

脓毒症急性肾损伤关键基因的筛选和验证研究

史胜宁¹, 王雪菲^{2*}

¹山东大学齐鲁医院急诊科, 山东 济南

²石河子大学第一附属医院全科医学科, 新疆 石河子

收稿日期: 2026年4月26日; 录用日期: 2026年5月21日; 发布日期: 2026年5月28日

摘要

目的: 筛选脓毒症急性肾损伤(sepsis-associated acute kidney injury, SA-AKI)相关的关键基因, 分析其与临床结局的相关性, 并通过对关键基因进行验证。方法: 纳入GEO数据库中脓毒症、急性肾损伤(AKI)相关转录组数据集, 采用批次校正和差异分析方法筛选共同差异表达基因(DEGs), 并进行GO和KEGG富集分析。进一步分析关键基因在健康对照与脓毒症患者、存活者及非存活者中的表达差异, 筛选与临床结局相关的核心基因。采用盲肠结扎穿孔(CLP)法建立小鼠脓毒症模型, 通过HE染色观察肾组织病理变化, ELISA检测肾组织中IL-1 β 、IL-6、IL-10和TNF- α 水平, qPCR验证核心基因表达。结果: 差异分析共筛选出11个与SA-AKI相关的差异表达基因, 功能富集分析显示其主要涉及肽酶调节活性、免疫应答调控等生物学过程。进一步分析发现, MS4A4A、VSIG4、CKLF、LY96、CD163和CSTA共6个基因在脓毒症患者中显著高表达, 且在非存活者中的表达水平进一步升高。动物实验结果显示, 与对照组相比, CLP组小鼠肾组织病理损伤明显, IL-1 β 、IL-6、IL-10和TNF- α 水平显著升高, 且上述6个基因在肾组织中的mRNA表达均明显上调。结论: 本研究筛选并验证了6个与SA-AKI临床结局相关的关键基因。MS4A4A、VSIG4、CKLF、LY96、CD163和CSTA可能通过参与炎症反应及肾组织损伤过程促进SA-AKI的发生发展, 有望成为评估疾病严重程度及不良结局的潜在分子标志物。

关键词

脓毒症相关急性肾损伤, 关键基因, 生物信息学, 炎症反应

Screening and Validation of Key Genes in Sepsis-Associated Acute Kidney Injury

Shengning Shi¹, Xuefei Wang^{2*}

¹Department of Emergency Medicine, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan Shandong

²Department of General Practice, The First Affiliated Hospital of Shihezi University, Shihezi Xinjiang

Received: April 26, 2026; accepted: May 21, 2026; published: May 28, 2026

*通讯作者。

Abstract

Objective: To identify key genes associated with sepsis-associated acute kidney injury (SA-AKI), analyze their correlation with clinical outcomes, and validate these key genes. **Methods:** Transcriptomic datasets related to sepsis and acute kidney injury (AKI) were obtained from the GEO database. Batch effect correction and differential expression analysis were performed to identify common differentially expressed genes (DEGs), followed by Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analyses. The expression differences of key genes were further analyzed between healthy controls and sepsis patients, as well as between survivors and non-survivors, to screen core genes associated with clinical outcomes. A mouse sepsis model was established by cecal ligation and puncture (CLP). Histopathological changes in renal tissues were observed by hematoxylin-eosin (HE) staining. The levels of IL-1 β , IL-6, IL-10, and TNF- α in renal tissues were measured by ELISA, and the expression of core genes was validated by quantitative polymerase chain reaction (qPCR). **Results:** A total of 11 differentially expressed genes associated with SA-AKI were identified. Functional enrichment analysis showed that these genes were mainly involved in biological processes such as regulation of peptidase activity and immune response regulation. Further analysis revealed that six genes, namely MS4A4A, VSIG4, CKLF, LY96, CD163, and CSTA, were significantly upregulated in sepsis patients, and their expression levels were further increased in non-survivors. Animal experiments showed that, compared with the control group, the CLP group exhibited obvious renal histopathological injury, significantly increased levels of IL-1 β , IL-6, IL-10, and TNF- α , and markedly upregulated mRNA expression of the above six genes in renal tissues. **Conclusion:** This study identified and validated six key genes associated with the clinical outcomes of SA-AKI. MS4A4A, VSIG4, CKLF, LY96, CD163, and CSTA may promote the occurrence and progression of SA-AKI by participating in inflammatory responses and renal tissue injury, and may serve as potential molecular biomarkers for evaluating disease severity and poor clinical outcomes.

Keywords

Sepsis-Associated Acute Kidney Injury, Key Genes, Bioinformatics, Inflammatory Response

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

脓毒症是宿主对感染产生失调性反应所致的危及生命的器官功能障碍综合征[1], 具有发病急、进展快和病死率高等特点[2]。急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是脓毒症最常见且最严重的并发症之一, 约半数重症脓毒症患者可并发脓毒症急性肾损伤[3]-[5] (sepsis-associated acute kidney injury, SA-AKI)。SA-AKI 不仅显著增加患者住院时间、医疗负担及病死风险, 还与慢性肾脏病甚至终末期肾病的发生密切相关[6]。因此, 深入探讨 SA-AKI 的分子机制并筛选可靠的生物标志物, 对于疾病的早期识别、风险分层及干预治疗具有重要意义[7]-[9]。

目前认为, SA-AKI 的发生发展并非单纯由肾脏低灌注引起, 而是与炎症反应失衡、免疫功能紊乱、微循环障碍、氧化应激、细胞凋亡及代谢重编程等多种机制密切相关[10]-[14]。其中, 过度激活的炎症反应和免疫失调被认为是推动肾组织损伤的重要环节[15][16]。然而, SA-AKI 的分子病理过程复杂, 涉及

多基因、多通路和多层次调控,其关键调控分子尚未完全明确,限制了疾病精准诊疗策略的发展[17][18]。

随着高通量测序和生物信息学分析技术的发展,基于公共数据库挖掘疾病相关关键基因和信号通路,已成为解析复杂疾病发生机制的重要手段[7][8][19]。基因表达综合分析能够从不同疾病状态中,筛选稳定且具有生物学意义的候选分子,为后续机制研究和实验验证提供依据。近年来,已有研究利用 GEO 数据库对脓毒症相关基因进行探索[20]-[23],但同时整合脓毒症、AKI 和 SA-AKI 多组转录组数据,并进一步结合临床结局信息及动物实验进行验证的研究仍相对较少[24]。

基于以上背景,本研究通过整合 GEO 数据库中脓毒症、AKI 及 SA-AKI 相关转录组数据,筛选其共有的核心差异表达基因,并对其进行基因本体(gene ontology, GO)功能注释和京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路富集分析。在此基础上,进一步分析核心基因在脓毒症患者及不同临床结局人群中的表达差异,筛选与不良结局相关的候选基因。随后,采用盲肠结扎穿孔(cecal ligation and puncture, CLP)构建小鼠脓毒症模型,通过 qPCR、ELISA 及 HE 染色对候选基因表达、炎症反应及肾组织病理学改变进行验证,以期 SA-AKI 的发病机制研究及潜在分子标志物筛选提供理论依据。

