

心肺复苏后机体免疫功能的变化

靳贝贝¹ 龚平^{2△}

[摘要] 心肺复苏后全身缺血/再灌注可引起机体免疫功能的剧烈变化,并影响心搏骤停后综合征的发展和预后。本文对心肺复苏后参与固有免疫的血脑屏障、免疫细胞、补体、相关的模式识别受体以及参与适应性免疫的 T 淋巴细胞亚群的变化及其对缺血/再灌注损伤及预后的影响进行综述。

[关键词] 心肺复苏;缺血/再灌注;免疫功能

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2022.11.004

[中图分类号] R541.78 **[文献标志码]** A

Changes in immune function after cardiopulmonary resuscitation

JIN Beibei¹ GONG Ping²

(¹Department of Emergency Medicine, the First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, 050000, China; ²Department of Emergency, Shenzhen People's Hospital, the Second Clinical Medical College of Jinan University)

Corresponding author: GONG Ping, E-mail: gongp828@sina.cn

Summary Systemic ischemia-reperfusion after cardiopulmonary resuscitation can cause drastic changes in immune function and affect the development and prognosis of post-cardiac arrest syndrome. Here, we reviewed the changes in innate immunity involving blood-brain barrier, immune cells, complements, related pattern recognition receptors, and T lymphocyte subsets involved in adaptive immunity, and their effects on ischemia/reperfusion injury and prognosis after cardiopulmonary resuscitation.

Key words cardiopulmonary resuscitation; ischemia/reperfusion; immune function

免疫功能是机体识别和清除外来入侵抗原和体内突变或衰老细胞并维持体内环境稳定的功能总称^[1]。免疫系统识别和清除“非己”物质的整个过程称为免疫应答。免疫应答分为固有免疫和适应性免疫。参与固有免疫的有组织屏障(如血脑屏障)、固有免疫细胞、补体、相关的模式识别受体等。适应性免疫包括由 T 细胞介导的细胞免疫和 B 细胞产生抗体介导的体液免疫^[1]。心肺复苏(cardiopulmonary resuscitation, CPR)后全身缺血/再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)可引起机体免疫功能的剧烈变化,并影响心搏骤停(cardiac arrest, CA)后综合征的发展和预后^[2]。

1 固有免疫应答

1.1 血脑屏障

血脑屏障是脑微循环的重要组成部分,主要由毛细血管内皮细胞、星形胶质细胞、周细胞及细胞外基质等构成^[3]。血脑屏障可表达多种离子转运蛋白并形成离子通道,为脑组织提供必需的营养,

并清除脑内代谢废物,从而有效维持中枢神经系统的稳态。CPR 后血脑屏障受到严重损害,其发病机制与 I/R 后的氧化应激、炎症反应及其诱导的血脑屏障相关蛋白表达变化等有关。CPR 后 1~2 h 内,脑血管内皮细胞即被激活并伴发大量细胞因子及活性氧的产生,引起细胞钙超载,激活脑组织内基质金属蛋白酶 MMP-2、MMP-9 等大量表达,从引起内皮细胞紧密连接蛋白和基底膜降解,密封蛋白、整合膜蛋白、黏附蛋白和闭锁小带蛋白的减少,最终破坏血脑屏障的结构和功能,使其失去对脑组织的保护作用,从而引起脑损伤和神经功能障碍^[4]。

1.2 免疫细胞的变化

1.2.1 中性粒细胞 CPR 后 I/R 诱导机体产生“类脓毒症”全身炎症反应,中性粒细胞通过受损细胞产生的损伤相关分子模式(如循环中高迁移率组蛋白 B1、热休克蛋白、RNA/DNA、细胞外冷诱导 RNA 结合蛋白)或激活的补体被招募到脑组织并释放炎性介质,导致神经炎症性损伤^[5-8]。此外,中性粒细胞还可释放其核内组份到细胞外形成一种网状纤维结构,即中性粒细胞陷阱(NETs),发挥促炎和促凝作用,并引起内皮细胞损伤、血小板活化、微血

¹ 河北医科大学第一医院急诊科(石家庄,050000)

