

本文引文格式:韦梦秋,黄霞.水通道蛋白 9 在脓毒症中的分子机制及治疗进展[J].  
右江民族医学院学报,2025,47(2):362-366.

【医学综述】

## 水通道蛋白 9 在脓毒症中的分子机制及治疗进展

韦梦秋<sup>1,2</sup>,黄霞<sup>1</sup>

(1. 右江民族医学院附属医院呼吸与危重症医学科,广西 百色 533000;  
2. 右江民族医学院研究生学院,广西 百色 533000)

**摘要:** 水通道蛋白 9(AQP9)是水通道蛋白家族的重要成员,通过其独特的跨膜孔道结构介导小分子溶质运输,维持细胞渗透压和代谢稳态。近年研究表明,AQP9 在脓毒症的病理过程中发挥关键作用,其表达异常与炎症调控、免疫细胞迁移密切相关,其具体的分子机制及抑制剂的研发一直是国内外学者共同关注的问题。本文系统综述 AQP9 的结构和功能特征及其在脓毒症中的分子作用,并探讨其作为生物标志物和治疗靶点的潜力。

**关键词:** 水通道蛋白 9;脓毒症;炎症调控;信号通路;靶向治疗

**中图分类号:**R631 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-5817(2025)02-0362-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2025.02.028

脓毒症是由感染引发的全身性免疫反应综合征,炎症反应失控、免疫失衡及多器官功能障碍是其核心病理特征,尽管诊疗技术不断进步,但高死亡率仍是全球公共卫生的重大挑战。水通道蛋白 9(Aquaporin9, AQP9)是跨膜通道蛋白家族成员,通过介导水、甘油等小分子溶质运输维持细胞渗透压和代谢稳态,并在免疫调节、炎症反应中发挥关键作用。近年研究表明,AQP9 在脓毒症中表达升高,激活核因子  $\kappa$ B(nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B)等信号通路,加剧促炎因子释放、氧化应激及免疫细胞迁移失衡,引起多器官损伤<sup>[1]</sup>。目前靶向 AQP9 的抑制剂研究取得重要进展,但其临床转化仍面临特异性不足、跨物种差异等挑战。笔者对 AQP9 的结构功能特征、在脓毒症中的分子作用机制及靶向治疗进展进行综述,旨在为优化脓毒症精准干预策略提供理论依据,推动其向临床应用的转化。

### 1 AQP9 的结构与功能

AQP9 是一种具有独特分子结构的跨膜通道蛋白,由 295 个氨基酸残基组成,分子量约 32 kDa,其功能依赖于高度保守的六跨膜  $\alpha$ -螺旋(TM1-TM6),以特定拓扑排列形成孔径约 3.4Å 的中央孔道。TM2 和 TM5 螺旋上的两个高度保守的 NPA 基序构成选择性过滤器,通过带正电的 Arg 残基的电荷分布及空间位阻效应,精准调控水分子及甘油、尿素、乳酸等小分子溶质的跨膜运输<sup>[2]</sup>。位于细胞膜外侧的 B/E 环与细

胞膜内侧的 A/C/D 环形成的跨膜连接环不仅维持 AQP9 结构稳定性,还介导其与离子通道、转运蛋白等信号分子的相互作用,形成功能复合体以维持细胞渗透压及代谢稳态<sup>[3]</sup>。翻译后修饰 Ser11 位点磷酸化可动态调节 AQP9 的构象与通透活性:磷酸化增强其水运输效率,而糖基化修饰可能影响膜定位与复合物组装<sup>[4]</sup>。此外,AQP9 的跨物种保守性,如人类与大鼠序列高度相似,提示其在进化中的核心功能地位,其关键区域 NPA 基序及跨膜螺旋的氨基酸残基高度保守,对结构稳定性和底物选择性至关重要。