2. 材料与方法

2.1. 公开数据集下载与整理

我们通过检索基因表达综合数据库(GEO; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>),从中获取了脓毒症、AKI 和 SA-AKI 转录组表达数据集。其中, GSE28750 包含 10 例脓毒症患者和 25 例健康对照; GSE57065 包含 28 例脓毒症患者和 25 例健康对照; GSE95233 包含 51 例脓毒症患者和 22 例健康对照。GSE30718 包含 28 例 AKI 患者和 8 例健康个体。GSE232404 包含 5 例 SA-AKI 患者和 5 例健康对照。下载各数据集的系列矩阵文件及平台注释文件后,利用 R 软件对探针进行基因注释;当多个探针对应同一基因时,取其平均表达值作为该基因的表达水平。

2.2. 差异表达基因鉴定

利用“SVA”R 软件包,对 GSE28750、GSE57065 和 GSE95233 数据集进行了合并与批次校正。随后,依据 $|\log FC| \geq 1$ 且 $P \leq 0.05$ 的标准,筛选出差异表达基因(DEGs)。最后,我们将脓毒症多个数据集的差异基因取交集,从而鉴定出与脓毒症相关急性肾损伤特异性关联的核心差异表达基因。

2.3. 富集分析

为探讨核心基因的潜在生物学功能及信号通路,采用 R 软件中的“clusterProfiler”包对核心基因 GO 功能注释及 KEGG 通路富集分析。GO 分析主要包括生物过程(biological process, BP)、分子功能(molecular function, MF)和细胞组分(cellular component, CC)3 个方面。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,结果采用气泡图或条形图展示。

2.4. 实验动物及模型构建

6~8 周龄雄性 C57BL/6J 小鼠禁食 12 h 后,予以 CLP 术构建脓毒症模型。术后皮下注射含抗生素生理盐水,假手术组(Sham)仅开腹不结扎穿刺。小鼠在 CLP 术后 24 h 进行取材,采用戊巴比妥钠(1%溶液, 50 mg/kg, 腹腔注射)对小鼠进行麻醉,麻醉完成后,采用眼球摘除法采集血液样本。血液采集完成后,颈椎脱臼法迅速将小鼠处死,以减少因生理应激或延迟操作导致的数据偏差。处死后,立即进行脏器采集,剖开腹腔,在脊柱两侧找到肾脏,清除包膜外周围脂肪组织后完整取出,立即用预冷的磷酸缓冲盐溶液(phosphate buffered saline, PBS)漂洗 3 次以去除血细胞,用滤纸吸干表面液体,并按照实验需求进行不同处理:固定:将组织立即放入体积至少为样本体积 10 倍的 4%多聚甲醛溶液中,以用于后续包埋切

片。冷冻保存: 将组织迅速放入液氮中速冻, 随后转移至 -80°C 超低温冰箱保存, 用于 RNA 提取。

2.5. 脏器损伤指标生化检测

将抗凝全血样本置于台式冷冻离心机中, 于 4°C 、 1400 g 条件下离心 15 min 。使用微量移液器小心吸取上层血浆, 并将血浆转入预先编号的无菌 EP 管中。样本处理过程中全程置于冰上, 随后进行全自动生化分析仪进样检测。检测时将血浆样本送入全自动生化分析仪(深圳 Mindray, BS-240VET), 测定肌酐和尿素等指标, 每项检测约需 $10\ \mu\text{L}$ 血浆。

2.6. HE 染色

将组织石蜡切片置于 60°C 烘箱中烘烤 1 h , 以去除水分并增强组织与载玻片的附着力, 随后依次经二甲苯 I、II 各 10 min 脱蜡, 再经 100% 、 95% 、 90% 、 80% 、 70% 乙醇各 5 min 梯度水化, 蒸馏水浸泡 2 min 。之后将切片置于苏木精染液中染色 $5\sim 10\text{ min}$, 自来水冲洗 3 min 后, 以 0.5% 盐酸乙醇分化 $5\sim 10\text{ s}$, 再次冲洗至细胞核呈清晰蓝色; 继而置于伊红染液中染色 $2\sim 3\text{ min}$, 使胞浆及结缔组织呈粉红色或红色。染色完成后, 切片依次经 70% 、 80% 、 90% 、 95% 、 100% 乙醇脱水, 并经二甲苯各 2 min 透明处理, 随后以中性树脂封片, 于室温或 37°C 条件下干燥固化。最后, 使用数字病理切片扫描仪(OLYMPUS, SLIDEVIEW VS200)采集全视野高分辨图像。

2.7. ELISA 检测

取 Sham 组和 CLP 组小鼠肾组织, 制备组织匀浆后离心取上清。采用 ELISA 试剂盒(武汉 BOSTER)检测肾组织中白细胞介素- 1β (interleukin- 1β , IL- 1β)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平。操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

2.8. 实时荧光定量 PCR 扩增

取 Sham 组和 CLP 组小鼠肾组织, 采用 TRIzol 试剂提取总 RNA, 按照反转录试剂盒说明书将 RNA 逆转录为 cDNA。以 cDNA 为模板, 采用实时荧光定量 PCR (quantitative real-time polymerase chain reaction, qPCR)检测 MS4A4A、VSIG4、CKLF、LY96、CD163 和 CSTA 的 mRNA 表达水平, 以 GAPDH 为内参基因。相对表达量采用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法计算。引物序列见表 1。

2.9. 统计学分析

本研究数据统计分析与可视化采用 R 4.2.1 及 GraphPad Prism 9.0 软件完成。动物实验计量资料以均数 \pm 标准差表示, Sham 组与 CLP 组两组间比较采用独立样本 t 检验, 所有实验均设置 $n\geq 6$ 生物学重复, 以 $P < 0.05^{**}$ 表示差异具有统计学意义。

Table 1. Primer sequences for qPCR
表 1. qPCR 引物序列

Name	Sequences (5'→3')
<i>Ms4a4a</i> -Forward	ACTGTGTCGACCGGTGAAAT
<i>Ms4a4a</i> -Reverse	GCAAACACGGAGCTGGTAAT
<i>Vsig4</i> -Forward	ACAACCTGCACTCCTCTTT
<i>Vsig4</i> -Reverse	TCCTGCAGCGGAACAAGATA
<i>Cklf</i> -Forward	GCCCTTCTGCTGTACTCTGA

续表

<i>Cklf</i> -Reverse	GGCACAGTCGGCAATAGTAC
<i>Ly96</i> -Forward	GTTCTGCAACTCCTCCGATG
<i>Ly96</i> -Reverse	AGAACTTCCTTACGCTTCGG
<i>Cd163</i> -Forward	TCGTGTGCAGTGTCCAAAAG
<i>Cd163</i> -Reverse	CCCAGGAGTCATCACACACT
<i>Csta</i> -Forward	GGAGATTGCTGACCGGGT
<i>Csta</i> -Reverse	CCTCGGTTTTGTTAGTCTGGT
<i>Gapdh</i> -Forward	GTGGCAAAGTGGAGATTGTTG
<i>Gapdh</i> -Reverse	CGTTGAATTTGCCGTGAGTG

