

脓毒症免疫紊乱与免疫监测

杨雅, 肖曙芳

昆明市儿童医院 PICU, 云南 昆明 650228

摘要: 脓毒症一直是重症监护病房的主要死亡原因之一,随着对脓毒症的不断研究发现,免疫紊乱已成为脓毒症发生发展过程中不可忽视的重要机制。脓毒症的发展过程大致可分为全身炎症反应期(SIRS)和代偿性抗炎反应期(CARS),并可能伴随有持续性炎症-免疫抑制-分解代谢综合征(PICS)。脓毒症免疫紊乱同时涉及适应性免疫及获得性免疫的异常。近年来脓毒症的免疫治疗兴起,对患者免疫功能状态的判断及监测尤为重要,免疫监测方法也不断进步,淋巴细胞亚群在临床中广泛应用,研究表明,发生脓毒症时淋巴细胞亚群可出现比例失衡,并与患者预后相关。

关键词: 脓毒症; 免疫紊乱; 免疫检测; 淋巴细胞亚群

中图分类号: R459.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2021)03-0393-05

近年来,现代医学诊疗技术突飞猛进,但脓毒症仍是重症监护病房的主要死亡原因之一,根据相关数据的初步推断显示,全球每年估计有3 150万脓毒症和1 940万严重脓毒症病例,其中可能有530万人死亡^[1],因此对于脓毒症的相关研究一直是医学热点。Sepsis-3将脓毒症定义为由宿主对感染反应失调引起的危及生命的器官功能障碍^[2]。随着对脓毒症的不研究发发现,免疫紊乱已成为脓毒症发生发展过程中不可忽视的重要机制,且近年来脓毒症的免疫治疗兴起,对患者免疫功能状态的判断及监测尤为重要。本文将结合近年的相关研究对脓毒症的免疫紊乱及免疫监测等做简要综述,旨在为脓毒症的临床诊治进步提供参考。

1 脓毒症与免疫紊乱

1.1 脓毒症的免疫紊乱过程 目前关于脓毒症的免疫发病机制尚不明确,但早在1996年美国学者Bone^[3]就提出脓毒症的发展是因机体促炎和抗炎机制失衡所致,在二者交替制衡后,抗炎机制往往占优势,并导致免疫抑制。有文献报道,脓毒症患者均存在不同程度的免疫抑制,相比于炎症反应造成的感染,80%以上的患者死于免疫抑制所引发的感染^[4]。过去的观点认为脓毒症的发展过程可分为早期的全身炎症反应期(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)和后期的代偿性抗炎反应期(compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS),并且认为这两个时期是序贯发生的,即以最初的高炎症期为特征,该高炎症期在几天内演变成更长时间的免疫抑制期^[5-7]。然而近期研究表明,促炎和抗炎反应都在脓毒症的早期同时发生,甚至出现混合性拮抗反应综合征(mixed antagonist response syndrome, MARS)^[8],只不过在早期和晚期,SIRS与CARS分别占据主导地位^[7]。

1.1.1 过度的炎症反应 当病原微生物侵入人体后,机体会

通过一系列信号传导通路启动免疫系统,这时免疫细胞如中性粒细胞、单核/巨噬细胞、树突状细胞(DC)等会释放大量的促炎细胞因子,如肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素(IL)家族(IL-1 β 、IL-6等)和干扰素- γ 以及趋化因子等^[6],出现“炎症因子风暴”,引起全身强烈的炎症反应即为SIRS。SIRS的目的是为了清除病原体,但过度的免疫反应可引起大量炎症细胞坏死、凋亡或焦亡、中性粒细胞胞外陷阱形成等,可进一步使炎症反应复杂化^[9],导致明显的组织、器官损伤,引起发热、顽固性休克、酸中毒和高消耗性代谢等,甚至出现死亡^[5]。

