

脓毒症患者外周血自然杀伤细胞的表型和功能及其临床意义

潘爱军 邓艳如 杨田军 张蕾 邵敏 周树生 王春艳 刘宝

【摘要】目的 通过检测脓毒症患者外周血自然杀伤细胞(NK细胞)的表型和功能,探讨其在脓毒症免疫功能紊乱中的可能作用机制。**方法** 采用回顾性研究方法,选择2011年8月至2013年8月安徽省立医院重症医学科收治的59例全身炎症反应综合征(SIRS)患者和65例脓毒症患者,在患者进入重症监护病房(ICU)48h内抽取外周血,用流式细胞仪检测NK细胞的表型和功能。以同期28例健康体检者的血样本为对照。**结果** SIRS和脓毒症患者外周血CD3⁻CD56⁺NK细胞比例及计数均正常,与健康对照组均无明显差异[细胞比例:0.102±0.019、0.102±0.108比0.106±0.018, $F=0.018$, $P=0.982$;细胞计数($\times 10^6/L$):182.46±65.98、172.97±63.51比179.25±60.44, $F=0.349$, $P=0.706$]。NK细胞脱颗粒作用试验显示,健康对照组、SIRS组和脓毒症组CD107表达及 γ -干扰素(IFN- γ)分泌无明显差异[CD107:0.135±0.050、0.140±0.058、0.128±0.070, $F=0.583$, $P=0.560$;IFN- γ (kU/L):14.36±4.74、12.49±4.21、13.45±5.04, $F=1.616$, $P=0.202$]。抗体依赖细胞毒作用(ADCC)试验显示,健康对照组、SIRS组和脓毒症组CD107表达无差异(0.574±0.166、0.643±0.165、0.581±0.157, $F=0.808$, $P=0.448$);但与健康对照组比较,SIRS组NK细胞分泌IFN- γ 的能力显著增加(kU/L:40.5±13.2比28.4±9.6, $P=0.001$),而脓毒症组NK细胞分泌IFN- γ 的能力显著降低(kU/L:19.8±6.7比28.4±9.6, $P<0.01$)。与SIRS组比较,脓毒症组只有NK细胞表面抑制性受体CD158e(KIR3DL1)表达明显升高(0.203±0.057比0.079±0.021, $t=15.762$, $P<0.001$);而两组间其他表型均无明显差异。与SIRS组比较,脓毒症组基础血清IFN- γ 分泌水平显著降低(kU/L:0.280±0.040比0.310±0.038, $t=3.390$, $P=0.009$),IL-12的产生也明显减少(ng/L:0.15±0.03比0.30±0.08, $t=32.832$, $P<0.001$)。**结论** NK细胞表型和功能检测结果表明,脓毒症患者NK细胞功能受到损害,产生IFN- γ 的能力降低。IFN- γ 介导的免疫功能紊乱可能为脓毒症NK细胞功能低下的主要原因,为临床改善以NK细胞为基础的免疫干预治疗奠定基础。

【关键词】 自然杀伤细胞; 脓毒症; 系统性炎症反应; 免疫干预

Phenotype and functions of natural killer cells in septic patients and its clinical significance Pan Aijun, Deng Yanru, Yang Tianjun, Zhang Lei, Shao Min, Zhou Shusheng, Wang Chunyan, Liu Bao. Department of Critical Care Medicine, Anhui Provincial Hospital, Hefei 230001, Anhui, China
Corresponding author: Liu Bao, Email: aijunpan868@sina.com

