

- [6] 何春雷, 萧捷捷, 吴斌, 等. 基于 QFD 构建急性中毒一体化救治管理的实践 [J]. 中医药管理杂志, 2023, 31(11): 234-239. DOI: 10.16690/j.cnki.1007-9203.2023.11.080.
- [7] 朱政, 胡雁, 周英凤, 等. 推动证据向临床转化 (三) 研究的选题和问题构建 [J]. 护士进修杂志, 2020, 35(9): 796-799. DOI: 10.16821/j.cnki.hsjx.2020.09.008.
- [8] Cattani A, Teixeira PP, Eckert IDC, et al. Quality appraisal of clinical nutrition practice guidelines for critically ill adult patients: a systematic review using the advancing guideline development, reporting and evaluation in health care instrument II (AGREE- II) and AGREE-recommendation excellence (AGREE-REX)[J]. Br J Nutr, 2023, 129(1): 66-76. DOI: 10.1017/S0007114522000654.
- [9] 王春青, 胡雁. JBI 证据预分级及证据推荐级别系统 (2014 版)[J]. 护士进修杂志, 2015, 30(11): 964-967.
- [10] 陈燕子, 季学丽, 张丽, 等. 急救流程再造对急性百草枯中毒患者抢救效率及满意度影响的研究 [J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2023, 18(11): 1481-1484. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6966.2023.11.019.
- [11] 张雪, 周豪. 优化急救护理流程对有机磷中毒患者救治效果及家属护理满意度的影响 [J]. 中国社区医师, 2022, 38(4): 125-127. DOI: 10.3969/j.issn.1007-614x.2022.04.042.
- [12] 张燕, 孙健. “四位一体”急救护理流程在百草枯中毒患者中的应用 [J]. 中外医学研究, 2021, 19(28): 102-105. DOI: 10.14033/j.cnki.cfmr.2021.28.032.
- [13] 李蝉. 优化急救护理流程在救治急性有机磷中毒患者中的临床应用效果 [J]. 临床医学研究与实践, 2018, 3(4): 176-177. DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.201804086.
- [14] 郑敏, 吴辉燕, 龚静, 等. 急性有机磷农药中毒患者标准化洗胃方案的建立及实施 [J]. 中华护理杂志, 2017, 52(11): 1342-1346. DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2017.11.012.
- [15] 中国医师协会急诊医师分会, 中国医师协会急救复苏和灾难医学专业委员会, 中国急诊专科医联体, 等. 急性乌头类生物碱中毒诊治专家共识 [J]. 中华急诊医学杂志, 2022, 31(3): 291-296. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2022.03.005.
- [16] 中国医师协会急诊医师分会, 中国急诊专科医联体, 中国医师协会急救复苏和灾难医学专业委员会, 等. 中国蘑菇中毒诊治临床专家共识 [J]. 中国急救医学, 2019, 39(8): 717-725. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2019.08.002.
- [17] 血液净化急诊临床应用专家共识组. 血液净化急诊临床应用专家共识 [J]. 中华急诊医学杂志, 2017, 26(1): 24-36. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2017.01.007.
- [18] 中国医师协会急诊医师分会, 中国毒理学会中毒与救治专业委员会. 急性中毒的诊断与治疗专家共识 [J]. 中华卫生应急电子杂志, 2016, 2(6): 333-347. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-9133.2016.06.002.
- [19] 中国重症血液净化协作组, 中国重症血液净化协作组护理学组. 中国重症血液净化护理专家共识 (2021 年) [J]. 中华现代护理杂志, 2021, 27(34): 4621-4632. DOI: 10.3760/cma.j.cn115682-20210428-01873.
- [20] 项俊之, 吴莉娜, 王珊珊, 等. “互联网+”急性有机磷农药中毒急救管理的探索与实践 [J]. 中医药管理杂志, 2022, 30(21): 239-241. DOI: 10.16690/j.cnki.1007-9203.2022.21.050.
- [21] 靳晶, 刘宇峰. 疫情期间 1 例集体中毒救治的临床决策与思考 [J]. 医学与哲学, 2022, 43(13): 21-24. DOI: 10.12014/j.issn.1002-0772.2022.13.05.
- [22] 葛永纯. 杂合式血液净化技术的临床应用 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2022, 31(5): 440-441. DOI: 10.3969/j.issn.1006-298X.2022.05.008.
- [23] 乔莉, 张劲松. 急诊应打造一支急性中毒专业化救治队伍 [J]. 中华急诊医学杂志, 2023, 32(2): 142-144. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2023.02.002.
- [24] 严平, 陈敏华. 品管圈对缩短农药中毒患者血液灌流上机时间的效果 [J]. 中医药管理杂志, 2018, 26(14): 172-175. DOI: 10.16690/j.cnki.1007-9203.2018.14.091.
- [25] 何嫦娥, 韦志英, 张佳琴. 品管圈活动用于降低口服中毒患者洗胃并发症发生率的效果观察 [J]. 现代医药卫生, 2018, 34(1): 144-146. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2018.01.056.

(收稿日期: 2024-08-07)

(本文编辑: 何小军)

· 综述 ·

脓毒症免疫抑制细胞的变化及其与预后关系的研究进展

王亚南 王梦晴 任云飞 李文放

海军军医大学第二附属医院急诊重症医学科, 上海 200003

通信作者: 李文放, Email: chzhedlwf@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2025.02.021

1 概述

脓毒症是由于宿主对感染反应失调而引起的危及生命的器官功能障碍综合征^[1]，尽管近几年在抗感染以及器官功能支持治疗等方面有了新的进展，一项关于全球脓毒症发病率和病死率的研究表明，2017 年全球脓毒症相关死亡数量占当年死亡总数的 19.7%，脓毒症仍然是危重患者死亡的主要原因^[2]。

