

脓毒症中 T 细胞亚群变化诱导的免疫抑制^{*}

张萌¹ 杨正飞¹

[摘要] 脓毒症是由创伤、感染等引起的临床急危重综合征,其患病率和死亡率在全球范围内居高不下。随着对脓毒症病理生理机制研究的深入,免疫调节逐渐成为该领域研究热点,而 T 淋巴细胞是机体免疫状态的关键特征指标,其功能受损和数量锐减是导致脓毒症患者后期免疫麻痹甚至死亡的重要因素。本文综述了 CD8⁺、CD4⁺ 及调节性 T 细胞在脓毒症中的变化情况和致病机制,同时分析了各类 T 细胞抑制性免疫检查点在脓毒症中的分子作用机制,最后阐述了脓毒症免疫治疗的相关研究进展,以期对脓毒症临床监测和治疗提供新的研究靶点和思路。

[关键词] 脓毒症;免疫抑制;T 淋巴细胞;抑制性免疫检查点;免疫治疗

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2024.03.011

[中图分类号] R364.7 **[文献标志码]** A

Immunosuppression induced by changes of T lymphocytes subsets in sepsis

ZHANG Meng YANG Zhengfei

(Department of Emergency, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou, 510120, China)

Corresponding author: YANG Zhengfei, E-mail: yangzhengfei@vip.163.com

Abstract Sepsis is a clinical acute and critical syndrome resulting from trauma, infection, etc., and its morbidity and mortality rates are still high worldwide. Further studies on the pathophysiology of sepsis indicate that immunoregulation is a research hotspot. T lymphocytes are the key indicator of immune status, and the function impairment and depletion of T cells are important cause of immune paralysis and even death for sepsis patients at later stage. In this review, we summarized the changes and pathogenic mechanisms of CD8⁺, CD4⁺ and regulatory T cells in sepsis, we meanwhile analyzed the molecular mechanism of various inhibitory immune checkpoints in sepsis. The relevant research progress of immunotherapy in sepsis was also reviewed. We hope this article can provide new research targets and ideas for clinical monitoring and treatment of sepsis.

Key words sepsis; immunosuppression; T lymphocytes; inhibitory immune checkpoint; immunotherapy

脓毒症发病率高、发病机制复杂且病情发展迅速,是重症监护病房(intensive care unit,ICU)患者首要的死亡原因,全球范围内病死率达 25%,我国 ICU 内脓毒症患者 90 d 病死率为 35.5%^[1-2]。此外,脓毒症亦被评为美国治疗费用最高的临床疾病(>200 亿美元/年)^[3],患者面临极大的经济负担。

基于脓毒症病理生理的研究进展,脓毒症 3.0 版将其定义更新为宿主对感染反应失调引起的危及生命的器官功能障碍^[4],新概念表明患者免疫失衡是脓毒症发生、发展中的关键因子。研究指出,当机体受到外源性微生物入侵或发生内源性损伤

时,会启动先天性免疫及获得性免疫应答,释放大量的细胞因子和趋化因子诱发系统性炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS),而过量的促炎介质会激活机体的抗炎系统,产生相应的抗炎因子诱发代偿性抗炎反应综合征(compensatory anti-inflammatory response syndrome,CARS)以减轻 SIRS 引起的组织器官损伤,SIRS 和 CARS 两种免疫状态在脓毒症发展过程中相互拮抗^[5-6]。在脓毒症发展后期,当 SIRS/CARS 反应失衡且抗炎反应逐渐增强时,机体免疫功能受损,各类免疫细胞数量锐减,最终导致患者免疫麻痹甚至死亡^[7-8]。T 淋巴细胞是机体免疫应答过程中的关键细胞,其功能和数量异常是脓毒症免疫抑制的重要表现形式,且 T 细胞受损引发的继发性感染严重影响脓毒症患者预后和远期生存率^[3,9-10]。T 淋巴细胞诱导的免疫抑制是深入揭示

^{*}基金项目:广东省自然科学基金(No:2021A1515011433);广州市科技局基础与应用基础研究项目(No:202201010856)

¹中山大学孙逸仙纪念医院急诊科(广州,510120)