1.1.2 免疫抑制 机体在对感染发生促炎反应的同时,为了抑制炎症,也发生了代偿性抗炎反应,如果脓毒症持续存在,这种代偿性反应持续放大及延长,先天性免疫系统和获得性免疫系统的关键要素都会失效,从而使患者进入深度免疫抑制状态,即出现了CARS,并且引起了一系列问题,如继发感染或免疫功能麻痹等,最终患者由于无法清除感染和继发感染而导致死亡^[5,10]。CARS的特点是免疫系统活性降低,包括人类白细胞DR抗原(HLA-DR)降低、淋巴细胞功能障碍、淋巴细胞凋亡、单核/巨噬细胞反应降低、免疫效应细胞凋亡增加、抗炎细胞因子[如IL-10、转化生长因子(TGF)- β]释放、共抑制分子如程序性死亡受体-1(PD-1)表达增加等^[10]。

董智旻等^[11]通过简单的免疫状态分型标准(将患者的免疫状态分为3种类型即SIRS、CARS和MARS进行研究)探讨不同病情和预后的脓症患者免疫状态特点,研究结果显示不同病情程度和预后的脓症患者免疫状态不同,轻度脓毒症和存活组患者主要以SIRS为主,而严重脓毒症和死亡组患者主要为MARS或CARS状态。MARS状态是脓症患者死亡的高危因素。因此判断脓毒症患者的免疫状态在脓毒症诊治过程中具有重要意义。

1.2 持续性炎症-免疫抑制-分解代谢综合征(persistent inflammation immune-suppression catabolism syndrome, PICS)

在脓毒症的患者中,炎症和免疫抑制会持续相当长的一段时间,而持续存在的炎症-免疫抑制过程会消耗大量能量,这些能量需要通过脂肪和蛋白质分解代谢产生,尽管已经增加了患者的营养支持,但持续的分解代谢状态仍导致了营养状况不良,此外还具有持续的低度炎症、先天性免疫和获得性免疫缺陷,出现伤口愈合不良、反复感染和器官功能下降等问题,因此有学者提出了 PICS 的概念^[12-14]。PICS 的提出从炎症、免疫、代谢等方面更加深入地阐述脓毒症的病理生理机制,这也是今后脓毒症诊治研究的新方向。

1.3 固有免疫与脓毒症 机体免疫主要分为固有免疫及适应性免疫,二者均参与了脓毒症的发生发展,并发挥重要的防御作用。固有免疫即非特异性免疫,为出生后就已具备的非特异性天然免疫防御功能^[15],是机体抵御病原微生物的第一道防线,是长期进化、遗传以及不断与致病菌作用的产物。参与固有免疫应答的细胞主要包括 DC、单核/巨噬细胞、中性粒细胞以及自然杀伤细胞等,这些细胞通过模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)识别外源性的病原相关分子(pathogen associated molecule patterns, PAMPs)和内源性的损伤相关分子(damage associated molecular patterns, DAMPs)。PRRs 与 PAMPs 及 DAMPs 的结合直接导致固有免疫细胞对病原微生物的吞噬,激活体内的炎症反应,提高机体对入侵病原原的清除能力。但是过度炎症反应可导致炎症细胞焦亡、中性粒细胞外陷阱形成以及大量细胞坏死,而这些因素又进一步加剧了炎症反应、导致免疫系统耗竭。另一方面,固有免疫细胞将吞噬的致病原加工处理形成特异的致病原抗原,再提呈给其他效应细胞,同时固有免疫细胞分泌促炎细胞因子进一步诱导适应性免疫应答。

由于机体促炎与抗炎的相互作用,随着脓毒症进展,可能出现免疫麻痹,这时固有免疫抑制主要表现为免疫细胞数量减少(脓毒症迅速引发 DC、单核细胞和未成熟巨噬细胞、自然杀伤细胞广泛凋亡,但相反,脓毒症延迟中性粒细胞凋亡^[5])及免疫细胞功能下降(包括巨噬细胞失活、抗原递呈能力低下等),同时中性粒细胞、巨噬细胞、DC 及自然杀伤细胞等又可以诱导淋巴细胞凋亡,进一步加重免疫抑制^[16-17]。

1.4 适应性免疫与脓毒症 适应性免疫即特异性免疫,为出生后通过与抗原物质接触而产生的特异性防御功能^[15],由固有免疫细胞的特异性抗原提呈作用激活。适应性免疫包括体液免疫及细胞免疫,体液免疫由 B 淋巴细胞产生的抗体介导,而细胞免疫是由 T 淋巴细胞介导,T 淋巴细胞分为 CD4⁺辅助性 T 淋巴细胞及 CD8⁺细胞毒性 T 淋巴细胞。相较于固有免疫,适应性免疫具有高度特异性和持久性,其中发挥核心作用的细胞为 CD4⁺T 淋巴细胞。T 细胞耗竭和功能障碍是脓毒症免疫抑制的关键环节。