脓症患者疾病发展过程可分为促炎和抗炎两个阶段，其中过度炎症和免疫抑制可依次或同时发生^[3]。在脓毒症早期，固有免疫细胞作为第一道防线来识别病原体或病原体相关的分子模式 (PAMPs)。补体系统也被同时激活，这可能导致损伤相关分子模式 (DAMPs) 的释放而进一步促进固有免疫细胞激活和细胞因子产生^[4]。如果感染不能得到及时控制，随着疾病继续发展或者出现继发感染，机体对免疫平衡的调节出现紊乱，过度释放的促炎因子可能导致组织损伤^[5]。另一方面，抗炎细胞因子的释放、免疫细胞的死亡以及免疫调节细胞的过度产生可能将患者置于免疫抑制的状态，其深层次原因可归结为淋巴细胞耗竭和固有免疫细胞功能的重编程^[6]。临床研究表明，脓毒症中固有免疫功能障碍和适应性免疫抑制可以导致多器官损伤以及患者死亡，这提示脓毒症相关的免疫抑制与继发感染、多器官功能障碍综合征 (MODS) 以及一系列潜在并发症相关，从而导致脓毒症患者的不良预后^[7]。

本文重点综述脓毒症免疫抑制期间免疫细胞数量、功能和分子表达的改变，以及这些改变与患者预后的关系，试图寻找更好的方法评估脓症患者预后情况。

2 免疫抑制相关细胞变化及其与患者预后的关系

2.1 中性粒细胞

中性粒细胞是固有免疫中的重要组成部分，其在病原微生物入侵后最早发挥作用。脓毒症患者的中性粒细胞没有加速凋亡，而是呈现出延迟凋亡的特征^[8]，且循环中性粒细胞中未成熟细胞比例显著增加，其支持固有免疫防御的能力减弱，未成熟中性粒细胞比例较高的患者预后更差^[9]。动物实验及临床研究观察到感染性休克样本中循环中性粒细胞功能明显下降，主要包括清除细菌能力受损、活性氧 (ROS) 生成减少和趋化功能损伤，这可能与 Toll 样受体 (TLR) 信号通路异常有关^[9-10]，特别是趋化功能损伤，在非存活患者的中性粒细胞中表现更为显著^[9]。

研究显示补体 C5a 通过抑制基因 RhoA 的活化和聚合而抑制补体 C5a 受体 (CD88) 的表达，导致中性粒细胞吞噬功能缺陷^[11]，中性粒细胞 CD88 表达减少与患者继发感染增加密切相关^[12]。近期研究进一步发现，C5a 还可通过

抑制吞噬体成熟减弱中性粒细胞功能^[13]。此外，既往研究表明一种在中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞表面表达的髓系细胞触发受体 (TREM-1) 在脓毒症中显著增加，导致血清和尿液中可溶性 TREM-1 (sTREM-1) 水平升高，这在评估疾病严重程度和预后方面具有潜力^[14]，可望成为一项切实可行的临床指标。

除了中性粒细胞本身的功能缺陷，其受到细菌刺激后可以产生大量抗炎细胞因子 IL-10 而发挥免疫抑制的作用。脓毒症还可以诱导免疫抑制相关中性粒细胞亚群形成，此类亚群可能进一步诱导 T 细胞功能抑制，减弱其免疫监视和清除病原体的能力^[15]。新近研究揭示了中性粒细胞胞外陷阱 (NETs) 可以通过与调节性 T (Treg) 细胞相互作用增强 Treg 细胞的增殖能力和稳定性，以进一步发挥其免疫抑制功能^[16]，这可能是影响患者预后的重要原因之一。

2.2 单核细胞、巨噬细胞

单核细胞也是固有免疫中的关键组成部分，其分化的巨噬细胞具有吞噬能力和抗菌活性并参与免疫调节。在脓症患者中，单核细胞受到内毒素等细菌产物持续刺激后释放促炎细胞因子 (如 TNF- α 、IL-1 α 、IL-6 和 IL-12) 的能力减弱，而释放抗炎细胞因子 (如 IL-1RA、IL-10) 的能力增强，这种由促炎向抗炎功能上的转变可以促进脓毒症诱导的免疫抑制，其机制可能与单核细胞重编程有关^[17]。已经有临床研究证明，监测脓症患者 TNF- α 、IL-10 水平有助于判断免疫抑制状态并预测脓毒症患者的预后^[18-19]。

单核细胞及巨噬细胞内毒素耐受的另一个特点是单核细胞人类白细胞抗原 DR (mHLA-DR) 的表达减少^[20]，其抗原递呈能力受损，mHLA-DR 表达水平是脓症患者预后的独立预测因子^[18]。与健康对照组相比，脓毒症患者的 mHLA-DR 表达水平显著降低，并且与院内感染和死亡风险的增加有关^[21]，对出院患者的随访评估结果也显示预后不良患者的 mHLA-DR 表达水平更低^[22]。我们正在进行的一项关于脓症患者 mHLA-DR 表达水平定量分析的临床研究得出相近的结果，进一步说明 mHLA-DR 是一个可靠的临床指标，持续观察其动态变化可评估脓毒症患者的免疫状态并预测预后情况。

此外，脓症患者单核细胞表面标志物检测结果提示抑制性分子 PD-1 和抑制性配体 PD-L1 表达增加，这类抑制性分子可以影响细胞抗菌活性和焦亡情况并与脓毒症严重程度相关^[23]。因此单核细胞 PD-1 及其配体的表达水平可能也是一项潜在的临床指标。

2.3 树突状细胞

树突状细胞是机体中功能最强的专职抗原递呈细胞，参与 T 细胞依赖性免疫应答的启动和调节，其自身也具有分泌促炎和抗炎细胞因子的能力。树突状细胞可以通过病

原相关分子模式 (PAMPs) 直接或者被促炎细胞因子间接诱导成熟, 进而发挥更加高效的抗原递呈能力并诱导 T 细胞分化^[24]。但在脓毒症中未成熟的树突状细胞大量激活, 导致其处理和递呈新抗原的能力下降^[25], 间接影响了 T 细胞的免疫应答能力。