【Abstract】Objective To investigate the possible mechanism of natural killer cells (NK cells) in immune dysfunction in sepsis by monitoring the phenotype and function of periphery NK cells in patients with sepsis. **Methods** A retrospective study was conducted. The patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS, $n = 59$) or sepsis ($n = 65$) admitted to Department of Critical Care Medicine of Anhui Provincial Hospital from August 2011 to August 2013 were enrolled. Blood samples were collected within 48 hours after intensive care unit (ICU) admission, the phenotype and function of periphery NK cells were determined by flow cytometry. Twenty-eight healthy people served as controls. **Results** The proportion and number of peripheral blood CD3⁻CD56⁺NK cells in SIRS and sepsis groups were normal, and no statistical difference was found when compared with those of the healthy control group [cell proportion: 0.102±0.019, 0.102±0.108 vs. 0.106±0.018, $F = 0.018$, $P = 0.982$; cell number ($\times 10^6/L$): 182.46±65.98, 172.97±63.51 vs. 179.25±60.44, $F = 0.349$, $P = 0.706$]. It was shown by NK cell degranulation detection that there was no significant difference in the expression of CD107 and interferon- γ (IFN- γ) secretion [CD107: 0.135±0.050, 0.140±0.058, 0.128±0.070, $F = 0.583$, $P = 0.560$; IFN- γ (kU/L): 14.36±4.74, 12.49±4.21, 13.45±5.04, $F = 1.616$, $P = 0.202$] among healthy control group, SIRS group, and sepsis group. It was shown by antibody dependent cytotoxic effect (ADCC) test that there was no difference in the expression of CD107 among healthy control group, SIRS group, and sepsis group (0.574±0.166, 0.643±0.165, 0.581±0.157, $F = 0.808$, $P = 0.448$). When compared with healthy controls, the secretion of IFN- γ was increased in SIRS patients (kU/L: 40.5±13.2 vs. 28.4±9.6, $P = 0.001$), while reduced in sepsis patients (kU/L: 19.8±6.7 vs. 28.4±9.6, $P < 0.01$). Compared with

DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2014.11.012

基金项目:安徽高校省级自然科学基金项目(KJ2013Z113)

作者单位:230001 合肥,安徽省立医院重症医学科

通信作者:刘宝, Email: aijunpan868@sina.com

SIRS group, only NK cell surface inhibitory receptors CD158e (KIR 3DL1) expression in sepsis group was significantly increased (0.203 ± 0.057 vs. 0.079 ± 0.021 , $t = 15.762$, $P < 0.001$), and there were no significant differences in the other phenotype between the two groups. Compared with SIRS group, the IFN- γ production of the sepsis group was significantly lowered (kU/L: 0.280 ± 0.040 vs. 0.310 ± 0.038 , $t = 3.390$, $P = 0.009$), and the level of IL-12 was also significantly decreased (ng/L: 0.15 ± 0.03 vs. 0.30 ± 0.08 , $t = 32.832$, $P < 0.001$). **Conclusion** It was showed by NK cell phenotype and function assay that the function of NK cells in patients with sepsis was impaired and led to a poor production of IFN- γ . The IFN- γ mediated immune dysfunction may be a main reason for the disorder of NK cell function, which laid the foundation of the clinical immune intervention practice to improve to NK cell function.

【Key words】 Natural killer cell; Sepsis; Systematic response syndrome; Immuno-intervention

重症监护病房 (ICU) 患者常伴有各种危及生命的情况,如脓毒症、创伤、胰腺炎、失血性休克以及大手术等,这些情况都具有共同的宿主免疫应答特征,称为全身炎症反应综合征 (SIRS)^[1]。脓毒症以及非脓毒症相关的 SIRS 都具有炎症反应不受控增强的特征,尤其是疾病发展到严重脓毒症或脓毒性休克阶段,病死率很高^[2]。脓症患者免疫状态异常,易产生代偿性抗炎反应综合征 (CARS),使得患者对院内感染更为敏感,极大地影响了 ICU 患者的发病率和病死率^[3]。目前为止,许多疗法在治疗脓毒症上效果都不显著,因此,进一步探究脓毒症发生过程中免疫细胞的状态无疑可以为脓毒症的临床免疫治疗提供新的治疗靶点^[2,4-5]。