² 深圳市人民医院(暨南大学第二临床医学院)急诊科

△ 审校者

通信作者:龚平, E-mail: gongp828@sina.cn

管闭塞,最终导致组织灌注不良,加重组织损伤^[9]。

CPR 后患者循环中成熟中性粒细胞比例减少,而未成熟中性粒细胞比例却升高,这可能是由于严重缺血使活化的中性粒细胞更容易在黏附分子等作用下发生迁徙和黏附,从而使血液中中性粒细胞显著减少^[10]。防止中性粒细胞进入大脑曾被认为可减少缺血性脑损伤和神经功能缺损^[11],且有研究发现,在 CPR 后患者中性粒细胞与淋巴细胞比值与患者病死率成正相关^[12];然而,最近的随机对照临床试验却未能证实抑制和减少中性粒细胞在缺血部位的聚集有利于缺血性卒中患者的恢复^[13]。此外,一些研究也发现中性粒细胞可促进细胞存活和缺血组织的重塑^[13-14]。其机制可能是中性粒细胞被招募到缺血组织后发生了表型和功能变化,可通过清除损伤部位的组织碎片和激活巨噬细胞等方式减少炎症反应并促进组织愈合,这与中性粒细胞本身的异质性和可塑性有关^[15]。

1.2.2 单核细胞 单核细胞来源于骨髓髓样祖细胞,参与机体免疫应答和炎症反应^[16]。单核细胞是由不同亚群组成的细胞群,根据表面 CD14 和 CD16 的表达模式,通过流式细胞术可将人单核细胞分为 3 个亚群:经典型(CM;CD14⁺⁺CD16⁻)、中间型(IM;CD14⁺⁺CD16⁺)和非经典型(NCM;CD14⁺CD16⁺⁺)单核细胞,当中间型和非经典型单核细胞不能明确分离时可统称为 CD16⁺单核细胞^[17-18]。经典型单核细胞主要起吞噬作用并参与组织修复和免疫反应;中间型单核细胞主要起促炎作用;非经典型单核细胞可在内皮细胞上“巡逻”,作为一种监测细胞可招募其他免疫细胞到血管壁的损伤部位,并参与 CD4⁺T 细胞增殖^[16]。在感染或巨噬细胞集落刺激因子刺激下,骨髓释放的经典型单核细胞还可分化中间型单核细胞,最终分化为非经典型单核细胞^[16,18]。

最近一项纳入 53 例 CA 患者的前瞻性观察性研究表明,入 ICU 时单核细胞亚群在存活和死亡的 CA 患者之间差异无统计学意义;而 6 个月内死亡的 CA 患者入院 72 h 后的中间型亚群比例更高,而经典型亚群的比例较低;中间型亚群还与 6 个月内的 CPC 评分显著相关并具有预测价值,而低比例的经典型亚群和高比例的中间型亚群均与高病死率相关^[17]。这可能是由于 CA 后最初几小时内的免疫应答受损,此时向具有促炎作用的中间型单核细胞亚群转变可能是有益的,这也是机体对全身性 I/R 的反应。然而,中间型单核细胞比例的过度增加可促进全身炎症反应,导致多器官衰竭,这可能是入院 72 h 后中间型单核细胞比例升高与病死率成正相关的原因。单核细胞膜表面的模式识别受体 CD14 具有促炎作用且与 I/R 损伤密切相关。研究发现,CPR 后患者单核细胞 CD14 表达上调,

但单核细胞 HLA-DR 表达却下调(提示单核细胞的抗原递呈能力下降和免疫抑制),且非经典型和中间型单核细胞 HLA-DR 下调程度与疾病严重程度显著相关^[19-20]。这提示虽然 CPR 后促炎作用的单核细胞比例升高,但同时伴随一定的免疫抑制,表明 CPR 后存在着免疫功能紊乱^[19]。

1.2.3 巨噬细胞 巨噬细胞一直被认为仅由骨髓释放入血的单核细胞分化而来,再由血液进入局部组织转变为组织驻留的巨噬细胞^[21]。然而,近年研究却发现多数组织驻留的巨噬细胞(包括肝、脾、肺、腹膜和心脏)有 3 种起源:卵黄囊、胚肝和骨髓,这些驻留的巨噬细胞能自我更新,并对损伤组织的修复和再生至关重要^[22-23]。

