

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240861

• 综述 •

脓毒症二次感染的免疫抑制机制研究进展

冯 伟, 张丹颖, 王亚南, 李文放*

海军军医大学(第二军医大学)第二附属医院急诊重症医学科, 上海 200003

[摘要] 脓毒症是由感染引起的器官功能障碍, 常伴随免疫功能失调, 其特征为早期过度炎症反应与后期免疫抑制。由于免疫抑制, 脓毒症患者初次感染得到控制或缓解后容易发生新的感染, 即二次感染。脓毒症二次感染会加重患者病程, 延长住院时间, 增加死亡风险, 近年来逐渐受到临床关注。脓毒症诱导的免疫抑制是二次感染发生的核心因素, 特别是在脓毒症后期, 患者 T 细胞功能受损、自然杀伤细胞活性降低、巨噬细胞吞噬能力减弱, 导致免疫监视能力下降。此外, 脓毒症二次感染病原体存在免疫逃逸机制, 增加了治疗难度。本文综述了脓毒症二次感染的免疫抑制机制及其临床意义, 为优化救治方案提供参考。

[关键词] 脓毒症; 免疫抑制; 二次感染; 免疫监视; 免疫逃逸; 调节性 T 细胞

[引用本文] 冯伟, 张丹颖, 王亚南, 等. 脓毒症二次感染的免疫抑制机制研究进展[J]. 海军军医大学学报, 2025, 46(5): 661-667. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240861.

Immunosuppressive mechanism of secondary infection in sepsis: research progress

FENG Wei, ZHANG Danying, WANG Yanan, LI Wenfang*

Department of Emergency and Critical Care Medicine, The Second Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200003, China

[Abstract] Sepsis is an organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection, often characterized by immune dysfunction. This condition typically manifests as an excessive inflammatory response at early stages, followed by immunosuppression at later stages. Due to this immunosuppressive state, patients with sepsis are susceptible to new infections, termed secondary infections, even after the primary infection has been controlled or resolved. In recent years, secondary infections in sepsis have garnered increasing clinical attention due to their risks to exacerbate the disease course, prolong hospital stay, and increase mortality risk. The sepsis-induced immunosuppression is central to the development of secondary infections, especially at the later stage of sepsis. Specifically, T cell function becomes impaired, natural killer cell activity decreases, and macrophage phagocytic ability weakens, all contributing to diminished immune surveillance. Additionally, the immune evasion mechanisms employed by pathogens responsible for secondary infections further complicate treatment. This review aims to elucidate the mechanisms of immunosuppression and its clinical significance in sepsis-related secondary infections, providing a guidance for optimizing treatment strategies.

[Key words] sepsis; immunosuppression; secondary infection; immune surveillance; immune escape; regulatory T cells

[Citation] FENG W, ZHANG D, WANG Y, et al. Immunosuppressive mechanism of secondary infection in sepsis: research progress[J]. Acad J Naval Med Univ, 2025, 46(5): 661-667. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240861.

脓毒症是一种由感染引起的全身性炎症反应综合征, 其特征为宿主对感染的过度或异常免疫反应, 导致器官功能不全或衰竭^[1]。脓毒症具有高发病率和病死率, 是全球医疗体系的重大负担之

一。流行病学研究显示, 全球每年约有 4 900 万例新发脓毒症病例, 死亡率超过 20%, 占全球总死亡人数的 20%, 平均治疗费用达到 2 万~5 万美元^[2]。我国 ICU 脓毒症发生率为 20.6%~50.8%, 院内死

[收稿日期] 2024-12-23

[接受日期] 2025-04-09

[基金项目] 上海市科技创新行动计划基础研究领域项目(22JC1403600), 军队临床重点专科-急诊重症医学科项目(JDLCZDZK-LWF)。Supported by Basic Research Project of Shanghai Scientific and Technological Innovation Action Plan (22JC1403600) and Program of Department of Emergency and Critical Care Medicine of Military Clinical Key Specialty (JDLCZDZK-LWF).