目前对 SIRS 和脓毒症患者的单核细胞功能及状态已经有了一定的研究^[6-7],但对处于免疫应答早期的自然杀伤细胞 (NK 细胞) 在 SIRS 和脓症患者中的状态及功能尚无系统研究。NK 细胞最初是在外周血中被发现的,随后的研究发现 NK 细胞会在某些器官中富集,如肺脏^[8],而呼吸功能不全是 ICU 患者最常见的器官功能异常。动物实验也表明 NK 细胞具有致炎性作用^[9]。在某些脓毒症动物模型中, NK 细胞是 γ -干扰素 (IFN- γ) 的主要来源,是促进脓毒症免疫功能障碍的重要因素^[10];在脓毒症发生早期清除 NK 细胞则会显著增加脓毒症小鼠的存活率^[11]。因此,我们推测人体内 NK 细胞在脓毒症发生早期具有促进炎症反应的作用,而在脓症患者早期检测 NK 细胞的状态可能有利于建立以 NK 细胞为基础的细胞免疫疗法。然而,到目前为止,我们对脓症患者体内 NK 细胞的状态和功能仍知之甚少,大多数研究仍局限于评估 NK 细胞的数量^[12],而对脓症患者 NK 细胞的功能研究也多局限于杀伤功能,有些甚至没有排除免疫受损患者 (如癌症患者)^[13-14]。因此,本研究对 ICU 脓毒症患者的外周血 NK 细胞进行了定性和定量分析,以期对脓毒症的免疫干预疗法奠定基础。

1 资料和方法

1.1 研究对象及纳入、排除标准:采用回顾性研究方法,根据 2001 年国际脓毒症会议所制定的脓毒症诊断标准^[15],选择 2011 年 8 月至 2013 年 8 月收治于安徽省立医院重症医学科 124 例 SIRS 和脓毒症患者的外周血样本。年龄和性别匹配的健康对照组外周血样本来源于安徽省立医院体检中心。

样本纳入及排除标准:对于纳入组内的所有患者均进行巨细胞病毒 (CMV) 检测,以排除 CMV 感染对 NK 细胞的影响。死于其他原因或非感染引起的并发症、慢性肝炎、自身免疫性疾病及诊断为脓毒症之前曾使用免疫抑制剂的患者均被排除在样本纳入范围之外。

本研究经医院伦理委员会批准,试验中所用外周血的采集和使用均遵守本院医学伦理委员会的相关规定,并获得患者或家属的知情同意。

1.2 研究方法

1.2.1 NK 细胞效应功能检测:分别通过脱颗粒作用试验和抗体依赖细胞毒作用 (ADCC) 试验检测 NK 细胞 CD107 表达和 IFN- γ 分泌以评价 NK 细胞的效应功能。其中 NK 细胞的脱颗粒作用使用 NK 细胞杀伤 K562 细胞来检测,而 ADCC 作用则使用包被有兔抗小鼠淋巴细胞抗体的 P815 小鼠肥大细胞来检测。

1.2.2 NK 细胞表面标志检测:所有符合纳入标准的患者在入住 ICU 后 48 h 内抽取外周血,乙二胺四乙酸 (EDTA) 抗凝,分离外周血单个核细胞 (PBMC),离心后用磷酸盐缓冲液 (PBS) 重悬, NK 细胞用 CD3⁻CD56⁺ 表面标志定义,并采用不同的抗体来划分不同的 NK 细胞亚群。用流式细胞仪检测 NK 细胞表面活化性受体 NKG2D、NKp30、NKp46、CD69 以及抑制性受体 NKG2A、NKG2C、CD94、CD158a (KIR 2DL1)、CD158h (KIR 2DS1)、CD158e (KIR 3DL1) 的表达情况。

1.2.3 细胞因子检测:采集入选对象的清晨空腹静

脉血,离心后取血清,置于-80℃冰箱中待测。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测肿瘤坏死因子- γ (TNF- γ)、白细胞介素(IL-1、IL-6、IL-15、IL-10、IL-12、IL-18)、IFN- γ 和转化生长因子(TGF- β 1、TGF- β 2)水平,所有操作按试剂盒说明书要求进行。