CPR 后或其他原因引起组织缺血时,由骨髓释放入血的单核细胞会迅速被招募到缺血组织并分化为非常驻的巨噬细胞,而组织中的常驻巨噬细胞数却下降^[24]。然而,多数研究并未对来源不同的巨噬细胞进行区分,而是根据巨噬细胞在体外刺激的类型、表面分子表达模式、分泌谱和功能将其分为 M1 和 M2 型^[25]。尽管这种区分不能完全反映巨噬细胞复杂生物学的整体情况,但这是一种对巨噬细胞功能分类的通用方案。经典激活的 M1 型巨噬细胞由 Th1 细胞因子(TNF- α 、IFN- γ)和细菌成分(脂多糖等)诱导,活化的 M1 型巨噬细胞可吞噬微生物或受损细胞,清除肿瘤细胞,并将抗原呈现给 T 细胞以引起适应性免疫反应,并且 M1 型巨噬细胞还释放促炎介质(TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 等),以促进 Th1 应答和炎症反应^[25-26]。M2 型巨噬细胞主要由 IL-4、IL-10 和 IL-13 激活,通过分泌 IL-10 等抗炎细胞因子抑制 M1 型巨噬细胞,减少 T 细胞抗原呈递并刺激 Th2 产生细胞因子,M2 型巨噬细胞还可促进细胞增殖、胶原形成和组织修复^[25]。此外,不同的刺激因子可诱导不同亚型的 M2 巨噬细胞,M2 型巨噬细胞还可因此再进一步分为 M2a、M2b、M2c 和 M2d。研究发现,将组织中巨噬细胞极化为 M2 型可改善 I/R 损伤,而促进巨噬细胞向 M1 型极化则可加重损伤^[27-28]。巨噬细胞移动抑制因子(MIF)是由巨噬细胞、淋巴细胞等产生的可溶性淋巴因子,能够抑制巨噬细胞活动。研究发现,高 MIF 水平与 CA 后升高的 60 d 病死率相关,且高 MIF 可预测病死率,且循环 MIF 水平与细胞损伤密切相关,但与炎症反应无关^[29]。也有研究发现,循环中巨噬细胞特异性蛋白穿孔素-2 与 CPR 后神经恢复不良和生存率降低相关,其机制可能是穿孔素-2 通过防止外部炎性介质或病原体的入侵,进而促进神经元的存活^[30]。

小胶质细胞是驻留在脑组织中的巨噬细胞,对中枢神经系统损伤反应灵敏,CPR 后小胶质细胞被激活,迅速增殖,增加或重新表达 MHC 抗原,迁

移并转变成吞噬细胞样形态(阿米巴样),同时爆发性地分泌大量细胞因子和细胞毒性物质,参与神经炎症反应的发生,在 CPR 后脑损伤所致炎症后期,则以分泌脑源性神经生长因子等为主,有利于神经元的营养及修复^[31]。

1.3 补体

补体是存在于人和动物血清和组织液中的一组不耐热,经活化后具有酶活性,可介导免疫应答和炎症反应的蛋白质。补体系统由固有成分、调控蛋白和受体等 30 余种蛋白质组成^[32]。参与补体激活级联反应的固有成分有多种,如 C1~C9、B 因子、D 因子、甘露聚糖结合凝集素(MBL)等;补体调节蛋白包括血浆可溶性因子(如 P 因子、H 因子、I 因子、C1 抑制因子、C4 结合蛋白等)和细胞膜结合蛋白(如衰变加速因子、膜辅助蛋白、膜攻击复合物的抑制因子 CD59 等);补体受体表达在多种细胞膜上,能与补体激活过程中形成的活性片段结合,从而介导多种生物效应。补体可通过 4 条相互独立又有所交叉的途径被激活,即经典途径、旁路途径、凝集素途径和外源途径^[32]。前 3 条途径在激活 C3 这一环节汇合,形成 C5 转化酶(C4b2a3b 或 C3bBb3b),可将 C5 裂解成 C5a 和 C5b,C5b 结合于细胞表面,依次与 C6、C7、C8 和 C9 分子结合为 C5b-9(即膜攻击复合物),介导细胞溶解等多种生物学效应^[32]。