[作者简介] 冯 伟, 硕士生. E-mail: fengw32@qq.com

*通信作者(Corresponding author). E-mail: chzhedlwf@163.com

亡率约为30%,而幸存者中有约1/3在1年内死亡,40%的患者在出院90 d内再次住院^[2-3]。二次感染指脓毒症患者在治疗后期或恢复期由于免疫功能受损发生的耐药菌、真菌或病毒等病原体感染^[4]。脓毒症引起的免疫障碍是二次感染的主要机制,患者常表现为先天性和适应性免疫的双重失调,包括巨噬细胞和中性粒细胞功能抑制、T细胞耗竭及单核细胞中人类白细胞DR抗原(human leukocyte antigen DR, HLA-DR)表达减少^[5]。此外,肠道屏障受损、微生物群失调和免疫因子紊乱共同促进了二次感染的发生^[6-7]。本文综述了脓毒症免疫抑制机制及其对二次感染的影响,以期未来精准医学在脓毒症治疗中的应用提供理论依据,并为制定更有效的二次感染防治策略提供支持。

1 脓毒症免疫失调机制

1.1 初期免疫亢进 免疫失调是脓毒症发展的关键,脓毒症初期的免疫失调主要表现为先天性和适应性免疫系统的过度激活。在脓毒症初期,病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP)和损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP)通过模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)如Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)和NOD样受体(NOD-like receptor, NLR)激活免疫细胞,诱导强烈的促炎反应^[8]。此过程常伴随TNF- α 、IL-1 β 、IL-6等促炎细胞因子的迅速释放,导致内皮细胞激活、血管通透性增加、凝血功能障碍及器官灌注不足,进而引发广泛的组织损伤。免疫系统的过度激活还会导致免疫细胞凋亡,为脓毒症患者的长期预后埋下隐患^[8]。

1.2 免疫抑制状态的形成 随着脓毒症病程的演进,免疫抑制状态逐渐占据主导地位,成为二次感染的主要危险因素。免疫抑制的核心机制包括T细胞、B细胞及自然杀伤细胞(natural killer cell, NK细胞)的数量和功能异常。

在适应性免疫方面,脓毒症导致大量T细胞凋亡(Fas-Fas配体途径和线粒体依赖性凋亡途径),削弱适应性免疫功能,同时释放更多DAMP加重免疫失调^[9]。此外,T细胞亚型的功能发生改变,辅助性T细胞(helper T cell, Th细胞)偏向免疫

抑制的Th2型,调节性T细胞(regulatory T cell, Treg细胞)的数量和活性显著增加,进一步加重免疫反应的负向调控^[10]。效应性CD8⁺T细胞的细胞毒性功能下降,表现为干扰素 γ 等细胞因子分泌减少,清除病原体的能力降低^[11]。同时,脓毒症患者的B细胞功能受损,表现为抗体生成减少及特异性体液免疫功能削弱^[12]。

在先天性免疫方面,脓毒症患者的单核-巨噬细胞系统功能受损,单核细胞表现出“功能瘫痪”状态,具体表现在HLA-DR表达降低和促炎细胞因子分泌减少,这种现象是脓毒症免疫抑制的重要标志之一^[13]。此外,巨噬细胞的极化状态由促炎M1型向抗炎M2型转变,进一步抑制炎症介导的病原体清除能力。NK细胞数量在脓毒症中显著减少,其细胞毒性功能受损也是免疫抑制的重要表现^[11]。

脓毒症还伴随着髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)的积累,MDSC通过分泌抑制性因子(如精氨酸酶、一氧化氮和TGF- β)及诱导Treg细胞进一步加重免疫抑制。研究发现,单核亚型MDSC(monocytic MDSC, M-MDSC)与CRP和降钙素原(procalcitonin, PCT)水平呈正相关,提示M-MDSC可作为脓毒症的有效诊断标志物;此外,M-MDSC的增高与脓症患者28 d住院死亡率显著相关,提示其有潜力成为脓毒症预后评估的重要生物标志物^[14]。

1.3 免疫细胞代谢重塑 免疫细胞代谢的重塑是脓毒症免疫失调的分子基础。脓毒症急性期伴随着糖酵解的显著增强,代谢模式的改变支持了促炎细胞因子的快速生成。而在免疫抑制阶段,免疫细胞代谢转向以氧化磷酸化为主导,能量生成效率较低,导致功能衰退。此外,线粒体功能障碍在脓毒症免疫细胞功能障碍中发挥核心作用,线粒体生成不足、氧化应激增强及电子传递链功能紊乱共同导致免疫细胞活性降低^[15]。