1.3 统计学处理:采用SPSS 17.0 统计软件对数据进行分析,计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,单因素多组间数据比较采用方差分析,两组间均数比较采用 *t* 检验, *P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料:124 例患者中男性 59 例,女性 65 例;年龄 28~74 岁,平均(64.3 \pm 6.9)岁;肺部感染 63 例,腹腔感染 23 例,血液系统感染 15 例,泌尿系统感染 9 例,胆道系统感染 6 例,其他部位感染 8 例。健康对照组、SIRS 组、脓毒症组性别、年龄、急性生理学及慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分等一般资料比较差异均无统计学意义(均 *P*>0.05;表 1),说明资料均衡,有可比性。

2.2 各组外周血 NK 细胞比例及计数比较(表 1):

与健康对照组相比,SIRS 组和脓毒症组患者外周血 CD3⁻CD56⁺ NK 细胞比例及计数均无明显差异。NK 细胞的脱颗粒作用在 3 组间无明显差异。在 ADCC 条件下,3 组间 CD107 表达无差异;与健康对照组相比,SIRS 患者 NK 细胞产生 IFN- γ 的能力显著增加(*P*<0.01),而脓症患者产生 IFN- γ 的能力显著降低(*P*<0.01)。

2.3 各组外周血 NK 细胞表型分析比较(表 2):与 SIRS 组比较,只有抑制性受体 CD158e (KIR 3DL1) 在脓症患者中高表达(*P*<0.001);两组其他表型均无明显差异。

2.4 各组血清细胞因子水平比较(表 3):与 SIRS 患者相比,脓症患者 IFN- γ 产生降低,IL-12 的产生也明显减少(均 *P*<0.01),而 IL-10 和 TGF- β 则没有明显变化(均 *P*>0.05)。

3 讨论

尽管近年来重症医学的抢救措施和手段取得了长足进步,但脓毒症的病死率依然居高不下^[16]。单核细胞由于吞噬细菌而被大量活化,分泌大量的炎

表 1 3 组受试者一般资料及外周血 NK 细胞的比例、计数和功能比较

组别	例数 性别(例)		年龄(岁) $\bar{x}\pm s$	APACHE II 评 分(分, $\bar{x}\pm s$)	NK 细胞 比例($\bar{x}\pm s$)	NK 细胞计数 ($\times 10^6/L$, $\bar{x}\pm s$)	脱颗粒作用试验($\bar{x}\pm s$)		ADCC 试验($\bar{x}\pm s$)	
	(例)	男性 女性					CD107	IFN- γ (kU/L)	CD107	IFN- γ (kU/L)
健康对照组	28	15 13	64.2 \pm 6.5		0.106 \pm 0.018	179.25 \pm 60.44	0.135 \pm 0.050	14.36 \pm 4.74	0.574 \pm 0.166	28.4 \pm 9.6
SIRS 组	59	28 31	63.6 \pm 5.4	17.37 \pm 5.26	0.102 \pm 0.019	182.46 \pm 65.98	0.140 \pm 0.058	12.49 \pm 4.21	0.643 \pm 0.165	40.5 \pm 13.2 ^a
脓毒症组	65	31 34	64.8 \pm 6.1	17.23 \pm 4.85	0.102 \pm 0.018	172.97 \pm 63.51	0.128 \pm 0.070	13.45 \pm 5.04	0.581 \pm 0.157	19.8 \pm 6.7 ^{ab}
检验值	$\chi^2 = 0.329$		<i>F</i> = 0.601	<i>t</i> = 0.156	<i>F</i> = 0.018	<i>F</i> = 0.349	<i>F</i> = 0.583	<i>F</i> = 1.616	<i>F</i> = 0.808	<i>F</i> = 64.000
<i>P</i> 值	0.848		0.550	0.876	0.982	0.706	0.560	0.202	0.448	0.001

注: NK 细胞为自然杀伤细胞, SIRS 为全身炎症反应综合征, APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分系统 II, ADCC 为抗体依赖细胞毒作用, INF- γ 为 γ -干扰素;与健康对照组比较,^a*P*<0.01;与 SIRS 组比较,^b*P*<0.01;空白代表无此项

