

严重创伤后免疫细胞功能变化的标志物*

蔡芳芳^{1,2} 陈烽^{1△}

[关键词] 严重创伤;免疫功能;表面受体;细胞因子;单核-巨噬细胞

doi:10.13201/j.issn.1009-5918.2018.02.016

[中图分类号] R641 [文献标志码] A

Markers of immune cell dysfunction induced by major trauma

Summary Trauma is defined as the damage of organs and tissues caused by external force in daily life. Due to the different of type and location of injury, there are various pathophysiological changes induced by trauma, which result high mortality and disability. Immune dysfunction which is manifested as excessive inflammatory reaction or immunosuppression is caused by major trauma frequently. Uncontrolled immune dysfunction leads to severe organ dysfunction and sacrifice eventually. Base on surface receptors and functional productions, this review summarizes the recent achievements about the markers of immune cells changes caused by trauma, and aims to improve the evaluation, diagnosis and treatment of immune dysfunction induced by trauma.

Key words major trauma; immunologic function; surface receptors; cytokine; lymphocyte; monocyte-macrophage

严重创伤经常并发全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)和脓毒症(spesis),甚至进展成多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS),危及伤员生命并增加救治难度,目前认为严重创伤诱发机体免疫功能紊乱是造成这一现象的主要原因^[1],也是现阶段严重创伤诊治的难点和研究的热点。严重创伤可激活机体的免疫系统,通过病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMP)和损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMP)启动免疫反应,同时也可通过调控受体蛋白表达和促进炎症递质释放等方式对免疫反应起协同放大的作用^[1-2],在免疫失衡的发生发展中,免疫细胞是触发、启动和放大这一系列病理变化的“发动机”,因此尽早对于严重创伤患者的免疫细胞功能状态进行评估、甄别和调控是严重创伤救治的关键环节,不仅有利于阻止严重创伤向脓毒症或MODS发生发展,更有助于提高严重创伤的救治成功率并降低致残率和病死率。现本文就近年评估严重创伤后免疫细胞功能变化的相关标志物研究进展综述如下。

1 创伤免疫紊乱机制

据报道,普通创伤并发脓毒症的发生率为2%,

中重度创伤合并脓毒症的发生率较普通创伤高5~15倍,一旦并发脓毒症其病死率可高达23.7%^[3]。免疫失衡是严重创伤并发SIRS和SPESIS的病理生理基础,其主要表现为:严重组织损伤、休克或缺血激活抗原递呈细胞,引发非特异性免疫反应,造成体内产生大量氧自由基、抗炎递质与抑炎递质释放失衡^[4],炎症级联反应亦可导致T细胞功能及分化异常,可诱发单核-巨噬细胞表面受体蛋白表达改变并抑制其活性和功能,同时造成免疫效应细胞出现过早的功能性凋亡,神经-内分泌紊乱干扰免疫细胞活性和功能,通过“免疫-凝血”内在联系进一步加重组织损伤等(图1)。由于严重创伤后免疫紊乱具有机制复杂、涉及面广和环节众多等特点,现阶段仍缺乏公认的诊断和评估标准,因此寻找探索系统、敏感和特异的免疫标志物对诊治严重创伤和改善患者预后具有重要的价值和意义。

2 免疫细胞表面受体

2.1 人类白细胞抗原

人类白细胞抗原(human leukocyte antigen DR, HLA-DR)是主要组织相容性复合体Ⅱ类分子(major histocompatibility complex class II, MHC-II),识别的抗原呈递给T淋巴细胞,形成免疫应答,准确反映单核细胞功能和活性^[5]。mHLA-DR表达低水平不仅影响单核细胞功能^[6],还可以通过影响淋巴细胞增殖功能,而增加脓毒症并发症的风险^[7]。既往研究已证实mHLA-DR表达下降与脓毒症病死率相关,并有研究指出脓毒症mHLA-DR持续降低与IL-6浓度持续升高保持高度的一致性,预示着脓毒症病情的恶化和感染风险的增