研究表明脓毒症患者的树突状细胞出现明显凋亡倾向, 而且与院内感染和死亡风险的增加相关^[26]。凋亡的树突状细胞可进一步诱导未成熟的树突状细胞进入免疫耐受状态, 产生更多的 IL-10, 而 IL-10 可以诱导无能 T 细胞和调节性 T 细胞增殖并限制树突状细胞成熟^[27-28]。树突状细胞的免疫耐受促成了免疫抑制状态的微环境, 其自分泌调节的方式则有助于免疫抑制状态的持续, 增加不良预后的风险。

在脓毒症免疫抑制状态中, 由于表观遗传作用, 树突状细胞分泌 IL-12 的功能受损^[29]。新近研究进一步发现, 与健康供者相比, 肺炎患者的传统 II 型树突状细胞 (cDC2) 表达了高水平的 Blimp1 蛋白并表现出细胞因子分泌功能受损, 这与肺炎患者的免疫功能障碍和不良预后有关^[30]。促炎因子生产能力缺陷是树突状细胞免疫耐受的重要表现, 也是监测患者免疫功能的重要切入点。

2.4 骨髓来源的抑制性细胞

骨髓来源的抑制性细胞 (MDSCs) 是一组不成熟的髓系细胞且具有抑制固有免疫和适应性免疫功能的特点。在脓毒症中, 受到炎症刺激, 骨髓生成的大量未成熟髓细胞向成熟固有免疫效应细胞的分化被阻断, 而主要向中性粒细胞 MDSCs 和单核细胞 MDSCs 两个亚群转化, 随后由骨髓迁移至淋巴结^[31]。MDSCs 通过消耗 T 细胞发挥免疫效应所必需的氨基酸导致 T 细胞增殖功能障碍并诱导调节性 T 细胞扩张^[32], 还可以通过上调其表面 PD-L1 的表达水平发挥免疫抑制作用^[33]。

脓毒症免疫抑制状态患者的外周血 MDSCs 数量持续增加, 并且其在肝脏和脾脏内也存在迁移和聚集^[34-35]。各项研究显示, MDSCs 数量的增加与院内感染以及不良预后有关^[35-36], 其中一项关于脓毒症慢性免疫抑制的研究还表明 MDSCs 数量可在感染后持续增加 4 周以上, 而且在脓毒症发病 2 周后增加的 MDSCs 对 T 淋巴细胞增殖具有显著的抑制效应^[36]。持续监测脓症患者 MDSCs 数量水平有助于评估患者免疫功能和预后, 为脓毒症精准治疗以及改善临床结局提供更多可能性。

2.5 自然杀伤细胞

自然杀伤细胞 (NK 细胞) 是机体固有免疫中重要的效应细胞, 主要分为 CD56⁻ 和 CD56⁺ 两个细胞亚群, CD56⁻ NK 细胞占主要组成部分并表现出细胞毒性, CD56⁺ NK 细胞产生更多的细胞因子 (IFN- γ)^[37]。

在脓症患者血液中, 两个亚群的 NK 细胞数量都明

显减少, 且减少趋势与患者的整体淋巴细胞水平变化一致^[38], 有研究表明 NK 细胞 / 淋巴细胞比例高的患者预后更好^[37]。作为促炎细胞因子 IFN- γ 的主要来源, NK 细胞的减少伴随着血清中 IFN- γ 浓度下降^[39], 研究还发现, 尽管脓症患者 TLR 表达增强, 但 NK 细胞对 TLR 激动剂表现出与单核细胞内毒素耐受相似的耐受性, 其产生 IFN- γ 的能力明显受损^[37, 40]。随着脓毒症病情加重, IFN- γ 浓度和 NK 细胞毒性呈显著下降趋势^[41]。此外, NK 细胞在脓毒症期间以 IL-15 依赖的方式产生抗炎因子 IL-10, 进一步加剧免疫抑制^[42], 这提示监测脓症患者 IFN- γ 与 IL-10 水平也有助于判断免疫功能和预后。

NK 细胞在脓毒症期间的数量减少以及功能损伤与患者的不良预后和继发感染增加密切相关^[43], 也有研究显示循环 NK 细胞数量的增加与脓毒症患者的早期死亡有关^[44]。NK 细胞在免疫系统中的作用复杂, 在免疫功能监测过程中我们需要进一步细化脓毒症的阶段划分。

2.6 γ δ T 细胞

γ δ T 细胞是固有免疫中主要的效应细胞, 具有细胞毒性和调节适应性免疫的功能。 γ δ T 细胞可进一步分为主要存在于黏膜的 γ δ 1T 细胞和主要分布于外周血中的 γ δ 2T 细胞。

在脓症患者外周血中, 循环 γ δ T 细胞的数量显著减少^[45], 表达 CTLA-4、TIM-3 等抑制性受体的 γ δ 1T 细胞百分比显著升高, 而具有分泌 IFN- γ 、TNF- α 功能的 γ δ 2T 细胞百分比显著降低, 这种比例失衡的现象与患者病情严重程度和不良预后密切相关^[46]。将脓毒症患者的 γ δ T 细胞与 CD4⁺ T 细胞共同孵育, CD4⁺ T 细胞增殖水平明显降低, 这表明其对 CD4⁺ T 细胞增殖诱导能力受损^[46-47]。

活化的 γ δ T 细胞还具有独特的抗原递呈特征。研究发现虽然脓症患者 γ δ T 细胞的 HLA-DR、CD27、CD80 和 CCR7 表达水平明显高于健康人, 但对于 HMBPP (一种磷酸化抗原) 的反应能力下降, 并且已被激活的 γ δ T 细胞不能被新的抗原刺激重新激活, 这可能增加患者继发感染的风险, 导致患者预后不良^[47]。