通信作者:杨正飞,E-mail:yangzhengfei@vip.163.com

脓毒症发病机制的研究热点,其相关研究具备极大的创新性和实用性,对脓毒症的临床诊断、治疗、监测和管理具有重要参考价值。

1 脓毒症 T 淋巴细胞亚群变化

T 淋巴细胞在适应性免疫中居于核心地位,其表面抗原受体(T cell receptor, TCR)与抗原呈递细胞(antigen presenting cells, APC)呈递的抗原肽结合后传递出抗原特异性识别信号,该信号与共刺激信号协同激活 T 细胞,启动 T 细胞免疫应答^[11]。T 细胞在胸腺经多步选择后,依其表面标志主要分为两类功能细胞:CD8⁺ T 细胞和 CD4⁺ T 细胞^[12]。基础研究及临床试验均表明 CD4⁺、CD8⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 的数值与脓症患者细胞免疫功能密切相关,检测脓毒症不同阶段 T 细胞亚群变化对患者病情监测和预后具有积极意义^[13-16]。

1.1 CD8⁺ 细胞毒性 T 细胞与脓毒症免疫抑制

CD8⁺ T 细胞特异性结合主要组织相容性复合体-I (major histocompatibility complex-I, MHC-I)后分化为 CD8⁺ 细胞毒性效应 T 细胞(cytotoxic effector T cells, Tc), Tc 通过分泌细胞因子和直接杀伤受感染的细胞消灭病原体,而部分具有干细胞样特征的 CD8⁺ T 细胞以抗体不依赖的形式长期存活,当机体受相同抗原继发感染时,记忆 T 细胞(memory T-cell, Tm)可迅速响应发挥免疫效应^[12]。小鼠脓毒症研究实验指出,脓毒症发生时 CD8⁺ 效应 T 细胞增殖能力减弱且趋于耗竭状态,效应细胞因子分泌能力显著下降,免疫响应功能受损^[17]。在初始 CD8⁺ T 方面,研究指出尽管初次感染一个月后初始 CD8⁺ T 数量有所恢复,但大部分恢复的 CD8⁺ T 具有记忆样表型特征且无法对一些新抗原产生有效的免疫反应^[17]。此外,脓毒症中留存的长寿命记忆 CD8⁺ T 在面对再次感染时更易耗竭,表现为抑制性受体 PD-1 和 2B4 表达增加,分泌干扰素 γ (Interferon- γ , IFN- γ) 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 能力下降,抗感染能力减弱^[17-19]。以上结果提示,脓毒症对机体 CD8⁺ T 细胞库的影响是持久性的,由此引起的免疫麻痹将长期影响宿主对新、旧病原体的抗感染能力。

1.2 CD4⁺ 辅助性 T 细胞与脓毒症免疫抑制

CD4⁺ T 细胞在适应性免疫中发挥关键作用,可协助 Tc 细胞和抗体介导的免疫反应。CD4⁺ T 细胞识别主要组织相容性复合体 II (major histocompatibility complex-II, MHC-II) 后激活为 CD4⁺ 辅助性 T 淋巴细胞(help T cells, Th),并在不同细胞因子的作用下分化成功能丰富的效应 CD4⁺ T 细胞亚群(表 1)^[17,20]。

Th1 与 Th2 是相互制约的两类 CD4⁺ T 细胞亚群,对其他免疫细胞功能的发挥具有重要辅助作

用。如 Th1 可介导细胞免疫,促进 Tc 增殖成熟和巨噬细胞激活,加强自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)的杀生能力;Th2 介导体液免疫,促进 B 细胞的增殖分化和成熟,诱导特异性抗体生成^[21-23]。研究表明,Th1 的水平在小鼠脓毒症早期有所增加,其分泌的 IFN- γ 、TNF- α 、IL-2 等促炎因子可激活巨噬细胞的清除机制,与脓毒症炎症激活密切相关,但随着脓毒症发展到中后期,Th1 的数量显著下降,且 CD4⁺ T 的分化从 Th1 向 Th2 倾斜是脓毒症免疫抑制的重要特征表现之一^[24]。在脓毒症患者中,持续低水平的 Th1 和 Th2 表明患者处于适应性免疫抑制阶段,且 Th1 细胞的持续低水平影响巨噬细胞吞噬功能,降低患者先天性免疫应答能力。CD4⁺ T 中 Th2 型分化占据优势同样是脓毒症患者免疫抑制的临床表现,Th2 通过分泌 IL-4、IL-10 和 IL-13 抑制巨噬细胞活化增殖而诱导免疫抑制,Th2/Th1 的比例失衡程度与脓毒症预后密切相关^[25]。

