

## 脓毒症诱导 T 细胞功能紊乱及免疫治疗进展\*

郭伟<sup>1</sup> 李平<sup>1</sup> 陈翠<sup>1</sup> 陶小根<sup>1△</sup>

[关键词] T 细胞功能紊乱;脓毒症;免疫抑制

doi:10.13201/j.issn.1009-5918.2020.09.016

[中图分类号] R737.9 [文献标志码] A

## T cell dysfunction induced by sepsis and the progress of immunotherapy

**Summary** Sepsis refers to the life-threatening organ dysfunction caused by the host's maladjusted inflammatory response. Antibiotics and fluid resuscitation are still the main treatment for sepsis, but the clinical results are not satisfactory. Immunotherapy provides a reasonable way for the treatment of sepsis. This article reviews the changes of adaptive immune system and T lymphocyte dysfunction in sepsis, and introduces the strategies and progress of immunotherapy in sepsis.

**Key words** T cell dysfunction; sepsis; immunosuppression

2016 年第三次国际会议定义 Sepsis3.0 为宿主对感染反应失调而导致的危及生命的器官功能障碍。依据 Sepsis 3.0 诊断标准,我国每年新发脓毒症病例约 250 万例,每年约 70 万例脓毒症患者死亡,病死率较以往增加 11.4%<sup>[1]</sup>。脓毒症及脓毒症休克是 ICU 患者重要死亡原因,文献报道病死率可达 39.3%<sup>[2]</sup>。目前尚缺乏有效治疗脓毒症的方法,抗生素及液体复苏等形式的支持性治疗依然是主流方式。脓毒症早期 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 等促炎因子水平的升高是脓毒症重要的病理生理基础<sup>[3]</sup>。研究显示许多存活脓毒症患者合并不同程度的免疫抑制,机体表现出持续低水平炎症反应及进展性免疫抑制等免疫失衡状态<sup>[4]</sup>,脓毒症由全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)和免疫抑制期即抗炎反应综合征(Compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS)两阶段组成。由于脓毒症中晚期患者常因免疫功能障碍继发感染死亡,脓毒症免疫抑制及功能紊乱越来越受重视<sup>[4-5]</sup>。适应性免疫系统缺陷是脓毒症免疫抑制的重要特征,证据包括 T 细胞耗竭及效应器功能受损、细胞因子分泌失调、机会性感染增加<sup>[6-8]</sup>。许多免疫调节剂如 IL-7、抗程序性细胞死亡 1 抗体(抗 PD-1)/配体抗体(抗 PD-L1)等的临床研究已证明能逆转 T 细胞功能障碍<sup>[9-11]</sup>。因此,脓毒症免疫治疗策略已成为世界范围内的研究热点,对于逆转脓毒症免疫抑制和改善

预后具有重要的应用前景。

## 1 适应免疫系统简介

适应性免疫系统由对抗原产生高度特异性反应的细胞组成,T 和 B 淋巴细胞是其重要组成,分别介导细胞及体液免疫。T 细胞是影响免疫应答的关键细胞,在消除感染病原体中起到重要作用。抗原刺激后原始 T 细胞进行克隆扩增,依靠细胞因子及特异性效应 T 细胞清除病原体。感染控制后大多数效应 T 细胞死亡,存活 T 细胞转化为记忆性 T 细胞,当相似抗原出现后再次产生免疫应答。CD4<sup>+</sup>及 CD8<sup>+</sup>是主要的 T 细胞亚群,CD4<sup>+</sup>T 细胞也被称为辅助性 T 细胞,主要作用在于协调先天免疫和适应性免疫系统反应。CD8<sup>+</sup>T 细胞又称细胞毒性 T 细胞,主要发挥抑制和杀伤作用可靶向杀伤肿瘤细胞或病毒感染细胞<sup>[12]</sup>。B 淋巴细胞主要执行抗体介导的免疫反应,产生的抗体(免疫球蛋白)是具有抗原特异性的,通过与抗原结合阻断病毒或微生物毒素。脓毒症病理过程中 B 淋巴细胞大量凋亡,增殖能力下降<sup>[13]</sup>。因此,T、B 淋巴细胞在宿主面临感染时起着关键作用,如果这种重要的防御机制损害宿主将无法根除病原体并增加脓毒症继发感染的可能。