我们在猪 CA 模型上发现 CPR 后循环和脑组织中补体成分 C1q、Bb、甘露聚糖结合凝集素、C3b、C3a 和 C5a 水平均显著升高,提示 CPR 后补体系统可通过经典途径、旁路途径和凝集素途径被激活^[33]。CPR 后由 I/R 诱导的补体激活是“双刃剑”,适度激活对机体是有利的,比如可诱导吞噬细胞对受损细胞(如凋亡细胞)的清除;而过度激活对机体是有害的,可诱导炎症损伤^[34]。我们最近还在猪 CA 模型和神经元氧糖剥夺/复氧模型上证实补体活性成分 C5a 可与神经元上 C5a 受体(C5aR1)结合后通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路而激活神经元自噬,参与脑 I/R 损伤的病理过程^[35]。其他临床研究也观察到 CPR 后患者补体激活与不良神经功能预后密切相关^[36-37],而我们发现亚低温可抑制 CPR 后的补体激活,并减轻 CPR 后 C5a 诱导的神经元自噬^[33,35]。

1.4 相关的模式识别受体

Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)是 I 型跨膜蛋白,包含一个识别富含亮氨酸重复序列结构域、一个跨膜结构域和一个 Toll/白细胞介素 1 受体(TIR)同源结构域^[38]。TLRs 相关的信号转导依赖含有 TIR 的接头蛋白,包括髓系分化因子 88(MyD88)、Toll/IL-1 受体域接头蛋白、含有 TIR 结构能诱导干扰素 β 的接头分子(TRIF)和 TRIF

相关接头分子,最终使 NF- κ B 活化而产生炎症效应^[38]。

TLRs 在 I/R 诱导炎症反应中起着重要作用,其中 TLR2 和 TLR4 研究比较多。CPR 后患者初期单核细胞 TLR2 和 TLR4 表达即上调,且与全身缺血程度呈显著正相关,提示 TLR2 和 TLR4 参与复苏后 I/R 损伤的发病^[39]。在 TLR2 或 TLR4 缺陷(TLR2-/-或 TLR4-/-)小鼠 CA 模型上还证实 TLR2 和 TLR4 信号通路均参与 CA/CPR 引发的脑损伤和炎症^[40-41]。通过 TLR4/NF- κ B 通路抑制炎症反应,可改善大鼠 CPR 结局^[42]。然而,在另一个 CA/CPR 小鼠模型中,并没有发现 TLR4 缺乏或抑制能影响存活和神经功能结果^[43]。

2 适应性免疫应答

适应性免疫应答是体内抗原特异性 T 或 B 淋巴细胞接受抗原刺激后,自身活化、增殖和分化为效应细胞,产生一系列生物学效应。目前 CPR 后适应性免疫应答的研究主要集中在介导细胞免疫的 T 淋巴细胞,而对介导体液免疫的 B 淋巴细胞研究。成熟的 T 淋巴细胞包括 CD4⁺、CD8⁺、双阴性和非常规 T 细胞(包括 $\gamma\delta$ T 细胞和自然杀伤 T 细胞)等^[44]。CD4⁺ 常称为辅助 T 细胞,根据分泌不同的细胞因子可分为 Th1、Th2、Th17、Th22 及调节性 T 细胞(Treg)^[44]。其中,促炎 CD4⁺ T 淋巴细胞(Th1、Th17 和 Th22)分泌的促炎因子可引起炎症级联反应。Th1 主要分泌干扰素- γ (IFN- γ)、白介素(IL)-2 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α);Th17 主要分泌 IL-17、IL-21 和 IL-22;Th22 分泌 IL-22,IL-22 不直接调节免疫细胞功能,而针对体外屏障上的细胞,如消化和呼吸系统的皮肤和组织,以及胰腺、肝脏、肾脏和关节等,IL-22 保护其靶细胞免受损伤^[44]。相反,Th2 和 Treg 是一类具有免疫抑制功能的 CD4⁺ T 细胞,Th2 主要分泌 IL-4、IL-5 和 IL-13,Treg 主要分泌 IL-10、IL-35 和转化生长因子 β 1(TGF- β 1)^[44]。CD8⁺ T 细胞又称细胞毒性 T 细胞,在受到 MHC I 类抗原刺激后表达 IFN- γ 、颗粒酶和穿孔素^[44]。双阴性和非常规 T 细胞被发现较晚,主要参与恶性肿瘤、传染病和其他多种疾病的发病^[44]。