CD4⁺T 淋巴细胞是淋巴细胞的一个重要亚群,在激活后它可以分化成 Th1、Th2、Th3、Th9、Th17、Th22、调节性 T 淋巴细胞(Treg)或滤泡辅助性 T 细胞(Tfh)等亚型,这些亚型通过产生细胞因子促进不同的免疫反应。CD4⁺T 淋巴细胞还可通过释放具有免疫调节作用的细胞因子从而调节其他免疫细

胞^[18]。发生脓毒症时,促凋亡蛋白表达上调,淋巴细胞广泛凋亡^[19]。研究表明,B 细胞和 CD4⁺T 淋巴细胞显著减少是脓毒症中一个重要的免疫抑制机制^[20],CD4⁺T 淋巴细胞增殖能力下降、免疫应答功能障碍,淋巴细胞无反应性相关基因(GRAIL)表达上调^[21-22]。同时,有脓毒症动物实验证明 CD4⁺细胞的减少显著减弱了 IgM 反应,并完全阻止了 IgG 的转换^[23]。

发生脓毒症时,机体免疫会出现 T 细胞极化,即从促炎性 TH1 向抗炎性 TH2 表型转变。CD4⁺亚群根据自身分泌的细胞因子和功能不同,主要分为 Th1 和 Th2 两个亚群。Th1 细胞主要分泌 IL-2、IFN- γ 和 TNF-G 等细胞因子,主要介导细胞内病原体的免疫反应或诱导一些自身免疫性疾病,参与细胞免疫。Th2 细胞主要分泌 IL-4、IL-5、IL-9、IL-10 和 IL-13 等细胞因子,主要介导细胞外病原体的免疫反应,在一些过敏性疾病中亦发挥重要作用,参与体液免疫^[24-26]。在一定条件下,二者可以相互转化。正常情况下,两个细胞亚群处于动态平衡以维持机体免疫平衡。脓毒症时,大量的促炎细胞因子合成,而 Th2 细胞可以诱导 B 细胞增殖和抗体产生,从而使巨噬细胞失活并分泌抗炎介质如 IL-4 和 IL-10,并具有下调促炎性细胞因子合成的能力,有助于局部炎症介质的降解,因此 T 细胞明显向抗炎性的 Th2 细胞转化,导致 Th1/Th2 细胞比例失衡(Th1/Th2 比值降低)从而引发免疫功能受损^[26]。有研究发现,给予相应的治疗后能使 Th1/Th2 比值逆转,患者预后也有所改善^[27]。

调节性 T 细胞(regulatory T cells, Tregs)是一类具有免疫调节作用的 T 细胞亚群,能够抑制其他效应 T 细胞增殖、抑制细胞因子分泌和诱导 T 细胞凋亡,在维持免疫平衡中发挥重要作用,可分为天然型及获得型,其中 CD4⁺CD25⁺Treg 是具有代表性的天然型调节性 T 细胞。Treg 可分泌大量抗炎细胞因子,如 IL-10 和 TGF- β 等,这些免疫抑制因子能直接抑制效应 T 细胞。Treg 细胞还能抑制 DC、单核细胞及中性粒细胞的功能,进而影响固有免疫^[28-29]。有研究发现 Treg 细胞能明显抑制 $\gamma\delta$ T 细胞产生干扰素- γ ^[30]。同时,Treg 细胞还能调节 Th1/Th2 的比例。许多研究表明,在脓毒症的患者中,Treg 细胞数量的百分比和活性明显增高^[31-32],而功能正常的效应 T 细胞数量却相对减少。还有研究发现,Treg 的数量可能与脓毒症免疫抑制程度成正比^[33]。因此,Treg 细胞异常是脓毒症免疫紊乱中的重要组成部分。