3. 结果

3.1. 脓毒症相关数据集的批次效应校正

为降低不同数据集来源对分析结果的影响, 本研究采用“SVA” R 软件包对 GSE28750、GSE57065 和 GSE95233 这 3 个脓毒症数据集进行批次效应校正。结果显示, 批次校正前, 不同数据集样本间存在一定程度的分离, 经校正后, 各样本整体分布趋于一致(图 1), 提示 3 个数据集间的批次效应已被成功消除, 可用于后续联合分析。

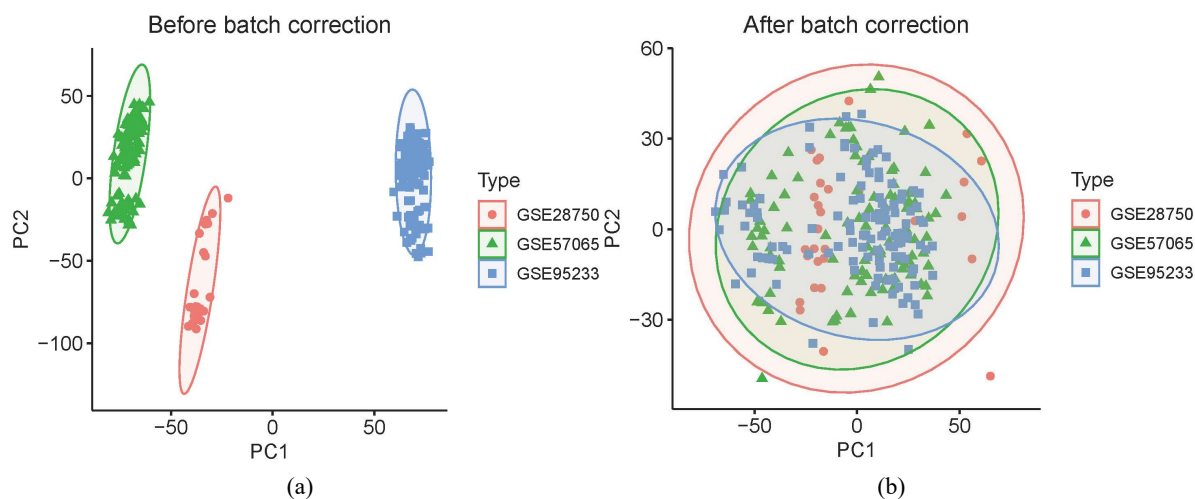


Figure 1. PCA plots of sample distribution before and after batch effect correction in sepsis-related datasets

图 1. 脓毒症数据集批次效应校正前后样本分布 PCA 图

3.2. 差异表达基因筛选

在批次校正完成后, 以 $|\log FC| \geq 1$ 且 $P \leq 0.05$ 为筛选标准, 对批次校正后的脓毒症数据矩阵、AKI 数据集 GSE30718 及 SA-AKI 数据集 GSE232404 分别进行差异表达分析。结果显示, 在批次校正后的脓毒症数据矩阵中共鉴定出 554 个差异表达基因, 其中上调 310 个, 下调 244 个; 在 GSE30718 中共鉴定出 122 个差异表达基因, 其中上调 64 个, 下调 58 个; 在 GSE232404 中共鉴定出 3468 个差异表达基因, 其中上调 1579 个, 下调 1889 个(图 2)。不同数据集间显著差异基因的数量及分布范围存在一定差异, 为提高候选基因筛选结果的稳健性, 本研究进一步对多个数据集的差异基因进行交集分析, 并结合机器学习

方法筛选核心候选基因。

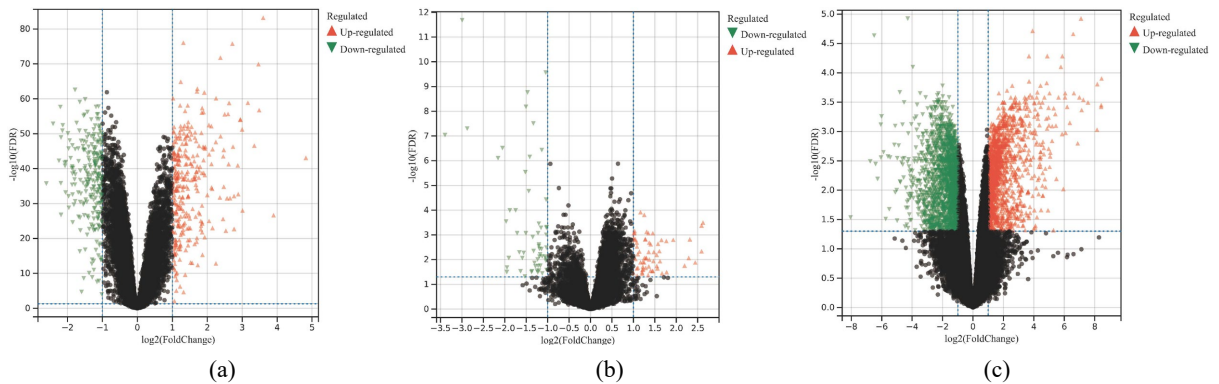


Figure 2. Volcano plots of differentially expressed genes

图 2. 差异表达基因火山图

3.3. SA-AKI 核心差异表达基因筛选

为进一步筛选与 SA-AKI 发生发展密切相关的关键基因, 本研究分别对上述 3 个数据集中的上调和下调差异表达基因进行维恩图交集分析。结果显示, 仅筛选出 11 个共同上调的核心差异表达基因, 而未发现共同下调基因(图 3)。提示这些共同上调基因可能在 SA-AKI 的发生发展中具有重要生物学意义。