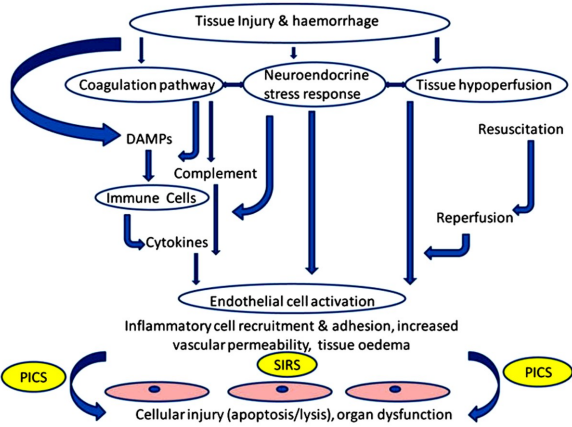
* 基金项目:东莞市科技局医疗卫生科技计划一般项目(No:2015105101088)

¹暨南大学医学院附属东莞医院ICU(广东东莞,523900)

²暨南大学

[△]审校者

通信作者:陈烽, E-mail:chenyi_icu@163.com



PICS:持续炎症-免疫抑制和分解代谢综合征^[1]。

图 1 创伤后免疫失衡的发生机制

加^[8]。在一项纳入 24 例严重创伤患者 (ISS > 16) 研究中, Vester 等^[9]发现,与健康对照组相比,患者 mHLA-DR 的表达在伤后显著降低,持续至伤后第 3 天,在伤后第 7 天开始回升,第 14 天后逐渐恢复正常,该参数可辅助临床医师判读创伤患者的免疫失衡。为了监测创伤患者早期 mHLA-DR 情况,在一项纳入 80 例创伤患者的前瞻性队列研究中发现,创伤患者早期即可出现 mHLA-DR 的下降,伤后第 2 天 mHLA-DR 表达处于最低值,至第 3 天未能恢复的患者其感染风险明显增加,第 3 天和第 2 天 mHLA-DR 表达的比例低于 1.2,是与脓毒症发展相关的独立危险因素^[10]。因此,早期监测 mHLA-DR 的变化趋势可以协助临床医师识别严重创伤患者的感染风险。在本团队的一项严重创伤回顾性研究中发现,严重创伤死亡患者的 CD14⁺ mHLA-DR% 在第 3 天开始出现下降,以第 3 天 CD14⁺ mHLA-DR% 值对于严重创伤患者死亡预测 ROC 曲线下总面积为 0.894^[11]。本团队的另一项严重创伤研究发现,严重创伤死亡患者 mHLA-DR% 和 CD4⁺/CD8⁺ 比值在伤后第 3 天开始较存活患者水平出现下降,二者联合绘制预测结局的 ROC 曲线,其 ROC 曲线下总面积可达 0.801,并且 mHLA-DR% 联合 CD4⁺/CD8⁺ 比值预测严重创伤患者死亡的 OR 值为 7.742^[12]。mHLA-DR 作为一项实用、可靠的免疫功能与状态的评价指标,已逐渐在严重创伤后免疫细胞活性功能的评估甄别、指导治疗和判断预后等方面体现其临床价值和作用。

2.2 髓细胞触发受体

髓细胞触发受体 (triggering receptor expressed on myeloid cells, TREM) 是广泛表达于人体髓样细胞细胞表面的受体蛋白,属于免疫球蛋白超家族的一类膜式识别受体,存在于粒细胞、成熟的单核-巨噬细胞的表面,不仅能激活免疫细胞分

泌产生肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF- α) 和白细胞介素 (IL)-1 β 等促炎递质,还能与 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs) 和 Nod 样受体 (Nod-like receptors, NLRs) 起协同作用,增强炎症反应的程度和范围^[13],在炎症递质和细胞因子释放级联反应乃至炎症风暴形成中发挥着重要作用。Alexis 等^[14]的团队在烧伤动物实验中发现,伤后 48 h 内循环中的单核细胞 TREM-1 的表达水平显著增加,与循环血和脾脏中淋巴细胞凋亡增加有关。Bingold 等^[15]在关于 45 例包括肺挫伤在内的多发伤临床研究中发现,血液中的可溶性 TREM-1 浓度与肺挫伤严重程度呈正相关性,而与 PaO₂/FiO₂ 比值呈负相关性。因此, TREM-1 是客观反映创伤后患者炎症反应程度和病情危重程度的良好指标,其变化趋势与伤后早期伤者的免疫细胞功能状态具有较好的一致性,可在一定程度上指导创伤后免疫调理治疗。