近年来,新发现的第三个 CD4⁺亚群—Th17 细胞在脓毒症中引起了更多关注,Th17 细胞通过分泌 IL-17 和 IL-22 来诱导一系列组织反应。Th17 细胞和 Tregs 的相互分化密切相关,因为它们都需要转化生长因子- β (TGF- β)。Th17 细胞介导针对胞外细菌和真菌的免疫反应,在诱导炎症反应中具有重要作用,而 Tregs 具有明显的免疫抑制功能^[25,26]。因此,在脓毒症时,与 Th1/Th2 类似,Th17/Tregs 之间也存在比例失衡。目前研究发现,在脓毒症时 Th17/Tregs 可能升高^[34],也可能降低^[35],但在一定程度上,Th17/Tregs 的比例也能反映脓毒症的免疫状态。

发生脓毒症时,还有一类的淋巴细胞不可忽略,即 $\gamma\delta T$ 细胞,它们广泛分布于上皮细胞中,被认为是抵抗黏膜病原体的第一道防线。研究发现,脓毒症时 $\gamma\delta T$ 细胞显著减少,且减少的程度与患者的病情严重程度成正比^[36]。

脓毒症患者的T细胞衰竭还表现为抑制性受体表达上调,如BTLA(B淋巴细胞和T淋巴细胞衰减因子),PD-1(程序性死亡受体-1),CTLA-4(细胞毒性T淋巴细胞抗原-4),TIM-3(T细胞膜蛋白-3)、LAG-3(淋巴细胞活化基因-3)等,这些抑制性受体导致T细胞凋亡或无反应性^[28,37-38]。此外,还有髓系来源的抑制细胞(MDSCs),是一群未成熟的髓系细胞,它们在脓毒症中显著扩增,抑制适应性免疫反应,如抑制T细胞增殖和分泌细胞因子,影响B细胞抗体产生的能力,并可能协调Th1至Th2免疫极化^[31,38]。综上所述,脓毒症的发病机制涉及复杂的免疫紊乱过程,还有待更多的研究以指导诊疗。

2 脓毒症免疫监测及淋巴细胞亚群

2.1 脓毒症免疫监测 结合上述,脓症患者往往存在严重的免疫紊乱,近年来免疫治疗兴起,免疫监测在临床中越来越重要。免疫反应在脓毒症的病理生理中起主导作用,并呈现出异质性、复杂性及动态性,因此需要通过免疫监测,了解患者所处的免疫状态、病情程度及预后,以指导相应的治疗。由于脓毒症时大量的细胞因子释放,因此临床上常常通过监测细胞因子来评估患者的免疫、炎症状态,或是通过监测免疫细胞的数量、比例,免疫细胞表面抗原、相关受体,细胞凋亡相关代谢产物等生物标志物来评估患者的免疫功能^[39]。例如,HLA-DR是典型的单核细胞表面分子,许多研究表明脓毒症中单核细胞HLA-DR表达减少,临床中通过流式细胞术测定HLA-DR来评估患者免疫状态及预后预测^[40]。PD-1及其配体(PD-L1)通过调节T细胞活化、耐受和免疫病理学之间的平衡来发挥抑制功能,Zhang等^[41]研究发现脓毒症时PD-1及PD-L1在单核细胞的表达上调,可通过检测二者来反映患者的免疫状态。另检测T淋巴细胞亚群和免疫球蛋白水平是临床中基本的免疫评估方法。Yu等^[42]学者评估了247例严重脓毒症患者的淋巴细胞亚群、HLA-DR和高迁移率族box-1蛋白(HMGB1)的水平,结果表明动态监测细胞免疫和HMGB1指标可用于评估严重脓毒症患者的免疫状态、慢性炎症过程和预后。近年来,还有通过监测循环中T细胞凋亡标记物sFas或FasL、cf-DNA、色氨酸代谢相关产物、流式检测NF- κ B、sTAT和p38等炎症通路相关蛋白的磷酸化水平等方法来评估脓症患者免疫状态^[43]。

随着科学诊疗技术不断进步,免疫监测手段已逐渐上升到基因检测层面,如Cajander^[44]等学者通过快速定量聚合酶链反应监测HLA-DRA基因表达水平来评估脓毒症免疫抑制。Tsalik等^[45]对129名具有全身性炎症反应综合征(SIRS)或脓毒症(由于感染而引起的SIRS)的代表性受试者的外周血RNA进行了测序,然后通过基因富集分析,确定了脓毒症幸存者、脓毒症非幸存者和SIRS之间的基因表达差异,结果显示脓毒症存活者中免疫反应相关基因激活,而在脓毒症非存活

