥肾脏保护作用。

3.2.2 GO 富集分析结果 为阐释 3 组间差异表达蛋白的生物学功能，对其实施 GO 富集分析（图 3），在生物过程（BP）分类中，功能富集结果显示，差异蛋白主要富集于各类代谢相关生物学过程，如整体代谢（metabolic process）、有机物质代谢过程（organic substance metabolic process）、初级代谢过程（primary metabolic process）及细胞代谢过程

表 1　3 组间关键差异表达蛋白质

Table 1　Key differentially expressed proteins among three groups

排序	蛋白	编号	模型 *vs* 对照	青蒿琥酯 300 mg·kg^{-1} *vs* 模型	青蒿琥酯 300 mg·kg^{-1} *vs* 对照
1	KIAA2013	Q91X21	*↓	***↑	ns
2	APIP	Q9WVQ5	**↑	***↓	ns
3	POLR2L	P62876	***↑	**↓	ns
4	SOD1	P08228	*↑	**↓	ns
5	GGT1	Q60928	*↑	**↓	ns
6	SIRT2	Q8VDQ8	*↑	*↓	ns
7	TOP2A	Q01320	*↑	*↓	ns
8	NME1	P15532	*↑	*↓	ns
9	PRDX1	P35700	*↑	*↓	ns
10	PPP4R3B	Q922R5	**↓	***↑	**↑

$^{*}P$<0.05　$^{**}P$<0.01　$^{***}P$<0.001；ns-无统计学差异；↑-上调；↓-下调。排序依据：优先保留 3 组比较中“模型组与对照组有差异、给药组与模型组有差异且方向相反、给药组与对照组无差异（完全回调）”的蛋白，再按青蒿琥酯 300 mg·kg^{-1} *vs* 模型的 *P* 值等级排序。

$^{*}P$ < 0.05　$^{**}P$ < 0.01　$^{***}P$ < 0.001; ns-no significance; ↑-up-regulated; ↓-down-regulated. Ranking criteria: Proteins showing significant difference between model group and control group, significant reversal between artesunate 300 mg·kg^{-1} and model, and no significant difference between artesunate 300 mg·kg^{-1} and control (complete reversal) were prioritized, then ranked by *P*-value level of artesunate 300 mg·kg^{-1} group *vs* model group.

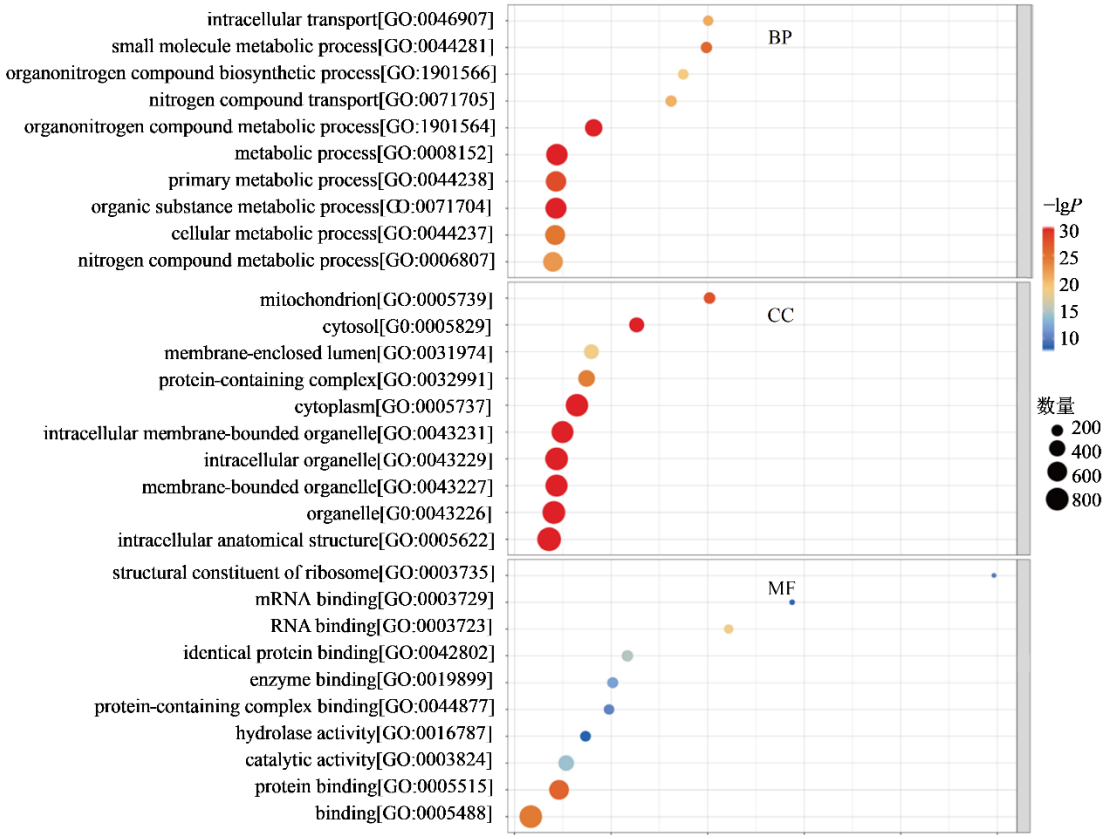


图 3　GO 通路富集分析

Fig. 3　GO pathway enrichment analysis

（cellular metabolic process）；在细胞组分（CC）分类中，这些蛋白主要定位在细胞器（organelle）、细胞内细胞器（intracellular organelle）、细胞质（cytoplasm）以及膜结合细胞器（membrane-bounded organelle）等结构域；分子功能（MF）分析显示差异蛋白在多种结合活性相关生物学过程中显著富

集，例如核糖体结构组分（structural constituent of ribosome）、mRNA 结合（mRNA binding）、RNA 结合（RNA binding），以及相同蛋白结合（identical protein binding）。结果表明，青蒿琥酯干预所引发的蛋白表达变化，广泛影响细胞的基础代谢、亚细胞结构定位及分子间相互作用网络。