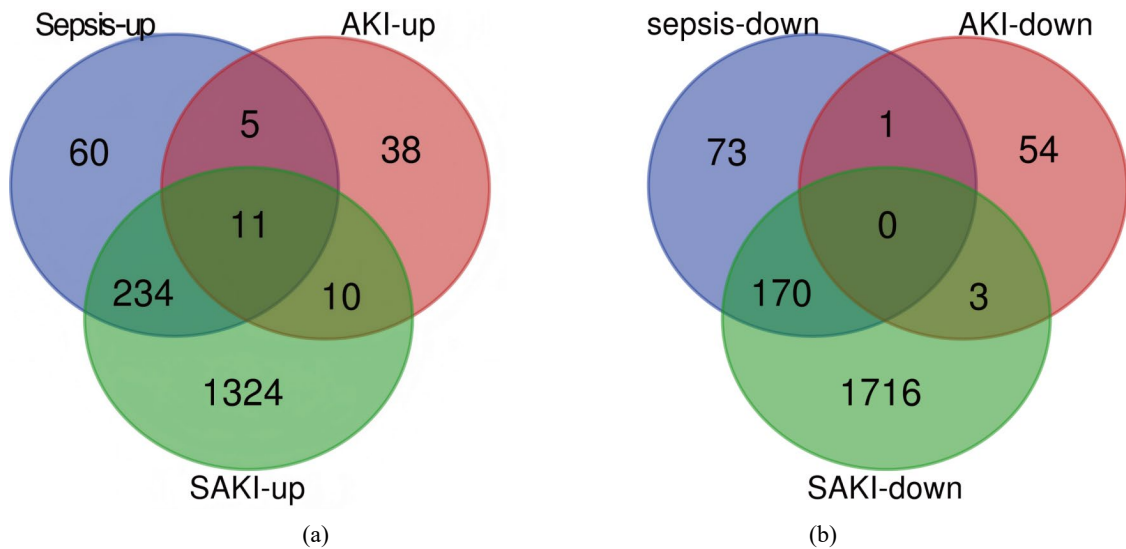


Figure 3. Venn diagram of differentially expressed genes

图 3. 差异表达基因的 Venn 图

3.4. 临床结局相关候选基因筛选

进一步对 11 个核心差异表达基因在批次校正后的脓毒症数据矩阵、AKI 数据集及 SA-AKI 数据集中进行相关性分析。结果显示, 这些基因在多个数据集中均表现出较为一致的正相关关系, 提示其可能存在协同表达关系(图 4)。随后进行 GO 功能注释及 KEGG 通路富集分析, 结果显示这 11 个核心基因主要与肽酶调节活性以及免疫应答调控相关(图 5), 提示其可能通过参与炎症与免疫调节过程促进 SA-AKI 的发生发展。