## 2 脓毒症致 T 细胞功能障碍特征

## 2.1 脓毒症免疫抑制

脓毒症免疫抑制患者易受鲍曼不动杆菌、假单胞菌、念珠菌及肠球菌等机会性病原体引起继发感染<sup>[14]</sup>。此外,脓毒症患者潜伏性病毒如巨细胞病毒(CMV),EB 病毒(EBV),单纯疱疹病毒(HSV)活化均是免疫抑制的重要表现<sup>[15]</sup>。越来越多的证据支持免疫抑制是脓毒症患者中后期重要死亡原因。脓毒症导致免疫系统损害机制包括:①T 细胞

\* 基金项目:中央高校基本科研业务费专项资金,科大新医学培育项目(No:WK9110000094)

<sup>1</sup> 中国科学技术大学附属第一医院安徽省立医院南区重症医学科(合肥,230036)

<sup>△</sup> 审校者

通信作者:陶小根,E-mail:nqicu2010@163.com

死亡引起的细胞衰竭;②抑制性受体上调导致细胞衰竭;③细胞因子反应受损<sup>[9,16-17]</sup>。

## 2.2 脓毒症与 T 细胞衰竭

细胞常见死亡程序包括凋亡、焦亡及坏死等,其过程依赖于不同的生化机制和遗传途径。坏死是因病理因素导致细胞不可逆损伤最终死亡的过程,坏死与内在程序性死亡不同,通常由外界有害刺激产生的,包括缺氧、物理及化学等因素。焦亡的特征是细胞程序性死亡的一种炎症反应形式,依靠半胱天冬酶-1(caspase-1)形成质膜孔导致促炎细胞因子的释放和细胞裂解,伴有大量促炎因子的释放的细胞死亡,在免疫应答中发挥作用。

细胞凋亡是细胞生长发育过程中的生理过程,与焦亡不同通过半胱天冬酶-3(caspase-3)完成,在病理条件下如脓毒症、辐射和抗癌药物作用会导致细胞 DNA 断裂、细胞骨架及核蛋白破坏死亡。研究显示细胞凋亡是脓毒症的重要病理过程,可通过外源性及线粒体介导的多种机制诱导的免疫细胞凋亡,淋巴细胞凋亡程度与脓毒症患者预后密切相关<sup>[18]</sup>。降低 caspase-3 表达可抑制脓毒症大鼠心肌细胞凋亡,对急性心肌损伤起到保护作用<sup>[19]</sup>。脓毒症患者血液样本提示脓毒症早期外周血 CD<sup>3+</sup>、CD<sup>4+</sup> T 细胞及 NK 细胞水平明显下降,早期即存在免疫抑制<sup>[20]</sup>。P53 是一种重要的抑癌基因,在抑制细胞增殖及诱导肿瘤细胞凋亡中发挥重要作用<sup>[21]</sup>。脓毒症 T 淋巴细胞的 p53 基因表达的升高可能与抑制 T 细胞增殖、促进 T 细胞凋亡和免疫功能紊乱有关<sup>[22]</sup>。因此,上述研究显示多种机制参与脓毒症的免疫细胞凋亡,对今后干预治疗提供重要的参考价值。