Th17 在适应性免疫中发挥促炎作用,可募集、激活并趋化嗜中性粒细胞参与炎症反应^[26]。研究显示,Th17 与具有抗炎作用的调节性 T 淋巴细胞(regulatory T cells, Treg)密切相关^[26],正常机体内 Treg/T17 处于一定区间的动态平衡,而脓毒症患者体内 Treg/T17 的比值显著升高提示机体清除病原体能力减弱,免疫功能受损^[28-29]。

Th9、Th22 通过分泌特有的细胞因子参与免疫反应,二者与脓毒症免疫抑制关系的研究较少。初始 T 淋巴细胞在 TGF- β 和 IL-4 共同刺激下分化为 Th9, Sun 等^[30]的研究指出, Th9 与脓毒症急性肠屏障损伤有关, α E β 7 是肠道 Th9 细胞表面重要的淋巴细胞归巢受体,阻断 α E β 7 可减轻肠屏障损伤。Th22 由 IL-6 和 TNF- α 诱导产生,特异性分泌 IL-22 细胞因子,研究显示在脓毒症急性肺损伤患者外周血中 Th22 比例显著上升,提示 Th22 或可作为脓毒症引起的急性肺损伤早期诊断的生物标志物^[31]。

滤泡辅助 T 细胞(follicular helper T cell, Tfh)具有与 Th2 类似的功能,主要参与促进生发中心 B 细胞存活、增殖和成熟,同时促进生发中心发育^[32]。在小鼠盲肠结扎和穿刺(cecal ligation and puncture, CLP)诱导的脓毒症模型中,记忆 T 细胞的存在显著增加了 Tfh 分泌的 IL-21,从而改善了 CLP 诱导的 B 细胞耗竭,同时在 CLP 诱导的炎症反应中,记忆 Tfh 细胞对抗原特异性免疫反应是必不可少的^[33]。针对 Tfh 对 B 细胞调控与脓毒症进展的临床研究表明,死亡脓毒症患者的成熟 B 细胞和循环 Tfh 细胞数量显著低于存活患者,且 Tfh 细胞数量与成熟 B 细胞数量和免疫球蛋白浓度呈正相关,提示 Tfh 细胞与 B 细胞功能损伤引起

的免疫抑制密切相关,Tfh 或可作为脓毒症进展的预警指标和治疗新靶点^[34]。

表 1 CD4⁺ 辅助 T 细胞与脓毒症免疫抑制

T 细胞亚群	与脓毒症相关的生理功能	脓毒症引起的免疫抑制
CD4 ⁺ 辅助 T 细胞 ^[17,30-32,35-36]		
Th1	分泌 INF- γ 、IL-2、TNF- α ; 促进 Tc 细胞增殖、分化和成熟;促进巨噬细胞吞噬作用;加强 NK 细胞杀伤能力;抑制 Th2 分化	Th2 分化增加,分泌炎症抑制因子诱导免疫抑制;Th2/Th1 比例增加,且比例失衡程度与脓毒症预后显著相关
Th2	分泌 IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13;促进 B 细胞增殖分化为浆细胞并产生抗体;抑制 Th1 细胞分化。	与脓毒症急性肠屏障损伤有关
Th9	分泌 IL-9、IL-10	
Th17	分泌 IL-17A、IL-17F、IL-21、IL22;促进嗜中性粒细胞募集和激活,并趋化其至感染部位	SIRS 主导期显著上升,CARS 主导期显著下降;与 Treg 相互制;Treg/Th17 比例失衡提示免疫抑制
Th22	分泌 IL-22	脓毒症急性肺损伤患者外周血中 Th22 比例显著上升
Tfh	分泌 IL-21;促进 B 细胞存活、增殖和成熟;促进生发中心发育	脓毒症患者 Tfh 细胞显著降低;Tfh 细胞与 B 细胞数量正相关
CD8 ⁺ 细胞毒性 T 细胞 ^[12,17]		
	特异性识别内源 pMHC-1 复合物后激活;分泌穿孔素/颗粒酶等直接杀伤靶细胞,或表达 INF- γ 和 TNF- α 诱导靶细胞凋亡	凋亡增加,增值能力减弱,CD8 ⁺ T 趋于耗竭;分泌细胞因子能力减弱;恢复后的 CD8 ⁺ T 免疫响应能力下降