2.7 T 细胞

T 细胞介导机体适应性免疫中细胞免疫的部分, 其主要分为具有直接攻击病原体能力的细胞毒性 T 细胞 (CD8⁺T) 和负责分泌各种免疫调节分子的辅助 T 细胞 (CD4⁺T)^[48]。脓毒症患者的 CD4⁺T 和 CD8⁺T 细胞的数量均出现明显减少, 同时, T 细胞在抗原介导刺激下的增殖能力也出现明显损害, 抑制性受体表达增加, 这与脓毒症患者的病情严重程度、继发感染情况和高病死率都密切相关^[49]。此外, 即使脓毒症存活患者 T 细胞数量逐渐恢复, 仍然存在病毒重新激活和继发感染增加的情况, 表明 T 细

胞在脓毒症后存在长期功能障碍^[50]。

CD8⁺T 细胞在脓毒症中表现出抗原依赖性和非依赖性功能受损,其增殖能力下降同时促炎细胞因子(如 IFN- γ 和 TNF- α)的产生减少^[51],并且从脓毒症中恢复的记忆性 CD8⁺T 细胞抑制性受体 PD-1 和 CD244 的表达增加,清除病原体的能力受损,表现出免疫麻痹特征^[52-53]。同时,脓毒症患者的 CD4⁺T 细胞会更多地表达包括 PD-1、CD244、BTLA 和 TRAIL 等抑制性受体,这同样说明其免疫调节功能受损^[54-56]。

CD4⁺T 细胞主要被划分为 Th1、Th2、Th17 和 Treg 细胞亚群。既往研究表明,脓毒症中 Th1、Th2、Th17 细胞亚群产生的细胞因子均减少,并且脓毒症会导致 Th1 向 Th2 表型转换, Th2 占比明显增高时往往预示免疫功能抑制和不良预后^[57-58]。Th17 细胞和 Treg 细胞可因表观遗传改变和基因表达谱重编程而相互转化^[59], Th17/Treg 比值与脓症患者早期疾病严重程度呈正相关^[58],随着脓毒症病程进展, Treg 异常增加可致 Th17/Treg 比值反转,提示免疫抑制进一步加剧以及患者预后不良^[60]。

2.8 Treg 细胞

Treg 细胞(CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺T 细胞)是 CD4⁺T 细胞重要的细胞亚群,在脓毒症免疫抑制中发挥至关重要的作用,所以对其单独叙述。Treg 细胞可以通过分泌抗炎细胞因子(如 IL-10、IL-35 等)、上调负性共刺激受体(如 TIM-3、PD-1、CTLA-4 等)或者直接接触的方式抑制效应 T 细胞免疫功能,部分研究表明负性共刺激受体表达水平与脓症患者病情的严重程度和预后密切相关^[61-63]。目前关于 Treg 细胞的研究也证明其 PD-1 表达水平与患者病情严重程度呈正相关,是判断患者预后情况的良好指标,详细结果会在进一步整理分析后发表。

在脓症患者外周血中 T 细胞数量明显减少,但研究还发现脓毒性休克患者 Treg 细胞相对比例明显升高,其对脓毒症诱导的细胞凋亡具有更强的耐受性^[60],对于最终死亡的脓毒性休克患者, Treg 细胞比例升高往往是其特征性表现之一^[64]。目前研究表明, Foxp3 基因的表观遗传修饰可以使 T 细胞分化倾向于 Treg 细胞并增强其在脓毒症中的稳定性^[65],这也许为脓毒症的监测与治疗提供了关键靶点。

2.9 B 细胞

B 细胞是参与适应性免疫中体液免疫应答的主要细胞,也具备抗原递呈功能。B 细胞在骨髓中成熟而后迁移至外周淋巴器官,在受到抗原刺激后继续激活为记忆 B 细胞介导二次免疫应答或者浆细胞分泌各类免疫球蛋白^[66]。

临床研究发现,脓毒症患者的外周血中 B 细胞数量较健康人显著减少并与继发感染和病死率增加有关^[67]。近期关于 COVID-19 患者的研究也观察到 B 细胞减少,而且减少程

度与病毒载量和继发细菌感染率呈正相关,这可能是由淋巴器官滤泡萎缩导致^[68-69]。一项针对脓症患者预后的研究发现, B 淋巴细胞计数低于 $0.4 \times 10^9/L$ 的患者 28 d 病死率明显上升。与存活者相比,非存活者成熟 B 细胞数量更少,且在 B 细胞成熟过程中发挥重要作用的 T 卵泡辅助细胞(Tfh 细胞)数量较低,但初始 B 细胞数量以及成熟 B 细胞的凋亡和焦亡情况在存活者与非存活者之间差异无统计学意义^[70]。这说明 B 细胞在脓毒症中不仅仅被大量消耗,其成熟过程也受到负面影响,是导致患者预后不良的重要因素之一。

血清中由浆细胞产生的 IgG、IgM、IgA 和 IgE 等免疫球蛋白浓度可以一定程度反映 B 细胞的功能状态。脓症患者血清 IgG 浓度普遍较低,但与患者预后无明显关系^[71],而关于 IgM 的分析研究显示死亡患者血清 IgM 浓度降低更为显著, IgM 缺乏可能与不良预后有关^[72],因此预测脓症患者预后需要联合多抗体分析。

3 小结与展望

随着近些年对脓毒症炎症反应机制研究的深入,对脓毒症患者的免疫细胞有了进一步了解。中性粒细胞成熟比例减少,清除细菌、产生活性氧和趋化功能下降;单核巨噬细胞和树突状细胞抗原递呈功能受损但抗炎因子释放功能增强,同时树突状细胞可以诱导自身免疫耐受而促进免疫抑制状态的持续;髓源抑制细胞数量持续增加,其可以损伤 T 细胞增殖功能并诱导调节性 T 细胞扩张;自然杀伤细胞数量显著减少并出现免疫耐受,其通过释放抗炎因子进一步加剧免疫抑制; T 细胞数量减少且抗炎亚群占比升高,其增殖能力、细胞毒性和免疫调节功能都明显受损; B 细胞数量也明显减少且成熟过程受阻,其分泌免疫球蛋白功能受损。可以发现脓毒症中几乎所有类型免疫细胞的功能都出现不同程度损伤,它们也通过自分泌、旁分泌以及直接接触等途径促进免疫状态转化,这些免疫细胞的数量改变和功能障碍都与脓症患者病情严重程度以及预后密切相关。部分细胞因子如 IFN- γ 、TNF- α 以及 IL-10 等,一些特征性表面标志物如 TREM-1、mHLA-DR、PD-1 等在众多研究中都显示出作为评估病情和判断预后的临床指标的潜力。