在一个窒息型 CA 小鼠模型上发现 CPR 后循环淋巴细胞总数显著减少,胸腺和骨髓 T 淋巴细胞生成也明显受损^[45]。电诱导室颤的猪 CA 模型上发现 CPR 后循环 CD4⁺ 淋巴细胞显著降低,而肾组织内有大量 T 和 B 淋巴细胞浸润,脾组织可见 Treg 凋亡减少和 Treg 细胞数增加,脾和心肌组织均观察到 Th1/Th2 细胞失衡^[46-48]。此外,临床研究也发现 CPR 后患者循环中的 T 和 B 淋巴细胞总数,Th1、Th2、Th17 和 Treg 细胞计数均减少,Th1/Th2 细胞失衡^[20,49-50]。然而,CPR 后患者

Treg 百分比却相对增加且 Treg 活性增强,并参与 CPR 后患者早期的免疫调节^[50]。T 淋巴细胞的这些变化可能参与 CPR 后 I/R 损伤的病理过程^[51]。

综上所述,CPR 后固有免疫和适应性免疫对机体 I/R 损伤和修复均起重要作用,CPR 后免疫调节及靶向免疫疗法也将可能成为未来研究的方向和热点。然而,关于 CPR 后固有免疫和适应性免疫之间以及固有免疫和适应性免疫中不同细胞、分子的相互作用及机制均尚不完全清楚。此外,B 淋巴细胞亚群作为适应性免疫调节的重要组成部分,其在 CPR 后 I/R 损伤中的作用及机制也未见研究。这些都需要我们进一步深入探讨,以期能找到有效的免疫调节方法,提高 CPR 后患者的生存率,改善预后。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Tomar N, De RK. A brief outline of the immune system[J]. *Methods Mol Biol*, 2014, 1184: 3-12.
- [2] Sandroni C, Cronberg T, Sekhon M. Brain injury after cardiac arrest: pathophysiology, treatment, and prognosis[J]. *Intensive Care Med*, 2021, 47(12): 1393-1414.
- [3] Hajal C, Le Roi B, Kamm RD, et al. Biology and Models of the Blood-Brain Barrier[J]. *Annu Rev Biomed Eng*, 2021, 23: 359-384.
- [4] Sweeney MD, Zhao Z, Montagne A, et al. Blood-Brain Barrier: From Physiology to Disease and Back[J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(1): 21-78.
- [5] Hoenderdos K, Lodge KM, Hirst RA, et al. Hypoxia upregulates neutrophil degranulation and potential for tissue injury[J]. *Thorax*, 2016, 71(11): 1030-1038.
- [6] Adrie C, Adib-Conquy M, Laurent I, et al. Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a "sepsis-like" syndrome[J]. *Circulation*, 2002, 106(5): 562-568.
- [7] Liew PX, Kubes P. The Neutrophil's Role During Health and Disease[J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(2): 1223-1248.
- [8] 王玲, 龚平. 冷诱导 RNA 结合蛋白在炎症和缺血-再灌注损伤中的研究进展[J]. *中华急诊医学杂志*, 2020, 29(9): 1250-1253.
- [9] 梁霜霜, 龚平. 中性粒细胞胞外诱捕网在急危重症中的研究进展[J]. *中华急诊医学杂志*, 2021, 30(6): 785-788.
- [10] Yoon SH, Lee EJ, Lee J, et al. Prognostic value of the delta neutrophil index in pediatric cardiac arrest[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 3497.
- [11] Yune HY, Chung SP, Park YS, et al. Delta neutrophil index as a promising prognostic marker in out of hospital cardiac arrest [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0120677.
- [12] 罗成准, 王世伟, 贾天元, 等. 心肺复苏后患者中性粒细胞与淋巴细胞比值与死亡的相关性研究[J]. *临床急诊杂志*, 2020, 21(2): 143-146.
- [13] Elkind MSV, Veltkamp R, Montaner J, et al. Natalizumab in acute ischemic stroke (ACTION II): A randomized, placebo-controlled trial[J]. *Neurology*, 2020, 95(8): e1091-e1104.