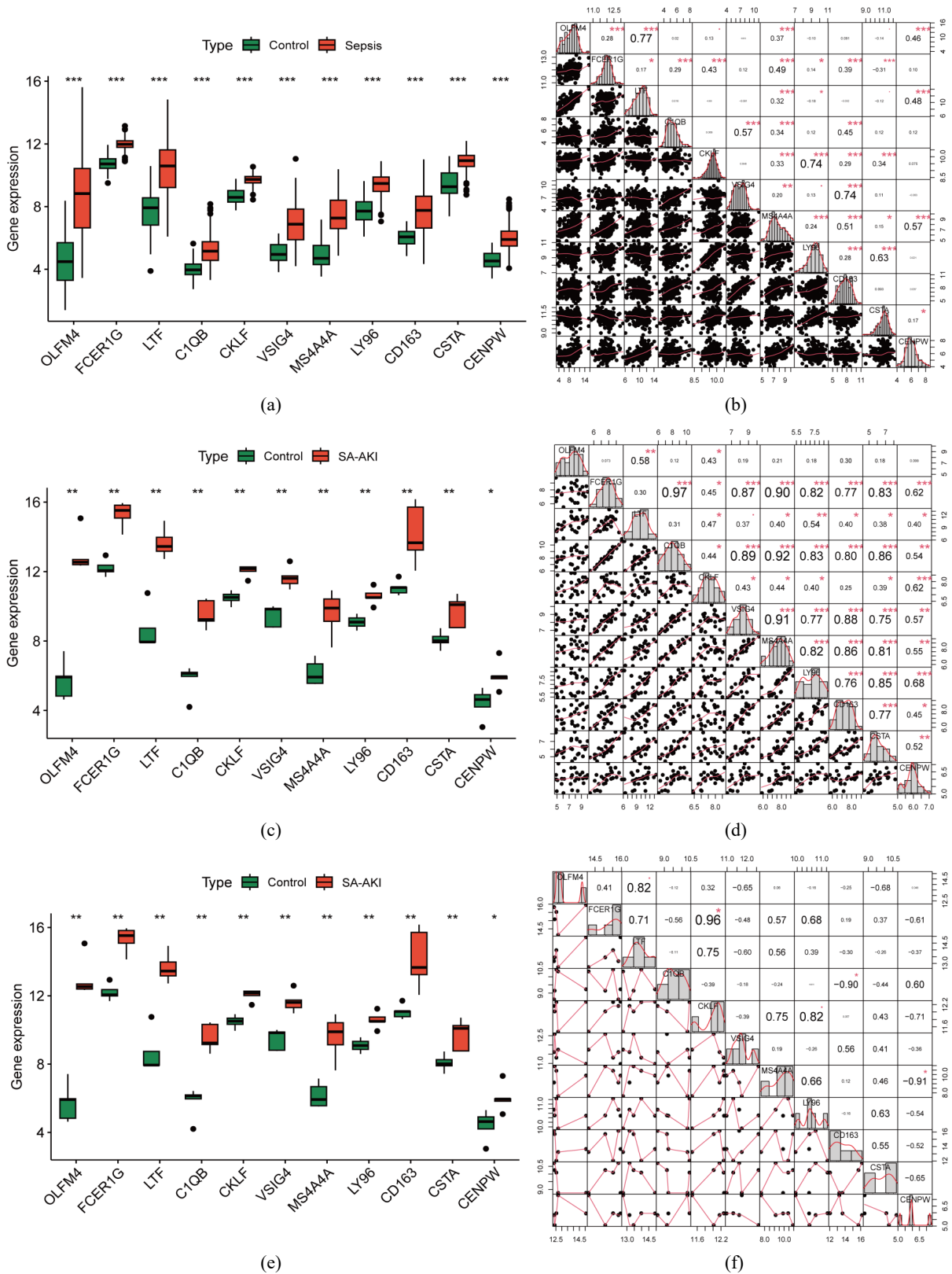


Figure 4. Boxplots and correlation analysis of differentially expressed genes

图 4. 差异表达基因箱线图及相关性分析

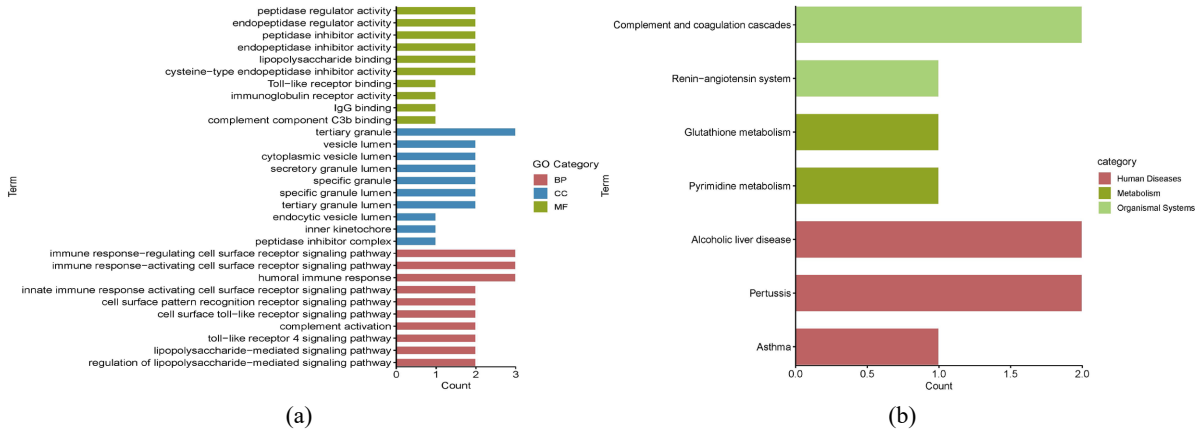
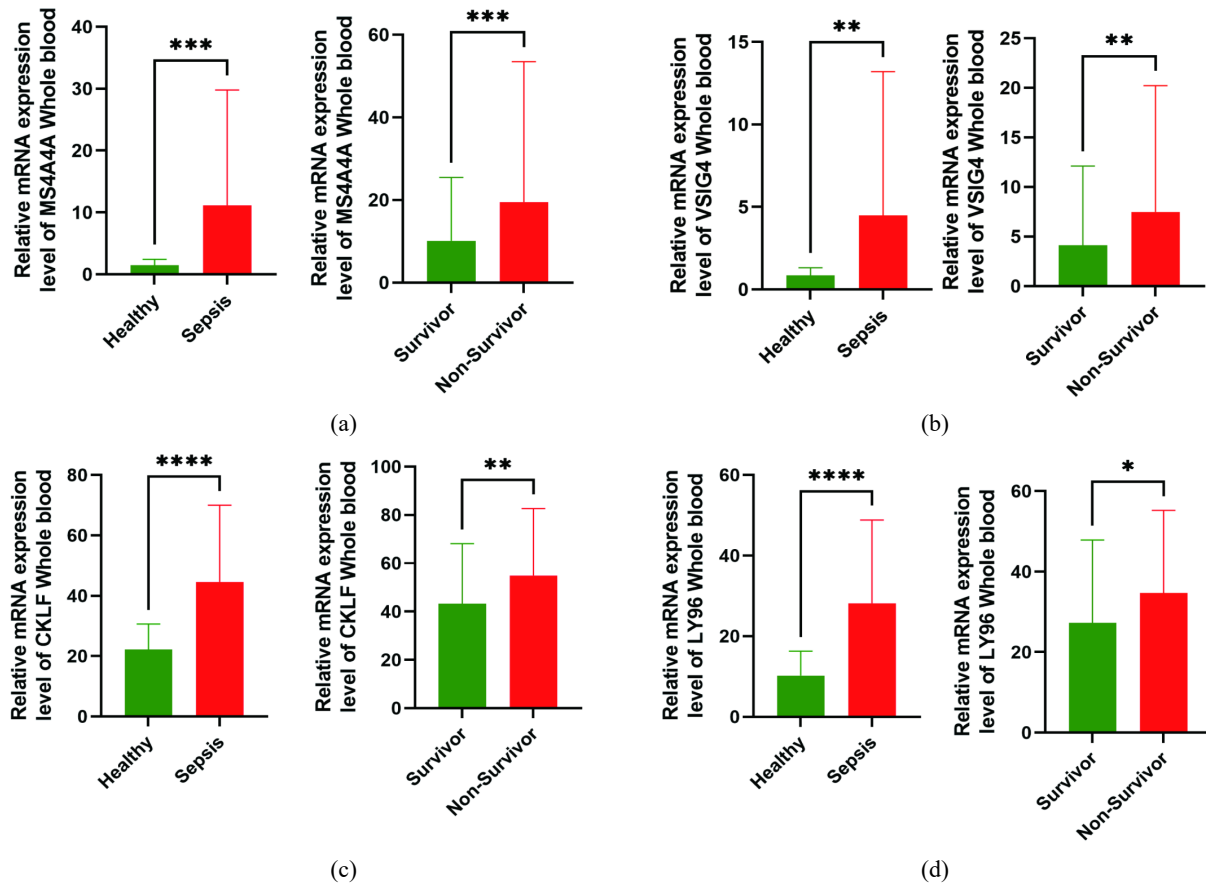


Figure 5. GO and KEGG enrichment analyses of core differentially expressed genes
图 5. 核心差异表达基因的 GO 与 KEGG 富集分析图

3.5. 核心差异表达基因相关性及功能富集分析

为进一步筛选与脓毒症临床结局相关的核心基因, 本研究对 11 个核心差异表达基因在健康对照与脓毒症患者、存活者与非存活者中的表达情况进行了比较。结果显示, MS4A4A、VSIG4、CKLF、LY96、CD163 和 CSTA 在脓毒症患者中的表达水平较健康对照显著升高, 且在非存活者中的表达水平进一步高于存活者, 差异均具有统计学意义(图 6)。提示上述 6 个基因可能与脓毒症的发生发展及不良预后密切相关。因此, 本研究将 MS4A4A、VSIG4、CKLF、LY96、CD163 和 CSTA 确定为临床结局相关候选基因, 并进行了后续验证。



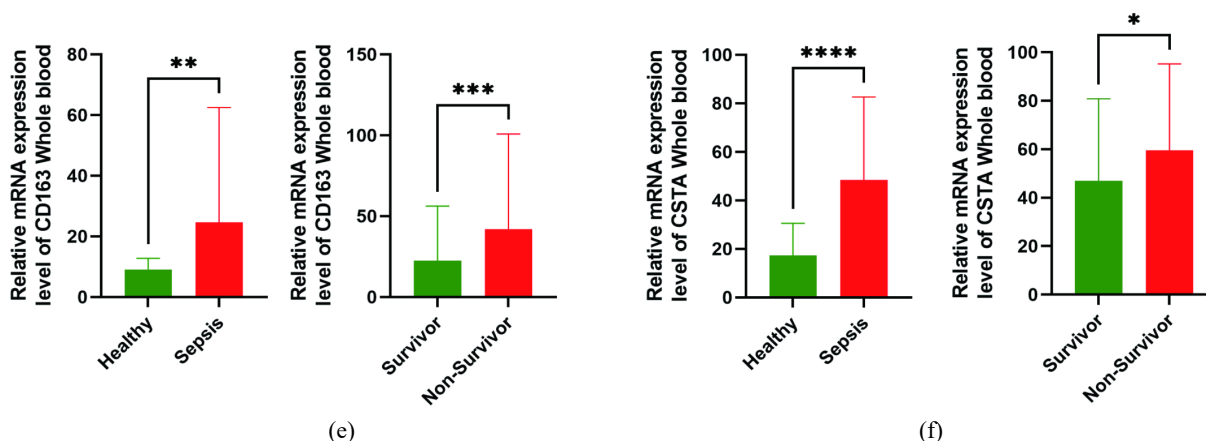


Figure 6. Clinical relevance analysis of candidate genes

图 6. 候选基因临床相关性分析

3.6. CLP 诱导的 SA-AKI 小鼠模型构建及损伤验证

为了验证前期结果,本研究采用 CLP 法构建 SA-AKI 小鼠模型,并通过肾功能相关生化指标检测及 HE 染色对模型进行评价。结果显示,与 Sham 组相比,CLP 组小鼠血清肌酐(CREA)和血尿素氮(UREA)水平均显著升高,分别为 Sham 组的 4.16 倍和 2.34 倍,差异均具有统计学意义(图 7),提示 CLP 处理后小鼠肾功能明显受损。