者中这些基因被抑制。此外,IgM是第一种针对感染产生的免疫球蛋白,Tamayo等^[46]采用了微滴式数字PCR法来检测脓症患者血液中IgM的早期转录反应。

然而,目前对于是否对所有脓症患者都进行免疫监测仍存有争议。首先,目前尚未产生可常规应用于临床的有效免疫或炎症标记物,并且由于患者的异质性使得很难根据一种或几种免疫标志物来表现临床情况;其次,脓毒症时所观察到的免疫参数改变是否有区别于其他危重疾病的免疫改变,免疫参数阈值如何,免疫测定时间等问题尚未得到解决;另基因组学检测技术虽应用广泛,但仍不能普及于临床实践,加之目前尚没有免疫评估的统一标准^[47-48]。因此,探索高灵敏度、高特异性及实用性合一的免疫监测方法或建立相关的免疫评估系统仍是需追求的目标,以针对机体所处的免疫炎症状态进行个体化免疫调节治疗,降低死亡率及再发感染的风险。

2.2 脓毒症与淋巴细胞亚群 流式细胞术检测淋巴细胞亚群是指借助各种荧光染料标记的单克隆抗体测定各类淋巴细胞胞膜或胞内独特的分化抗原(CD),对淋巴细胞的各个亚群进行分析^[49]。目前越来越多地应用于临床工作中,对疾病的诊断、治疗及预后预测具有重要作用。常规检测的淋巴细胞亚群包括T细胞(CD3⁺)、B细胞(CD19⁺)和NK细胞(CD16⁺CD56⁺),T细胞又分为2个亚群:辅助性T细胞(CD3⁺CD4⁺)和杀伤性T细胞(CD3⁺CD8⁺)^[49]。

淋巴细胞亚群的检测主要用于评估机体的免疫功能状态,结合前述,脓症患者常常合并有严重的免疫紊乱,淋巴细胞亚群可出现比例失衡,因此监测淋巴细胞亚群对判断脓毒症患者的病情具有重要意义。CD4⁺T和CD8⁺T细胞的异常反应是脓毒症中获得性免疫反应失调的主要组分,大量的研究表明脓毒症时CD4⁺T淋巴细胞比例降低,CD4⁺/CD8⁺比值下降。例如早在2000年就有研究发现脓毒症患者的总T淋巴细胞和CD4⁺T淋巴细胞的百分比和绝对数量显著降低,CD8⁺T淋巴细胞、NK细胞、CD3⁺/DR+淋巴细胞的绝对数量和CD4⁺/CD8⁺比值也下降,而B淋巴细胞百分比增加^[50]。Montserrat等^[51]对52例感染性休克患者的外周血T淋巴细胞进行了分析,发现感染性休克患者的CD3⁺、CD3⁺CD4⁺和CD3⁺CD8⁺淋巴细胞计数显著低于健康对照组。另外Sharma等^[52]通过对脓毒症小鼠的研究发现:脓毒症时胸腺是呈低细胞性的,未成熟CD4⁺T和CD8⁺T亚群的细胞数量严重减少,脾脏和血液中的CD4⁺T和CD8⁺T淋巴细胞数量也显著减少,但相比之下,肝脏中CD8⁺T细胞数量显著增加。Ye等^[53]也运用流式细胞术检测了脓症患者外周血T细胞亚群数量的变化,结果显示:与健康儿童相比,脓症患者外周血CD4⁺T细胞数无明显变化、但比例下降,然而CD8⁺T细胞数量增加。因此,CD4⁺T细胞的激活和增殖失败,以及CD8⁺T细胞的过度激活和增殖在脓毒症的发病机制中起重要作用。

此外,Frattari等^[54]调查了176名ICU患者入院时的T、B淋巴细胞亚群,目的是研究这种相对简单的免疫功能监测方法是否有助于脓毒症的预测,结果发现较高百分比的CD19⁺B