3.2.3 KEGG 分析 为进一步明确差异蛋白参与的信号转导及代谢调控网络，本研究通过 KEGG 富集分析发现（图 4），差异表达蛋白显著富集于炎症、代谢及细胞应激等多条通路，涉及 HIF-1 信号通路、产热作用（Thermogenesis）、磷脂酰肌醇信号系统（Phosphatidylinositol signaling system）及血管内皮生长因子（VEGF）信号通路。这些通路的共同调节，提示青蒿琥酯可能通过干预低氧适应、能量代谢、血管生成及脂质代谢等关键生物学过程，从而在 SA-AKI 中发挥保护作用。

3.2.4 亚细胞定位分析 对所有差异表达蛋白进行亚细胞定位预测分析（图 5），结果显示这些蛋

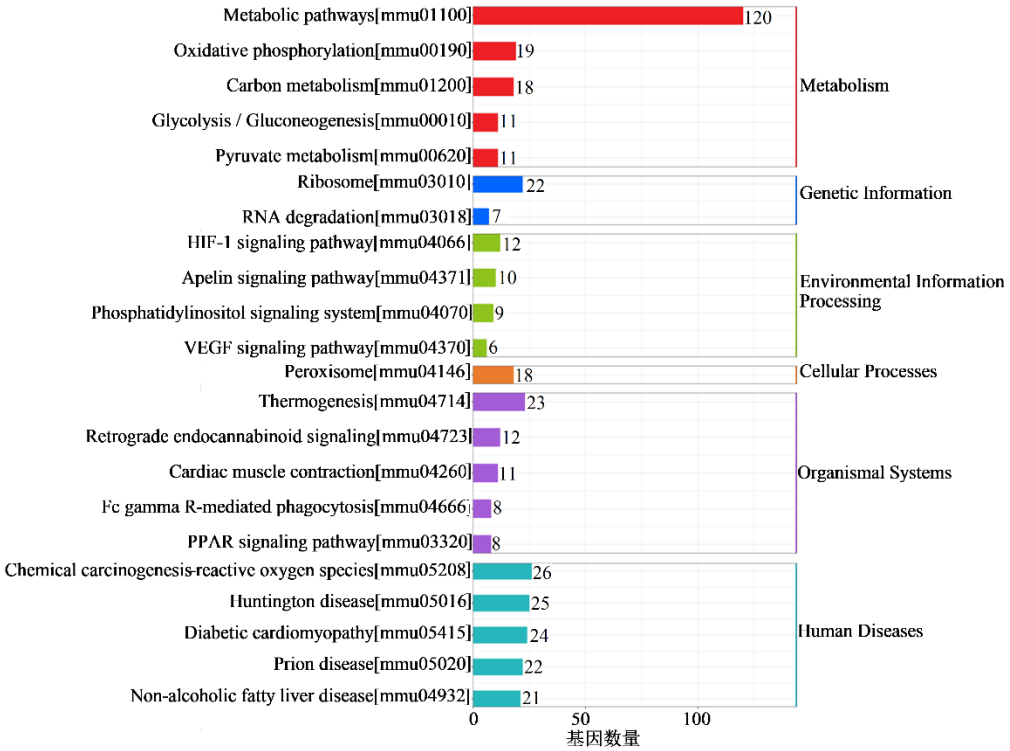


图 4 KEGG 通路富集分析

Fig. 4 KEGG pathway enrichment analysis

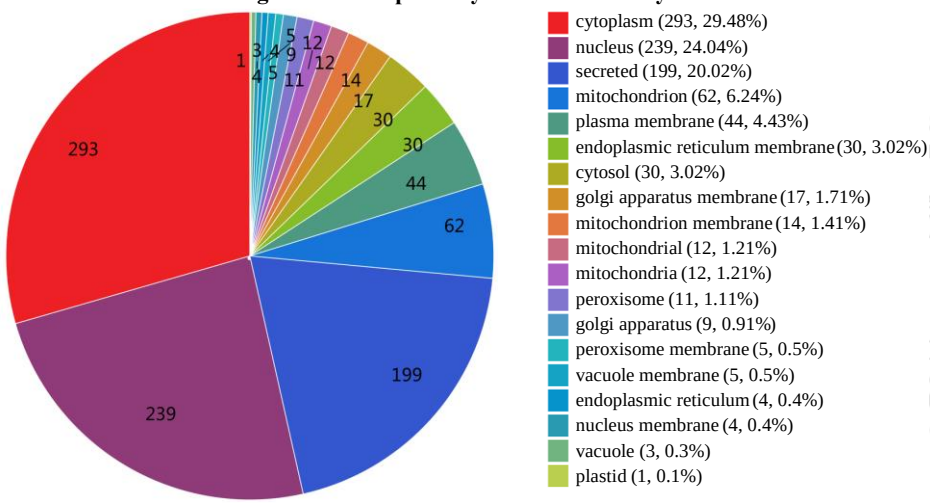


图 5 亚细胞定位分析

Fig. 5 Subcellular localization analysis

白主要分布于细胞质（29.48%）和细胞核（24.04%），其次为细胞外区域（20.02%），另有部分定位于细胞膜及其他细胞器。

POLR2L 蛋白定位于细胞核[18]，作为 RNA 聚合酶的核心共有亚基，在细胞核内负责各类 RNA 的转录，进而影响线粒体功能，从而维持细胞能量代谢的稳态[19]。在 SA-AKI 小鼠模型中，POLR2L 的异常表达与线粒体功能障碍及能量代谢紊乱相关，并进一步促进肾组织损伤的进展。TOP2A 蛋白主要定位于细胞核[20]，是核心驱动 DNA 复制、细胞周期进程及细胞分裂的关键酶，并参与免疫微环境的调控[21]。TOP2A 表达失调会导致细胞周期紊乱、DNA 损伤修复异常及免疫浸润格局改变，从而加剧肾损伤。APIP 主要定位于细胞质，不仅能间接影响肠道病原菌的活性，还可通过调控 ErbB 信号通路，参与调节细胞的生长、分化、存活与迁移[22]。因此，SA-AKI 中表达失调的蛋白可破坏肠道屏障完整性与免疫稳态，引发肠道菌群紊乱、系统性炎症加剧及“肠-肾轴”调控异常，进而导致肾脏发育不良、血浆肌酐浓度升高以及肾小球数量和密度下降。