AQP9 在人体中广泛分布且具有组织特异性,其功能涵盖物质转运、代谢调控及免疫调节。在肝脏中,AQP9 于肝细胞基底膜高表达,通过介导甘油跨膜转运为糖异生提供底物,并在禁食状态下表达上调以促进脂肪分解产物的利用。肾脏中,AQP9 参与尿素循环以浓缩尿液,而脑内星形胶质细胞则依赖其乳酸穿梭机制向神经元提供能量底物,维持突触活动。免疫系统中,AQP9 通过调控中性粒细胞伪足形成和巨噬细胞吞噬体酸化,增强免疫细胞趋化迁移和抗原提呈能力。在炎症反应中,AQP9 通过激活 NF- $\kappa$ B 通路促进肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白介素-6 等促炎因子释放,同时调控烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶活性加剧氧化应激,形成炎症级联放大效应<sup>[5]</sup>。

AQP9 的表达受多层级调控:转录水平上,NF- $\kappa$ B、AP-1 等因子响应脂多糖或肿瘤坏死因子- $\alpha$  炎症信

**基金项目:**广西自然科学基金项目(2020GXNSFAA297103)

**第一作者:**韦梦秋,在读硕士研究生,研究方向:脓毒症发病机制及诊治,E-mail:1985181624@qq.com

**通讯作者:**黄霞,博士,副主任医师,研究方向:脓毒症发病机制及诊治,E-mail:huangxia722@126.com

号驱动基因转录;代谢层面,胰岛素通过 PI3K/AKT 通路抑制叉头框蛋白 O1,下调肝脏 AQP9 表达以应对高血糖;表观遗传机制如启动子 CpG 岛甲基化和组蛋白修饰 H3K9 乙酰化增强转录、H3K27me3 抑制表达精细调控其活性<sup>[6-7]</sup>。病理状态下,AQP9 功能异常与多种疾病相关:肝癌中启动子高甲基化导致基因表达抑制,糖尿病中胰岛素抵抗削弱甘油转运加剧代谢紊乱,而脓毒症模型中 AQP9 敲除可减轻炎症损伤。这些机制揭示 AQP9 通过整合结构动态性、组织特异性表达及跨信号通路互作,成为代谢稳态和免疫平衡的关键枢纽,为相关疾病的靶向干预提供了新方向。

## 2 AQP9 在脓毒症中作用的分子机制

2.1 AQP9 与炎症反应 脓毒症的核心病理生理特征是免疫系统过度激活与炎症失衡,其发病始于模式识别受体对病原体如脂多糖等相关分子模式或高迁移率蛋白 B1(HMGB1)、线粒体等 DNA 损伤相关分子模式的识别,触发巨噬细胞、中性粒细胞等免疫细胞释放肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白介素-1 $\beta$ 、白介素-6 等大量促炎因子,形成“细胞因子风暴”<sup>[8]</sup>。在此过程中,肿瘤坏死因子- $\alpha$  依赖性坏死性凋亡通过 RIPK3/MLKL 通路诱导细胞膜破裂,释放损伤相关分子进一步激活模式识别受体,形成炎症级联放大;同时,脂多糖与 HMGB1 结合经晚期糖基化终末产物受体吞后激活半胱天冬酶-11,切割消皮素 D 形成膜孔,导致白介素-1 $\beta$ 、白介素-18 等炎性因子外流,并通过正反馈环路加剧全身炎症<sup>[9]</sup>。失控的炎症反应通过多重机制导致多器官损伤:肺部因脂多糖激活内皮细胞及中性粒细胞释放活性氧和蛋白酶,破坏肺泡屏障并诱导肺泡细胞凋亡,引发肺水肿;肾脏因炎症介导的微循环障碍及 HMGB1 通过 TLR4/NF- $\kappa$ B 通路激活肾小管上皮焦亡,导致急性肾损伤与纤维化;中枢神经系统因白介素-6 等因子降解血脑屏障紧密连接,引发胶质细胞活化及脑水肿;胃肠系统因黏膜屏障破坏导致细菌移位,脂多糖扰乱肠道菌群稳态;心脏则因肿瘤坏死因子- $\alpha$  激活半胱天冬酶-3 诱导心肌细胞凋亡及活性氧爆发致钙稳态失衡,引发心功能不全<sup>[10]</sup>。各器官损伤并非孤立,而是通过循环中脂多糖、HMGB1 及细胞因子的系统性播散形成“交叉对话”,推动免疫过度激活、细胞死亡途径失控及炎症介质网络互作的恶性循环,最终导致代谢崩溃与多器官功能失代偿。