2 脓毒症免疫抑制与二次感染的关系

研究发现,脓毒症相关免疫抑制(sepsis-associated immunosuppression, SAI)是二次感染易感性增加的关键。免疫抑制的表现包括T细胞功能丧失、抗原呈递细胞(antigen-presenting cell, APC)功能减退、免疫检查点过度激活及免疫细胞

的程序性死亡等多个方面^[11]。

2.1 免疫细胞变化 脓毒症时, T细胞大量消耗, 特别是CD4⁺ T细胞和CD8⁺ T细胞, 削弱机体的免疫应答能力。Anyalebechi等^[16]探讨了CD8⁺ T细胞在脓毒症中的重要作用, 发现脓毒症小鼠模型中CD8⁺ T细胞的功能受损和耗竭直接导致免疫应答减弱, 恢复CD8⁺ T细胞的功能有助于提高脓毒症小鼠的存活率。在脓毒症中, 树突状细胞和巨噬细胞的功能也受到影响^[9,17]: 树突状细胞的抗原处理和呈递功能降低, 限制了特异性免疫反应的启动; 巨噬细胞从M1型(促炎型)转化为M2型(抗炎型), 进一步削弱抗感染能力。

2.2 免疫检查点分子与免疫功能抑制 研究发现程序性死亡蛋白1(programmed death 1, PD-1)、程序性死亡配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)、细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4)等免疫检查点分子在脓毒症后上调, 通过抑制T细胞活性降低免疫反应的强度^[18]。PD-1和CTLA-4的激活限制T细胞功能, 导致免疫系统无法充分发挥抗感染作用。此外, PD-1/PD-L1和CTLA-4信号通路的持续激活不仅抑制T细胞的病原清除能力, 还诱导T细胞凋亡, 导致免疫抑制进一步加重。在一项关于耳念珠菌感染的小鼠模型研究中, 感染小鼠的免疫细胞PD-1和巨噬细胞PD-L1显著上调, 其水平与真菌的组织负荷呈正相关, 脓毒症通过诱导PD-1/PD-L1促进抑制性免疫表型^[19]。

2.3 免疫状态监测 脓毒症后的免疫抑制状态可以通过免疫细胞的数量、功能和免疫标志物的变化进行评估。单核细胞的HLA-DR表达减少, 反映其抗原呈递能力减弱, 直接影响机体对病原体的识别和清除能力, 已成为脓毒症后免疫抑制的标志之一。此外, CD8⁺ T细胞的活性状态以及血液中细胞因子的水平也是评估免疫功能状态的重要指标^[20]。

3 常见脓毒症二次感染的病原体及致病机制

与初次感染不同, 脓毒症二次感染的病原体往往具有更强的耐药性以及免疫逃逸策略。

3.1 细菌感染 细菌感染是脓毒症二次感染中最常见的类型, 尤其是耐药性细菌感染, 严重威胁患者的健康。常见的致病细菌包括金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、克雷伯氏菌及肠道致病菌等。

金黄色葡萄球菌是典型的革兰氏阳性菌, 其致病机制主要是通过多种毒素(α -毒素、外毒素等)直接损伤宿主组织, 并形成生物膜抵抗免疫监视和抗生素治疗^[21]。耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)在脓症患者中尤其危险, 由于其耐药特性, 治疗困难且效果有限^[22]。

铜绿假单胞菌、克雷伯氏菌和大肠埃希菌等革兰氏阴性菌通过脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)激活免疫系统, 引发炎症反应并造成脏器功能障碍。这些细菌同样能够形成生物膜, 并通过分泌外毒素抑制免疫反应, 从而逃避免疫监视并迅速繁殖, 进而加重感染^[23]。这些细菌主要通过产生 β -内酰胺酶、碳青霉烯酶等机制实现对 β -内酰胺类抗生素的耐药, 使治疗更加棘手^[24]。