细胞与随后发生的脓毒症有显著和直接的关系,具有较低 CD19⁺ 和较高 CD8⁺ 比例的患者可能在某种程度上避免了发生脓毒症。另 Hohlstein 等^[55] 也使用流式细胞术研究了感染和脓症患者中淋巴细胞及其亚群的分布变化情况,发现在感染和败血症时,T 细胞减少,B 细胞增加,而 NK 细胞没有明显变化,同时低 T 细胞数与患者的死亡率增加相关、可作为预测指标。而低数量的 T 细胞和死亡率之间的联系可能有以下机制:首先,循环中的 T 细胞数量少可能反映了由于严重感染,T 细胞向外周淋巴组织的迁移更强;其次,T 细胞数已经很低的患者对抗全身炎症和感染的能力可能会降低;第三,T 细胞数量减少可能是危重病中细胞死亡率增加的结果,导致免疫反应受损,从而增加死亡风险^[55]。因此,流式细胞术检测淋巴细胞亚群虽然是一种简单、粗略的免疫监测方法,但因其简便易行,在脓毒症及其他疾病诊治过程中仍具有重要的作用及意义。

综上所述,脓毒症病情严重与其免疫紊乱密不可分,而目前对脓毒症的治疗仍有一定局限性,从免疫紊乱角度出发,从免疫治疗方面着手或许能改善患者的预后及生存率,但目前仍没有恰当的免疫监测方法、完整可靠的免疫评价标准及效果显著的免疫治疗方案,还有待更多、更深入的研究及建立可行的相关免疫评估模型,进一步指导临床诊疗工作。

参考文献

[1] Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. current estimates and limitations [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193(3): 259 - 272.

[2] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis - 3) [J]. *Jama*, 2016, 315(8): 801 - 810.

[3] Bone RC. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation [J]. *Crit Care Med*, 1996, 24(1): 163 - 172.

[4] 赵红斌, 胡蕊, 代汝芬, 等. T 淋巴细胞亚群、超敏肌钙蛋白 T 及 APACHE II 对血液灌流联合血液滤过治疗 ICU 重症脓毒症预后的价值研究 [J]. *国际检验医学杂志*, 2018, 39(16): 2034 - 2037.

[5] Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(12): 862 - 874.

[6] Leentjens J, Kox M, van der Hoeven JG, et al. Immunotherapy for the adjunctive treatment of sepsis: from immunosuppression to immunostimulation. time for a paradigm change? [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(12): 1287 - 1293.

[7] 赵鹏跃, 杜晓辉. 脓毒症免疫联合治疗研究进展 [J]. *解放军医学杂志*, 2019, 44(5): 434 - 439.

[8] Osuchowski MF, Craciun F, Weixelbaumer KM, et al. Sepsis chronically in MARS: systemic cytokine responses are always mixed regardless of the outcome, magnitude, or phase of Sepsis [J]. *J Immunol*, 2012, 189(9): 4648 - 4656.

[9] 靳贝贝, 龚平. CD4⁺ T 淋巴细胞亚群与脓毒症免疫应答的研究

进展 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2019, 28(9): 1174 - 1178.

[10] Ward NS, Casserly B, Ayala A. The compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS) in critically ill patients [J]. *Clin Chest Med*, 2008, 29(4): 617 - 625, viii.

[11] 董智晏, 董朝阳, 姚晨玲, 等. 脓症患者细胞因子动态变化和免疫状态分型 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2017, 26(2): 149 - 154.

[12] Gentile LF, Cuenca AG, Efron PA, et al. Persistent inflammation and immunosuppression [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, 72(6): 1491 - 1501.

[13] Rosenthal MD, Moore FA. Persistent inflammatory, immunosuppressed, catabolic syndrome (PICS): a new phenotype of multiple organ failure [J]. *J Adv Nutr Hum Metab*, 2015, 1(1): e784.

[14] 马晓春, 陈铭铭. 持续性炎症-免疫抑制分解代谢综合征——ICU 滞留患者炎症、免疫及代谢状态新解说 [J]. *中国危重病急救医学*, 2012, 24(9): 514 - 516.

[15] 董丽华, 王爽骥, 王广, 等. 脓毒症的免疫机制研究进展 [J]. *中华全科医师杂志*, 2017, 16(9): 733 - 736.