2.3 Toll 样受体

免疫细胞能够通过特定的模式识别受体 (pattern recognition receptor, PRR) 识别 PAMP 和 DAMP, TLR 是研究最多的 PRR 之一,在 20 世纪 90 年代首次在哺乳动物中被鉴定^[16],TLR 对机体识别感染入侵微生物并启动免疫反应尤为重要,作为防御的第一道防线,它们启动了包括多形核白细胞、单核细胞和巨噬细胞的非特异性免疫应答。不仅如此,它们还介导促炎细胞因子和干扰素的释放,清除侵入机体的病原微生物。然而,非特异性免疫系统激活的同时也会造成宿主组织细胞的附加损伤,导致器官功能障碍和死亡^[17]。在 Heftrig 等^[18]的一项纳入 29 例严重创伤研究中,发现创伤患者单核细胞中 TLR4 表达虽较正常对照组升高,然而在接受第二次激活刺激后,创伤患者单核细胞中 TLR 表达能力却较健康对照组明显下降,结果提示严重创伤后单核细胞 TLR4 的表达能力受损是伤后免疫麻痹的原因之一。Holloway 等^[19]主持的前瞻性观察研究,其中纳入 21 例严重创伤患者 (ISS > 16) 和 6 例健康对照,结果显示在基线状态时严重创伤组 IL-6 浓度高于健康对照组,但是经过 TLR 激动剂孵育后严重创伤组的 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 浓度均低于健康对照组,提示由 TLR 介导的外周血粒细胞分泌功能下降是严重创伤后免疫障碍继发感染的重要原因。Korff 等^[20]在失血性休克复苏动物研究中发现,失血性休克复苏前后使用 TLR4 功能抑制剂处理的小鼠血浆中炎症递质和趋化因子浓度显著减少,显著降低失血性休克所造成的肝脏损伤和肠屏障改变,其机制可能与抑制 TLR4/MD2 (蛋白髓样分化因子 2) 损伤相关的分子模式信号的表达有关。严重创伤发生后,免疫细胞即可出现 TLR 受体表达能力受损,其水平高低

是评估创伤后早期免疫细胞乃至免疫系统功能状态的重要指标,并且可期待作为临床治疗靶点达到减轻组织损伤和降低并发症的目的。

2.4 细胞毒性 T 淋巴细胞相关性抗原-4

细胞毒性 T 淋巴细胞相关性抗原-4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4,CTLA-4)是一种免疫细胞共刺激分子,通过影响 CD80 或 CD86 配体与 T 淋巴细胞上的 CD28 受体分子结合,抑制 T 细胞增殖、分化和活性功能^[21-23]。有研究表明阻断影响 T 细胞功能的负性共刺激分子 CTLA-4,可有效提高脓毒症的存活率^[24]。创伤并失血性休克患者 T 淋巴细胞呈现出正性共刺激分子 CD28 表达下降而负性共刺激分子 CTLA-4 表达增加的特点,因此,免疫细胞共刺激分子表达失衡可能是创伤后免疫抑制发生的重要机制^[25]。在一项纳入 61 例严重创伤患者的临床研究中,结果显示创伤后低活性 T 淋巴细胞表面受体 CTLA-4 表达增加,提示 CTLA-4 受体蛋白与创伤后 T 淋巴细胞失活致免疫麻痹有直接关系^[26]。目前学者们已普遍认可 CTLA-4 表达异常是创伤后免疫功能障碍,尤其是 T 淋巴细胞功能活性下降的重要分子机制。