基于目前研究进展,要想精确监测脓症患者免疫状态并予以适当干预治疗依然任重而道远。一方面,可供检测的指标数据仍然缺乏敏感性、特异性,多指标联合分析是必经之路,对便于检测且更具临床意义的新型标志物探索越加受到重视;另一方面,脓症患者个体的高度异质性使疾病的阶段划分、统一检测标准的确立以及免疫调节治疗变得异常困难,不同疾病引发的脓毒症可能有不同的特征,动物实验和临床研究之间甚至不同临床研究之间都有大量差异性结

果, 因此, 我们需要更加普适的分类方法和更加便捷精确的检测手段。目前已有研究通过分析临床症状、生物标志物、转录组信息等来实现对脓毒症患者的精准分类^[73], 也许我们可以利用多组学方法进一步揭示脓毒症免疫抑制阶段的关键分子事件和相互作用, 寻找更多特异性生物标志物以构建综合的病情评估方法和预后预测模型; 也可以实时、动态地监测脓症患者多组学指标的变化, 针对免疫细胞功能障碍挖掘更多潜在的治疗靶点以实现精准治疗。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 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. DOI:10.1001/jama.2016.0287.
- [2] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study[J]. *Lancet*, 2020, 395(10219): 200-211. DOI:10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
- [3] 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. DOI:10.13429/j.cnki.cjcr.2023.05.022.
- [4] van der Poll T, van de Veerdonk FL, Scicluna BP, et al. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(7): 407-420. DOI:10.1038/nri.2017.36.
- [5] Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, et al. Derivation, validation, and potential treatment implications of novel clinical phenotypes for sepsis[J]. *JAMA*, 2019, 321(20): 2003-2017. DOI:10.1001/jama.2019.5791.
- [6] Schrijver IT, Théroude C, Roger T. Myeloid-derived suppressor cells in sepsis[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 327. DOI:10.3389/fimmu.2019.00327.
- [7] Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy[J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(12): 862-874. DOI:10.1038/nri3552.
- [8] Tamayo E, Gómez E, Bustamante J, et al. Evolution of neutrophil apoptosis in septic shock survivors and nonsurvivors[J]. *J Crit Care*, 2012, 27(4): 415.e1-415.11. DOI:10.1016/j.jcrc.2011.09.001.
- [9] Demaret J, Venet F, Friggeri A, et al. Marked alterations of neutrophil functions during sepsis-induced immunosuppression[J]. *J Leukoc Biol*, 2015, 98(6): 1081-1090. DOI:10.1189/jlb.4A0415-168RR.
- [10] Kovach MA, Standiford TJ. The function of neutrophils in sepsis[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2012, 25(3): 321-327. DOI:10.1097/QCO.0b013e3283528c9b.
- [11] Morris AC, Brittan M, Wilkinson TS, et al. C5a-mediated neutrophil dysfunction is RhoA-dependent and predicts infection in critically ill patients[J]. *Blood*, 2011, 117(19): 5178-5188. DOI:10.1182/blood-2010-08-304667.
- [12] Morris AC, Datta D, Shankar-Hari M, et al. Cell-surface signatures of immune dysfunction risk-stratify critically ill patients: INFECT study[J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44(5): 627-635. DOI:10.1007/s00134-018-5247-0.
- [13] Wood AJ, Vassallo AM, Ruchaud-Sparagano MH, et al. C5a impairs phagosomal maturation in the neutrophil through phosphoproteomic remodeling[J]. *JCI Insight*, 2020, 5(15): e137029. DOI:10.1172/jci.insight.137029.
- [14] Su LX, Han BC, Liu CT, et al. Value of soluble TREM-1, procalcitonin, and C-reactive protein serum levels as biomarkers for detecting bacteremia among sepsis patients with new fever in intensive care units: a prospective cohort study[J]. *BMC Infect Dis*, 2012, 12: 157. DOI:10.1186/1471-2334-12-157.
- [15] Pillay J, Kamp VM, van Hoffen E, et al. A subset of neutrophils in human systemic inflammation inhibits T cell responses through Mac-1[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(1): 327-336. DOI:10.1172/JCI57990.
- [16] Shi YX, Wu D, Wang Y, et al. Treg and neutrophil extracellular trap interaction contributes to the development of immunosuppression in sepsis[J]. *JCI Insight*, 2024, 9(14): e180132. DOI:10.1172/jci.insight.180132.
- [17] Liu D, Cao SS, Zhou YJ, et al. Recent advances in endotoxin tolerance[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(1): 56-70. DOI:10.1002/jcb.27547.
- [18] Yin J, Chen Y, Huang JL, et al. Prognosis-related classification and dynamic monitoring of immune status in patients with sepsis: a prospective observational study[J]. *World J Emerg Med*, 2021, 12(3): 185-191. DOI:10.5847/wjem.j.1920-8642.2021.03.004.
- [19] Hall MW, Knatz NL, Vetterly C, et al. Immunoparalysis and nosocomial infection in children with multiple organ dysfunction syndrome[J]. *Intensive Care Med*, 2011, 37(3): 525-532. DOI:10.1007/s00134-010-2088-x.
- [20] Washburn ML, Wang Z, Walton AH, et al. T cell- and monocyte-specific RNA-sequencing analysis in septic and nonseptic critically ill patients and in patients with cancer[J]. *J Immunol*, 2019, 203(7): 1897-1908. DOI:10.4049/jimmunol.1900560.
- [21] Leijte GP, Rimmelé T, Kox M, et al. Monocytic HLA-DR expression kinetics in septic shock patients with different pathogens, sites of infection and adverse outcomes[J]. *Crit Care*, 2020, 24(1): 110. DOI:10.1186/s13054-020-2830-x.