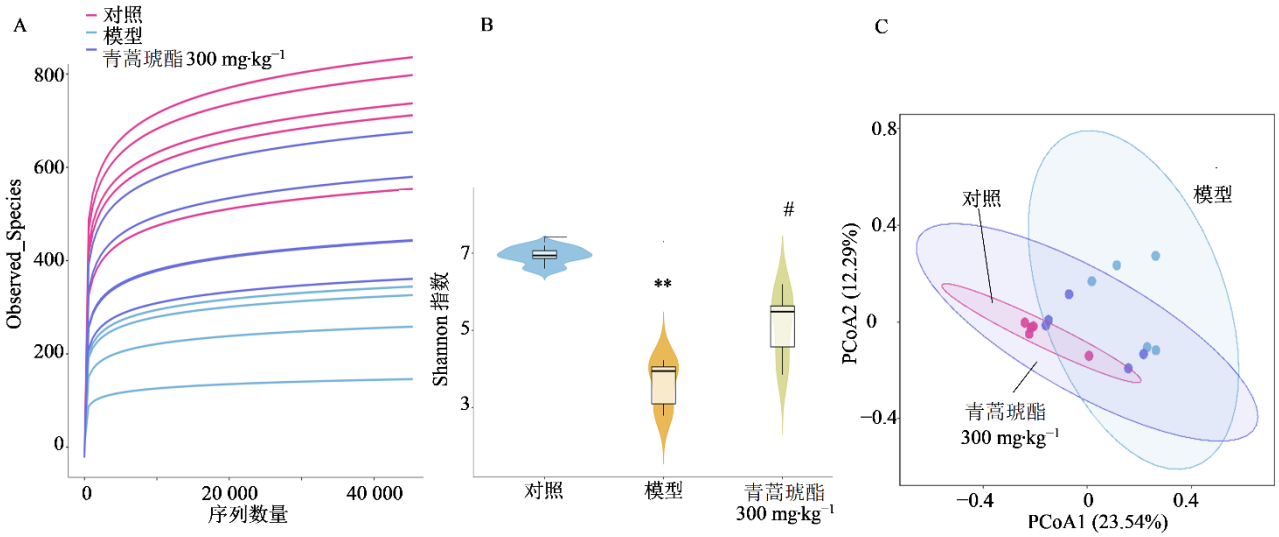
这一分布特征提示，青蒿琥酯的肾脏保护效应可能通过细胞质代谢与信号转导调控、细胞核基因转录调控、细胞膜物质转运及细胞器功能维持，以及细胞外微环境重塑等多重机制协同作用实现。

3.3　肠道菌群多样性分析

3.3.1　测序深度评估　如图 6-A 所示，随测序量提升，各样本稀释曲线均趋于平台期，提示测序深度可充分反映样本肠道微生物的多样性，本研究数据可支撑后续相关分析。

3.3.2　Alpha 多样性分析　通过 Alpha 多样性分析，对各组肠道菌群的物种丰富度与均匀度进行评价。如图 6-B 所示，与对照组比较，模型组 Shannon 指数显著降低（$P<0.01$）；相较于模型组，青蒿琥酯高剂量组的 Shannon 指数显著升高（$P<0.05$），表明青蒿琥酯干预能够显著增加 SA-AKI 小鼠肠道菌群的多样性。

3.3.3　Beta 多样性分析　采用 PCoA 分析解析各组微生物群落结构差异（图 6-C）。PCo1 与 PCo2 的贡献率分别为 23.54%与 12.29%。图中显示，对照组与模型组的样本点分布距离较远，表明 SA-AKI 导致肠道菌群结构发生显著改变，而青蒿琥酯高剂量组与模型组的样本亦呈现明显分离趋势（ANOSIM，$P=0.01$），提示青蒿琥酯处理能显著改变 SA-AKI 小鼠肠道菌群的整体组成特征。



A-稀释曲线，评估测序深度对微生物多样性的覆盖度；B-Alpha 多样性(Shannon 指数)的小提琴图，比较各组肠道菌群物种丰富度与均匀度；与对照组比较：$^{**}P<0.01$；与模型组比较：$^{\#}P<0.05$；C-基于 Bray-Curtis 距离的 PCoA 分析，反映组间肠道菌群群落结构的整体差异。

A-dilution curve, assessing the coverage of sequencing depth on microbial diversity; B-violin plot of Alpha diversity (Shannon index), comparing the species richness and evenness of intestinal flora among groups; $^{**}P < 0.01$ *vs* control group; $^{\#}P < 0.05$ *vs* model group; C-PCoA analysis based on Bray-Curtis distance, reflecting the overall differences in the community structure of intestinal flora between groups.