2.5 程序性细胞死亡蛋白-1 和程序性死亡配体-1

程序性细胞死亡蛋白-1(Programmed cell death-1,PD-1)是一种起负调节作用的免疫共刺激分子,广泛表达于 B 淋巴细胞、树突状细胞和单核-巨噬细胞,以及骨髓来源的肥大细胞和 T 淋巴细胞^[27]。早在 1992 年 PD-1 已被确定为细胞凋亡相关分子,目前认为 PD-1 与其配体程序性死亡配体-1(Programmed death-ligand 1,PD-L1)相结合后,可调控 T 淋巴细胞的免疫应答反应,参与宿主免疫耐受和防止免疫疾病发生^[27]。在脓毒症研究中发现,PD-1 与 PD-L1 是脓毒症免疫功能障碍的重要机制^[28],通过抑制免疫细胞的激活、增殖和活性发挥作用^[29]。因此,有学者尝试通过阻断 PD-1 与 PD-L1 的结合,达到逆转 T 细胞功能障碍并增强病原体清除率的目的^[30]。通过使用抗 PD-L1 抗体阻断 PD-1/PD-L1 途径可减少 T 细胞凋亡,增强单核细胞的功能和活性^[31]。基于严重创伤与脓毒症在病程发展上具有一定延续性且在免疫失衡的发生机理有一定相似性,虽然国内外暂无 PD-1 与 PD-L1 在创伤领域内相关研究报道,但本团队正围绕该参数进行一项前瞻性队列研究。由于严重创伤与脓毒症在免疫失衡的机制和特点具有一定相似性,且基于 PD-1 与 PD-L1 在脓毒症方面的所积累的研究成果,其有望成为指导创伤临床诊治、评估宿主免疫并预测结局的重要标志物。

3 免疫细胞功能产物

3.1 TNF- α

目前认为,TNF- α 是应激发生后,宿主体内反

应最早、活性最强的炎性递质,可诱发机体发生明显的血液动力学改变和代谢变化,亦可进一步刺激免疫系统,激活并释放下游的炎性递质和细胞因子,产生炎症级联反应。创伤后体内的 TNF- α 水平可显著升高,并在数小时内达到峰值。Alper 等^[32]在 84 例创伤患者(33 例 ISS>15,51 例 ISS \leq 15)和 30 例健康志愿者研究中发现,创伤患者血清中 TNF- α 水平较健康志愿者高,并且其升高程度与 ISS 评分存在显著正相关性。另有研究指出,创伤后成人呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrom,ARDS)支气管肺泡灌洗液中 TNF- α 水平显著增高,但血浆中 TNF- α 水平保持在正常范围内,认为局部 TNF- α 升高主要由肺泡巨噬细胞产生释放,而且在创伤早期器官局部炎症反应即可引发功能损伤,其损伤的主要效应并不是继发于自全身的炎性反应^[33]。虽然目前诸如 TNF- α 、IL-1 和 IL-6 等炎症递质或细胞因子在严重创伤的研究中均可观察到产生和释放增加^[33],但大部分研究仍仅基于表象性的观察,其在严重创伤或出血性休克的病理生理变化中的地位和作用尚未十分明确,且通过生物拮抗治疗是否具有临床疗效也需要通过进一步研究论证。

3.2 高迁移率组蛋白 1

高迁移率组蛋白 1(high mobility group box 1,HMGB1)是高度保守的非组蛋白 DNA 结合蛋白的成员家庭,作为一组具有高酸性和高碱性氨基酸含量的染色质相关蛋白之一,因其在聚丙烯酰胺凝胶电泳中具有快速迁移而得名。HMGB1 可从各种细胞释放到细胞外环境中以作用于特定的细胞表面受体,从而引发炎症反应或疾病,其中包括脓毒症和免疫性疾病等等,普遍认为 HMGB1 是对于免疫细胞功能具有趋化和调节的作用^[34]。有研究揭示,HMGB1 通过与内皮细胞之间的相互作用,可促进细胞和血管黏附分子的表达,提升炎性细胞在炎症部位的趋化、黏附和迁移能力,进而影响机体免疫平衡^[35]。在一项前瞻性队列研究中,研究人员检测 99 例严重创伤患者在入院 72 h 内血清 HMGB-1 浓度变化,发现入院时 HMGB-1 水平最高,随后呈逐渐下降趋势,在 24 h 降至三分之一,且入院时 HMGB-1 浓度高低与是否存在休克密切相关^[36]。在一项纳入 24 例合并胸部损伤的多发伤研究中,发现严重胸部损伤患者的血液和支气管肺泡灌洗液 HMGB-1 mRNA 显著升高,且支气管肺泡灌洗液巨噬细胞 HMGB-1 蛋白水平也明显升高,并与伤情严重程度和结局预后直接相关^[37]。虽然目前普遍认为 HMGB1 与各类非感染性炎症性疾病的发生发展息息相关,也广泛运用于创伤、出血性休克和缺血再灌注损伤等非感染性炎症性疾病的诊治当中^[38]。虽然目前公认 HMGB1 是反映