## 2.3 脓毒症 T 细胞抑制性受体上调与反应障碍

T 细胞功能衰竭特征包括抑制性受体持续上调、T 细胞反应受损及免疫紊乱。T 细胞衰竭导致的反应性受损在脓毒症诱导免疫抑制的病理生理学中起着重要作用。T 细胞表面的抑制性受体包括 PD-1、B 和 T 淋巴细胞衰减器(BTLA)、细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4(CTLA-4)、T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子 3(TIM-3)<sup>[9,23-24]</sup>。通常脓毒症患者粒细胞 TIM-3、CTLA-4 表达的上调与脓毒症的免疫紊乱有关<sup>[25]</sup>。感染引起的持续炎症反应是脓毒症的特征,在持续刺激下 T 细胞表面抑制性受体表达的增加,诱导 T 细胞功能衰竭。程序性细胞死亡受体-1(programmed cell death protein-1, PD-1)/程序性细胞死亡配体-1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)是脓毒症研究的主要抑制性相互作用的受体-配体,PD-1/PD-L1 通路参与

了脓毒症免疫功能障碍的发生。脓毒症患者 CD<sup>4+</sup>/CD<sup>8+</sup> T 淋巴细胞受到刺激时 PD-1 表达上调以防止 T 细胞过度活化,导致 CD<sup>4+</sup>/CD<sup>8+</sup> T 淋巴细胞显著降低<sup>[26]</sup>。

因此,脓毒症患者 T 细胞抑制性受体表达及抑制性细胞因子增加均可能会改变脓毒症免疫平衡,诱导脓毒症免疫抑制的产生。

## 3 脓毒症的免疫调节剂应用

### 3.1 重组人 IL-7

重组人 IL-7 于 1988 年发现,主要由胸腺、外周淋巴器官、皮肤、肠、肝等多种器官的基质细胞产生,具有强有力的免疫调节作用。IL-7 是促进 T 淋巴细胞增殖分化、B 细胞生长及发挥功能必需的细胞因子。重症监护病房患者、肿瘤、血液透析及其他免疫抑制患者通常是多重耐药菌(multi-drugresistance, MDR)感染的高危人群。IL-7 可逆转 MDR 感染脓毒症患者 T 细胞功能障碍,促进 IFN- $\gamma$  的产生<sup>[27]</sup>。肝硬化合并细菌性腹膜炎患者腹水中 IL-7 的水平显著降低,体外培养显示 IL-7 可刺激腹水中 CD<sup>4+</sup>/CD<sup>8+</sup> T 淋巴细胞的增殖及 IFN- $\gamma$  分泌,增强 T 细胞功能<sup>[28]</sup>。一项针对脓毒症休克合并淋巴细胞减少患者的前瞻性、随机、双盲对照试验显示,重组人 IL-7 可以显著逆转 CD<sup>4+</sup>、CD<sup>8+</sup> 免疫效应细胞的丢失。这种以恢复患者适应性免疫为基础的疗法能广泛地预防多种病原体及耐药菌感染,为脓毒症治疗开辟了一条新的治疗途径<sup>[29]</sup>。此外,感染性休克患者 IL-7 受体基因低表达与 28 d 病死率相关,因此 IL-7 在脓毒症免疫治疗上具有广泛的应用前景<sup>[30]</sup>。尽管 IL-7 在脓毒症的治疗方面具有非常诱人的前景,但目前尚缺乏大规模的脓毒症患者的临床试验。因此,期待未来类似的临床试验应用于临床。

### 3.2 IFN- $\gamma$ 治疗

IFN- $\gamma$  是激活单核细胞和巨噬细胞的关键细胞因子之一,对单核细胞和巨噬细胞的活化至关重要。IFN- $\gamma$  主要由活化的 CD<sup>4+</sup>、CD<sup>8+</sup> T 细胞及 NK 细胞产生,在抗病毒、抗肿瘤及免疫调控方面发挥重要作用<sup>[31]</sup>。单纯疱疹病毒性角膜炎患者血清 IFN- $\gamma$  水平显著低于健康人群,提示免疫功能低下患者更易引起角膜深层的病毒感染<sup>[32]</sup>。此外,艾滋病机会性感染组患者血清 IFN- $\gamma$  显著低于未感染患者,进一步强调了 IFN- $\gamma$  在有效免疫调节中的重要性<sup>[33]</sup>。IFN- $\gamma$  用于治疗支气管哮喘急性发作患儿时可以快速调节免疫功能,改善肺功能<sup>[34]</sup>。两性霉素 B 联合抗 PD-1 治疗曲霉感染盲肠结扎穿孔(CLP)脓毒症的小鼠试验,通过抗 PD-1 可刺