图 6　SA-AKI 小鼠肠道菌群结构的 16S rRNA 测序分析

Fig. 6　16S rRNA sequencing analysis of gut microbiota composition in SA-AKI mice

3.3.4　物种组成分析　门水平群落结构分析结果（图 7）表明，丰度位居前十的菌门以厚壁菌门（Firmicutes）、拟杆菌门（Bacteroidota）、变形菌

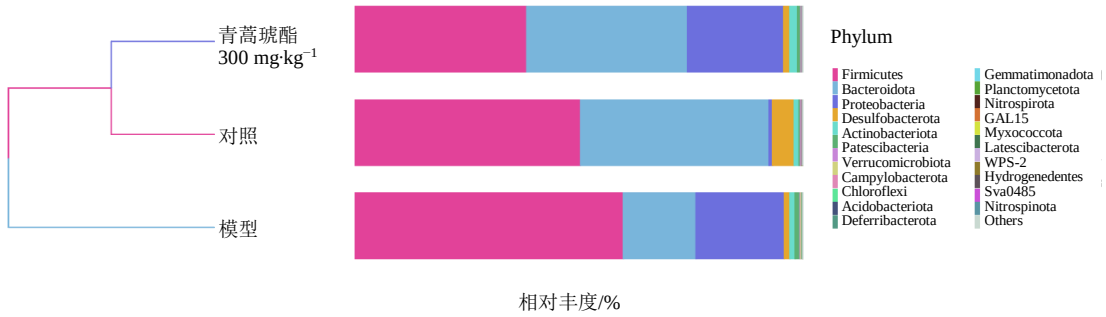


图 7 门水平群落结构分析

Fig. 7 Analysis of horizontal community structure of phyla

门（Proteobacteria）为主。与对照组相比，模型组厚壁菌门与变形菌门相对丰度上升、拟杆菌门下降，差异均具有统计学意义（$P<0.05$）；而青蒿琥酯干预后，与模型组比较，厚壁菌门与变形菌门丰度显著降低，拟杆菌门丰度回升（$P<0.05$）。

属水平菌群分析结果（图 8）提示，优势菌属包含嗜韧带乳杆菌（*Ligilactobacillus*）、克雷伯菌（*Klebsiella*）、泛菌属（*Pantoea*）、鼠杆菌属（*Muribaculum*）。与对照组相比，模型组中嗜韧带乳杆菌、克雷伯菌、泛菌属丰度均呈显著升高趋势（$P<0.05$），鼠杆菌属显著下降（$P<0.05$）；经青蒿琥酯干预后，嗜韧带乳杆菌菌属丰度明显下降（$P<0.05$），鼠杆菌属上升（$P<0.05$）。