免疫细胞功能活性的重要标志物,但现阶段有关创伤后二者之间联系性研究仍罕见,以及调控 HMGB1 是否具有改善创伤预后的效果, HMGB1 与严重创伤后免疫功能障碍之间的具体联系仍需要进一步研究以明确。

3.3 IL-10

IL-10 是主要的免疫负性调节递质,对调节有效免疫应答和组织损伤修复之间的动态平衡至关重要。免疫系统几乎所有细胞都可以产生 IL-10, IL-10 的主要生理作用是抑制抗原呈递细胞如单核-巨噬细胞和树突状细胞的免疫应答、限制免疫细胞的激活程度,以维持免疫稳态。目前学者们普遍认为 IL-10 是在创伤、出血、败血症和热损伤引发免疫抑制的重要递质。Stensballe 等^[39]观察严重创伤患者入院后 24 h 内的血清 IL-10 浓度变化,发现随着时间的推移 IL-10 浓度显著增加,其升高程度与 ISS 评分存在显著正相关性。相比存活组而言,死亡患者 IL-10 的血清浓度显著升高,结果提示创伤后早期 IL-10 的浓度与损伤严重程度和 30 d 病死率密切相关。临床数据表明,伤后 IL-10 异常释放和增高是提示预后不良的重要指标,此类患者不仅感染风险升高,多器官衰竭和死亡风险也增高^[40]。IL-10 是负调控 TNF- α 信号之一^[41],研究人员经常以 TNF- α /IL-10 比值作为衡量机体免疫稳态的重要指标^[42]。在一项纳入 99 例严重创伤患者的前瞻性队列研究中,发现 TNF- α /IL-10 低水平不仅增加创伤后的 ARDS 和 MODS 发生,更与入住 ICU 和死亡等预后相关^[36]。Tsurumi 等^[42]的团队研究结果显示,严重烧伤早期血浆中 TNF- α /IL10 浓度比值与创伤严重程度呈现负相关性,其预测反复感染(≥ 3 次感染发作)的 ROC 曲线下面积为 0.80。因此,创伤后早期 TNF- α /IL10 比值既与损伤的严重程度相关,也反映了宿主的免疫细胞功能状态,其比值下降是提示伤后继发难治性感染的高危风险因素。

4 总结

严重创伤与免疫失衡在病理机制上存在错综复杂的联系,鉴于目前创伤性脓毒症发病率与致死率居高不下,需要引起临床医师的重视和关注,通过对免疫细胞表面受体和功能产物等方面的变化特点进行观察、分析和总结,可对创伤后免疫失衡进行全面及时的评估和调控,有助于防治并阻断严重创伤向 MODS 发生发展,更有助于提高严重创伤或多发伤救治成功率并降低病死率。

参考文献

[1] Lord J M, Midwinter M J, Chen Y F, et al. The systemic immune response to trauma: an overview of pathophysiology and treatment[J]. *Lancet*, 2014, 384: 1455-1465.

[2] Menges P, Kessler W, Kloecker C, et al. Surgical trauma and postoperative immune dysfunction[J]. *Eur Surg Res*, 2012, 48: 180-186.

[3] Osborn T M, Tracy J K, Dunne J R, et al. Epidemiology of sepsis in patients with traumatic injury[J]. *Crit Care Med*, 2004, 32: 2234-2240.