激 IFN- $\gamma$  的产生激活衰竭的抗原提呈细胞和 T 细胞有利于感染控制<sup>[35]</sup>。但是,IFN- $\gamma$  需执行个体化方案,往往针对如单核细胞 HLA-DR 下调的脓毒症免疫患者。此外,IFN- $\gamma$  单独作用不足以纠正脓毒症 T 细胞凋亡和衰竭,或许与 IL-7 和抗-PD1/PD-L1 联合治疗可获得更好结果。

### 3.3 IL-15

IL-15 是一种 14-15 kDa 糖蛋白,主要由树突状细胞、巨噬细胞、单核细胞、内皮细胞、间质细胞以及肾上皮细胞产生。IL-15 受体广泛分布于免疫细胞表面,具有多种免疫功能:①保护中性粒细胞免受凋亡并调节其吞噬功能;②提高巨噬细胞的吞噬作用和细胞因子的分泌;③诱导树突状细胞成熟及抑制凋亡。由于对多种免疫细胞的益处,IL-15 成为脓毒症免疫治疗的一个有吸引力的选择<sup>[36-38]</sup>。

CLP 脓毒症大鼠模型显示,重组 IL-15 可显著增加大鼠 T 细胞、NK 细胞数量及 IFN- $\gamma$  水平,并延长脓毒症大鼠生存时间<sup>[39]</sup>。IL-15 可抑制烧伤后感染大鼠脾脏和肝脏 CD<sup>4+</sup>、CD<sup>8+</sup>、B、NK 和 NKT 细胞数量的下降<sup>[40]</sup>。虽然 IL-15 对脓毒症免疫治疗具有广泛的应用前景,但试验主要涉及动物模型,需要临床对照病例进一步研究。此外,IL-15 与免疫制剂的联合治疗亦是未来研究热点。

### 3.4 针对抑制性免疫靶点阻断抗体

PD-1/PD-L1 通路可通过负性调节作用诱导脓毒症免疫抑制产生。体外脂多糖(LPS)刺激脓毒症大鼠模型显示,中性粒细胞表面 PD-L1 表达水平升高抑制 T 淋巴细胞免疫效应,通过抗 PD-L1 抗体阻断 PD-1/PD-L1 通路可恢复 T 淋巴细胞活性减少细胞凋亡<sup>[41]</sup>。PD-1 基因敲除的新生鼠或使用抗体阻断 PD-1/PD-L1,可逆转 T 细胞功能障碍提高存活率<sup>[41]</sup>。脓毒症患者 T 细胞表面 PD-1 等抑制性受体表达明显上调,阻断 PD-1 有助于 T 淋巴细胞释放免疫调节因子<sup>[42]</sup>。此外,脓毒症患者高 PD-L1 表达是患者 28 d 病死率的独立危险因素<sup>[43]</sup>。因此,阻断 PD-1 和/或 PD-L1 的抗体治疗作为脓毒症的免疫治疗药物正受到广泛关注。

### 3.5 胸腺肽- $\alpha$ 1

胸腺肽- $\alpha$ 1 是一种增强免疫反应药物,可促进 T 淋巴细胞成熟,刺激 T 细胞分泌干扰素,此外可抑制淋巴细胞凋亡,逆转免疫麻痹,常用于临床重症感染的治疗。胸腺肽- $\alpha$ 1 可促进与 T 细胞分化相关的 IL-10 在血浆及肺组织中表达,改善脓毒症小鼠的免疫功能、减轻炎症反应,对脓毒症小鼠具有保护作用。重症肺炎患者常规治疗基础上联合应用胸腺肽- $\alpha$ 1,能够改善患者炎症反应提高临床