AQP9 在免疫调节与炎症反应中扮演着关键角色。AQP9 动态调节免疫细胞的渗透压与离子平衡,影响免疫细胞的迁移与活化。AQP9 促进水分子及 Cl<sup>-</sup> 等小分子溶质跨膜转运,驱动伪足形成与细胞骨架重塑,从而增强中性粒细胞向炎症部位的定向迁移,AQP9 基因敲除的脓毒症小鼠中性粒细胞迁移能力下

降。AQP9 还通过调控 T 细胞与 B 细胞的渗透压稳态,影响其活化与增殖能力,抑制 AQP9 表达可降低 T 细胞、B 细胞增殖速率,并减少白介素-2、 $\gamma$  干扰素等效应因子的分泌<sup>[11]</sup>。AQP9 通过双重机制加剧炎症反应。AQP9 通过促进 I $\kappa$ B $\alpha$  磷酸化驱动 NF- $\kappa$ B 核转位,显著上调肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白介素-6 等促炎因子表达。AQP9 缺失可降低 NADPH 氧化酶活性,减少活性氧生成,同时提升超氧化物歧化酶水平,从而减轻氧化损伤<sup>[12]</sup>。在 AQP9 敲除脓毒症模型中,肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白介素-6 等炎症因子释放减少,器官损伤评分改善<sup>[8]</sup>。上述机制表明,AQP9 通过渗透压调节、NF- $\kappa$ B 通路激活及氧化还原失衡等环节,形成炎症放大的级联效应,为靶向干预脓毒症等炎症性疾病提供了理论依据。在脂多糖诱导的脓毒症模型中,AQP9 基因敲除小鼠存活率显著提高,其机制与抑制诱导型一氧化氮合酶/环氧化酶-2 表达导致一氧化氮和超氧化物生成减少相关<sup>[2]</sup>;盲肠结扎穿孔诱导的脓毒症小鼠模型进一步证实,AQP9 在心脏、肾脏中高表达,抑制其功能可提升左室射血分数及下调血肌酐水平。脓症患者血液 AQP9 水平与中性粒细胞计数正相关,且高表达患者死亡率风险增加,是独立的预后危险因素<sup>[1]</sup>。

2.2 AQP9 与免疫细胞迁移 脓毒症的病理进程中,免疫细胞迁移的动态失衡既是清除病原体的关键机制,也是驱动炎症失控与器官损伤的核心因素。感染早期,中性粒细胞在 C-X-C 基序趋化因子配体 8 趋化下通过整合素介导的滚动-黏附-跨内皮迁移向炎症部位募集,吞噬病原体并释放活性氧及髓过氧化物酶同时 Th1/Th17 细胞分泌  $\gamma$  干扰素、白介素-17 激活巨噬细胞,促进肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白介素-6 释放,但过度活化可导致微循环障碍;单核/巨噬细胞经 TLR4/NF- $\kappa$ B 通路激活后,通过 CCL2-CCR2 轴迁移至病灶区释放 HMGB1 等病原体相关分子模式,进一步放大炎症信号,而树突状细胞依赖 CCR7 迁移至淋巴结激活适应性免疫应答<sup>[2]</sup>。然而,脓毒症进展中免疫迁移呈现“双刃剑”效应:早期趋化因子风暴中白介素-8、单核细胞趋化蛋白-1 导致中性粒细胞过度聚集于微血管,通过中性粒细胞胞外陷阱、基质金属蛋白酶-9 释放引发内皮损伤和血栓形成,加重器官缺血;晚期因白介素-2 减少及 HMGB1 介导的 CXCR4/CXCL12 轴失调,T 细胞和单核细胞迁移能力显著下降,导致病原体清除失败和继发感染<sup>[13]</sup>。HMGB1 水平升高进一步抑制 T 细胞增殖及白介素-2 分泌,引发免疫麻痹,中性粒细胞核变形能力下降及微循环阻塞则直接促进多器官衰竭<sup>[14]</sup>。