表 2 SIRS 和脓症患者 NK 细胞表型分析比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数 (例)	NGK2D (MFI)	NKp30 (MFI)	NKp46 (MFI)	CD69 (MFI)	NGK2A	NGK2C	CD94	CD158a (KIR 2DL1)	CD158h (KIR 2DS1)	CD158e (KIR 3DL1)
SIRS 组	59	464.2 \pm 37.2	206.1 \pm 22.2	730.4 \pm 68.7	50.2 \pm 12.90	0.628 \pm 0.131	0.113 \pm 0.028	0.627 \pm 0.060	0.140 \pm 0.013	0.051 \pm 0.019	0.079 \pm 0.021
脓毒症组	65	470.0 \pm 34.2	205.2 \pm 21.5	738.8 \pm 60.6	49.5 \pm 12.30	0.634 \pm 0.119	0.114 \pm 0.030	0.596 \pm 0.071	0.144 \pm 0.014	0.055 \pm 0.019	0.203 \pm 0.057
<i>t</i> 值		-0.908	0.221	-0.724	0.323	-0.269	-0.176	2.465	-1.601	-1.227	15.762
<i>P</i> 值		0.366	0.825	0.471	0.747	0.788	0.861	0.065	0.112	0.222	<0.001

注: SIRS 为全身炎症反应综合征, NK 细胞为自然杀伤细胞, NGK2D、NKp30、NKp46、CD69 为 NK 细胞表面活化性受体, NGK2A、NGK2C、CD94、CD158a (KIR 2DL1)、CD158h (KIR 2DS1)、CD158e (KIR 3DL1) 为 NK 细胞表面抑制性受体, MFI 为平均荧光密度

表 3 SIRS 和脓症患者血清细胞因子浓度比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数 (例)	TNF- α (ng/L)	IL-1 β (ng/L)	IL-6 (ng/L)	IL-12 (ng/L)	IL-10 (ng/L)	IL-15 (ng/L)	IL-18 (ng/L)	IFN- γ (kU/L)	TGF- β 1 (ng/L)	TGF- β 2 (ng/L)
SIRS 组	59	2.08 \pm 0.53	0.70 \pm 0.16	41.0 \pm 13.4	0.30 \pm 0.08	7.1 \pm 2.8	3.7 \pm 1.2	543 \pm 103	0.310 \pm 0.038	16 552 \pm 1 278	129 \pm 27
脓毒症组	65	2.14 \pm 0.55	0.80 \pm 0.23	39.0 \pm 16.8	0.15 \pm 0.03	7.5 \pm 1.8	3.5 \pm 0.8	562 \pm 72	0.280 \pm 0.040	16 524 \pm 1 457	121 \pm 40
<i>t</i> 值		-0.589	2.783	0.728	32.832	0.955	1.101	1.199	3.390	0.113	1.292
<i>P</i> 值		0.557	0.062	0.486	<0.001	0.342	0.273	0.233	0.009	0.910	0.199

注: SIRS 为全身炎症反应综合征, TNF- α 为肿瘤坏死因子- α , IL-1 β 、IL-6、IL-12、IL-10、IL-15、IL-18 为白细胞介素-1 β 、-6、-12、-10、-15、-18, IFN- γ 为 γ -干扰素, TGF- β 1、TGF- β 2 为转化生长因子- β 1、- β 2

症细胞因子,并启动免疫负调机制,机体很快转变为免疫麻痹状态,或称之为 CARS^[17],这很可能导致二次院内感染甚至死亡。有些脓毒症患者甚至同时表现为高炎症反应伴随免疫麻痹的状态^[18],这也解释了为什么对这类患者使用抗炎性药物治疗都失败。因此,只有深入了解脓毒症患者使用的免疫状态才有利于研制出更为有效的免疫干预疗法。