[16] Wang HC, Zhu S, Zhou RR, et al. Therapeutic potential of HMGB1-targeting agents in Sepsis [J]. *Expert Rev Mol Med*, 2008, 10: e32.

[17] 吴田田, 姚咏明. 脓毒症免疫紊乱及其临床意义 [J]. *解放军医学杂志*, 2017, 42(2): 95 - 102.

[18] Delano MJ, Ward PA. Sepsis-induced immune dysfunction: can immune therapies reduce mortality? [J]. *J Clin Investig*, 2016, 126(1): 23 - 31.

[19] Lang JD, Matute-Bello G. Lymphocytes, apoptosis and sepsis: making the jump from mice to humans [J]. *Crit Care*, 2009, 13(1): 109.

[20] Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, et al. Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4⁺ T lymphocytes in humans [J]. *J Immunol*, 2001, 166(11): 6952 - 6963.

[21] Carson WF, Cavassani KA, Ito T, et al. Impaired CD4⁺ T-cell proliferation and effector function correlates with repressive histone methylation events in a mouse model of severe Sepsis [J]. *Eur J Immunol*, 2010, 40(4): 998 - 1010.

[22] Aziz M, Yang WL, Matsuo S, et al. Upregulation of GRAIL is associated with impaired CD4 T cell proliferation in Sepsis [J]. *J Immunol*, 2014, 192(5): 2305 - 2314.

[23] Delano MJ, Scumpia PO, Weinstein JS, et al. MyD88-dependent expansion of an immature GR-1(+) CD11b(+) population induces T cell suppression and Th2 polarization in Sepsis [J]. *J Exp Med*, 2007, 204(6): 1463 - 1474.

[24] Luckheerem RV, Zhou R, Verma AD, et al. CD4⁺ T cells: differentiation and functions [J]. *Clin Dev Immunol*, 2012, 2012: 1 - 12.

[25] Zhu JF, Paul WE. CD4 T cells: fates, functions, and faults [J]. *Blood*, 2008, 112(5): 1557 - 1569.

[26] Luan YY, Yao YM, Sheng ZY. Update on the immunological pathway of negative regulation in acute insults and Sepsis [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2012, 32(7): 288 - 298.

[27] Yoon SJ, Kim SJ, Lee SM. Overexpression of HO-1 contributes to Sepsis-induced immunosuppression by modulating the Th1/Th2 balance and regulatory T-cell function [J]. *J Infect Dis*, 2017, 215(10): 1608 - 1618.