3.2 真菌感染 脓毒症初期广谱抗生素的使用是导致脓症患者发生真菌二次感染的主要因素。白念珠菌是最常见的致病真菌之一, 尤其在免疫抑制状态下容易导致全身性真菌感染, 其致病机制主要是通过形成伪菌丝穿透宿主屏障, 侵入组织并诱发广泛的免疫反应^[25]。曲霉菌常见于免疫缺陷的脓症患者, 其能够通过分泌霉菌毒素抑制免疫反应, 导致侵袭性霉菌病, 尤其易在肺脏和脑部等深部器官造成感染^[26]。

3.3 病毒感染 尽管病毒的二次感染在脓症患者中发生率较低, 但其免疫逃逸机制与致病性同样不容忽视。常见的引起二次感染的病毒包括巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)、单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV)和EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)。脓毒症引发的免疫抑制导致T细胞和NK细胞功能减退, 为这些病毒的再激活提供了有利条件^[27]。CMV通过感染宿主的免疫细胞直接抑制免疫反应的正常运作, 并通过改变细胞内的信号转导通路逃避宿主免疫系统的监视。HSV在免疫功能受损的脓症患者中可发生再激活, 典型表现为皮肤或黏膜病变, 但在免疫功能受损严重的宿主中可发展为系统性感染^[28]。EBV再激活则可引起严重的出血性脓毒症或多器官功能衰竭, 尤其是在接受免疫抑制治疗的患者中^[27]。

4 脓毒症二次感染的免疫干预

4.1 免疫增强治疗 免疫增强治疗旨在通过恢复

脓毒症患者的免疫功能,优化免疫应答,从而减少二次感染的发生。当前,免疫增强治疗的研究集中于细胞因子干预与免疫检查点抑制两大领域,前者通过调节免疫细胞的增殖与功能恢复,后者则通过解除免疫抑制重新激活免疫系统。

4.1.1 细胞因子干预 细胞因子干预的理论基础是在脓毒症相关免疫抑制状态下免疫细胞功能的丧失和免疫耐受的形成。IL-7和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)作为具有免疫调节功能的细胞因子,在改善脓毒症免疫功能方面显示出良好的前景。

IL-7能促进T细胞增殖并恢复其功能, Daix等^[29]研究表明,糖基化重组人IL-7(CYT107)能够有效逆转脓毒症患者的淋巴细胞减少,使淋巴细胞计数增加2~3倍,显著提升CD4⁺和CD8⁺T细胞的数量,改善脓毒症患者的免疫功能。

GM-CSF通过恢复巨噬细胞功能,增强免疫监视和病原清除能力,显著改善脓毒症的免疫缺陷状态^[30]。GM-CSF在调节白细胞生成方面具有作用,能够通过提高巨噬细胞的抗原呈递和细胞因子产生能力,恢复机体对感染的免疫应答^[31]。Sehgal等^[32]研究显示,GM-CSF在脓毒症患者中能够通过抑制MDSC扩增减少叉头框蛋白P3(forkhead box protein P3, FoxP3)⁺Treg细胞的比例,同时增强CD4⁺T细胞的功能和增殖能力,减少凋亡,从而改善免疫抑制状态,展示了其在脓毒症免疫恢复中的潜力。

4.1.2 免疫检查点抑制 免疫检查点抑制是另一种在脓毒症免疫干预中展现出潜力的治疗策略。脓毒症常伴随免疫检查点通路的异常激活,如PD-1/PD-L1信号通路,导致免疫耐受状态形成^[18,33]。PD-1是一种抑制性免疫受体,其配体PD-L1可通过与PD-1结合抑制T细胞的活性,从而降低免疫细胞对病原的识别和清除能力。近年来,抗PD-1抗体(如纳武利尤单抗)和抗PD-L1抗体(如阿替珠单抗)的临床应用取得显著成果^[34]。具体来说,抗PD-1和抗PD-L1抗体能够通过阻断PD-1与PD-L1之间的结合解除免疫耐受,恢复T细胞效应功能,增强免疫系统对病原体的清除能力。免疫反应的激活不仅使T细胞在脓毒症患者体内恢复正常的免疫监视和杀伤功能,而且有助于打破脓毒症