疗效<sup>[3]</sup>。

## 4 生物标记物引导患者分层是脓毒症免疫治疗的关键

脓毒症免疫疗法需针对特定的存在免疫抑制患者,因此,开发特定的生物标记物有助于识别特定的患者。如下方法可用于评估免疫抑制患者并更好地指导免疫治疗:①持续性淋巴细胞减少的脓毒症患者病死率显著增加,绝对淋巴细胞计数是评估持续免疫抑制极具价值的指标<sup>[5]</sup>;②应用流式细胞术检测 T 细胞 PD-1 等抑制性受体的表达作为 T 细胞衰竭的指标<sup>[44]</sup>;③体外检测细胞因子如 T 细胞分泌 IFN- $\gamma$  的改变;④与促炎细胞因子(如 TNF- $\alpha$ )相比抗炎细胞因子(如 IL-10、TGF- $\beta$ )水平升高;⑤潜伏病毒如 CMV、EBV、HSV 病毒的活化,继发性感染如机会性真菌感染(如念珠菌)、铜绿假单胞菌肺炎出现等<sup>[45-46]</sup>。脓毒症的个体免疫反应差异较大,联合免疫往往具有更大优势,在癌症领域免疫联合治疗已有广泛开展,但脓毒症方面研究较少。血必净是一种中药静脉制剂,可通过多成分、多靶点拮抗内毒素、调节全身炎症反应和免疫功能紊乱。胸腺肽  $\alpha$ 1 联合血必净可以提高脓毒症患者外周血 T 细胞、NK 细胞计数及 CD<sup>4+</sup>/CD<sup>8+</sup> 比值,改善患者免疫功能、减轻炎症水平<sup>[47]</sup>。PD-1 和 CTLA-4 均参与免疫反应的负调节,伊匹单抗是目前应用于临床的 CTLA-4 阻滞剂。伊匹单抗联合抗 PD-1 治疗黑色素瘤患者取得满意疗效<sup>[48]</sup>。由于脓毒症免疫与肿瘤免疫有较多联系,因此,通过 PD-1 和 CTLA-4 联合拮抗为脓毒症免疫治疗提供了新的思路。

## 5 脓毒症免疫治疗安全性评价

免疫治疗存在诱发过度炎症反应的担忧,因此须根据患者的免疫状态实施个体化的免疫治疗。临床上应用胸腺肽治疗重症肺炎,患者 IL-6、IL-8、PCT、CRP 炎症指标均较治疗前下降,取得满意临床疗效,未出现早期诱发过度炎症反应表现<sup>[3]</sup>。但是,临床上确实存在免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)应用不良反应的报道。纳武单抗是一种 ICI 对 PD-1 具有高度亲和力,国内批准纳武单抗作为晚期非小细胞肺癌免疫治疗药物。治疗过程中患者存在疲劳、红疹、贫血等不良事件,少数患者合并甲状腺功能亢进以及间质性肺炎并发症,因此抗 PD-1 应用于脓毒症免疫治疗应谨慎选择<sup>[49]</sup>。由于肿瘤治疗往往时间较长,脓毒症期间的阻断 PD-1/PD-L1 时间较短,因此未来需要进行大量的临床试验才能解决对免疫治疗不良反应的担忧。



综上所述,免疫抑制是脓症患者后期死亡的主要原因,在脓症病理生理中越来越被重视。其中T细胞耗竭、T细胞效应器功能受损以及细胞因子分泌失调是脓症免疫抑制的重要特征,恢复脓症患者免疫平衡状态是改善患者预后的关键。许多免疫调节剂如IL-7、抗PD-1/抗PD-L1、IFN- $\gamma$ 、IL-15等的临床研究已证明能逆转T细胞功能障碍,为脓症治疗提供新策略。由于个体免疫反应差异较大,免疫治疗应在监测免疫状态的前提下进行个体化方案,生物标记物引导患者分层是脓症免疫治疗的关键。我们相信随着大规模多中心临床试验的开展,免疫治疗策略在逆转脓症免疫抑制和改善预后上拥有巨大的前景。