目前,关于脓毒症患者体内免疫状态的研究大多集中于单核细胞的钝化^[19-20]或 T、B 淋巴细胞的大量凋亡^[21-22],而对于脓毒症患者体内 NK 细胞的状态如何尚未见完整和深入的研究。NK 细胞是天然免疫系统的重要组分,参与感染的早期反应,包括 IFN- γ 的产生和穿孔素依赖的靶细胞清除^[23]。此外,NK 细胞还可以通过与树突细胞直接或间接作用参与获得性免疫反应的发生^[24]。对脓毒症动物模型的研究显示,在脓毒症发生早期清除 NK 细胞有利于提高实验动物的存活率,因此,过度活化的 NK 细胞确实在脓毒症发生早期参与了炎症反应的发生^[11],尤其是脓毒症发生早期 IFN- γ 分泌的主要来源^[25]。本研究中观察了脓毒症患者外周血 NK 细胞的表型和功能,与在动物模型中观察到的结果不同,我们只在 SIRS 患者中检测到了 NK 细胞的过度活化,而在脓毒症患者中,NK 细胞产生 IFN- γ 的能力是降低的。此外,我们还在 ADCC 反应中观察到了 NK 细胞的过度活化,但在对 K562 的杀伤中并未观察到这一现象。这一实验结果表明,在不同条件下 NK 细胞的功能可能会有所不同,这也提示我们在脓毒症发生的不同阶段,NK 细胞可能发挥不同的作用。

我们还发现 NK 细胞的比例在各组患者间没有明显差异,脓毒症组患者 NK 细胞计数较健康对照组及 SIRS 组均有所减少,提示在脓毒症发生过程中,随着机体造血功能的代偿,NK 细胞可能从血液迁移到了炎症部位。在脓毒症患者中,NK 细胞数量的减少并不是单一的,同时还伴随着 T、B 淋巴细胞的减少,而淋巴细胞的减少在未存活的脓毒症患者中更为明显^[21]。

此外,我们发现还 NK 细胞表面活化性和抑制性受体的失衡可能是导致 SIRS 患者 NK 细胞过度活化和脓毒症患者 NK 细胞功能降低的重要原因。事实上,NK 细胞的效应功能,如杀伤功能和细胞因子分泌都需要 NK 细胞表面多种受体信号的动态集成。NK 细胞表面表达多种活化性受体,属于多个

不同的受体家族,转导多种不同的胞内信号^[26]。而在抑制性受体中,只有 CD158e (KIR 3DL1) 在脓毒症患者中高表达。

IFN- γ 是与 NK 细胞功能密切相关的细胞因子,而 IL-10 和 TGF- β 则负向调节 IFN- γ 的分泌。单核细胞来源的细胞因子如 IL-12、IL-15 和 IL-18 等正向调节 IFN- γ 分泌^[24],而 IL-10 和 TGF- β 是 NK 分泌 IFN- γ 的负向调节因子^[27]。本研究中对有关 SIRS 和脓毒症患者血清中与 NK 细胞功能相关的,尤其是与 IFN- γ 分泌相关的细胞因子进行检测发现,脓毒症患者 IFN- γ 产生降低,IL-12 的产生也减少,而 IL-10 和 TGF- β 则无明显差异,这一现象可以部分解释脓毒症患者 NK 细胞表面抑制性受体表达升高,但这种升高和活化性细胞因子产生减少之间的关系还需要更深入具体的研究证实。

总之,本研究所表现的脓毒症患者外周血 NK 细胞表型和功能的结果是对以动物模型为基础的脓毒症免疫功能研究的重要补充。在大多数脓毒症动物模型中,清除 NK 细胞都具有保护作用。然而由 SIRS 进展至脓毒症阶段,患者外周血 NK 细胞可能通过不同程度的表达,产生不同水平的细胞因子而发挥复杂的作用。通过在不同阶段调节机体的 IFN- γ 水平,可能为临床上以 NK 细胞为基础的免疫干预疗法提供方向。