引起的免疫“沉默”状态,提高对二次感染的免疫应答^[35]。免疫检查点抑制剂在脓毒症免疫干预的应用中,展现出重塑免疫功能、增强免疫反应、减少二次感染发生的巨大潜力。

4.2 免疫重建策略

4.2.1 免疫细胞移植 免疫细胞移植是脓毒症免疫重建的关键策略之一。脓毒症免疫抑制的主要表现为免疫细胞的功能衰退,T细胞的耗竭和NK细胞活性的减弱。外源性移植免疫细胞已被证实能够有效恢复免疫功能,从而增强机体的免疫反应^[36]。研究表明,外源性移植的功能性T细胞能够通过恢复抗原特异性的免疫应答,增强对细菌、真菌及病毒等病原的清除能力,减少二次感染的发生^[37]。同时,NK细胞作为先天性免疫的重要组成部分,在脓毒症中同样受到抑制,恢复其功能有助于增强非特异性免疫防御。已有研究证明,NK细胞免疫治疗能够恢复其细胞毒性及细胞因子分泌功能,在脓毒症二次感染防治中具有重要意义,在抗细菌和抗病毒感染治疗中表现出积极效果^[38]。因此,免疫细胞移植,特别是T细胞和NK细胞移植,是脓毒症免疫重建中不可忽视的治疗策略。

4.2.2 代谢重塑 脓毒症引发的炎症反应和代谢失调不仅抑制免疫细胞功能,还破坏其代谢平衡。T细胞在脓毒症过程中表现出明显的代谢失调,常表现为由糖酵解转向氧化磷酸化的异常改变。脓毒症所致的炎症反应通过激活PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路导致代谢途径紊乱,限制T细胞的免疫功能^[39]。研究表明,抑制mTOR通路可帮助恢复T细胞的代谢平衡,改善其增殖能力,增强其效应功能,进而提升免疫反应^[40]。mTOR抑制剂(雷帕霉素)能够通过调节T细胞的代谢特性有效增强其免疫效应^[41]。此外,AMP活化的蛋白质激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)通路的激活同样能够改善免疫细胞的代谢状态,增加其对病原体的清除能力^[42]。通过代谢重塑恢复免疫细胞的正常免疫功能,有助于增强机体对脓毒症二次感染的免疫防御,从而降低二次感染的风险。

4.3 中医治疗 中医通过多靶点的调节作用,在脓毒症的免疫功能恢复中展现出明显优势^[43],其治疗机制包括调节免疫反应的平衡,提升Th1/Th2比例,恢复促炎与抗炎的动态平衡,从而改善患者

的预后^[44]。例如,清瘟败毒饮能够有效抑制过度免疫反应,防止免疫损伤,进而提高脓毒症患者的临床疗效^[45];黄芪注射液通过增强细胞免疫功能调节促炎与抗炎状态,进而改善免疫反应的平衡性^[46];参附注射液则有助于改善CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞的功能,提高整体免疫功能,从而增强临床治疗效果^[47]。

5 小 结

脓毒症二次感染通常发生在初次感染得到控制后,是患者由于免疫功能紊乱而再次遭遇的新的感染。二次感染不仅延长了病程,还增加了住院时间和治疗费用,并显著提高了死亡率和致残率。脓毒症引起的免疫抑制机制对二次感染的发展起着关键作用,主要表现为T细胞衰竭、巨噬细胞功能受损以及NK细胞活性降低等免疫功能异常。基于这一背景,免疫增强治疗在恢复免疫功能、减少二次感染的发生方面展现出一定的潜力。未来的研究应聚焦于脓毒症后免疫功能紊乱的分子机制,深入探讨免疫细胞代谢重塑、免疫逃逸机制以及免疫调节剂在不同免疫抑制阶段的应用,以降低二次感染的风险。同时,脓毒症二次感染的救治应充分考虑患者免疫状态的个体差异,联合微生物组学、免疫因子水平、免疫细胞移植和中西医结合治疗策略,推动脓毒症治疗方案的优化,改善患者预后。

[参 考 文 献]