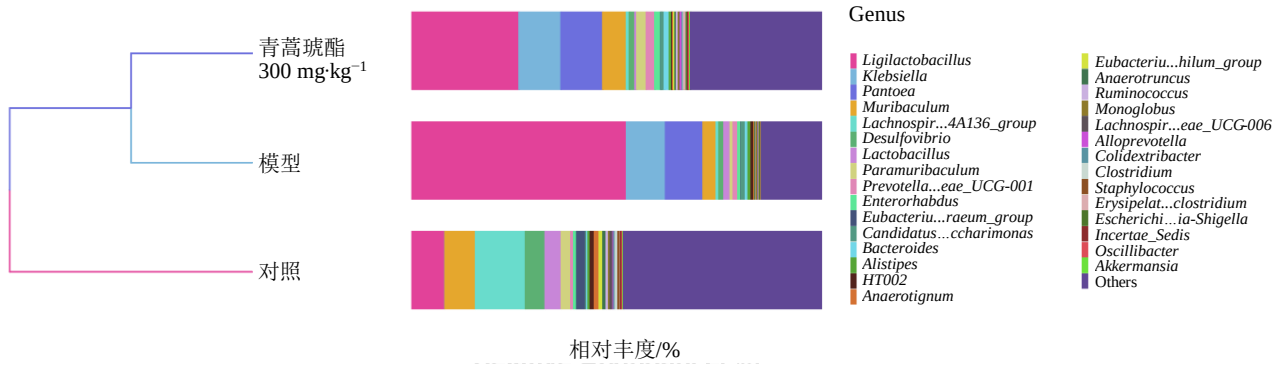


图 8 属水平菌群分析

Fig. 8 Horizontal microbial community analysis

3.4 微生物群与宿主蛋白相关性分析

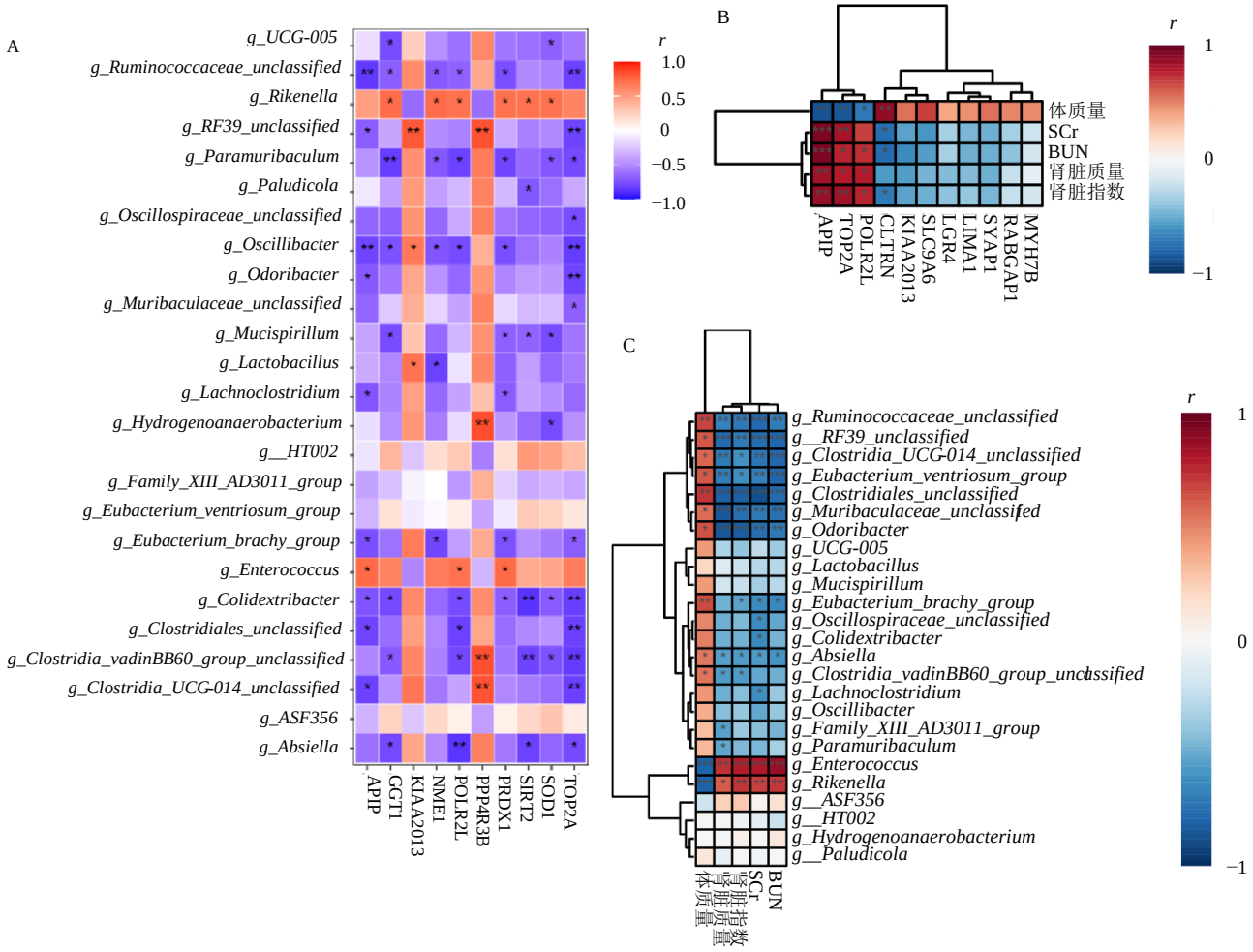
为探究宿主肾脏蛋白与肠道菌群的潜在关联，采用蛋白质组学与 16S rRNA 测序数据绘制相关性热图（图 9-A）。共纳入 10 个关键差异表达蛋白（表 1），菌群以模型组 *vs* 青蒿琥酯 300 mg·kg^{-1} 组属水平平均相对丰度排名前 25 为基础，与上述蛋白 3 组样本丰度进行 Spearman 相关性分析；进一步纳入对照组，分析 3 组中差异均具有统计学意义的菌属。结果显示，蛋白 TOP2A 与菌属 *g_Ruminococcaceae_unclassified*、*g_RF39_unclassified*、*g_Odoribacter*、*g_Clostridia_UCG-014_unclassified* 等呈显著负相关（相关系数接近−1，$P<0.01$）；蛋白 POLR2L 与 *g_Ruminococcaceae_unclassified*、*g_Oscillibacter* 成显著负相关（$P<0.05$）；蛋白 APIP 与 *g_Ruminococcaceae_unclassified*、*g_RF39_unclassified*、*g_Odoribacter*、*g_Clostridia_UCG-014_unclassified* 亦成显著负相关（$P<0.05$、0.01）。结果提示，特定宿主蛋白的高表达可能通过加剧肾脏局部炎症反应、破坏肠道免疫稳态，从而抑制有益菌群的定植与增殖。进一步分析发现，POLR2L 与 *g_Rikenella*、*g_Enterococcus* 呈显著正相关（相关系数接近于 1，$P<0.05$）；APIP 亦与 *g_Enterococcus* 呈显著正相关（$P<0.05$），这表明在 SA-AKI 状态下，POLR2L 与 APIP 可能协同参与肠道稳态的破坏，其表达上调与肠球菌等致病菌群的富集密切相关，进一步推动“肠-肾轴”功能紊乱。结果提示，青蒿琥酯的肾脏保护作用可能涉及“宿主蛋白-肠道菌群”的交互作用，为后续深入机制研

究提供方向。

3.5　蛋白质组与肾功能指标及脏器指数的相关性分析

为探究肾脏蛋白与肾脏指数、肾功能指标之间的关联，绘制相关性热图（图 9-B）。相关性分析显示，体质量与 TOP2A、POLR2L、APIP 呈显著负相关（P＜0.05、0.01），提示上述 3 种蛋白表达上调与体质量降低密切相关。肾脏质量与 TOP2A、POLR2L、APIP 呈正相关（P＜0.05、0.01），即这些蛋白高表达伴随肾脏增重。进一步分析显示，肾脏指数、Cr 及 BUN 均与 TOP2A、POLR2L 及 APIP 呈正相关（P＜0.05、0.01、0.001），表明 TOP2A、POLR2L 及 APIP 的高表达与肾脏增大及肾功能下降（Cr、BUN 升高）相关。

在 SA-AKI 模型中，上述关联呈现出组织特异性：TOP2A、POLR2L 和 APIP 的高表达与体质量下降相关，且与肾脏质量及肾功能损害指标升高相关，结果表明这 3 个蛋白可能与全身消耗增加、肾脏代偿性增大及肾功能损伤密切相关。



A-宿主蛋白与肠道菌群相关性分析热图；B-宿主蛋白与肾功能指标及脏器指数的相关性分析；C-肠道菌群与肾功能指标及脏器指数的相关性分析；$^{*}P$＜0.05　$^{**}P$＜0.01　$^{***}P$＜0.001。

A-heatmap for the correlation analysis of host proteins and intestinal microbiota; B-Correlation analysis of host proteins with serum biochemical indicators and organ indices; C-correlation analysis of intestinal microbiota with serum biochemical indicators and organ indices; $^{*}P<0.05$　$^{**}P<0.01$　$^{***}P<0.001$.