HE 染色结果显示,Sham 组小鼠肾组织结构完整,肾小球及肾小管形态基本正常,未见明显炎症细胞浸润及组织损伤。而 CLP 组小鼠肾组织可见明显病理学损伤,表现为肾小管上皮细胞肿胀、空泡样变、管腔扩张、排列紊乱,部分区域伴有炎症细胞浸润及组织结构破坏(图 8)。上述结果表明,本研究成功构建了 SA-AKI 小鼠模型。

3.7. CLP 小鼠肾组织炎症因子水平变化

为进一步评价 SA-AKI 小鼠肾组织局部炎症反应变化,本研究采用 ELISA 检测肾组织中 IL-1 β 、IL-6、IL-10 和 TNF- α 的表达水平。结果显示,与 Sham 组相比,CLP 组小鼠肾组织中 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平均显著升高(图 9),差异均具有统计学意义。提示 CLP 诱导的 SA-AKI 过程中肾组织局部炎症反应显著增强,并伴随炎症免疫调节失衡。

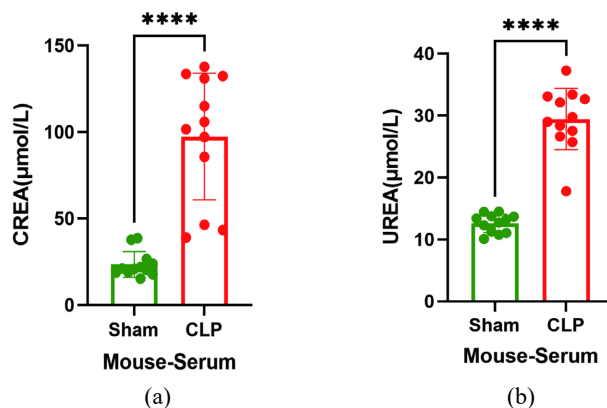


Figure 7. Changes in renal function biochemical indicators in CLP-induced septic mice

图 7. CLP 小鼠模型肾功能生化指标变化

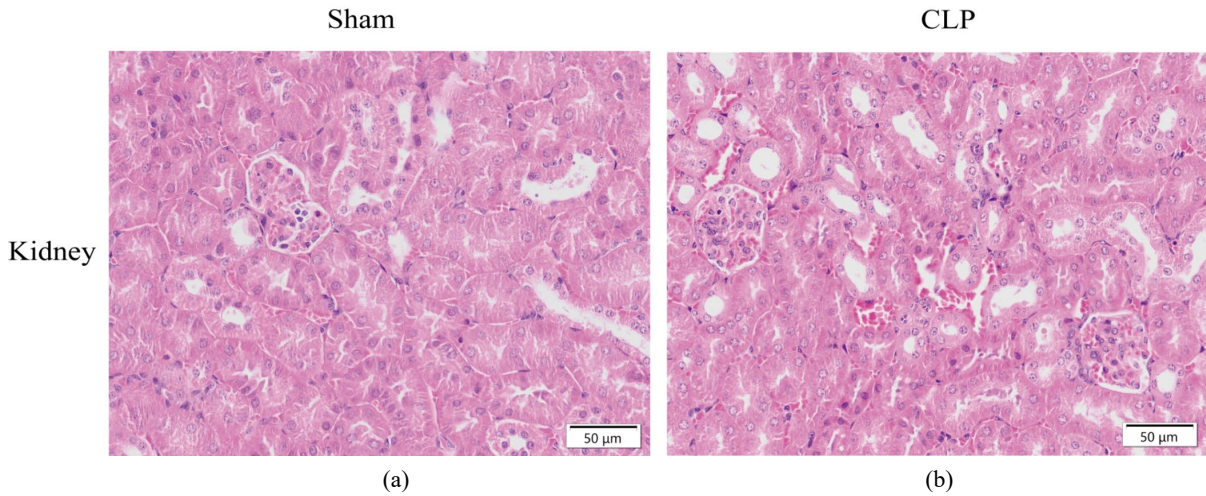


Figure 8. HE stain in renal tissues of CLP-induced septic mice
图 8. CLP 小鼠肾组织 HE 染色病理学改变

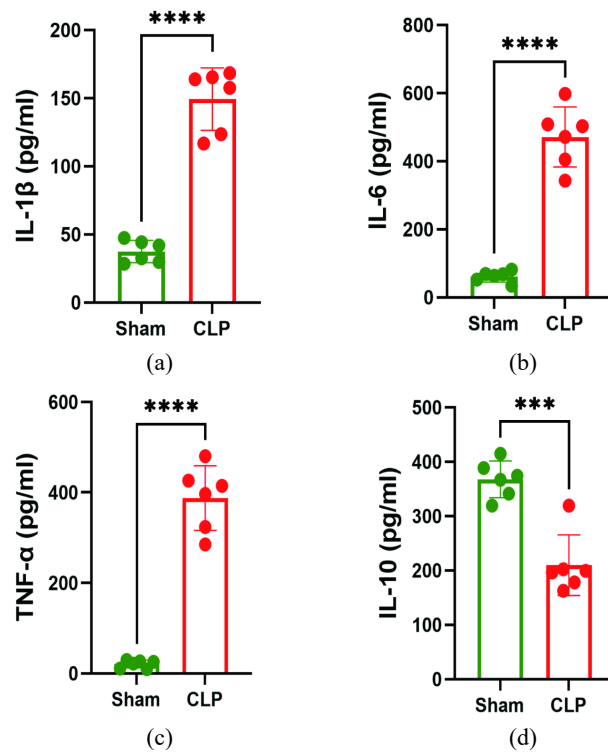


Figure 9. ELISA results of inflammatory cytokines in renal tissues of CLP-induced septic mice
图 9. CLP 小鼠肾组织炎症因子 ELISA 检测结果

3.8. 候选基因在 SA-AKI 小鼠肾组织中的表达验证

为验证生物信息学筛选出的临床结局相关候选基因在 SA-AKI 中的表达情况, 本研究采用 qPCR 检测 CLP 小鼠肾组织中 Ms4a4a、Vsig4、Cklf、Ly96、Cd163 和 Csta 的 mRNA 表达水平。结果显示, 与 Sham 组相比, CLP 组小鼠肾组织中 Ms4a4a、Vsig4、Cklf、Ly96、Cd163 和 Csta 表达水平均显著升高, 差异均具有统计学意义(图 10)。该结果与前期生物信息学分析结果一致, 进一步支持上述基因在 SA-AKI