- [1] ZHANG H, DONG N, YAO Y. Optimal strategy for treatment of sepsis based on the host inflammatory reaction and immune response[J]. *J Intensive Med*, 2023, 4(2): 175-180. DOI: 10.1016/j.jointm.2023.10.002.
- [2] LA VIA L, SANGIORGIO G, STEFANI S, et al. The global burden of sepsis and septic shock[J]. *Epidemiologia (Basel)*, 2024, 5(3): 456-478. DOI: 10.3390/epidemiologia5030032.
- [3] 付晶,张瑞鹏,许美馨,等. 中国西南地区某大型三甲综合医院脓毒症住院患者的流行病学分析[J]. *中华危重病急救医学*, 2024, 36(6): 574-577. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20231027-00915.
- [4] MU S, XIANG H, WANG Y, et al. The pathogens of secondary infection in septic patients share a similar genotype to those that predominate in the gut[J]. *Crit Care*, 2022, 26(1): 68. DOI: 10.1186/s13054-022-03943-z.
- [5] MITHAL L B, ARSHAD M, SWIGART L R, et al. Mechanisms and modulation of sepsis-induced immune dysfunction in children[J]. *Pediatr Res*, 2022, 91(2): 447-453. DOI: 10.1038/s41390-021-01879-8.
- [6] IACOB S, IACOB D G. Infectious threats, the intestinal barrier, and its Trojan horse: dysbiosis[J]. *Front Microbiol*, 2019, 10: 1676. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01676.
- [7] KERNAN K F, GHALOUL-GONZALEZ L, VOCKLEY J, et al. Prevalence of pathogenic and potentially pathogenic inborn error of immunity associated variants in children with severe sepsis[J]. *J Clin Immunol*, 2022, 42(2): 350-364. DOI: 10.1007/s10875-021-01183-4.
- [8] MORIYAMA K, NISHIDA O. Targeting cytokines, pathogen-associated molecular patterns, and damage-associated molecular patterns in sepsis via blood purification[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16): 8882. DOI: 10.3390/ijms22168882.
- [9] ZHENG L Y, DUAN Y, HE P Y, et al. Dysregulated dendritic cells in sepsis: functional impairment and regulated cell death[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2024, 29(1): 81. DOI: 10.1186/s11658-024-00602-9.
- [10] LEWIS D H, CHAN D L, PINHEIRO D, et al. The immunopathology of sepsis: pathogen recognition, systemic inflammation, the compensatory anti-inflammatory response, and regulatory T cells[J]. *J Vet Intern Med*, 2012, 26(3): 457-482. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2012.00905.x.
- [11] NEDEVA C. Inflammation and cell death of the innate and adaptive immune system during sepsis[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(7): 1011. DOI: 10.3390/biom11071011.
- [12] SCHRIJVER I T, KARAKIKE E, THÉROUDE C, et al. High levels of monocytic myeloid-derived suppressor cells are associated with favorable outcome in patients with pneumonia and sepsis with multi-organ failure[J]. *Intensive Care Med Exp*, 2022, 10(1): 5. DOI: 10.1186/s40635-022-00431-0.
- [13] DE ROQUETAILLADE C, DUPUIS C, FAIVRE V, et al. Monitoring of circulating monocyte HLA-DR expression in a large cohort of intensive care patients: relation with secondary infections[J]. *Ann Intensive Care*, 2022, 12(1): 39. DOI: 10.1186/s13613-022-01010-y.
- [14] CUI J, CAI W, LIN J, et al. Monocytic myeloid-derived suppressor cells as an immune indicator of early diagnosis and prognosis in patients with sepsis[J]. *BMC Infect Dis*, 2024, 24(1): 399. DOI: 10.1186/s12879-024-09290-4.
- [15] HU D, SHEEJA PRABHAKARAN H, ZHANG Y Y, et al. Mitochondrial dysfunction in sepsis: mechanisms