图 9　宿主蛋白、肠道菌群、肾功能指标及脏器指数的关联性分析

Fig. 9　Correlation analysis of host proteins, intestinal microbiota, serum biochemical indicators and organ indices

3.6　微生物群与肾功能指标及脏器指数的相关性分析

为进一步分析微生物群与肾功能指标及脏器指数的相关性，同时以热图形式对该相关性进行可视化。通过热图可观察到体质量与 *g__Clostridiales_unclassified*、*g__Ruminococcaceae_ unclassified* 及

g__Eubacterium_brachy_group 呈显著正相关（相关系数接近 1，$P<0.05$、0.01），与 *g__Enterococcus*、*g__Rikenella* 呈显著负相关（相关系数接近−1，$P<0.001$）。结果提示，在 SA-AKI 小鼠模型中，持续炎症可引发肠道菌群失衡、肠道屏障受损及炎症反应加剧，进而导致体质量下降；青蒿琥酯干预可有效改善肠道菌群稳态，修复屏障功能，减轻炎症，从而逆转体质量下降。肾脏质量、肾脏指数、BUN 与 SCr 均与 *g__Enterococcus*、*g__Rikenella* 均呈显著正相关（$P<0.05$、0.01、0.001），与 *g_RF39_unclassified*、*g_Muribaculaceae_unclassified*、*g_Odoribacter*、*g_Clostridiales_unclassified*、*g__Ruminococcaceae_unclassified*、*g__Clostridia_UCG-014_unclassified*、*g__Eubacterium_ventriosum_group* 均呈显著负相关（相关系数接近−1，$P<0.05$、0.01、0.001）。结果提示，在 SA-AKI 小鼠模型中，*g__Enterococcus* 与 *g__Rikenella* 的富集可能与肾脏代偿性增大、肾脏指数升高及肾功能损伤加重密切相关；而 *g__RF39_unclassified*、*g__Muribaculaceae_unclassified*、*g__Odoribacter* 等菌群丰度升高则可能与肾脏结构完整、肾功能指标改善及肠道微生态稳态维持相关，表明肠道菌群失衡可能通过“肠-肾轴”参与 SA-AKI 的病理进程。结果表明，青蒿琥酯可显著降低肾脏指数、SCr 与 BUN 水平，恢复肠道微生态平衡，从而发挥对 SA-AKI 的保护效应。

4 讨论

4.1 青蒿琥酯改善 SA-AKI 的药效学评价

本研究采用 Clp 诱导的 SA-AKI 小鼠模型，结合蛋白质组学与肠道菌群分析，阐释青蒿琥酯改善 SA-AKI 的药效学作用。结果表明，青蒿琥酯可显著改善 SA-AKI 小鼠的肾功能状态，且能显著降低血清 SCr 及 BUN 水平，并减轻肾脏组织病理损伤，包括肾小球萎缩、炎症细胞浸润及超微结构异常。蛋白质组学分析进一步表明，青蒿琥酯干预可显著下调 POLR2L、TOP2A、APIP 等与炎症、转录调控及细胞周期相关的关键蛋白表达水平，并影响代谢、信号传导等相关功能蛋白的表达。此外，青蒿琥酯干预可有效重塑肠道菌群结构，表现为厚壁菌门（Firmicutes）及变形菌门（Proteobacteria）丰度降低，拟杆菌门（Bacteroidota）、鼠杆菌属（*Muribaculum*）、副鼠杆菌属（*Paramuribaculum*）等有益菌群的丰度增加。结果提示，青蒿琥酯可能通过调节“肠-肾轴”，在恢复肠道微生态平衡的同时，调控肾脏关键蛋白的表达及相关信号通路，从而发挥肾脏保护作用。

4.2 青蒿琥酯改善 SA-AKI 的潜在作用机制

本研究揭示了青蒿琥酯改善 SA-AKI 的潜在作用机制，特别是通过调控肾脏关键蛋白的表达以及肠道微生物群的重建。蛋白质组学分析显示，青蒿琥酯干预显著抑制多种与 SA-AKI 病理过程相关蛋白的表达，包括 POLR2L、TOP2A 和 APIP 等。这些蛋白在 SA-AKI 的肾脏损伤中起着关键作用，青蒿琥酯通过调控这些蛋白的表达，可有效缓解肾脏的代谢紊乱。首先，POLR2L 是 RNA 聚合酶Ⅱ的一个组成部分，参与 mRNA 的转录过程[23]。本研究发现，POLR2L 在 SA-AKI 模型中表达显著上升，而青蒿琥酯的干预有效抑制其表达。已有研究表明，POLR2L 在多种疾病中发挥重要作用[24]，在肾脏病变中的调控机制尚不完全明确。研究报道，TOP2A 是一种关键的催化酶，参与 DNA 复制和修复[25-26]。在小鼠 SA-AKI 模型中，高表达的 TOP2A 可能参与肾小管上皮细胞代偿性增殖、细胞周期紊乱的病理过程。青蒿琥酯通过降低 TOP2A 的表达，可能抑制肾脏细胞的异常增殖和 DNA 损伤修复。多项研究发现，APIP 是脓毒症炎症小体通路的关键调控因子，在炎症反应中起重要作用[27-28]。APIP 参与多个细胞过程，包括细胞凋亡、代谢和癌症进展，表达异常在多种疾病中具有重要意义[27]。本研究发现，SA-AKI 小鼠肾脏组织中 APIP 表达显著上调，提示其可能通过激活炎症小体通路参与 SA-AKI 的肾脏炎症损伤过程。青蒿琥酯干预可显著抑制 APIP 的表达，这可能是其减轻肾脏炎症反应的重要机制之一。目前关于 APIP 在 SA-AKI 中的作用机制尚不清楚，本研究为深入探讨 APIP 在 SA-AKI 中的作用提供了新的线索。KIAA2013 已被报道为维持 B 细胞前体急性淋巴细胞白血病（BCP-ALL）细胞适应性的关键基因[29]。本研究首次发现其在 SA-AKI 肾组织中表达下调，而青蒿琥酯干预可显著提升其表达水平。这一变化提示 KIAA2013 可能参与肾脏细胞在应激状态下的适应性调节，其表达上调或许有助于增强肾小管上皮细胞的存活或修复能力，进而参与青蒿琥酯介导的肾保护过程。该发现为探索 KIAA2013 在 AKI 中的功能提供了新思路。