AQP9 通过调控多种免疫细胞的迁移动态与功能表型,参与脓毒症的免疫失衡及器官损伤进程。在中

性粒细胞中, AQP9 过表达可通过参与微管重组与肌动蛋白极化, 破坏细胞骨架动态性, 导致其变形能力下降及跨内皮迁移异常<sup>[15]</sup>。感染早期, AQP9 介导的渗透压调节促进中性粒细胞向炎症部位过度聚集, 释放过量活性氧及基质金属蛋白酶-9, 直接损伤内皮屏障并引发微循环阻塞, 加速多器官衰竭; 而脓毒症晚期, AQP9 异常上调与核变形能力丧失相关, 导致中性粒细胞无法有效穿透组织间隙, 加剧病原体扩散<sup>[12, 16]</sup>。在巨噬细胞中, AQP9 通过双重机制调控其免疫极化: 一方面, 脂多糖刺激下 AQP9 表达显著升高, 通过增强 M1 型巨噬细胞的 NF- $\kappa$ B 信号通路, 促进肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白介素-6 等促炎因子释放, 并协同活性氧爆发加重组织损伤; 另一方面, AQP9 介导的乳酸外排可激活 HIF-1 $\alpha$ /VEGF 轴, 推动巨噬细胞向 M2 型抗炎表型转化, 但其在脓毒症中的修复功能可能因持续炎症微环境而受限<sup>[17-18]</sup>。值得注意的是, AQP9 还参与病原体-巨噬细胞互作: 铜绿假单胞菌通过 lasI/rhII 群体感应系统诱导巨噬细胞 AQP9 表达上调并重新定位于伪足前缘, 从而增强吞噬效率及病原体清除能力; 而 AQP9 缺失则导致巨噬细胞氧化应激与凋亡抵抗能力下降, 提示其在宿主防御中的双重角色<sup>[19]</sup>。在树突状细胞及 T 细胞中, AQP9 通过调控细胞体积及代谢适应影响其迁移与功能: LPS 刺激下树突状细胞的 AQP9 高表达可加速其成熟并促进炎症信号传递, 而敲除 AQP9 后树突状细胞炎症反应显著减弱<sup>[20]</sup>。AQP9 通过维持 CD8<sup>+</sup> T 细胞渗透压稳态, 保障其快速向感染或肿瘤微环境迁移并延长存活时间, 但在脓毒症中可能因 T 细胞耗竭而加剧免疫抑制<sup>[5]</sup>。免疫微环境层面, AQP9 介导的乳酸转运不仅激活巨噬细胞缺氧诱导因子-1 $\alpha$ /血管内皮生长因子通路促进血管渗漏, 还可通过调控肿瘤相关巨噬细胞极化, M2 型巨噬浸润减少可缓解组织纤维化影响炎症-修复平衡; 在基因调控网络中, AQP9 与 ZAP70 协同抑制 JAK/STAT 通路, 可能通过限制过度炎症反应减轻脓毒症继发性损伤<sup>[21]</sup>。AQP9 通过时空特异性的免疫细胞迁移调控、代谢-炎症信号整合及病原体互作, 成为脓毒症免疫紊乱的关键节点, 其动态表达失衡贯穿炎症风暴向免疫麻痹转变的全过程, 为靶向干预提供了新方向。

**2.3 AQP9 参与脓毒症的细胞信号转导调控** 脓毒症的病理进程本质上是免疫-炎症信号网络失衡驱动的系统性紊乱, 其发生发展涉及多条关键细胞信号通路的级联激活与交互作用。TLR4 信号通路作为炎症启动的核心枢纽, 通过结合脂多糖等病原体相关分子模式或 HMGB1 等损伤相关分子模式, 触发髓样分化初级反应蛋白 88 依赖途径, 激活 I $\kappa$ B 激酶复合物并降解 I $\kappa$ B $\alpha$ , 释放 NF- $\kappa$ B 进入细胞核, 诱导肿瘤坏死因子-