- [22] Zorio V, Venet F, Delwarde B, et al. Assessment of sepsis-induced immunosuppression at ICU discharge and 6 months after ICU discharge[J]. *Ann Intensive Care*, 2017, 7(1): 80. DOI:10.1186/s13613-017-0304-3.
- [23] Fu Y, Wang DN, Wang S, et al. Blockade of macrophage-associated programmed death 1 inhibits the pyroptosis signalling pathway in sepsis[J]. *Inflamm Res*, 2021, 70(9): 993-1004. DOI:10.1007/s00011-021-01493-8.
- [24] Vega-Ramos J, Roquilly A, Asehoun K, et al. Modulation of dendritic cell antigen presentation by pathogens, tissue damage and secondary inflammatory signals[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2014, 17: 64-70. DOI:10.1016/j.coph.2014.07.013.
- [25] Wilson NS, Behrens GMN, Lundie RJ, et al. Systemic activation of dendritic cells by Toll-like receptor ligands or malaria infection impairs cross-presentation and antiviral immunity[J]. *Nat Immunol*, 2006, 7(2): 165-172. DOI:10.1038/ni1300.
- [26] Grimaldi D, Louis S, Pène F, et al. Profound and persistent decrease of circulating dendritic cells is associated with ICU-acquired infection in patients with septic shock[J]. *Intensive Care Med*, 2011, 37(9): 1438-1446. DOI:10.1007/s00134-011-2306-1.
- [27] Pastille E, Didovic S, Brauckmann D, et al. Modulation of dendritic cell differentiation in the bone marrow mediates sustained immunosuppression after polymicrobial sepsis[J]. *J Immunol*, 2011, 186(2): 977-986. DOI:10.4049/jimmunol.1001147.
- [28] Faivre V, Lukaszewicz AC, Alves A, et al. Human monocytes differentiate into dendritic cells subsets that induce anergic and regulatory T cells in sepsis[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e47209. DOI:10.1371/journal.pone.0047209.
- [29] Wen HT, Dou YL, Hogaboam CM, et al. Epigenetic regulation of dendritic cell-derived interleukin-12 facilitates immunosuppression after a severe innate immune response[J]. *Blood*, 2008, 111(4): 1797-1804. DOI:10.1182/blood-2007-08-106443.
- [30] Roquilly A, McWilliam HEG, Jacqueline C, et al. Local modulation of antigen-presenting cell development after resolution of pneumonia induces long-term susceptibility to secondary infections[J]. *Immunity*, 2017, 47(1): 135-147.e5. DOI:10.1016/j.immuni.2017.06.021.
- [31] Veglia F, Perego M, Gabrilovich D. Myeloid-derived suppressor cells coming of age[J]. *Nat Immunol*, 2018, 19(2): 108-119. DOI:10.1038/s41590-017-0022-x.
- [32] Reizine F, Grégoire M, Lesouhaitier M, et al. Beneficial effects of citrulline enteral administration on sepsis-induced T cell mitochondrial dysfunction[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, 119(8): e2115139119. DOI:10.1073/pnas.2115139119.
- [33] Noman MZ, Desantis G, Janji B, et al. PD-L1 is a novel direct target of HIF-1 α , and its blockade under hypoxia enhanced MDSC-mediated T cell activation[J]. *J Exp Med*, 2014, 211(5): 781-790. DOI:10.1084/jem.20131916.
- [34] Stanski NL, Wong HR. Prognostic and predictive enrichment in sepsis[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(1): 20-31. DOI:10.1038/s41581-019-0199-3.
- [35] Mathias B, Delmas AL, Ozrazgat-Baslanti T, et al. Human myeloid-derived suppressor cells are associated with chronic immune suppression after severe sepsis/septic shock[J]. *Ann Surg*, 2017, 265(4): 827-834. DOI:10.1097/SLA.0000000000001783.
- [36] Mira JC, Gentile LF, Mathias BJ, et al. Sepsis pathophysiology, chronic critical illness, and persistent inflammation-immunosuppression and catabolism syndrome[J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(2): 253-262. DOI:10.1097/CCM.0000000000002074.
- [37] Forel JM, Chiche L, Thomas G, et al. Phenotype and functions of natural killer cells in critically-ill septic patients[J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e50446. DOI:10.1371/journal.pone.0050446.
- [38] Souza-Fonseca-Guimaraes F, Parlato M, Philippart F, et al. Toll-like receptors expression and interferon- γ production by NK cells in human sepsis[J]. *Crit Care*, 2012, 16(5): R206. DOI:10.1186/cc11838.
- [39] Guo Y, Patil NK, Luan LM, et al. The biology of natural killer cells during sepsis[J]. *Immunology*, 2018, 153(2): 190-202. DOI:10.1111/imm.12854.
- [40] Chiche L, Forel JM, Thomas G, et al. Interferon- γ production by natural killer cells and cytomegalovirus in critically ill patients[J]. *Crit Care Med*, 40(12): 3162-3169. DOI:10.1097/ccm.0b013e318260c90e.
- [41] Feng T, Liao XL, Yang XW, et al. A shift toward inhibitory receptors and impaired effector functions on NK cells contribute to immunosuppression during sepsis[J]. *J Leukoc Biol*, 2020, 107(1): 57-67. DOI:10.1002/JLB.4A0818-313RR.
- [42] Jensen IJ, McGonagill PW, Butler NS, et al. NK cell-derived IL-10 supports host survival during sepsis[J]. *J Immunol*, 2021, 206(6): 1171-1180. DOI:10.4049/jimmunol.2001131.
- [43] Otto GP, Sossdorf M, Claus RA, et al. The late phase of sepsis is characterized by an increased microbiological burden and death rate[J]. *Crit Care*, 2011, 15(4): R183. DOI:10.1186/cc10332.
- [44] Andaluz-Ojeda D, Iglesias V, Bobillo F, et al. Early natural killer cell counts in blood predict mortality in severe sepsis[J]. *Crit Care*, 2011, 15(5): R243. DOI:10.1186/cc10501.
- [45] Andreu-Ballester JC, Tormo-Calandín C, Garcia-Ballesteros C, et al. Association of $\gamma\delta$ T cells with disease severity and mortality in septic patients[J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2013, 20(5): 738-746.