本研究采用蛋白质组学分析方法，筛选并鉴定得到一组与 SA-AKI 预后相关的核心蛋白，系统解析其在疾病进程中的潜在作用机制，为揭示 SA-AKI 的分子机制提供新视角，同时为新型治疗策略的开发提供实验支撑及潜在作用靶点。

4.3　潜在靶点的临床价值与可行性分析

结合本研究结果，筛选出的宿主蛋白靶点（TOP2A、POLR2L 和 APIP）和肠道菌群标志物，在 SA-AKI 中具有明确的临床应用价值和转化前景。这些蛋白与体质量、肾脏质量、肾功能指标（SCr、BUN）密切相关，同时和肠道菌群也有明显关联，可以作为判断 SA-AKI 发生、发展和严重程度的分子指标，帮助早期发现高危患者、实时监测病情变化以及评估预后。这些蛋白分别参与 DNA 转录与复制、细胞周期调控、炎症小体活化与细胞凋亡以及应激状态下细胞适应性调节等关键病理生理过程。青蒿琥酯是临床上已经广泛使用、安全性高的药物，本研究发现它能够调节上述靶点、减轻肾脏损伤，为快速应用到临床提供了安全、经济、可行的治疗方案。此外，肠道菌群和宿主蛋白相互作用表明，通过调节肠道菌群可间接保护肾脏，为治疗 SA-AKI 提供了无创、可联合使用的肠-肾协同治疗新思路。

4.4　本研究的临床意义

SA-AKI 是脓毒症最常见的危重并发症之一，其高发病率与死亡率已成为临床诊疗中亟待突破的关键瓶颈[2]。深入揭示分子机制、鉴定特异性干预靶点，对提升 SA-AKI 患者预后意义重大。本研究整合蛋白质组学与 16S rRNA 测序技术，从肠道菌群稳态与宿主肾脏蛋白表达调控两个维度，揭示 SA-AKI 的潜在病理机制，为深入理解该疾病的病理生理过程提供新的实验依据。肠道微生态平衡的紊乱是脓毒症发生发展进程中的关键调控环节[30]。肠道菌群失调与宿主关键蛋白的表达改变密切相关，进一步印证“肠-肾轴”在 SA-AKI 发生发展中的核心作用。这些发现为今后开发“肠-肾轴”靶向治疗策略提供潜在干预靶点与理论依据。

4.5　本研究的局限性

尽管本研究通过整合蛋白质组学与 16S rRNA 测序技术，初步揭示青蒿琥酯通过调节“肠-肾轴”恢复肠道菌群稳态及调控关键蛋白表达，验证其对 SA-AKI 的保护效应，但其深层机制有待进一步明确，仍存在以下局限性：首先，实验仅采用 Clp 诱导的雄性 C57BL/6J 小鼠模型，缺乏合并糖尿病、高血压等常见临床共病的动物模型，也未进行跨物种（如大鼠、家兔）验证及临床样本分析，可能限制研究结果的临床普适性与转化潜力。其次，机制阐释尚未深入，虽发现 TOP2A、POLR2L、APIP 等蛋白与特定肠道菌群显著相关，但未明确“肠-肾轴”中关键信号分子（如短链脂肪酸、炎症因子等）的媒介作用。再次，青蒿琥酯的给药方案有待系统优化，包括不同给药时机、途径、剂量的比较研究，以确定最佳治疗窗口与剂量，并需进一步评估长期用药的安全性及潜在不良反应[31]。此外，对关键信号通路上下游关键分子的协同调控机制仍有待深入探讨。

4.6　未来展望

未来将通过构建多种 SA-AKI 动物模型及临床样本验证，提升研究的普适性。在机制层面，将综合运用粪菌移植、基因编辑等技术，直接验证肠道菌群与宿主关键蛋白的互作关系，进一步深入阐明“肠-肾轴”中短链脂肪酸、炎症因子等关键媒介分子的作用及下游通路。同时，通过优化青蒿琥酯给药方案，结合药动学研究与长期安全性评估，确立其最佳治疗方式。最终，借助多组学整合分析，初步筛选 SA-AKI 的靶点，为青蒿琥酯的临床转化提供实验依据。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Li N, Tang T T, Gu M L, et al. Single urinary extracellular vesicle proteomics identifies complement receptor CD35 as a biomarker for sepsis-associated acute kidney injury [J]. Nat Commun, 2025, 16(1): 6960.

[2] 魏艳华，李嘉欣，宋捷，等. 基于 Nrf2 调控 Pink1/Parkin 介导的线粒体自噬探讨金丝桃苷防治脓毒症相关急性肾损伤的作用机制 [J]. 中草药, 2026, 57(2): 515-526.
Wei Y H, Li J X, Song J, et al. Mechanism of hyperoside in preventing and treating sepsis-associated acute kidney injury based on Nrf2-regulated Pink1/Parkin-mediated mitophagy [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2026, 57(2): 515-526.

[3] Zheng Q, Xing J H, Li X Z, et al. PRDM16 suppresses ferroptosis to protect against sepsis-associated acute

kidney injury by targeting the NRF2/GPX4 axis [J]. Redox Biol, 2024, 78: 103417.

[4] Li X Y, Chen W S, Qu Z K, et al. Early use of albumin may increase the risk of sepsis-associated acute kidney injury in sepsis patients: A target trial emulation [J]. Mil Med Res, 2025, 12(1): 51.

[5] Wu W Y, Lan W N, Jiao X, et al. Pyroptosis in sepsis-associated acute kidney injury: Mechanisms and therapeutic perspectives [J]. Crit Care, 2025, 29(1): 168.

[6] Fang Y P, Dou A Z, Xie H, et al. Association between renal mean perfusion pressure and prognosis in patients with sepsis-associated acute kidney injury: Insights from the MIMIC IV database [J]. Ren Fail, 2025, 47(1): 2449579.