- [14] Gregorius J, Wang C, Stambouli O, et al. Small extracellular vesicles obtained from hypoxic mesenchymal stromal cells have unique characteristics that promote cerebral angiogenesis, brain remodeling and neurological recovery after focal cerebral ischemia in mice[J]. *Basic Res Cardiol*, 2021, 116(1): 1-19.
- [15] Wang J. Neutrophils in tissue injury and repair[J]. *Cell Tissue Res*, 2018, 371(3): 531-539.
- [16] Ozańska A, Szymczak D, Rybka J. Pattern of human monocyte subpopulations in health and disease[J]. *Scand J Immunol*, 2020, 92(1): e12883.
- [17] Krychtiuk KA, Lenz M, Richter B, et al. Monocyte subsets predict mortality after cardiac arrest [J]. *J Leukoc Biol*, 2021, 109(6): 1139-1146.
- [18] Ziegler-Heitbrock L, Ancuta P, Crowe S, et al. Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood [J]. *Blood*, 2010, 116(16): e74-80.
- [19] Asmussen A, Busch HJ, Helbing T, et al. Monocyte subset distribution and surface expression of HLA-DR and CD14 in patients after cardiopulmonary resuscitation[J]. *Scientific Rep*, 2021, 11(1): 1-12.
- [20] Qi Z, An L, Liu B, et al. Patients with out-of-hospital cardiac arrest show decreased human leucocyte antigen-DR expression on monocytes and B and T lymphocytes after return of spontaneous circulation[J]. *Scand J Immunol*, 2018, 88(4): e12707.
- [21] Hume DA. Differentiation and heterogeneity in the mononuclear phagocyte system [J]. *Mucosal Immunol*, 2008, 1(6): 432-441.
- [22] Gomez Perdiguero E, Klapproth K, Schulz C, et al. Tissue-resident macrophages originate from yolk-sac-derived erythro-myeloid progenitors [J]. *Nature*, 2015, 518(7540): 547-551.
- [23] 杨帅涛, 廖杰, 杜以梅. 巨噬细胞在心室重塑中的作用[J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(4): 304-308.
- [24] Heidt T, Courties G, Dutta P, et al. Differential contribution of monocytes to heart macrophages in steady-state and after myocardial infarction [J]. *Circ Res*, 2014, 115(2): 284-295.
- [25] Murray PJ, Allen JE, Biswas SK, et al. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines [J]. *Immunity*, 2014, 41(1): 14-20.
- [26] Martinez FO, Gordon S, Locati M, et al. Transcriptional profiling of the human monocyte-to-macrophage differentiation and polarization: new molecules and patterns of gene expression [J]. *J Immunol*, 2006, 177(10): 7303-7311.
- [27] Xu X, Gao W, Li L, et al. Annexin A1 protects against cerebral ischemia-reperfusion injury by modulating