- and therapeutic perspectives[J]. Crit Care, 2024, 28(1): 292. DOI: 10.1186/s13054-024-05069-w.
- [16] ANYALEBECHI J C, SUN Y, DAVIS C, et al. CD8⁺ T cells are necessary for improved sepsis survival induced by CD28 agonism in immunologically experienced mice[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1346097. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1346097.
- [17] ESSANDOH K, LI Y, HUO J, et al. miRNA-mediated macrophage polarization and its potential role in the regulation of inflammatory response[J]. Shock, 2016, 46(2): 122-131. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000604.
- [18] NAKAMORI Y, PARK E J, SHIMAOKA M. Immune deregulation in sepsis and septic shock: reversing immune paralysis by targeting PD-1/PD-L1 pathway[J]. Front Immunol, 2021, 11: 624279. DOI: 10.3389/fimmu.2020.624279.
- [19] WURSTER S, ALBERT N D, KONTOYIANNIS D P. *Candida auris* bloodstream infection induces upregulation of the PD-1/PD-L1 immune checkpoint pathway in an immunocompetent mouse model[J]. mSphere, 2022, 7(2): e0081721. DOI: 10.1128/msphere.00817-21.
- [20] WU J F, MA J, CHEN J, et al. Changes of monocyte human leukocyte antigen-DR expression as a reliable predictor of mortality in severe sepsis[J]. Crit Care, 2011, 15(5): R220. DOI: 10.1186/cc10457.
- [21] BHATTACHARYA M, HORSWILL A R. The role of human extracellular matrix proteins in defining *Staphylococcus aureus* biofilm infections[J]. FEMS Microbiol Rev, 2024, 48(1): fuae002. DOI: 10.1093/femsre/fuae002.
- [22] ALI ALGHAMDI B, AL-JOHANI I, AL-SHAMRANI J M, et al. Antimicrobial resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. Saudi J Biol Sci, 2023, 30(4): 103604. DOI: 10.1016/j.sjbs.2023.103604.
- [23] ZAKHOUR J, SHARARA S L, HINDY J R, et al. Antimicrobial treatment of *Pseudomonas aeruginosa* severe sepsis[J]. Antibiotics (Basel), 2022, 11(10): 1432. DOI: 10.3390/antibiotics11101432.
- [24] LI X, BAI Y, MA Y, et al. Ameliorating effects of berberine on sepsis-associated lung inflammation induced by lipopolysaccharide: molecular mechanisms and preclinical evidence[J]. Pharmacol Rep, 2023, 75(4): 805-816. DOI: 10.1007/s43440-023-00492-2.
- [25] HAN J, LI W, ZHANG J, et al. Mechanism of circHIPK3-miRNA-124-3p/miRNA-148b-3p-mediated inflammatory responses and cell senescence in *Candida albicans*-induced septic acute kidney injury[J]. Gerontology, 2022, 68(10): 1145-1165. DOI: 10.1159/000523910.
- [26] YERBANGA I W, NAKANABO DIALLO S, ROUAMBA T, et al. A systematic review of epidemiology, risk factors, diagnosis, antifungal resistance, and management of invasive aspergillosis in Africa[J]. J Mycol Med, 2023, 33(1): 101328. DOI: 10.1016/j.mycmed.2022.101328.
- [27] CABLER S S, STORCH G A, WEINBERG J B, et al. Viral DNAemia and DNA virus seropositivity and mortality in pediatric sepsis[J]. JAMA Netw Open, 2024, 7(2): e240383. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.0383.
- [28] SHI W, LIN Q, ZHANG M, et al. Herpes simplex virus-1 susceptibility as a risk factor for sepsis, with cytomegalovirus susceptibility elevating severity: insights from a bidirectional mendelian randomization study[J]. Shock, 2024, 61(6): 894-904. DOI: 10.1097/SHK.0000000000002351.
- [29] DAIX T, MATHONNET A, BRAKENRIDGE S, et al. Intravenously administered interleukin-7 to reverse lymphopenia in patients with septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. Ann Intensive Care, 2023, 13(1): 17. DOI: 10.1186/s13613-023-01109-w.
- [30] JOSHI I, CARNEY W P, ROCK E P. Utility of monocyte HLA-DR and rationale for therapeutic GM-CSF in sepsis immunoparalysis[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1130214. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1130214.
- [31] VACHERON C H, LEPAPE A, VENET F, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) in patients presenting sepsis-induced immunosuppression: the GRID randomized controlled trial[J]. J Crit Care, 2023, 78: 154330. DOI: 10.1016/j.jcrc.2023.154330.
- [32] SEHGAL R, MAIWALL R, RAJAN V, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor modulates myeloid-derived suppressor cells and Treg activity in decompensated cirrhotic patients with sepsis[J]. Front Immunol, 2022, 13: 828949. DOI: 10.3389/fimmu.2022.828949.
- [33] YANG L, GAO Q, LI Q, et al. PD-L1 blockade improves survival in sepsis by reversing monocyte dysfunction and immune disorder[J]. Inflammation, 2024, 47(1): 114-128. DOI: 10.1007/s10753-023-01897-0.
- [34] STARK M C, JOUBERT A M, VISAGIE M H. Molecular farming of pembrolizumab and nivolumab[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(12): 10045. DOI: 10.3390/ijms241210045.
- [35] CAO C, YU M, CHAI Y. Pathological alteration and therapeutic implications of sepsis-induced immune cell apoptosis[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(10): 782. DOI: 10.1038/s41419-019-2015-1.
- [36] TANG J, XIE L, LIU H, et al. The effect of NK cell