[7] Zeng J W, Zhang Y, Zhang M X, et al. Analysis of prognostic risk factors in critically ill elderly patients with sepsis-associated acute kidney injury [J]. BMC Nephrol, 2025, 26(1): 656.

[8] Li L, Hu H Q, Jiang W F, et al. Artemisinin alleviates ischemic stroke injury and promotes neurogenesis through PPARγ-mediated M2 polarization of microglia [J]. Phytomedicine, 2025, 142: 156769.

[9] 郭源辉, 刘婕, 刘传鑫, 等. 黄花蒿的化学成分与药理作用研究进展及质量标志物的预测分析 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2023, 25(4): 1309-1332.
Guo Y H, Liu J, Liu C X, et al. Advances in chemical constituents and pharmacological effects of *Artemisia annua* and prediction of quality markers [J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol, 2023, 25(4): 1309-1332.

[10] Long Z Y, Xiang W, Xiao W, et al. Advances in the study of artemisinin and its derivatives for the treatment of rheumatic skeletal disorders, autoimmune inflammatory diseases, and autoimmune disorders: A comprehensive review [J]. Front Immunol, 2024, 15: 1432625.

[11] 常建颖, 魏明月, 李晶晶, 等. 青蒿素及其衍生物改善雌性生殖疾病的研究进展 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2025, 27(11): 3386-3399.
Chang J Y, Wei M Y, Li J J, et al. Research progress on artemisinin and its derivatives to improve female reproductive diseases [J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol, 2025, 27(11): 3386-3399.

[12] Chen H T, Du P P, Guo R, et al. Artesunate mitigates sepsis-induced acute kidney injury via lactate/AMPK/mTOR-regulated autophagy based on multi-omics [J]. Drug Des Devel Ther, 2025, 19: 5911-5928.

[13] Xie Y W, Chen X Y, Xu M K, et al. Application of the human proteome in disease, diagnosis, and translation into precision medicine: Current status and future prospects [J]. Biomedicines, 2025, 13(3): 681.

[14] Chen P P, Zhang J X, Li X Q, et al. Outer membrane vesicles derived from gut microbiota mediate tubulointerstitial inflammation: A potential new mechanism for diabetic kidney disease [J]. Theranostics, 2023, 13(12): 3988-4003.

[15] Kobayashi T, Iwata Y, Nakade Y, et al. Significance of the gut microbiota in acute kidney injury [J]. Toxins, 2021, 13(6): 369.

[16] Yuan T H, Xia Y Q, Li B J, et al. Gut microbiota in patients with kidney stones: A systematic review and Meta-analysis [J]. BMC Microbiol, 2023, 23(1): 143.

[17] Eisenhofer R, Wright S, Weyrich L. Benchmarking a targeted 16S ribosomal RNA gene enrichment approach to reconstruct ancient microbial communities [J]. Peer J, 2024, 12: e16770.

[18] Acker J, Murroni O, Mattei M G, et al. The gene (POLR2L) encoding the hRPB7.6 subunit of human RNA polymerase [J]. Genomics, 1996, 32(1): 86-90.

[19] Albayrak M G B, Yanar S, Korak T, et al. Proteomic profiling of parthanatos and the neuroprotective potential of sodium perborate tetrahydrate [J]. J Inorg Biochem, 2025, 271: 112984.

[20] Liu G C, Lin W L, Zhang K F, et al. Elucidating the prognostic and therapeutic significance of TOP2A in various malignancies [J]. Cancer Genet, 2024, 288: 68-81.

[21] Zhou T, Niu Y T, Li Y J. Advances in research on malignant tumors and targeted agents for TOP2A (Review) [J]. Mol Med Rep, 2024, 31(2): 50.

[22] Mary C, Duek P, Salleron L, et al. Functional identification of APIP as human mtnB, a key enzyme in the methionine salvage pathway [J]. PLoS One, 2012, 7(12): e52877.

[23] Chen J Y, Xu J, Li L, et al. Propofol regulates the progression of hepatocellular carcinoma via the POLR2L/TGF-β signaling pathway [J]. Transl Cancer Res, 2024, 13(5): 2266-2281.

[24] Liu X, Zhuang H H, Li F L, et al. Prognostic significance of dual-specificity phosphatase 23 expression in acute myeloid leukemia [J]. J Blood Med, 2024, 15: 35-50.

[25] Shi X D, Song B Y, Wang B Q, et al. Development and validation of a TOP2A based index clinical model for kidney renal clear cell carcinoma [J]. Transl Oncol, 2026, 64: 102625.

[26] Love C A, Kim H H, Tallman K A, et al. Vaping-induced oxidation of cannabidiol causes adduction of TOP2A and interferes with cellular proliferation [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2025, 73(5): 755-768.

[27] Jung K, Kawamura M, Lim B, et al. APIP regulates the priming of canonical NLRP3 and non-canonical Caspase-11/4 inflammasomes by binding to TRAF6 [J]. Nat Commun, 2025, 16(1): 10866.

[28] Sun Z F, Zhang T, Ning C H, et al. Construction of sepsis diagnostic models and identification of macrophage subpopulations based on pyroptosis-related genes [J]. Shock, 2023, 60(1): 1-10.

[29] Zhang M F, Yang L, Chen D, et al. Drug-tolerant persister B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia cells [J]. bioRxiv, 2023, doi: 10.1101/2023.02.28.530540.

[30] Tian Z Y, Li C H. The role of gut microbiota in the onset and development of sepsis and its therapeutic potential: mechanisms and research progress [J]. Front Microbiol, 2025, 16: 1718549.

[31] 刘传鑫, 孔娇. 体质毒理学: 中药安全性评价的新方向 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2023, 25(12): 3776-3784.
Liu C X, Kong J. Constitution-based toxicology: A new perspective of study for assessing the safety of traditional Chinese medicine [J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol, 2023, 25(12): 3776-3784.

[责任编辑　兰新新]