发生发展中的潜在作用。

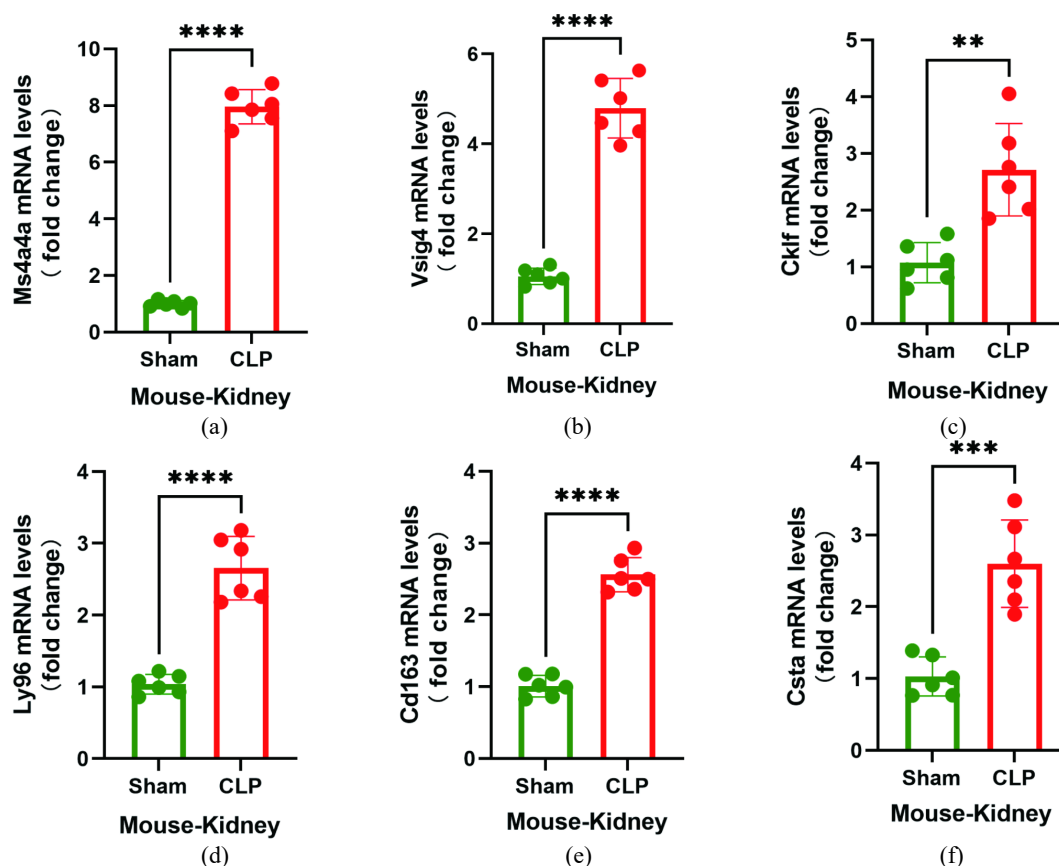


Figure 10. qPCR validation of candidate genes in renal tissues of CLP-induced septic mice

图 10. 候选基因在 CLP 小鼠肾组织中的 qPCR 验证

4. 讨论

SA-AKI 是脓毒症常见且严重的并发症之一, 与患者病死率升高及预后不良密切相关。目前其发病机制尚未完全阐明, 临床上亦缺乏敏感、特异的早期诊断及预后评估指标。因此, 筛选与 SA-AKI 发生发展及临床结局相关的关键基因, 对揭示其分子机制及寻找潜在干预靶点具有重要意义。

本研究基于公开转录组数据, 整合脓毒症、AKI 及 SA-AKI 相关数据集, 筛选获得 11 个共同上调的核心差异表达基因。进一步结合健康对照与脓症患者、存活者与非存活者的表达差异分析, 最终确定 MS4A4A、VSIG4、CKLF、LY96、CD163 和 CSTA 6 个基因为临床结局相关候选基因。动物实验结果显示, CLP 组小鼠 CREA、UREA 水平明显升高, HE 染色提示肾组织存在明显病理损伤, 炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 及 IL-10 表达异常, 同时上述 6 个基因在肾组织中均呈高表达。上述结果表明, 这 6 个基因可能参与 SA-AKI 的发生发展, 并与不良临床结局相关。

本研究的富集分析显示, 核心差异表达基因主要涉及肽酶调节活性、免疫应答调控等生物过程, 提示炎症反应和免疫失衡可能在 SA-AKI 中发挥重要作用。既往研究认为, SA-AKI 并非单纯由肾脏低灌注所致, 而是炎症风暴、免疫功能紊乱、微循环障碍及肾小管上皮细胞损伤等多因素共同作用的结果。本研究结果与上述认识一致, 进一步支持炎症免疫异常在 SA-AKI 发病中的核心地位。

值得注意的是, 这 6 个候选基因可能并非孤立参与 SA-AKI 进程, 而是共同处于相互关联的炎症免

疫调控网络中。从候选基因功能看, LY96 作为 TLR4 信号复合物的的重要组成部分, 在脂多糖识别及炎症级联放大过程中具有关键作用, 其高表达提示 TLR4 相关通路可能参与 SA-AKI 进展。CKLF 与炎症细胞趋化及募集相关, 可能通过促进炎症细胞向肾组织聚集而加重局部损伤。MS4A4A、VSIG4 及 CD163 多与单核/巨噬细胞活化及免疫调节相关, 提示巨噬细胞介导的炎症反应和免疫失衡可能是 SA-AKI 的重要病理基础。CSTA 则与半胱氨酸蛋白酶抑制及组织损伤调控相关, 其上调提示蛋白酶 - 抗蛋白酶平衡失调可能参与了肾组织损伤过程。由此推测, 这些基因共同处于以先天免疫激活、炎症放大和巨噬细胞介导免疫失衡为核心的信号网络中, 并可能受到 NF- κ B 等炎症相关上游转录因子的协同调控。

为提高筛选结果的可信度, 本研究进一步采用 CLP 法构建 SA-AKI 小鼠模型进行验证。CLP 组小鼠肾功能指标升高, 病理损伤明显, 提示模型构建成功。与此同时, 炎症因子检测结果显示肾组织局部炎症反应显著增强, 说明 SA-AKI 的发生与炎症因子网络失衡密切相关。qPCR 结果进一步证实, MS4A4A、VSIG4、CKLF、LY96、CD163 和 CSTA 在 CLP 小鼠肾组织中均显著上调, 与前期生物信息学分析结果一致, 增强了本研究结论的可靠性。

本研究仍存在一定局限性。首先, 公共数据库样本存在平台差异及人群异质性, 尽管已进行批次效应校正, 但仍可能存在偏倚。其次, 本研究主要基于表达水平分析及动物实验初步验证, 尚缺乏蛋白水平检测及基因功能干预实验, 因而尚不能完全阐明上述基因在 SA-AKI 中的具体作用机制。此外, 本研究尚缺乏大样本临床队列的外部验证, 其临床应用价值仍需进一步评估。

综上, 本研究筛选并验证了 MS4A4A、VSIG4、CKLF、LY96、CD163 和 CSTA 6 个与 SA-AKI 发生发展及临床结局密切相关的候选基因。这些基因可能主要通过参与炎症反应、免疫调节及组织损伤等过程促进 SA-AKI 进展, 可为进一步揭示 SA-AKI 的分子机制及寻找潜在诊断标志物和治疗靶点提供参考。