### 参考文献

- [1] 田洪成,周建芳,杜斌.新旧脓症诊断标准的流行病学比较:基于北京市公共卫生信息中心数据库的回顾性队列研究[J].中华危重病急救医学,2019,31(9):1072-1077.
- [2] 王宝权,李男,付海燕,等.重症医学科脓症和脓毒性休克患者影响预后相关因素分析[J].中国感染与化疗杂志,2019,19(5):499-504.
- [3] 刘德义,马胜喜,刘雨婷,等.胸腺肽 $\alpha 1$ 对重症肺炎合并脓症患者的疗效[J].中华医院感染学杂志,2019,29(18):2771-2774.
- [4] 苏和毅,莫泽珣,刘星,等.内科重症监护病房中继发持续性炎症-免疫抑制-分解代谢综合征的老年脓症患者回顾性分析[J].中华老年医学杂志,2019,38(8):869-874.
- [5] 吴媛,王小闯,侯彦丽,等.脓症患者并发持续炎症-免疫抑制-分解代谢综合征的危险因素分析[J].浙江医学,2019,41(16):1772-1775,1787.
- [6] 曲冰杰,郭剑颖,王宏伟.脓症患者免疫紊乱中树突细胞与T细胞分化及表型研究[J].中国免疫学杂志,2019,35(12):1487-1490.
- [7] 程储记,方长太,汪文婧,等.脓症患者血清IL-35与CD4 $^{+}$ T细胞的表达及相互调控作用研究[J].中华医院感染学杂志,2019,29(15):2265-2269,2279.
- [8] van Vught LA, Wiewel MA, Hoogendijk AJ, et al. The Host Response in Patients with Sepsis Developing Intensive Care Unit-acquired Secondary Infections[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 196(4): 458-470.
- [9] Hotchkiss RS, Colston E, Yende S, et al. Immune checkpoint inhibition in sepsis: a Phase 1b randomized study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of nivolumab[J]. Intensive Care Med, 2019, 45(10): 1360-1371.
- [10] Thampy LK, Remy KE, Walton AH, et al. Restoration of T Cell function in multi-drug resistant bacterial sepsis after interleukin-7, anti-PD-L1, and OX-40 administration[J]. PLoS One, 2018, 13(6): e0199497.
- [11] 于垚,孙辉,柳益书,等.抑制中性粒细胞PD-L1表达对脓症T淋巴细胞功能的影响[J].江苏大学学报(医学版),2018,28(6):467-472.
- [12] 叶瑞,胡炜,刘炳炜,等.脓症患者T淋巴细胞亚群变化及与炎症状态的关系研究[J].中国现代医学杂志,2019,29(17):41-47.
- [13] 童茜,李玉兰,马小芳,等.右美托咪定对脓症小鼠体液免疫功能的影响[J].中华麻醉学杂志,2017,37(10):1271-1273.
- [14] Chen Y, Hu Y, Zhang J, et al. Clinical characteristics, risk factors, immune status and prognosis of secondary infection of sepsis: a retrospective observational study[J]. BMC Anesthesiol, 2019, 19(1): 185.
- [15] 许天琪,张佳,薛晓艳. ICU脓症患者潜伏性病毒携带状况分析[J].解放军医学院学报,2018,39(6):515-519.
- [16] 桂海波,杜晓刚,陈雪梅. T淋巴细胞凋亡在脓症患者免疫抑制和预后中的作用[J].重庆医科大学学报,2016,41(7):738-746.
- [17] 杨勇,彭友林,王冉,等.乌司他丁辅助治疗对脓症患者炎症细胞亚群及分泌细胞因子的影响[J].现代中西医结合杂志,2019,28(4):427-430.
- [18] Jiang W, Zhong W, Deng Y, et al. Evaluation of a combination "lymphocyte apoptosis model" to predict survival of sepsis patients in an intensive care unit[J]. BMC Anesthesiol, 2018, 18(1): 89.
- [19] 陈俊杰,李青松,李永宁,等.乌司他丁抑制脓症大鼠心肌细胞凋亡及Caspase-3信号机制研究[J].中华急诊医学杂志,2018,27(1):72-77.
- [20] 张小彬,刘丹,闫晶,等.脓症患者早期T淋巴细胞亚群和自然杀伤细胞水平与肠道损伤及预后的相关性研究[J].中华急诊医学杂志,2020,29(5):682-687.
- [21] 张学亚,吴诗馨,郭熙哲,等.2-甲氧基雌二醇诱导急性T淋巴细胞白血病细胞凋亡和P53基因表达的研究[J].中国实验血液学杂志,2015,23(2):392-395.
- [22] Zhang H, Xu CF, Ren C, et al. Novel Role of p53 in Septic Immunosuppression: Involvement in Loss and Dysfunction of CD4 $^{+}$ T Lymphocytes[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 51(1): 452-469.
- [23] 茅燕萍,王亿平,陈成,等.参地颗粒对慢性肾小球肾炎脾肾亏虚证患者细胞毒T淋巴细胞相关抗原-4/外周单个核细胞B7-1介导的免疫炎症紊乱的影响[J].广州中医药大学学报,2019,36(2):165-170.
- [24] 黄祖华,莫李婵,何南云,等. Tim-3和Galectin-9介导在脓症中的免疫调节及其机制研究[J].临床急诊杂志,2019,20(4):282-285.
- [25] 刘仁洋,康秀文,刘克喜.腹腔感染致脓症患者外周血血浆CTLA-4、sCD28水平及其在淋巴细胞、粒细胞的表达[J].临床急诊杂志,2018,19(3):185-190.