参考文献

- [1] 林洪远,盛志勇. 全身炎症反应和 MODS 认识的变化及现状 [J]. 中国危重病急救医学,2001,13 (11): 643-646.
- [2] Okazaki Y, Matsukawa A. Pathophysiology of sepsis and recent patents on the diagnosis, treatment and prophylaxis [J]. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov, 2009, 3 (1): 26-32.
- [3] Ward NS, Casserly B, Ayala A. The compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS) in critically ill patients [J]. Clin Chest Med, 2008, 29 (4): 617-625, viii.
- [4] Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock [J]. Lancet, 2005, 365 (9453): 63-78.
- [5] 盛志勇,姚咏明. 加强对脓毒症免疫功能障碍及其监测的研究 [J]. 解放军医学杂志, 2011, 36 (1): 8-10.
- [6] Fumeaux T, Pugin J. Role of interleukin-10 in the intracellular sequestration of human leukocyte antigen-DR in monocytes during septic shock [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 166 (11): 1475-1482.
- [7] 林洪远,郭旭生,姚咏明,等. CD14⁺单核细胞人类白细胞抗原-DR 预测脓毒症预后及指导免疫调理治疗的初步临床研究 [J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15 (3): 135-138.
- [8] Grégoire C, Chasson L, Luci C, et al. The trafficking of natural killer cells [J]. Immunol Rev, 2007, 220: 169-182.
- [9] Emoto M, Miyamoto M, Yoshizawa I, et al. Critical role of NK cells rather than V alpha 14⁺ NKT cells in lipopolysaccharide-induced lethal shock in mice [J]. J Immunol, 2002, 169 (3): 1426-1432.
- [10] 武周游,祝益民. 脓毒症中 NKT 细胞的激活机制及其意义 [J]. 中华急诊医学杂志, 2013, 22 (3): 321-324.
- [11] Chiche L, Forel JM, Thomas G, et al. The role of natural killer cells in sepsis [J]. J Biomed Biotechnol, 2011, 2011: 986491.

- [12] 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.
- [13] Puente J, Carvajal T, Parra S, et al. Enhancement of natural killer cell activity in septic shock patients by a mixture of the calcium ionophore A23187 and the phorbol ester TPA: in vitro studies [J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 1994, 32 (1): 19-23.
- [14] von Muller L, Klemm A, Durmus N, et al. Cellular immunity and active human cytomegalovirus infection in patients with septic shock [J]. J Infect Dis, 2007, 196 (9): 1288-1295.
- [15] 姚咏明, 盛志勇, 林洪远, 等. 脓毒症定义及诊断的新认识 [J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16 (6): 321-324.
- [16] 王正国. 当前脓毒症研究的思考 [J]. 解放军医学杂志, 2012, 37 (11): 1011-1014.
- [17] 王军宇, 李春盛. 全身炎症反应综合征与代偿性抗炎反应综合征及多器官功能障碍综合征 [J]. 中国急救医学, 2003, 23 (2): 97-99.
- [18] Osuchowski MF, Welch K, Siddiqui J, et al. Circulating cytokine/inhibitor profiles reshape the understanding of the SIRS/CARS continuum in sepsis and predict mortality [J]. J Immunol, 2006, 177 (3): 1967-1974.
- [19] Adib-Conquy M, Adrie C, Moine P, et al. NF-kappaB expression in mononuclear cells of patients with sepsis resembles that observed in lipopolysaccharide tolerance [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 162 (5): 1877-1883.
- [20] 苏磊, 周殿元, 唐袖青, 等. CD14 + 单核细胞人白细胞 DR 抗原在脓毒症早期检测中的临床意义 [J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18 (11): 677-679.
- [21] Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, et al. Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4⁺ T lymphocytes in humans [J]. J Immunol, 2001, 166 (11): 6952-6963.
- [22] 张莹, 姚咏明. 调节性 T 细胞与脓毒症关系的研究进展 [J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18 (11): 695-697.
- [23] Vivier E, Tomasello E, Baratin M, et al. Functions of natural killer cells [J]. Nat Immunol, 2008, 9 (5): 503-510.
- [24] Vivier E, Raulet DH, Moretta A, et al. Innate or adaptive immunity? The example of natural killer cells [J]. Science, 2011, 331 (6013): 44-49.
- [25] Heremans H, Dillen C, van Damme J, et al. Essential role for natural killer cells in the lethal lipopolysaccharide-induced Shwartzman-like reaction in mice [J]. Eur J Immunol, 1994, 24 (5): 1155-1160.
- [26] Moretta L, Moretta A. Unravelling natural killer cell function: triggering and inhibitory human NK receptors [J]. EMBO J, 2004, 23 (2): 255-259.
- [27] Schröder, Meisel C, Buhl K, et al. Different modes of IL-10 and TGF-beta to inhibit cytokine-dependent IFN-gamma production: consequences for reversal of lipopolysaccharide desensitization [J]. J Immunol, 2003, 170 (10): 5260-5267.