- therapy on sepsis secondary to lung cancer: a case report[J]. *Open Life Sci*, 2023, 18(1): 20220702. DOI: 10.1515/biol-2022-0702.
- [37] KUSTERMAN M, DASARI P, KNAPE I, et al. Adoptively transferred *in vitro*-generated myeloid-derived suppressor cells improve T-cell function and antigen-specific immunity after traumatic lung injury[J]. *J Innate Immun*, 2023, 15(1): 78-95. DOI: 10.1159/000525088.
- [38] DI VITO C, CALCATERRA F, COIANIZ N, et al. Natural killer cells in SARS-CoV-2 infection: pathophysiology and therapeutic implications[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 888248. DOI: 10.3389/fimmu.2022.888248.
- [39] BI C F, LIU J, HAO S W, et al. *Xuebijing* injection protects against sepsis-induced myocardial injury by regulating apoptosis and autophagy via mediation of PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in rats[J]. *Aging (Albany NY)*, 2023, 15(10): 4374-4390. DOI: 10.18632/aging.204740.
- [40] WANG H, CHEN J, BAI G, et al. mTOR modulates the endoplasmic reticulum stress-induced CD4⁺ T cell apoptosis mediated by ROS in septic immunosuppression[J]. *Mediators Inflamm*, 2022, 2022: 6077570. DOI: 10.1155/2022/6077570.
- [41] ARA A, XU A, AHMED K A, et al. The energy sensor AMPK α 1 is critical in rapamycin-inhibition of mTORC1-S6K-induced T-cell memory[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1): 37. DOI: 10.3390/ijms23010037.
- [42] SALMINEN A, KAUPPINEN A, KAARNIRANTA K. AMPK activation inhibits the functions of myeloid-derived suppressor cells (MDSC): impact on cancer and aging[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2019, 97(8): 1049-1064. DOI: 10.1007/s00109-019-01795-9.
- [43] 胡冠宇, 胡亚坤, 胡伊人, 等. 中医药对脓毒症免疫调节的研究进展[J]. *中国中医急症*, 2019, 28(5):930-933. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2019.05.050.
- [44] 王兵, 张畔, 曹书华, 等. 中医药对严重脓毒症急性虚证免疫调理作用的临床观察[J]. *辽宁中医学院学报*, 2006, 8(1):7-9. DOI: 10.3969/j.issn.1673-842X.2006.01.003.
- [45] 冷建春, 罗燕, 郭小刚. 清瘟败毒饮对脓毒症的疗效及对部分血清免疫学指标的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2012, 27(3):758-760.
- [46] 徐奇奇, 高红梅, 窦琳, 等. 黄芪注射液对脓毒症炎症反应调控作用的研究[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2017, 24(2):180-183. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.02.019.
- [47] 徐瑞华, 张会珍, 张娆娆. 参附注射液辅助治疗脓毒症的效果及对患者血清PCT、hs-CRP及免疫指标的影响[J]. *海南医学*, 2022, 33(1):10-13. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2022.01.003.

[本文编辑] 孙 岩