- [26] 曲冰杰,郭剑颖,王宏伟.脓毒症患者免疫紊乱中树突细胞与 T 细胞分化及表型研究[J].中国免疫学杂志,2019,35(12):1487-1490.
- [27] Thampy LK, Remy KE, Walton AH, et al. Restoration of T Cell function in multi-drug resistant bacterial sepsis after interleukin-7, anti-PD-L1, and OX-40 administration[J]. PLoS One, 2018, 13(6):e0199497.
- [28] 侯环荣,潘寒寒,李玉魁,等.肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎患者腹水白细胞介素-7 的表达水平和临床意义[J].中华肝脏病杂志,2019,27(4):274-280.
- [29] Francois B, Jeannet R, Daix T, et al. Interleukin-7 restores lymphocytes in septic shock: the IRIS-7 randomized clinical trial [J]. JCI Insight, 2018, 3(5):e98960.
- [30] Delwarde B, Peronnet E, Venet F, et al. Low Interleukin-7 Receptor Messenger RNA Expression Is Independently Associated With Day 28 Mortality in Septic Shock Patients[J]. Crit Care Med, 2018, 46(11):1739-1746.
- [31] 何仲琴,史春辉,鲁四海. PD-L1 抑制剂治疗非小细胞肺癌小鼠及对血清 IL-4、IFN- $\gamma$  及生存分析[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2019, 16(4):96-99.
- [32] 马礼萍,张雪,何静.单纯疱疹病毒性角膜炎患者血清 IFN- $\gamma$  和 MDA 水平及意义[J].国际检验医学杂志, 2019, 40(19):2369-2371, 2375.
- [33] 陈燕萍,杨春,王芳,等.血清 IFN- $\gamma$  和 IL-10 及免疫球蛋白与艾滋病患者机会性感染的关系研究[J].中华医院感染学杂志, 2017, 27(20):4595-4598.
- [34] 顾霞.干扰素- $\gamma$  治疗支气管哮喘急性发作患儿的临床疗效及对其免疫功能的影响[J].中国妇幼保健, 2018, 33(20):4661-4664.
- [35] Vu C, Thammahong A, Yagita H, et al. Blockade Of PD-1 Attenuated Postsepsis Aspergillosis Via The Activation of IFN- $\gamma$  and The Dampening of IL-10[J]. Shock, 2020, 53(4):514-524.
- [36] 郑武燕,冉文萍,家婷,等.环黄芪醇联合 IL-7 和 IL-15 对人脐带血 T 细胞体外扩增的影响[J].免疫学杂志, 2019, 35(11):965-971.
- [37] Dumitriu IE, Bulenkamp J, Chhetri I. Homeostatic cytokines interleukin-7 (IL-7) and IL-15 drive the expansion and activation of CD4 + CD28null t cells in patients with myocardial infarction[J]. Atherosclerosis, 2017, 263:e14-e15.
- [38] Chung KP, Chang HT, Lo SC, et al. Severe lymphopenia is associated with elevated plasma interleukin-15 levels and increased mortality during severe sepsis [J]. Shock, 2015, 43(6):569-575.