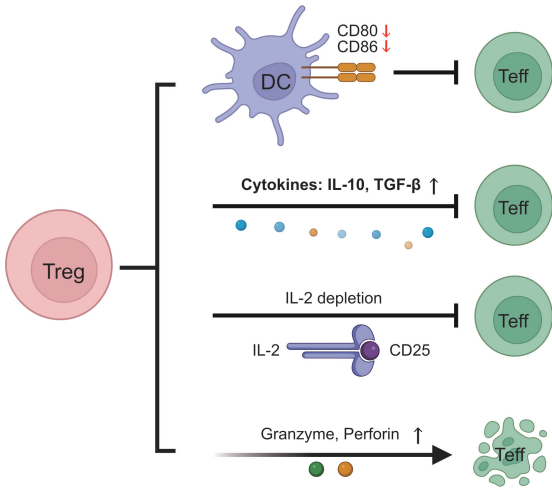
1.3 调节性 T 淋巴细胞

Tregs 主要由 CD4⁺ T 细胞分化而来,参与维持免疫耐受和免疫平衡,在细胞核中特异性表达 FoxP3 转录因子,在细胞表面特异性表达 CD25 和 CTLA-4^[37]。Tregs 可通过多种途径发挥负向免疫调节作用(图 1):①通过降低树突细胞(dendritic cell,DC)表面的共刺激分子表达抑制 DC 细胞的抗原呈递作用,从而促进 T 细胞介导的免疫抑制;②通过直接分泌炎症抑制细胞因子 IL-10 和 TGF- β 抑制 T 细胞增殖活化;③IL-2 是重要的 T 细胞生长因子,对效应 T 细胞和记忆 T 细胞的产生和增殖至关重要。Treg 通过自身表面高亲和性 IL-2 受体 CD25 与 IL-2 结合,竞争性消耗 IL-2 以抑制效应 T 细胞活性;④通过分泌穿孔素、颗粒酶等物质直接杀死效应 T 细胞^[38-39]。研究显示,在脓毒症中 FoxP3 促进 T 细胞向 Treg 分化,且 Treg 异常升高常伴随 Th17/ Treg 的比例失衡,其表面 CTLA-4 等抑制性免疫分子表达增加,且抑炎因子(IL-10 和 TGF- β)分泌增多^[39,40-41]。

2 T 淋巴细胞抑制性免疫检查点

抑制性免疫检查点是免疫细胞为调节自身免疫功能而产生的蛋白小分子,主要表达于 T 细胞表面,通过识别 APC 细胞表面的配体发挥免疫抑制作用,在机体免疫稳态的维持中发挥至关重要的作用^[39]。研究表明抑制性免疫检查点的持续高表达是 T 淋巴耗竭的重要特征,因此阻断 T 细胞抑制性免疫检查点通路为解决脓毒症免疫麻痹提供

了新的研究思路^[39,42]。



注:Teff,效应 T 细胞(effector T cell)。

图 1 Treg 细胞在脓毒症中的免疫抑制机制

表 2 为常见的 T 细胞表面抑制性免疫检查点,其中细胞毒性 T 淋巴细胞抗原-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4,CTLA-4)是最重要的免疫检查点,其与共刺激因子 CD28 享有共同的配体 CD80/CD86,因此 CTLA-4 可竞争性结合 APC 表面配体以抑制 T 细胞活化^[38]。类似的,T 细胞免疫球蛋白与 TIGIT 结构域(T cell immunoglobulin and ITIM domain,TIGIT)也通过竞争性结合 CD155/CD112 激活免疫抑制机制^[43],淋巴细