[4] Wafaisade A, Lefering R, Bouillon B, et al. Epidemiology and risk factors of sepsis after multiple trauma: an analysis of 29,829 patients from the Trauma Registry of the German Society for Trauma Surgery[J]. *Crit Care Med*, 2011, 39: 621-628.

[5] Leentjens J, Kox M, van der Hoeven J G, 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: 1287-1293.

[6] Cazalis M A, Friggeri A, Cavé L, et al. Decreased HLA-DR antigen-associated invariant chain (CD74) mRNA expression predicts mortality after septic shock[J]. *Crit Care*, 2013, 17: R287-R287.

[7] Delano M J, Ward P A. Sepsis-induced immune dysfunction: can immune therapies reduce mortality? [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126: 23-31.

[8] Gouel-Chéron A, Allaouchiche B, Guignant C, et al. Early interleukin-6 and slope of monocyte human leukocyte antigen-DR: a powerful association to predict the development of sepsis after major trauma[J]. *PLoS One*, 2012, 7: e33095-e33095.

[9] Vester H, Dargatz P, Huber-Wagner S, et al. HLA-DR expression on monocytes is decreased in polytraumatized patients[J]. *Eur J Med Res*, 2015, 20: 84-84.

[10] Gouel-Chéron A, Allaouchiche B, Floccard B, et al. Early daily mHLA-DR monitoring predicts forthcoming sepsis in severe trauma patients[J]. *Intensive Care Med*, 2015, 41: 2229-2230.

[11] 陈怿, 林幼萍, 江东新, 等. CD14 阳性单核细胞 HLA-DR 表达率对严重创伤患者预后的判断意义[J]. *中国急救医学*, 2015, (9): 844-848.

[12] 伍伟光, 蔡芳芳, 林幼萍, 等. mHLA-Dr% 联合 cd4+/+/cd8+/+ 比值对严重创伤患者临床结局的预测作用[J]. *临床急诊杂志*, 2017, 18(10): 763-767.

[13] Arts R J, Joosten L A, van der Meer J W, et al. TREM-1: intracellular signaling pathways and interaction with pattern recognition receptors[J]. *J Leukoc Biol*, 2013, 93: 209-215.

[14] Alexis A, Carrer D P, Droggiti D I, et al. Immune responses in relation to the type and time of thermal injury: an experimental study[J]. *Injury*, 2015, 46: 227-232.

[15] Bingold T M, Pullmann B, Sartorius S, et al. Soluble triggering receptor on myeloid cells-1 is expressed in the course of non-infectious inflammation after traumatic lung contusion: a prospective cohort study[J]. *Crit Care*, 2011, 15: R115-R115.