$\alpha$ 、白介素-6 等促炎因子的转录<sup>[22-23]</sup>。同时, TLR4 通过 TRIF 依赖途径激活 IRF3, 促进 I 型干扰素表达, 进一步放大先天免疫应答, 驱动炎症风暴的形成<sup>[24]</sup>。NF- $\kappa$ B 通路在炎症级联放大中发挥核心作用, 通过上调一氧化氮合酶、环氧化酶-2 表达促进白介素-1 $\beta$  的释放和氧化应激, 并与 p38 MAPK 通路形成正反馈环路<sup>[25]</sup>。活性氧激活 p38MAPK 后, 磷酸化 NF- $\kappa$ B p65 亚基, 增强其转录活性, 进一步加剧内皮细胞凋亡和微血管渗漏。p38MAPK 本身通过 MKK3/6 的磷酸化激活, 介导细胞应激反应如热休克蛋白 27 的表达, 并诱导线粒体凋亡, 例如通过激活 Bax 促凋亡蛋白。与此同时, p38MAPK 与 PI3K/Akt 通路存在拮抗关系, Akt 通过抑制 p38MAPK 的上游激酶 ASK1 减弱其活性, 而 p38MAPK 则通过阻断 Akt 的促存活信号抑制其功能<sup>[26]</sup>。

PI3K/Akt 通路在脓毒症中具有双重作用。早期, 它通过激活 mTORC1 支持免疫细胞的代谢重编程, 并抑制凋亡相关蛋白如 Bim 的表达, 促进细胞存活。然而, PI3K/Akt 的持续活化会抑制自噬过程, 加剧氧化损伤。晚期, PI3K/Akt 信号失调导致 T 细胞耗竭, 表现为程序性死亡受体 1 表达上调和白介素-2 分泌减少, 同时通过激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路促进器官纤维化<sup>[27]</sup>。这些信号通路的交互作用形成了复杂的时空动态网络。TLR4-NF- $\kappa$ B 轴启动炎症反应, 与 p38 MAPK 通过活性氧和促炎因子相互增强; PI3K/Akt 整合代谢与炎症信号, 早期协同免疫应答, 晚期加剧免疫麻痹; NLRP3 炎症小体与细胞焦亡协同放大炎症损伤, 最终, 多重信号通路的失衡共同驱动脓毒症从炎症风暴向多器官衰竭进展。

AQP9 通过调控 NF- $\kappa$ B、p38 MAPK 和 PI3K/Akt 等关键信号通路, 在脓毒症的发病机制及多器官功能障碍中发挥核心作用。在脓毒症早期, AQP9 通过直接或间接增强 NF- $\kappa$ B p65 的核转位, 促进下游促炎因子肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白介素-6、白介素-1 $\beta$  的释放, 驱动“炎症风暴”的形成。研究表明, 脂多糖刺激下 AQP9 基因敲除小鼠显著抑制 NF- $\kappa$ B 活化, 导致炎症性一氧化氮、超氧化物及一氧化氮合酶、环氧化酶-2 水平降低, 从而减轻全身炎症反应<sup>[28]</sup>。此外, AQP9 通过调控 NF- $\kappa$ B 信号间接激活 NLRP3 炎症小体, 促进半胱天冬酶-1 介导的白介素-1 $\beta$  成熟释放, 加剧脓毒症中的“细胞焦亡-炎症”恶性循环。AQP9 抑制剂 RG100204 可抑制 NF- $\kappa$ B/NLRP3 轴, 减少肺和胰腺组织损伤, 提示 AQP9 是炎症风暴驱动的关键分子<sup>[29]</sup>。在氧化应激与细胞死亡方面, AQP9 通过调节细胞渗透压和甘油代谢, 影响线粒体活性氧生成。活性氧作为 p38MAPK 的上游激活因子, 其积累导致

p38MAPK 磷酸化,进而促进内皮细胞凋亡和微血管渗漏,尤其在脓毒症肺损伤中表现显著。AQP9 通过激活 ERK1/2 与 p38 MAPK 共享的活性氧上游信号,上调促凋亡蛋白 Bax 并抑制 Bcl-2,形成 Bax/Bcl-2 比值失衡,激活半胱天冬酶级联反应,扩大心肌细胞凋亡范围<sup>[30]</sup>。沉默 AQP9 或使用 p38MAPK 抑制剂可减轻活性氧—p38MAPK 介导的氧化应激损伤,改善脓毒症相关器官功能障碍,表明 AQP9 在氧化应激与细胞凋亡中的调控作用具有重要治疗潜力。在代谢与免疫调控方面,AQP9 通过介导甘油转运影响细胞内糖酵解等能量代谢,进而激活 PI3K/Akt/mTOR 通路,促进细胞存活。然而,在脓毒症中,PI3K 的过度激活可能抑制自噬并加剧炎症损伤,形成“代谢—免疫失衡”的恶性循环并加重器官纤维化<sup>[31]</sup>。此外,AQP9 通过 PI3K/Akt 通路调控免疫细胞功能,晚期脓毒症中 PI3K 失调导致 T 细胞耗竭和免疫麻痹,进一步加剧多器官功能障碍。