胞激活基因-3 (lympho-cyte-activation gene 3, LAG-3) 则与 CD4⁺ T 细胞竞争性结合 MHC-II 抑制 TCR 介导的免疫响应^[44]。程序性细胞死亡受体-1(programmed death receptor-1, PD-1)与程序性细胞死亡配体-1(programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1)结合后抑制 T 细胞增殖和促炎因子(如 IL-2/IFN- γ)生成,促进抑炎因子(如 IL-10)分泌^[45]。脓毒症诱导的免疫抑制患者 CD4⁺ T 细胞上 T 淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白-3(T cell immunoglobulin domain and mucin domain-3, TIM-3)的表达显著升高,抑制 T 淋巴细胞增殖和促炎因子分泌^[46]。B/T 淋巴细胞衰减因子(B and T lymphocyte attenuator, BTLA)激活可促进脓毒症患者 T 淋巴细胞凋亡^[47]。此外,上述抑制性免疫检测点在脓毒症的 Treg 细胞表面表达增加,显著增强脓毒症患者 Treg 免疫抑制能力^[43-44]。

表 2 常见的抑制性免疫检查点

抑制性免疫检查点	配体	生理作用
CTLA-4 ^[38]	CD80/CD86	抑制 T 细胞活化
TIGIT ^[42]	CD155/CD112	抑制 T 细胞活化
LAG-3 ^[44]	MHC-II	抑制 T 细胞活化,促进 T 细胞衰竭,抑制促炎因子分泌
PD-1 ^[45]	PD-L1/PD-L2	抑制 T 细胞增殖,调控 T 细胞炎症因子分泌
TIM-3 ^[46]	Galectin-9/ HMGB1	抑制 T 细胞增殖,诱导 T 细胞凋亡
BTLA ^[47]	HVEM	促进 T 细胞凋亡

3 脓毒症相关免疫治疗

随着对脓毒症免疫调控机制的研究,免疫治疗策略成为改善脓毒症患者预后的关键,细胞因子调控和阻断抑制性免疫分子是当前最具实用前景的两类免疫疗法^[17]。

3.1 细胞因子疗法

白细胞介素 7(interleukin-7, IL-7)能抑制淋巴细胞凋亡,促进 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞增殖,并可重塑 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞功能^[48], IL-7 受体转录因子也是脓毒症休克患者适应性免疫受损的生物标志物^[49]。在 IL-7 治疗方面, Venet 等^[50]指出重组人 IL-7 治疗可通过增强脓毒症患者 T 淋巴细胞 mTOR 信号通路促进 T 细胞增殖, IL-7 也被证明在脓毒症患者中耐受性良好,可恢复 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞的数量和功能^[51]。最新研究表明, IL-7 可以安全地用于 COVID-19 危重患者, IL-7 与淋巴细胞恢复到参考水平有关,且不会加重炎症或肺损伤^[52]。

IL-15 可促进骨髓中 NK 细胞的成熟,且对 CD8⁺ T 的产生、细胞毒性和存活至关重要。动物实验表明,皮下注射的 IL-15 可通过增加脾脏中的初始 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞来改善脓毒症诱导的 T 细胞耗竭,同时可下调 T 细胞的 PD-1 表达^[53]。在脓毒症大鼠模型中,腹腔内注射重组 IL-15 可显著增加 T 细胞和 NK 细胞数量,提高 IFN- γ 水平从而延长脓毒症小鼠存活时长^[54]。

3.2 抑制性免疫检测点疗法

抑制性免疫检查点疗法是指通过阻断抑制性受体和相应配体的结合,提高 T 细胞的免疫活性,该疗法在减少 T 细胞耗竭和免疫抑制上具有广阔前景。PD-1 在脓毒症患者 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞中表达显著增加,且使用抑制性抗体阻断 PD-1 可恢复 T 细胞功能,增加 T 细胞的抗病毒反应,降低脓毒症患者的病毒载量并减少细胞凋亡^[55]。CTLA-4、TIM-3、LAG-3 等抑制性免疫检查点在脓毒症免疫治疗中具有类似效果,阻断或敲除免疫检测点可逆转 T 细胞凋亡,减轻 T 细胞耗竭,改善脓毒症小鼠存活率^[44]。

无论是细胞因子疗法还是抑制性免疫检查点疗法,应用时都需结合脓毒症的发展状态。此外,相关研究指出, PD-1 单抗可通过 IFN- γ 、IL-7 受体调节 T 细胞凋亡,这为脓毒症管理中联合治疗提供了理论支持^[56]。因此,两种疗法联合使用是否具有更优的逆转免疫麻痹效果是值得深入探索的问题。