- DOI:10.1128/cvi.00752-12.
- [46] WANG X, LI W, ZHU D, et al. Characterization of human peripheral blood gammadelta T cells in patients with sepsis [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(6): 3698-706. DOI:10.3892/etm.2020.8615
- [47] Yang XW, Li H, Feng T, et al. Impairment of antigen-presenting function of peripheral $\gamma\delta$ T cells in patients with sepsis[J]. *Clin Exp Immunol*, 2022, 207(1): 104-112. DOI:10.1093/cei/uxab029.
- [48] Kumar V. T cells and their immunometabolism: a novel way to understanding sepsis immunopathogenesis and future therapeutics[J]. *Eur J Cell Biol*, 2018, 97(6): 379-392. DOI:10.1016/j.ejcb.2018.05.001.
- [49] 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. DOI:10.4049/jimmunol.1701618.
- [50] Walton AH, Muenzer JT, Rasche D, et al. Reactivation of multiple viruses in patients with sepsis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e98819. DOI:10.1371/journal.pone.0098819.
- [51] Danahy DB, Kurup SP, Winborn CS, et al. Sepsis-induced state of immunoparalysis is defined by diminished CD8 T cell-mediated antitumor immunity[J]. *J Immunol*, 2019, 203(3): 725-735. DOI:10.4049/jimmunol.1900435.
- [52] Xie JF, Crepeau RL, Chen CW, et al. Sepsis erodes CD8⁺ memory T cell-protective immunity against an EBV homolog in a 2B4-dependent manner[J]. *J Leukoc Biol*, 2019, 105(3): 565-575. DOI:10.1002/JLB.4A0718-292R.
- [53] Choi YJ, Kim SB, Kim JH, et al. Impaired polyfunctionality of CD8⁺ T cells in severe sepsis patients with human cytomegalovirus reactivation[J]. *Exp Mol Med*, 2017, 49(9): e382. DOI:10.1038/emmm.2017.146.
- [54] Gurung P, Rai D, Condotta SA, et al. Immune unresponsiveness to secondary heterologous bacterial infection after sepsis induction is TRAIL dependent[J]. *J Immunol*, 2011, 187(5): 2148-2154. DOI:10.4049/jimmunol.1101180.
- [55] Shubin NJ, Chung CS, Heffernan DS, et al. BTLA expression contributes to septic morbidity and mortality by inducing innate inflammatory cell dysfunction[J]. *J Leukoc Biol*, 2012, 92(3): 593-603. DOI:10.1189/jlb.1211641.
- [56] Chen CW, Mittal R, Klingensmith NJ, et al. Cutting edge: 2B4-mediated coinhibition of CD4⁺ T cells underlies mortality in experimental sepsis[J]. *J Immunol*, 2017, 199(6): 1961-1966. DOI:10.4049/jimmunol.1700375.
- [57] van de Veerdonk FL, Mouktaroudi M, Ramakers BP, et al. Deficient Candida-specific T-helper 17 response during sepsis[J]. *J Infect Dis*, 2012, 206(11): 1798-1802. DOI:10.1093/infdis/jis596.
- [58] Gupta DL, Bhoi S, Mohan T, et al. Coexistence of Th1/Th2 and Th17/Treg imbalances in patients with post traumatic sepsis[J]. *Cytokine*, 2016, 88: 214-221. DOI:10.1016/j.cyto.2016.09.010.
- [59] Ye J, Su XM, Hsueh EC, et al. Human tumor-infiltrating Th17 cells have the capacity to differentiate into IFN- γ ⁺ and FOXP3⁺ T cells with potent suppressive function[J]. *Eur J Immunol*, 2011, 41(4): 936-951. DOI:10.1002/eji.201040682.
- [60] Venet F, Pachot A, Debard AL, et al. Increased percentage of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells during septic shock is due to the decrease of CD4⁺CD25⁻ lymphocytes[J]. *Crit Care Med*, 2004, 32(11): 2329-2331. DOI:10.1097/01.ccm.0000145999.42971.4b.
- [61] Arce-Sillas A, Álvarez-Luquín DD, Tamaya-Domínguez B, et al. Regulatory T cells: molecular actions on effector cells in immune regulation[J]. *J Immunol Res*, 2016, 2016: 1720827. DOI:10.1155/2016/1720827.
- [62] Xia Q, Wei L, Zhang YT, et al. Immune checkpoint receptors tim-3 and PD-1 regulate monocyte and T lymphocyte function in septic patients[J]. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018: 1632902. DOI:10.1155/2018/1632902.
- [63] Wang L, Zhang ZQ, Chen XX, et al. Relationship between the expression of PD-1 and CTLA-4 on T lymphocytes and the severity and prognosis of sepsis[J]. *Int J Gen Med*, 2023, 16: 1513-1525. DOI:10.2147/IJGM.S402586.
- [64] Huang LF, Yao YM, Dong N, et al. Association between regulatory T cell activity and sepsis and outcome of severely burned patients: a prospective, observational study[J]. *Crit Care*, 2010, 14(1): R3. DOI:10.1186/cc8232.
- [65] Cavassani KA, Carson WF 4th, Moreira AP, et al. The post sepsis-induced expansion and enhanced function of regulatory T cells create an environment to potentiate tumor growth[J]. *Blood*, 2010, 115(22): 4403-4411. DOI:10.1182/blood-2009-09-241083.
- [66] Dong XJ, Tu H, Qin S, et al. Insights into the roles of B cells in patients with sepsis[J]. *J Immunol Res*, 2023, 2023: 7408967. DOI:10.1155/2023/7408967.
- [67] Monserrat J, de Pablo R, Diaz-Martín D, et al. Early alterations of B cells in patients with septic shock[J]. *Crit Care*, 2013, 17(3): R105. DOI:10.1186/cc12750.
- [68] Ihlow J, Michaelis E, Greuel S, et al. B cell depletion and signs of sepsis-acquired immunodeficiency in bone marrow and spleen of COVID-19 deceased[J]. *Int J Infect Dis*, 2021, 103: 628-635. DOI:10.1016/j.ijid.2020.12.078.
- [69] Kaneko N, Kuo HH, Boucau J, et al. Loss of bcl-6-expressing T follicular helper cells and germinal centers in COVID-19[J]. *Cell*,