在脓毒症所致的多器官功能障碍中,AQP9 通过 NF- $\kappa$ B/NLRP3 轴释放肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白介素-6 促炎因子,诱导内皮损伤和微循环障碍,导致肺水肿、急性肾损伤及血脑屏障破坏。在肺组织中,AQP9 通过 NF- $\kappa$ B/NLRP3 促进中性粒细胞浸润和肺泡水肿,抑制剂 RG100204 可减少 CD68<sup>+</sup>/CD11b<sup>+</sup> 细胞浸润,显著改善肺功能<sup>[1]</sup>。在心脏中,AQP9-ERK1/2-Bax 通路扩大梗死面积,沉默 AQP9 可改善心功能<sup>[30]</sup>。在肝脏与肾脏中,AQP9 通过活性氧-p38 MAPK 加剧氧化损伤,抑制其表达可减轻纤维化和急性肾小管坏死<sup>[12]</sup>。在中枢神经系统中,AQP9 介导的血脑屏障通透性增加导致脑水肿,与 NF- $\kappa$ B 驱动的神炎症密切相关<sup>[32]</sup>。这些器官特异性损伤表明,AQP9 在脓毒症多器官功能障碍中具有广泛的调控作用。

### 3 AQP9 抑制剂研究进展

近年来,AQP9 的抑制剂研究取得了显著进展,为脓毒症的治疗带来了新的希望。HTS13268 作为一种高效的 AQP9 抑制剂,通过阻断炎症性一氧化氮和超氧阴离子的释放,减轻全身炎症反应<sup>[12]</sup>。天然化合物根皮素通过抑制 AQP9 的溶质通透性,下调单核细胞趋化蛋白-1、骨形态发生蛋白-2 及 NF- $\kappa$ B 受体活化因子配体 RANKL 的表达,展现出抗氧化与抗炎双重效应,证实了靶向 AQP9 的治疗潜力<sup>[3]</sup>。在动物模型中,新型 AQP9 抑制剂 RG100204 表现出显著的抗炎和器官保护作用。在盲肠结扎穿刺诱导的脓毒症小鼠中, RG100204 能够有效减轻脓毒性心肌病变和多器官衰竭<sup>[1]</sup>。RG100204 能够减少重症急性胰腺炎所致的急性呼吸窘迫综合征动物模型胰腺和肺组织中炎症细胞因子的表达,并降低 NF- $\kappa$ B 的活化以及 NLRP3 炎症

小体在心脏和肾脏中的表达<sup>[33]</sup>。上述研究结果表明,AQP9 不仅是脓毒症治疗的潜在药物靶点,还可能作为脓毒症的生物标志物,为疾病的早期诊断和治疗提供重要依据。AQP9 抑制剂氯化汞通过限制细胞体积变化、抑制 p38MAPK/NF- $\kappa$ B 通路以及促进自噬,在巨噬细胞 M1 极化中发挥重要作用。氯化汞通过抑制 NF- $\kappa$ B 和 p38 MAPK 通路激活,减少白介素-1 $\beta$  产生,并减轻线粒体活化和活性氧的生成,促进自噬过程。氯化汞还通过增加 LC3-II/LC3-I 比例以及降低 PTEN 诱导的激酶 1 的表达,促进受损线粒体的回收和线粒体功能的恢复<sup>[34]</sup>。基于 NF- $\kappa$ B 通路在脓毒症中的核心作用机制,氯化汞可能通过靶向 AQP9 发挥治疗作用,为脓毒症的治疗提供了新的药物靶点<sup>[18]</sup>。