4 结语

免疫抑制是影响脓毒症患者预后和生存率的首要原因之一, T 细胞作为机体免疫功能的关键调控因子,其丰富的亚群种类和调控机制极大地拓展了脓毒症发病机制和治疗策略的研究思路。其中 CD8⁺ T 细胞和 CD4⁺ T 细胞作为 T 细胞的两大主要免疫细胞,在脓毒症发生发展中都趋向耗竭状态,且 CD8⁺ T 细胞对感染的响应和清除能力受到持久性的损害, CD4⁺ T 细胞中各亚群间的动态平衡也被破坏,其中 Th2/Th1 和 Treg/T17 的比值是脓毒症免疫抑制的良好预警指标。因此, T 淋巴细胞亚群及相关细胞因子可作为脓毒症早期诊断、监测和预后的可靠生物标志物。此外,基于 T 细胞的免疫疗法以提高脓毒症患者免疫细胞数量和改善患者免疫功能为宗旨,将为开展精准高效的免疫治疗提供重要的实践意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Xie J, Wang H, Kang Y, et al. The Epidemiology of Sepsis in Chinese ICUs: A National Cross-Sectional Survey[J]. Crit Care Med, 2020, 48(3): e209-e218.
- [2] 王静, 乔佑杰. 脓毒症相关生物标志物的研究进展