伦理批准

所有实验动物的饲养和处理操作均遵循《实验动物护理和使用指南》的标准进行, 并通过了山东大学齐鲁医院伦理委员会审批(伦理编号: DWLL-2023-177)。

参考文献

- [1] Poston, J.T. and Koyner, J.L. (2019) Sepsis Associated Acute Kidney Injury. *BMJ*, **364**, k4891. <https://doi.org/10.1136/bmj.k4891>
- [2] Liu, D., Huang, S., Sun, J., Zhang, H., Cai, Q., 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>
- [3] Zarbock, A., Nadim, M.K., Pickkers, P., Gomez, H., Bell, S., Joannidis, M., et al. (2023) Sepsis-Associated Acute Kidney Injury: Consensus Report of the 28th Acute Disease Quality Initiative Workgroup. *Nature Reviews Nephrology*, **19**, 401-417. <https://doi.org/10.1038/s41581-023-00683-3>
- [4] Kounatidis, D., Tzivaki, I., Daskalopoulou, S., Daskou, A., Adamou, A., Rigatou, A., et al. (2024) Sepsis-Associated Acute Kidney Injury: What's New Regarding Its Diagnostics and Therapeutics? *Diagnostics*, **14**, Article 2845. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14242845>
- [5] 徐丽, 孙鹏. 脓毒症相关性急性肾损伤的识别和管理[J]. 中华危重病急救医学, 2023, 35(2): 221-224.
- [6] Luxen, M., Zwiers, P.J., Jongman, R.M., Moser, J., Pultar, M., Skalicky, S., et al. (2024) Sepsis Induces Heterogeneous Transcription of Coagulation- And Inflammation-Associated Genes in Renal Microvasculature. *Thrombosis Research*, **237**, 112-128. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2024.03.014>
- [7] Zhang, W.R. and Parikh, C.R. (2019) Biomarkers of Acute and Chronic Kidney Disease. *Annual Review of Physiology*, **81**, 309-333. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-020518-114605>
- [8] Chen, L. and Koyner, J.L. (2015) Biomarkers in Acute Kidney Injury. *Critical Care Clinics*, **31**, 633-648. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2015.06.002>

- [9] Kounatidis, D., Vallianou, N.G., Psallida, S., Panagopoulos, F., Margellou, E., Tsilingiris, D., *et al.* (2024) Sepsis-Associated Acute Kidney Injury: Where Are We Now? *Medicina*, **60**, Article 434. <https://doi.org/10.3390/medicina60030434>
- [10] 李竹, 唐立丽, 张杰, 等. 线粒体动力学紊乱在脓毒症相关性急性肾损伤发病机制中的作用研究进展[J]. 中华危重病急救医学, 2024, 36(10): 1117-1120.
- [11] Pickkers, P., Darmon, M., Hoste, E., Joannidis, M., Legrand, M., Ostermann, M., *et al.* (2021) Acute Kidney Injury in the Critically Ill: An Updated Review on Pathophysiology and Management. *Intensive Care Medicine*, **47**, 835-850. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06454-7>
- [12] Liu, J., Zheng, J., Xu, Y. and Jiang, Y. (2025) The Role of Mitochondrial Dysfunction in Sepsis-Associated Acute Kidney Injury: A Narrative Review. *Drug Design, Development and Therapy*, **19**, 9545-9558. <https://doi.org/10.2147/dddt.s553838>
- [13] Xiao, Z., Zhang, J., Qiu, Z., Liu, H., Ding, H., Li, H., *et al.* (2024) Ferroptosis and Inflammation Are Modulated by the NFIL3-ACSL4 Axis in Sepsis Associated-Acute Kidney Injury. *Cell Death Discovery*, **10**, Article No. 349. <https://doi.org/10.1038/s41420-024-02113-0>
- [14] Xu, J., Li, J., Li, Y., Shi, X., Zhu, H. and Chen, L. (2023) Multidimensional Landscape of SA-AKI Revealed by Integrated Proteomics and Metabolomics Analysis. *Biomolecules*, **13**, Article 1329. <https://doi.org/10.3390/biom13091329>
- [15] Yuan, N., Chen, J., Luo, F., Fang, Z., Huang, M., Liu, J., *et al.* (2025) Comparison of Sepsis-Associated Acute Kidney Injury with Different Degrees and Causes Reveals Patterns in Mitochondrial Metabolism and Immune Infiltration Changes. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 22738. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-08192-y>
- [16] Turk, H., Temiz, E. and Koyuncu, I. (2024) Metabolic Reprogramming in Sepsis-Associated Acute Kidney Injury: Insights from Lipopolysaccharide-Induced Oxidative Stress and Amino Acid Dysregulation. *Molecular Biology Reports*, **52**, Article No. 52. <https://doi.org/10.1007/s11033-024-10175-7>
- [17] Zhao, Q., Ma, J., Xiao, J., Feng, Z. and Liu, H. (2024) Data Driven Analysis Reveals Prognostic Genes and Immunological Targets in Human Sepsis-Associated Acute Kidney Injury. *World Journal of Emergency Medicine*, **15**, 91-97. <https://doi.org/10.5847/wjem.j.1920-8642.2024.026>
- [18] Wang, Y., Zong, L., Zhu, M., Li, J., Xu, J., Li, H., *et al.* (2026) Current Status and Future Prospects of Research on Sepsis-Related Acute Kidney Injury. *International Journal of Molecular Sciences*, **27**, Article 1315. <https://doi.org/10.3390/ijms27031315>
- [19] Xia, Y., Qian, Y., Hu, G., Pu, Y. and Guo, J. (2025) Identification of Diagnostic Biomarkers and Mitochondrial Metabolic Characteristics in Sepsis-Associated Acute Kidney Injury. *European Journal of Medical Research*, **30**, Article No. 991. <https://doi.org/10.1186/s40001-025-03266-z>
- [20] Li, L., Guan, J., Peng, X., Zhou, L., Zhang, Z., Ding, L., *et al.* (2024) Machine Learning for the Prediction of 1-Year Mortality in Patients with Sepsis-Associated Acute Kidney Injury. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, **24**, Article No. 208. <https://doi.org/10.1186/s12911-024-02583-3>
- [21] Liu, L., Zhang, T., Li, L., Fu, Y., Meng, Q., Wang, S., *et al.* (2025) Machine Learning and Bioinformatics to Identify Coagulation Biomarkers in Sepsis-Related Kidney Injury. *Shock*, **64**, 130-137. <https://doi.org/10.1097/shk.0000000000002600>
- [22] Qiao, J. and Cui, L. (2022) Multi-Omics Techniques Make It Possible to Analyze Sepsis-Associated Acute Kidney Injury Comprehensively. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 905601. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.905601>
- [23] Wu, X. and Guo, Y. (2024) Role of Cellular Senescence Genes and Immune Infiltration in Sepsis and Sepsis-Induced ARDS Based on Bioinformatics Analysis. *Journal of Inflammation Research*, **17**, 9119-9133. <https://doi.org/10.2147/jir.s488463>
- [24] van der Aart, T.J., Molema, G., Jongman, R.M., Bouma, H.R., Koeze, J., Moser, J., *et al.* (2025) Uncovering Molecular Markers of the Microvascular Endothelial Response in Sepsis-Associated Acute Kidney Injury: A Translational Study in Mice and Humans. *Intensive Care Medicine Experimental*, **13**, Article No. 92. <https://doi.org/10.1186/s40635-025-00801-4>