[28] Boomer JS, Green JM, Hotchkiss RS. The changing immune system in

- sepsis; is individualized immuno-modulatory therapy the answer? [J]. *Virulence*, 2014, 5(1):45-56.
- [29] Jiang LN, Yao YM, Sheng ZY. The role of regulatory T cells in the pathogenesis of Sepsis and its clinical implication [J]. *J Interf Cytokine Res*, 2012, 32(8):341-349.
- [30] Li L, Wu CY. CD4⁺ CD25⁺ Treg cells inhibit human memory $\gamma\delta$ T cells to produce IFN- γ in response to M tuberculosis antigen ESAT-6 [J]. *Blood*, 2008, 111(12):5629-5636.
- [31] 董宏, 张慧智, 钱秦娟. 重症监护室脓毒症患者 T 细胞比例、干扰素 γ 、白细胞介素 4 及 CD25 水平变化 [J]. *临床荟萃*, 2016, 31(1):63-67.
- [32] Scumpia PO, Delano MJ, Kelly KM, et al. Increased natural CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells and their suppressor activity do not contribute to mortality in murine polymicrobial Sepsis [J]. *J Immunol*, 2006, 177(11):7943-7949.
- [33] 陈隆望, 邱俏檬, 连洁, 等. microRNA-10a 对脓毒症小鼠脾脏 CD4⁺ CD25⁺ Treg 免疫功能的影响 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2018, 27(2):152-158.
- [34] Guo J, Tao W, Tang D, et al. Th17/regulatory T cell imbalance in Sepsis patients with multiple organ dysfunction syndrome; attenuated by high-volume hemofiltration [J]. *Int J Artif Organs*, 2017, 40(11):607-614.
- [35] Li J, Li M, Su LX, et al. Alterations of T helper lymphocyte subpopulations in sepsis, severe sepsis, and septic shock; a prospective observational study [J]. *Inflammation*, 2015, 38(3):995-1002.
- [36] Andreu-Ballester JC, Tormo-Calandín C, Garcia-Ballesteros C, et al. Association of $\gamma\delta$ T cells with disease severity and mortality in septic patients [J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2013, 20(5):738-746.
- [37] Boomer JS, Shuherk-Shaffer J, Hotchkiss RS, et al. A prospective analysis of lymphocyte phenotype and function over the course of acute Sepsis [J]. *Crit Care*, 2012, 16(3):R112.
- [38] Boomer JS, To K, Chang KC, et al. Immunosuppression in patients who Die of Sepsis and multiple organ failure [J]. *JAMA*, 2011, 306(23):2594.
- [39] Shankar-Hari M, Datta D, Wilson J, et al. Early PREdiction of Sepsis using leukocyte surface biomarkers; the EXPRES-Sepsis cohort study [J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44(11):1836-1848.
- [40] Frazier WJ, Hall MW. Immunoparalysis and adverse outcomes from critical illness [J]. *Pediatr Clin N Am*, 2008, 55(3):647-668.
- [41] Zhang Y, Zhou Y, Lou JS, et al. PD-L1 blockade improves survival in experimental Sepsis by inhibiting lymphocyte apoptosis and reversing monocyte dysfunction [J]. *Crit Care*, 2010, 14(6):R220.
- [42] Yu H, Qi Z, Zhao L, et al. Prognostic value of dynamic monitoring of cellular immunity and HMGB1 in severe sepsis; delayed chronic inflammation may be the leading cause of death in late severe Sepsis [J]. *Clin Lab*, 2016, 62(12):2379-2385.
- [43] 李育明. 脓毒症免疫功能及其生物标志物研究进展 [J]. *中国急救医学*, 2017, 37(2):119-122.
- [44] Cajander S, Bäckman A, Tina E, et al. Preliminary results in quantitation of HLA-DRA by real-time PCR; a promising approach to identify immunosuppression in Sepsis [J]. *Crit Care*, 2013, 17(5):R223.
- [45] Tsalik EL, Langley RJ, Dinwiddie DL, et al. An integrated transcriptome and expressed variant analysis of Sepsis survival and death [J]. *Genome Med*, 2014, 6(11):111.
- [46] Tamayo E, Almansa R, Carrasco E, et al. Quantification of IgM molecular response by droplet digital PCR as a potential tool for the early diagnosis of Sepsis [J]. *Crit Care*, 2014, 18(3):433.
- [47] Payen, D. Immunity check should be performed for all patients with septic shock? No [J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(3):506-509.
- [48] Textoris, J. Immunity check should be performed for all patients with septic shock? Yes [J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(3):503-505.
- [49] 中国儿童免疫与健康联盟免疫评估工作组. 流式细胞术分析外周血淋巴细胞亚群在儿科的临床应用专家共识(2019版) [J]. *中华儿科杂志*. 2019, 57(6):424-428.
- [50] Holub M, Klucková Z, Beneda B, et al. Changes in lymphocyte subpopulations and CD3+/DR+ expression in sepsis [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2000, 6(12):657-660.
- [51] Monserrat J, de Pablo R, Reyes E, et al. Clinical relevance of the severe abnormalities of the T cell compartment in septic shock patients [J]. *Crit Care*, 2009, 13(1):R26.
- [52] Sharma A, Yang WL, Matsuo S, et al. Differential alterations of tissue T-cell subsets after sepsis [J]. *Immunol Lett*, 2015, 168(1):41-50.
- [53] Ye Q, Shao WX, Wang QQ, et al. An imbalance of T cell subgroups exists in children with sepsis [J]. *Microbes Infect*, 2019, 21(8-9):386-392.
- [54] Frattari A, Polilli E, Primiterra V, et al. Analysis of peripheral blood lymphocyte subsets in critical patients at ICU admission; A preliminary investigation of their role in the prediction of sepsis during ICU stay [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2018, 32:2058738418792310.
- [55] Hohlstein P, Gussen H, Bartneck M, et al. Prognostic relevance of altered lymphocyte subpopulations in critical illness and sepsis [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(3):353.

收稿日期:2020-05-28 编辑:王海琴