- [J]. 疑难病杂志, 2023, 22(5): 540-545.
- [3] Jensen IJ, Sjaastad FV, Griffith TS, et al. Sepsis-Induced T Cell Immunoparalysis: The Ins and Outs of Impaired T Cell Immunity[J]. J Immunol, 2018, 200(5): 1543-1553.
- [4] 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.
- [5] Liu Q, Li L, Xu D, et al. Identification of novel immune-related targets mediating disease progression in acute pancreatitis[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 1052466.
- [6] Tujios S, Stravitz RT, Lee WM. Management of Acute Liver Failure: Update 2022[J]. Semin Liver Dis, 2022, 42(3): 362-378.
- [7] Liu D, Huang SY, Sun JH, et al. Sepsis-induced immunosuppression: mechanisms, diagnosis and current treatment options[J]. Mil Med Res, 2022, 9(1): 56.
- [8] Sendler M, van den Brandt C, Glaubitz J, et al. NLRP3 Inflammasome Regulates Development of Systemic Inflammatory Response and Compensatory Anti-Inflammatory Response Syndromes in Mice With Acute Pancreatitis[J]. Gastroenterology, 2020, 158(1): 253-269. e214.
- [9] 陈正钢, 刘励军. 急诊脓毒症患者早期筛查生物标志物的研究现状与展望[J]. 临床急诊杂志, 2023, 24(2): 99-104.
- [10] 付绪哲, 柳英杰, 牛明明, 等. 脓毒症免疫抑制机制的研究进展[J]. 中国临床研究, 2023, 36(5): 741-745.
- [11] Wik JA, Skálhegg BS. T Cell Metabolism in Infection[J]. Front Immunol, 2022, 13: 840610.
- [12] Reina-Campos M, Scharping NE, Goldrath AW. CD8(+) T cell metabolism in infection and cancer[J]. Nat Rev Immunol, 2021, 21(11): 718-738.
- [13] Darden DB, Dong X, Brusko MA, et al. A Novel Single Cell RNA-seq Analysis of Non-Myeloid Circulating Cells in Late Sepsis[J]. Front Immunol, 2021, 12: 696536.
- [14] Liu J, Li G, Chen YZ, et al. Effects of rhubarb on the expression of glucocorticoids receptor and regulation of cellular immunity in burn-induced septic rats[J]. Chin Med J(Engl), 2019, 132(10): 1188-1193.
- [15] Wang J, Zhou J, Bai S. Combination of Glutamine and Ulinastatin Treatments Greatly Improves Sepsis Outcomes[J]. J Inflamm Res, 2020, 13: 109-115.
- [16] 黄鑫波, 刘端绘, 莫旻龙, 等. 脓毒症患者T淋巴细胞亚群水平与炎症状态动态变化的关系及对预后的影响[J]. 广西医学, 2021, 43(23): 2779-2784.
- [17] Martin MD, Badovinac VP, Griffith TS. CD4 T Cell Responses and the Sepsis-Induced Immunoparalysis State[J]. Front Immunol, 2020, 11: 1364.
- [18] Bai G, Cui N, Wang H, et al. T-lymphocyte subtyping: an early warning and a potential prognostic indicator of active cytomegalovirus infection in patients with sepsis[J]. Immunol Cell Biol, 2022, 100(10): 777-790.
- [19] 李兆芳, 林青伟, 张昕, 等. 大黄素对盲肠结扎穿孔小鼠CD4⁺、CD8⁺T细胞的影响[J]. 医学动物防制, 2023, 39(4): 379-383.
- [20] 黄丽, 曹殿青. 脓毒症中CD4⁺T淋巴细胞凋亡的研究进展[J]. 海南医学, 2021, 32(5): 651-653.
- [21] Espinosa Gonzalez M, Volk-Draper L, Bhattarai N, et al. Th2 Cytokines IL-4, IL-13, and IL-10 Promote Differentiation of Pro-Lymphatic Progenitors Derived from Bone Marrow Myeloid Precursors[J]. Stem Cells Dev, 2022, 31(11-12): 322-333.
- [22] Muhammad Yusoff F, Wong KK, Mohd Redzwan N. Th1, Th2, and Th17 cytokines in systemic lupus erythematosus[J]. Autoimmunity, 2020, 53(1): 8-20.
- [23] 骆付丽, 华维, 钱民, 等. T淋巴细胞亚群及Th1/Th2细胞因子谱早期鉴别细菌尿源性脓毒症[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(4): 502-506.
- [24] Zhao GJ, Yang XY, Zhang C, et al. Supplementation with Nicotinamide riboside attenuates T cell exhaustion and improves survival in sepsis[J]. Shock, 2023, 60(2): 238-247.
- [25] Xu J, Li J, Xiao K, et al. Dynamic changes in human HLA-DRA gene expression and Th cell subsets in sepsis: Indications of immunosuppression and associated outcomes[J]. Scand J Immunol, 2020, 91(1): e12813.
- [26] Dutzan N, Kajikawa T, Abusleme L, et al. A dysbiotic microbiome triggers T(H)17 cells to mediate oral mucosal immunopathology in mice and humans[J]. Sci Transl Med, 2018, 10(463): eaat0797.
- [27] 徐晨, 何精选, 石珍, 等. 急性胰腺炎患者外周血 lncRNA H19 表达与 Th17/Treg 平衡的关系[J]. 临床急诊杂志, 2022, 23(5): 316-320, 326.
- [28] Zhou X, Yao J, Lin J, et al. Th17/Regulatory T-Cell Imbalance and Acute Kidney Injury in Patients with Sepsis[J]. J Clin Med, 2022, 11(14): 4027.
- [29] 徐玲文, 王华兵, 王倩, 等. 黄芩苷对脓毒症急性肺损伤小鼠TLR4/NF-κB通路及Treg/Th17平衡的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(15): 1813-1818, 1823.
- [30] Sun JK, Zhang Q, Shen X, et al. Integrin αEβ7 is involved in the intestinal barrier injury of sepsis[J]. Aging(Albany NY), 2022, 14(2): 780-788.
- [31] Li G, Zhang L, Han N, et al. Increased Th17 and Th22 Cell Percentages Predict Acute Lung Injury in Patients with Sepsis[J]. Lung, 2020, 198(4): 687-693.
- [32] Noto A, Suffiotti M, Joo V, et al. The deficiency in Th2-like Tfh cells affects the maturation and quality of HIV-specific B cell response in viremic infection[J]. Front Immunol, 2022, 13: 960120.
- [33] Taylor MD, Brewer MR, Nedeljkovic-Kurepa A, et al. CD4 T Follicular Helper Cells Prevent Depletion of Follicular B Cells in Response to Cecal Ligation and