(收稿日期: 2014-06-03)

(本文编辑: 李银平)

· 学术活动预告 ·

第一届朝阳国际医学大会

在国内各级领导的殷切关怀和国外医学界同仁的大力支持下, 第一届朝阳国际医学大会将于 2014 年 12 月 20 日至 21 日在我们伟大祖国的首都北京隆重召开。本次会议由首都医科大学附属北京朝阳医院、北美中华医学会主办, 首都医科大学、北京大学医学部、北京市医院管理局联合主办。主题为“加强合作, 推动创新, 促进医学发展”。大会将以科学合理、灵活多样的形式全方位地展现中美医学研究的最新成果和未来全球医学发展面临的机遇与挑战, 可谓是一次融国际、地区和国内学术活动于一体的医学盛宴。届时, 美国 20 余位呼吸、心血管、神经、急诊与危重症、转化医学、泌尿系统疾病及新药开发、肿瘤和免疫等领域的顶级专家以及国内数位颇具影响力的工程院院士将亲临论坛, 为全体参会者做精彩纷呈的报告和演讲。我们还将精心组织 6 个紧贴临床、紧扣热点、紧跟国际的专题分论坛, 邀请北京朝阳医院知名医学专家以及美国同道对所在领域的重点和难点问题进行深入探讨, 并同与会者进行面对面的交流。

1 会议基本信息

报到时间: 2014 年 12 月 19 日; 会议时间: 2014 年 12 月 20 日至 21 日; 会议地点: 北京国际会议中心 (北京市朝阳区北辰东路 8 号)。

2 初步日程安排

12 月 20 日 14:00 ~ 17:30 第一会议室: 开幕式及主会场大会发言, 大会主席: 封国生、Jerry Zhu。

12 月 21 日 09:00 ~ 12:10、13:00 ~ 16:30 第三会议室 (分论坛 1): 呼吸病、老年病及职业病专题论坛, 分论坛主席: 童朝晖、Hong Gao、施焕中; 第二会议室 -A 厅 (分论坛 2): 急诊与危重症专题论坛, 分论坛主席: 李春盛、Hongyi Cui、李文雄; 第二会议室 -B 厅 (分论坛 3): 心血管及代谢性疾病专题论坛, 分论坛主席: 杨新春、Qin Ye、苏丕雄; 第二会议室 -C 厅 (分论坛 4): 神经系统疾病专题论坛, 分论坛主席: 胡文立、Lan Qin、吴安石; 201 会议室 -AB 厅 (分论坛 5): 肿瘤和免疫专题论坛, 分论坛主席: 封国生、Eddie Cheung、安广宇、陈文明; 201 会议室 -CD 厅 (分论坛 6): 转化医学、泌尿系统疾病及新药开发专题论坛, 分论坛主席: Stephen Tsang、刘丽宏、张小东。

3 参会费用

包括会议资料、会议期间的午餐及茶歇费用, 报到时领取参会正式发票后回单位报销。10 月 31 日前 (含 10 月 31 日) 报名: 人民币 800 元/人, 11 月 1 日后 (含 11 月 1 日) 报名: 人民币 1 000 元/人。

4 CICM 组委会联系方式

联系人: 钟老师, 电话: 010-5710 8106, 传真: 010-65919906; 在线注册: www.cicm-bj.org; 短信报名: 18810242122, Email: cicm2014@126.com。