- [16] Duthie M S, Windish H P, Fox C B, et al. Use of defined TLR ligands as adjuvants within human vaccines [J]. *Immunol Rev*, 2011, 239: 178–196.
- [17] Anderberg S B, Luther T, Frithiof R. Physiological aspects of Toll-like receptor 4 activation in sepsis-induced acute kidney injury [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2017, 219: 573–588.
- [18] Heftrig D, Sturm R, Oppermann E, et al. Impaired Surface Expression of HLA-DR, TLR2, TLR4, and TLR9 in Ex Vivo-In Vitro Stimulated Monocytes from Severely Injured Trauma Patients [J]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017: 2608349–2608349.
- [19] Holloway T L, Nicholson S E, Rani M, et al. Toll-like receptor responses are suppressed in trauma ICU patients [J]. *J Surg Res*, 2016, 206: 139–145.
- [20] Korff S, Loughran P, Cai C, et al. Eritoran attenuates tissue damage and inflammation in hemorrhagic shock/trauma [J]. *J Surg Res*, 2013, 184: e17–25.
- [21] Tarhini A. Immune-mediated adverse events associated with ipilimumab CTLA-4 blockade therapy: the underlying mechanisms and clinical management [J]. *Scientifica (Cairo)*, 2013, 2013: 857519–857519.
- [22] Rudick C P, Cornell D L, Agrawal D K. Single versus combined immunoregulatory approach using PD-1 and CTLA-4 modulators in controlling sepsis [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2017, 13: 907–919.
- [23] Inoue S, Bo L, Bian J, et al. Dose-dependent effect of anti-CTLA-4 on survival in sepsis [J]. *Shock*, 2011, 36: 38–44.
- [24] Chang K C, Burnham C A, Compton S M, et al. Blockade of the negative co-stimulatory molecules PD-1 and CTLA-4 improves survival in primary and secondary fungal sepsis [J]. *Crit Care*, 2013, 17: R85–R85.
- [25] Hsieh C H, Hsu J T, Hsieh Y C, et al. Suppression of activation and costimulatory signaling in splenic CD4 + T cells after trauma-hemorrhage reduces T-cell function; a mechanism of post-traumatic immune suppression [J]. *Am J Pathol*, 2009, 175: 1504–1514.
- [26] Bandyopadhyay G, De A, Laudanski K, et al. Negative signaling contributes to T-cell anergy in trauma patients [J]. *Crit Care Med*, 2007, 35: 794–801.
- [27] Liu Q, Li C S. Programmed Cell Death-1/Programmed Death-ligand 1 Pathway: A New Target for Sepsis [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130: 986–992.
- [28] Hutchins N A, Unsinger J, Hotchkiss R S, et al. The new normal: immunomodulatory agents against sepsis immune suppression [J]. *Trends Mol Med*, 2014, 20: 224–233.
- [29] Giancchetti E, Delfino D V, Fierabracci A. Recent insights into the role of the PD-1/PD-L1 pathway in immunological tolerance and autoimmunity [J]. *Autoimmun Rev*, 2013, 12: 1091–1100.
- [30] Sharpe A H, Wherry E J, Ahmed R, et al. The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection [J]. *Nat Immunol*, 2007, 8: 239–245.
- [31] Zhang Y, Li J, Lou J, et al. Upregulation of programmed death-1 on T cells and programmed death ligand-1 on monocytes in septic shock patients [J]. *Crit Care*, 2011, 15: R70–R70.
- [32] Alper B, Erdogan B, Erdogan M Ö, et al. Associations of trauma severity with mean platelet volume and levels of systemic inflammatory markers (IL1 β , IL6, TNF- α , and CRP) [J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 9894716–9894716.
- [33] DeLong W G, Born C T. Cytokines in patients with polytrauma [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2004, 422: 57–65.
- [34] Martinotti S, Patrone M, Ranzato E. Emerging roles for HMGB1 protein in immunity, inflammation, and cancer [J]. *Immunotargets Ther*, 2015, 4: 101–109.
- [35] Fiuza C, Bustin M, Talwar S, et al. Inflammation-promoting activity of HMGB1 on human microvascular endothelial cells [J]. *Blood*, 2003, 101: 2652–2660.
- [36] Sousa A, Raposo F, Fonseca S, et al. Measurement of cytokines and adhesion molecules in the first 72 hours after severe trauma; association with severity and outcome [J]. *Dis Markers*, 2015, 2015: 747036–747036.
- [37] Bitto A, Barone M, David A, et al. High mobility group box-1 expression correlates with poor outcome in lung injury patients [J]. *Pharmacol Res*, 2010, 61: 116–120.
- [38] Magna M, Pisetsky D S. The role of HMGB1 in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases [J]. *Mol Med*, 2014, 20: 138–146.
- [39] Stensballe J, Christiansen M, Tønnesen E, et al. The early IL-6 and IL-10 response in trauma is correlated with injury severity and mortality [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2009, 53: 515–521.
- [40] Giannoudis P V, Smith R M, Perry S L, et al. Immediate IL-10 expression following major orthopaedic trauma; relationship to anti-inflammatory response and subsequent development of sepsis [J]. *Intensive Care Med*, 2000, 26: 1076–1081.
- [41] Dhingra S, Sharma A K, Arora R C, et al. IL-10 attenuates TNF-alpha-induced NF kappaB pathway activation and cardiomyocyte apoptosis [J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 82: 59–66.
- [42] Tsurumi A, Que Y A, Ryan C M, et al. TNF- α /IL-10 ratio correlates with burn severity and may serve as a risk predictor of increased susceptibility to infections [J]. *Front Public Health*, 2016, 4: 216–216.