- microglia/macrophage polarization via FPR2/ALX-dependent AMPK-mTOR pathway [J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 1-17.
- [28] Wang M, Pan W, Xu Y, et al. Microglia-Mediated Neuroinflammation: A Potential Target for the Treatment of Cardiovascular Diseases [J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 3083-3094.
- [29] Pohl J, Rammos C, Totzeck M, et al. MIF reflects tissue damage rather than inflammation in post-cardiac arrest syndrome in a real life cohort [J]. *Resuscitation*, 2016, 100: 32-37.
- [30] Kattel S, Bhatt H, Xu S, et al. Macrophage-specific protein perforin-2 is associated with poor neurological recovery and reduced survival after sudden cardiac arrest [J]. *Resuscitation*, 2020, 155: 180-188.
- [31] Ousta A, Piao L, Fang YH, et al. Microglial Activation and Neurological Outcomes in a Murine Model of Cardiac Arrest [J]. *Neurocrit Care*, 2022, 36(1): 61-70.
- [32] Orsini F, De Blasio D, Zangari R, et al. Versatility of the complement system in neuroinflammation, neurodegeneration and brain homeostasis [J]. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8: 380.
- [33] Gong P, Zhao H, Hua R, et al. Mild hypothermia inhibits systemic and cerebral complement activation in a swine model of cardiac arrest [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2015, 35(8): 1289-1295.
- [34] Brennan FH, Anderson AJ, Taylor SM, et al. Complement activation in the injured central nervous system: another dual-edged sword [J]? *J Neuroinflammation*, 2012, 9(1): 1-13.
- [35] Wang L, Sun Y, Kong F, et al. Mild Hypothermia Alleviates Complement C5a-Induced Neuronal Autophagy During Brain Ischemia-Reperfusion Injury After Cardiac Arrest [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2022: 1-18.
- [36] Chaban V, Nakstad ER, Stær-Jensen H, et al. Complement activation is associated with poor outcome after out-of-hospital cardiac arrest [J]. *Resuscitation*, 2021, 166: 129-136.
- [37] Böttiger BW, Motsch J, Braun V, et al. Marked activation of complement and leukocytes and an increase in the concentrations of soluble endothelial adhesion molecules during cardiopulmonary resuscitation and early reperfusion after cardiac arrest in humans [J]. *Crit Care Med*, 2002, 30(11): 2473-2480.
- [38] Aluri J, Cooper MA, Schuettpeitz LG. Toll-Like Receptor Signaling in the Establishment and Function of the Immune System [J]. *Cells*, 2021, 10(6): 1374.
- [39] Asmussen A, Fink K, Busch HJ, et al. Inflammasome and toll-like receptor signaling in human monocytes after successful cardiopulmonary resuscitation [J]. *Crit Care*, 2016, 20(1): 170.
- [40] Xu L, Zhang Q, Zhang QS, et al. Improved Survival and Neurological Outcomes after Cardiopulmonary Resuscitation in Toll-like Receptor 4-mutant Mice [J]. *Chin Med J(Engl)*, 2015, 128(19): 2646-2651.
- [41] Bergt S, Güter A, Grub A, et al. Impact of Toll-like receptor 2 deficiency on survival and neurological function after cardiac arrest; a murine model of cardiopulmonary resuscitation [J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e74944.
- [42] Liang L, Shao W, Shu T, et al. Xuezhikang improves the outcomes of cardiopulmonary resuscitation in rats by suppressing the inflammation response through TLR4/NF- κ B pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 114: 108817.
- [43] Bergt S, Grub A, Mueller M, et al. Toll-like receptor 4 deficiency or inhibition does not modulate survival and neurofunctional outcome in a murine model of cardiac arrest and resuscitation [J]. *PLoS One*, 2019, 14(8): e0220404.
- [44] Dong C. Cytokine Regulation and Function in T Cells [J]. *Annu Rev Immunol*, 2021, 39: 51-76.
- [45] Wang W, Li R, Miao W, et al. Development and Evaluation of a Novel Mouse Model of Asphyxial Cardiac Arrest Revealed Severely Impaired Lymphopoiesis After Resuscitation [J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(11): e019142.
- [46] Gu W, Zhang Q, Li CS. Effect of Splenic Regulatory T-cell Apoptosis on the Postresuscitation Immune Dysfunction in a Porcine Model [J]. *Chin Med J(Engl)*, 2016, 129(13): 1577-1583.
- [47] Tsvilika M, Doumaki E, Stavrou G, et al. The adaptive immune response in cardiac arrest resuscitation induced ischemia reperfusion renal injury [J]. *J Biol Res(Thessalon)*, 2020, 27(1): 1-10.
- [48] Gu W, Li CS, Yin WP, et al. Expression imbalance of transcription factors GATA-3 and T-bet in post-resuscitation myocardial immune dysfunction in a porcine model of cardiac arrest [J]. *Resuscitation*, 2013, 84(6): 848-853.
- [49] Qi ZJ, Zhang Q, Liu B, et al. Early Changes in Circulatory T Helper Type 1, 2, and 17 Cells of Patients with Out-of-Hospital Cardiac Arrest after Successful Cardiopulmonary Resuscitation [J]. *Chin Med J(Engl)*, 2018, 131(17): 2071-2079.
- [50] Qi Z, Liu Q, Zhang Q, et al. Overexpression of programmed cell death-1 and human leucocyte antigen-DR on circulatory regulatory T cells in out-of-hospital cardiac arrest patients in the early period after return of spontaneous circulation [J]. *Resuscitation*, 2018, 130: 13-20.
- [51] Linfert D, Chowdhry T, Rabb H. Lymphocytes and ischemia-reperfusion injury [J]. *Transplant Rev(Orlando)*, 2009, 23(1): 1-10.