- Puncture[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:1946.
- [34] Duan S, Jiao Y, Wang J, et al. Impaired B-Cell Maturation Contributes to Reduced B Cell Numbers and Poor Prognosis in Sepsis[J]. *Shock*, 2020, 54(1):70-77.
- [35] Lv L, Chen Z, Bai W, et al. Taurohyodeoxycholic acid alleviates trinitrobenzene sulfonic acid induced ulcerative colitis via regulating Th1/Th2 and Th17/Treg cells balance[J]. *Life Sci*, 2023, 318:121501.
- [36] Wang B, Hu S, Fu X, et al. CD4(+) Cytotoxic T Lymphocytes in Cancer Immunity and Immunotherapy[J]. *Adv Biol (Weinh)*, 2023, 7(4):e2200169.
- [37] Tian X, Ning Q, Yu J, et al. T-cell immunoglobulin and ITIM domain in cancer immunotherapy: A focus on tumor-infiltrating regulatory T cells[J]. *Mol Immunol*, 2022, 147:62-70.
- [38] Rowshanravan B, Halliday N, Sansom DM. CTLA-4: a moving target in immunotherapy[J]. *Blood*, 2018, 131(1):58-67.
- [39] Shankar-Hari M, Fish M, Azoulay E. Should we consider blocking the inhibitory immune checkpoint molecules for treating T cell exhaustion in sepsis? [J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(1):119-121.
- [40] 张思也, 侯黎, 钟燕军, 等. 脓毒症 T 淋巴细胞亚群免疫监测的研究进展[J]. *中华重症医学电子杂志(网络版)*, 2021, 7(1):48-54.
- [41] 朱红俊, 陈佳琦. Tfr 细胞及炎症因子对脓毒症患者的影响 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2023, 33(16):1963-1967.
- [42] 吴健锋. 脓毒症免疫抑制的监测和治疗进展[J]. *中山大学学报(医学版)*, 2020, 41(1):30-36.
- [43] 李秋林, 范骏. TIGIT 对脓毒症免疫细胞影响的研究进展[J]. *南昌大学学报(医学版)*, 2023, 63(2):80-83.
- [44] Lou JS, Wang JF, Fei MM, et al. Targeting Lymphocyte Activation Gene 3 to Reverse T-Lymphocyte Dysfunction and Improve Survival in Murine Polymicrobial Sepsis [J]. *J Infect Dis*, 2020, 222(6):1051-1061.
- [45] 张登容, 刘春瑶, 卜婷婷, 等. PD-1/PD-L1 信号通路在脓毒症不同器官免疫调控中的研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2023, 39(3):1-8.
- [46] Huang S, Liu D, Sun J, et al. Tim-3 regulates sepsis-induced immunosuppression by inhibiting the NF- κ B signaling pathway in CD4 T cells[J]. *Mol Ther*, 2022, 30(3):1227-1238.
- [47] Wang WD, Yang XR, Guo MF, et al. Up-regulation of BTLA expression in myeloid dendritic cells associated with the treatment outcome of neonatal sepsis[J]. *Mol Immunol*, 2021, 134:129-140.
- [48] Lesnik P, Janc J, Mierzchala-Pasierb M, et al. Interleukin-7 and interleukin-15 as prognostic biomarkers in sepsis and septic shock; Correlation with inflammatory markers and mortality[J]. *Cytokine*, 2023, 169:156277.
- [49] 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.
- [50] Venet F, Demaret J, Blaise BJ, et al. IL-7 Restores T Lymphocyte Immunometabolic Failure in Septic Shock Patients through mTOR Activation[J]. *J Immunol*, 2017, 199(5):1606-1615.
- [51] 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.
- [52] Laterre PF, François B, Collienne C, et al. Association of Interleukin 7 Immunotherapy With Lymphocyte Counts Among Patients With Severe Coronavirus Disease 2019(COVID-19)[J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(7):e2016485.
- [53] Saito M, Inoue S, Yamashita K, et al. IL-15 Improves Aging-Induced Persistent T Cell Exhaustion in Mouse Models of Repeated Sepsis[J]. *Shock*, 2020, 53(2):228-235.
- [54] 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- γ (IFN- γ) in a Rat Model of Sepsis[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25:4450-4456.
- [55] Sari MI, Ilyas S. The Expression Levels and Concentrations of PD-1 and PD-L1 Proteins in Septic Patients: A Systematic Review[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12(8):2004.
- [56] Marques A, Torre C, Pinto R, et al. Treatment Advances in Sepsis and Septic Shock; Modulating Pro- and Anti-Inflammatory Mechanisms[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(8):2892.

(收稿日期:2023-10-09)