### 4 研究展望与结论

AQP9 凭借其独特的结构特征,在跨膜转运水和多种小分子溶质方面发挥着重要作用,通过多条信号通路调控脓毒症免疫调节和炎症反应,可成为脓毒症潜在的诊断生物标志物和治疗靶点。尽管目前在 AQP9 特异性抑制剂的开发和解析其在脓毒症病理作用的分子机制等方面仍面临挑战,但基础研究已取得显著进展,临床转化也展现出良好前景,未来需要整合多学科优势,深入开展基础与转化研究,充分挖掘其科学价值与临床应用潜力,为脓毒症的防治提供新思路。

### 参考文献:

- [1] MOHAMMAD S, O'RIORDAN C E, VERRA C, et al. RG100204, a novel aquaporin-9 inhibitor, reduces septic cardiomyopathy and multiple organ failure in murine sepsis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:900906.
- [2] DA SILVA I V, GARRA S, CALAMITA G, et al. The multifaceted role of aquaporin-9 in health and its potential as a clinical biomarker [J]. *Biomolecules*, 2022, 12 (7): 897.
- [3] NEDERVEEN-SCHIPPERS L M, PATHAK P, KEIZER-GUNNINK I, et al. Combined FCS and PCH analysis to quantify protein dimerization in living cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14):7300.
- [4] SINGH C R, GLINEBURG M R, MOORE C, et al. Human oncoprotein 5MP suppresses general and repeat-associated non-AUG translation via eIF3 by a common mechanism [J]. *Cell Rep*, 2021, 36(2):109376.
- [5] QUAN Y Z, KAN B, YANG B X. Aquaporins in immune system [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2023, 1398:195-202.
- [6] ZHANG B, LV D Y, CHEN Y, et al. Aquaporin-9 facilitates liver regeneration following hepatectomy [J]. *Redox Biol*, 2022, 50:102246.
- [7] ZAHL S, SKAULI N, STAHL K, et al. Aquaporin-9 in the brain inflammatory response; evidence from mice injected with the parkinsonogenic toxin MPP [J]. *Biomolecules*, 2023, 13(4):588.