- 2020, 183(1): 143-157.e13. DOI:10.1016/j.cell.2020.08.025.
- [70] Duan SX, Jiao YF, Wang JM, et al. Impaired B-cell maturation contributes to reduced B cell numbers and poor prognosis in sepsis[J]. Shock, 2020, 54(1): 70-77. DOI:10.1097/SHK.0000000000001478.
- [71] Shankar-Hari M, Culshaw N, Post B, et al. Endogenous IgG hypogammaglobulinaemia in critically ill adults with sepsis: systematic review and meta-analysis[J]. Intensive Care Med, 2015, 41(8): 1393-1401. DOI:10.1007/s00134-015-3845-7.
- [72] Krautz C, Maier SL, Brunner M, et al. Reduced circulating B cells and plasma IgM levels are associated with decreased survival in sepsis - A meta-analysis[J]. J Crit Care, 2018, 45: 71-75. DOI:10.1016/j.jcrc.2018.01.013.
- [73] Giamarellos-Bourboulis EJ, Aschenbrenner AC, Bauer M, et al. The pathophysiology of sepsis and precision-medicine-based immunotherapy[J]. Nat Immunol, 2024, 25(1): 19-28. DOI:10.1038/s41590-023-01660-5.

(收稿日期: 2024-08-19)

(本文编辑: 何小军)

吸入一氧化氮治疗在儿童急重症中的临床应用进展

曲艳凝¹ 段朱岩¹ 盛梦奕¹ 李香莹¹ 郭琳瑛¹ 吴彩军²

¹首都儿科研究所附属儿童医院急诊科, 北京 100020; ²北京中医药大学东直门医院急诊科, 北京 100700

通信作者: 郭琳瑛, Email: 13020013651@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2025.02.022

一氧化氮 (nitric oxide, NO) 是一种在血管调节、神经传递和免疫响应等多种生理及病理过程中发挥重要作用的小分子气体^[1-2]。近年来, 吸入 NO (iNO) 已广泛用于心血管、炎症及呼吸系统疾病的治疗^[3-4]。然而, 其在儿科疾病中的适应证、剂量及长期影响尚存争议。本文综述了 NO 在儿科治疗中的机制、疗效及安全性, 为其临床应用提供科学依据。

1 NO 的生物学基础

1.1 NO 的生物学作用和机制

NO 由内皮细胞和神经元产生, 具有血管舒张、抑制血小板聚集和调节神经传导的功能^[1]。在肺血管系统中, NO 通过激活 cGMP 信号通路使平滑肌松弛, 扩张肺动脉, 降低肺动脉压力和阻力, 减轻右心室后负荷^[5]。此外, NO 的抗炎、抗凝和抗氧化作用可缓解炎症反应及肺血管损伤, 改善肺功能, 并减轻缺血-再灌注引发的炎症^[6-8]。

1.2 iNO 的药理学特性

吸入的 NO 经呼吸道进入肺循环后迅速与血红蛋白结合生成亚铁血红蛋白, 活性降低, 对体循环影响较小^[9]。其代谢由血红蛋白介导的 NO 氧化酶及肺泡内 NO 氧化酶完成, 最终通过呼出气体和尿液排泄^[10]。

2 iNO 的临床应用

1991 年, Frostell 等^[11]首次发现 iNO 可有效治疗肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH)。iNO 能够选择性降低肺动脉压力, 而不影响全身动脉压, 因此广泛用

于治疗各种导致肺动脉压升高的儿童急重症。

2.1 新生儿持续性肺动脉高压 (persistent pulmonary hypertension of the newborn, PPHN)

PPHN 以肺动脉压力升高、肺血流受阻和肺内分流增加为特征, 严重时可引发右心衰竭及多器官功能障碍, 病死率高达 40%~50%^[12]。作为 PPHN 治疗的首选手段, iNO 备受关注。1997 年, 多中心随机对照试验 (RCT) 证实, iNO 显著改善氧合指数和临床预后, 降低病死率^[13]。2000 年, 美国 FDA 批准其用于新生儿 PPHN 治疗, 推荐剂量为 20 ppm (1 ppm = 1 μ L/L), 最长使用 14 d^[14]。研究表明, 即使剂量升至 80 ppm, iNO 仍能有效改善氧合状态^[15-16]。此外, Finer 等的大型 RCT 发现, iNO 可减少机械通气需求^[17], Barrington 等^[18]荟萃分析则显示, iNO 降低了氧合指数 <100 mmHg 患儿对体外膜肺氧合 (ECMO) 的依赖。然而, 部分患儿对 iNO 反应不佳^[19], 且长期使用可能导致耐受性降低, 影响疗效, 其最佳应用策略仍需更多高质量研究验证。

2.2 儿童急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome ARDS)

ARDS 以严重肺水肿、低氧血症和呼吸窘迫为主要特征^[20]。iNO 通过选择性扩张肺血管, 降低血管阻力, 改善肺血管通透性并优化肺泡-毛细血管气体交换, 从而提升氧合水平^[21]。Adhikari 等^[22]荟萃分析纳入 12 项 RCT 试验 (1 237 名儿童 ARDS 患者), 结果显示, iNO 治疗首日 PaO₂/FiO₂ 比值提高 13%, 氧合指数下降 14%, 效果持续至第 4 天, 并减少机械通气时间及并发症。Bronicki 等^[23]的多中心研究进一步证实, iNO 显著改善氧合并降低气道压力。然而,