- [39] Zhao X, Qi H, Zhou J, et al. Treatment with Recombinant Interleukin-15 (IL-15) Increases the Number of T Cells and Natural Killer (NK) Cells and Levels of Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) in a Rat Model of Sepsis [J]. Med Sci Monit, 2019, 25:4450-4456.
- [40] Patil NK, Luan L, Bohannon JK, et al. IL-15 Superagonist Expands mCD8+ T, NK and NKT Cells after Burn Injury but Fails to Improve Outcome during Burn Wound Infection [J]. PLoS One, 2016, 11(2):e0148452.
- [41] Young WA, Fallon EA, Heffernan DS, et al. Improved survival after induction of sepsis by cecal slurry in PD-1 knockout murine neonates [J]. Surgery, 2017, 161(5):1387-1393.
- [42] Vu CTB, Thammahong A, Yagita H, et al. Blockade of PD-1 Attenuated Post-Sepsis Aspergillosis via The Activation Of IFN- $\gamma$  and The Dampening of IL-10 [J]. Shock, 2019, 53(4):1.
- [43] Tai H, Xing H, Xiang D, et al. Monocyte Programmed Death Ligand-1, A Predictor for 28-Day Mortality in Septic Patients [J]. Am J Med Sci, 2018, 355(4):362-367.
- [44] 田文,高敬华,张菁华,等. CD4 + CD29 + T 细胞含量及其免疫检查点水平与非小细胞肺癌患者的化疗效果及远期存活率的关系 [J]. 中国肿瘤外科杂志, 2020, 12(1):59-62.
- [45] 顾莹,潘文森,于婧,等.非 HIV 感染免疫抑制重症肺炎患者的病原学分析 [J]. 河北医科大学学报, 2018, 39(10):1143-1148.
- [46] Vu C, Thammahong A, Yagita H, et al. Blockade Of PD-1 Attenuated Postsepsis Aspergillosis Via The Activation of IFN- $\gamma$  and The Dampening of IL-10 [J]. Shock, 2020, 53(4):514-524.
- [47] 詹燕春,徐玫,徐娅,等.胸腺肽  $\alpha 1$  联合血必净对脓毒症患者免疫功能和炎症水平的影响 [J]. 贵州医科大学学报, 2020, 45(1):102-107.
- [48] Heppt MV, Amaral T, Kähler KC, et al. Combined immune checkpoint blockade for metastatic uveal melanoma: a retrospective, multi-center study [J]. J Immunother Cancer, 2019, 7(1):299.
- [49] 李静文,周严,曹淑慧,等.纳武单抗对晚期非小细胞肺癌的疗效和安全性的单中心分析 [J]. 中国癌症杂志, 2019, 29(10):803-808.

(收稿日期:2020-06-30)