- [8] YANG K, FAN M, WANG X H, et al. Lactate promotes macrophage HMGB1 lactylation, acetylation, and exosomal release in polymicrobial sepsis[J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(1): 133-146.
- [9] VOLCHUK A, YE A N, CHI L, et al. Indirect regulation of HMGB1 release by gasdermin D[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4561.
- [10] LI Y X, ZHU H R, PAN L Y, et al. microRNA-103a-3p confers protection against lipopolysaccharide-induced sepsis and consequent multiple organ dysfunction syndrome by targeting HMGB1 [J]. *Infect Genet Evol*, 2021, 89: 104681.
- [11] HUANG H, YAN S, GUO T W, et al. Bile acid metabolism modulates intestinal immunity involved in ulcerative colitis progression [J]. *Heliyon*, 2024, 10(14): e34352.
- [12] LI Y H, YANG X, LI X, et al. Astragaloside IV and cycloastragenol promote liver regeneration through regulation of hepatic oxidative homeostasis and glucose/lipid metabolism[J]. *Phytomedicine*, 2024, 135: 156165.
- [13] RUMP K, ADAMZIK M. Aquaporins in sepsis- an update[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1495206.
- [14] PANG X L, LI J, WANG J, et al. MiR-142-3p Regulates ILC1s by targeting HMGB1 via the NF- $\kappa$ B pathway in a mouse model of early pregnancy loss[J]. *Curr Med Sci*, 2024, 44(1): 195-211.
- [15] KURE J L, KARLSSON T, Andersen CB, et al. Using KICS to reveal changed membrane diffusion of AQP-9 treated with drugs[J]. *Membranes (Basel)*, 2021, 11(8): 568.
- [16] SUN S P, MAO Y Q, LE S H, et al. Biological characteristics of molecular subtypes of ulcerative colitis characterized by ferroptosis and neutrophil infiltration[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 9510.
- [17] LIU W, LI Y L, ZHANG Y, et al. Identification of biomarkers and immune infiltration in acute myocardial infarction and heart failure by integrated analysis[J]. *Biosci Rep*, 2023, 43(7): BSR20222552.
- [18] CHUANG Y C, WU S Y, HUANG Y C, et al. Cell volume restriction by mercury chloride reduces MI-like inflammatory response of bone marrow-derived macrophages[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1074986.
- [19] REN Y Y, YOU X J, ZHU R, et al. Mutation of *Pseudomonas aeruginosa lasI/rhlI* diminishes its cytotoxicity, oxidative stress, inflammation, and apoptosis on THP-1 macrophages [J]. *Microbiol Spectr*, 2024, 12(10): e0414623.
- [20] LU Z M, DING L, ZHANG S, et al. Bioinformatics analysis of copper death gene in diabetic immune infiltration [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(39): e35241.
- [21] SHI Y D, YASUI M, HARA-CHIKUMA M. AQP9 transports lactate in tumor-associated macrophages to stimulate an M2-like polarization that promotes colon cancer progression[J]. *Biochem Biophys Rep*, 2022, 31: 101317.
- [22] WU Y C, SU B H, CHENG W H, et al. CYLD links the TRAF6/sNASP axis to TLR4 signaling in sepsis-induced acute lung injury[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2025, 82(1): 124.
- [23] TIAN M, SHI Y, GONG X, et al. MG53 protects against septic cardiac dysfunction by ubiquitinating ATF2[J]. *J Adv Res*, 2025; S2090-1232(25)00191-2.
- [24] LU X C, ZHU H X, LIU M Y, et al. Serum amyloid P component suppresses porcine epidemic diarrhea virus replication through TLR4-mediated IFN- $\beta$  signaling pathway[J]. *Vet Microbiol*, 2025, 304: 110459.
- [25] CHEN P R, LI C Y, YAZAL T, et al. Protective effects of nordalbergin against LPS-induced endotoxemia through inhibiting MAPK/NF- $\kappa$ B signaling pathway, NLRP3 inflammasome activation, and ROS production [J]. *Inflamm Res*, 2024, 73(10): 1657-1670.
- [26] CUI Y N, TIAN N, LUO Y H, et al. High-dose Vitamin C injection ameliorates against sepsis-induced myocardial injury by anti-apoptosis, anti-inflammatory and pro-autophagy through regulating MAPK, NF- $\kappa$ B and PI3K/AKT/mTOR signaling pathways in rats[J]. *Aging (Albany NY)*, 2024, 16(8): 6937-6953.
- [27] CHEN L, LI L, ZOU S Z, et al. B. Tong-fu-li-fei decoction attenuates immunosuppression to protect the intestinal-mucosal barrier in sepsis by inhibiting the PD-1/PD-L1 signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(6): 840.
- [28] TESSE A, GENA P, RÜTZLER M, et al. Ablation of aquaporin-9 ameliorates the systemic inflammatory response of Lps-induced endotoxic shock in mouse [J]. *Cells*, 2021, 10(2): 435.
- [29] CHEN J W, ZHU X D, WANG Z Q, et al. Inhibition of aquaporin-9 ameliorates severe acute pancreatitis and associated lung injury by NLRP3 and Nrf2/HO-1 pathways[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 137: 112450
- [30] HUANG X M, YU X B, LI H X, et al. Regulation mechanism of aquaporin 9 gene on inflammatory response and cardiac function in rats with myocardial infarction through extracellular signal-regulated kinase1/2 pathway [J]. *Heart Vessels*, 2019, 34(12): 2041-2051.
- [31] MA N N, LIU B, JIN Y F, et al. Aquaporin 9 causes recurrent spontaneous abortion by inhibiting trophoblast cell epithelial-mesenchymal transformation and invasion through the PI3K/AKT pathway[J]. *Biol Reprod*, 2023, 109(5): 736-748.
- [32] WANG S, SOLENOV E I, YANG B. Aquaporin inhibitors[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2023, 1398: 317-330.
- [33] FLORIO M, ENGFORS A, GENA P, et al. Characterization of the aquaporin-9 inhibitor RG100204 in vitro and in db/db mice[J]. *Cells*, 2022, 11(19): 3118.
- [34] JIN F, LI J Y, ZHAO C Y, et al. Quercetin alleviates kidney damage caused by mercury chloride; the protective effects of quercetin on autophagy and inflammation were studied based on TRIM32/TLR4/LC3 pathway[J]. *Toxicol*, 2024, 248: 108031.

收稿日期: 2025-01-11; 修回日期: 2025-02-25

(本文编辑 钟琳)