

## PI3K/Akt 信号通路在脓毒症固有免疫中的作用

周婷 史家欣 李小民

222002 江苏连云港,徐州医科大学附属连云港医院急诊科(周婷、李小民),呼吸内科(史家欣)

通讯作者:李小民, Email: lyglxm1@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.11.016

**【摘要】** 磷脂酰肌醇 3 激酶 / 丝氨酸 / 苏氨酸激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路调节下游信号分子活化后,在体内外发挥调节免疫应答和炎症因子释放的关键作用,与脓毒症的发生发展密切相关。固有免疫细胞在脓毒症期间维持内环境稳定及调节免疫反应中起到重要的作用。本文就 PI3K/Akt 信号通路及其在脓毒症发生时调节不同类型固有免疫细胞的炎症反应和凋亡等方面的研究进行综述,为脓毒症的防治提供新的线索和途径。

**【关键词】** PI3K/Akt 信号通路; 脓毒症; 巨噬细胞; 中性粒细胞; 树突细胞

**基金项目:** 国家自然科学基金(81300052); 中国博士后科学基金(2015M570420); 江苏省卫生计生委科研项目(H201558); 江苏省连云港市科技项目(SH1401); 江苏省连云港市“521 工程”项目(2015-12-1)

**Role of PI3K/Akt signaling pathway in the innate immune of sepsis** Zhou Ting, Shi Jiaxin, Li Xiaomin

Department of Emergency Medicine, Lianyungang Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, Lianyungang 222002, Jiangsu, China (Zhou T, Li XM); Department of Respiratory Medicine, Lianyungang Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, Lianyungang 222002, Jiangsu, China (Shi JX)

Corresponding author: Li Xiaomin, Email: lyglxm1@163.com

**【Abstract】** Phosphatidylinositol 3 kinase/serine/threonine kinase B (PI3K/Akt) signaling pathway plays a key role in regulating immune response and inflammatory factor release *in vitro* and *in vivo* by regulating the activation of downstream signaling molecules, and is closely related to the occurrence and development of sepsis. Innate immune cells play important roles in maintaining the stability of the environment and regulating the immune response during sepsis. This review summarized the PI3K/Akt signaling pathway and its regulation in the sepsis of different types of immune cells in the inflammatory response, apoptosis and other aspects to provide clues and pathways for the prevention and treatment of sepsis.

**【Key words】** PI3K/Akt signaling pathway; Sepsis; Macrophage; Neutrophil granulocyte; Dendritic cell

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81300052); Chinese Postdoctoral Science Foundation (2015M570420); General Program of Jiangsu Provincial Commission of Health and Family Planning (H201558); Lianyungang Science and Technology Bureau Funded Project of Jiangsu Province (SH1401); "521 Project" Program in Lianyungang of Jiangsu Province (2015-12-1)

脓毒症是由感染引起的生理、病理和生化异常综合征,是一种主要的公共卫生问题<sup>[1]</sup>。近年来脓毒症综合治疗已取得重要进展,但其发病率及病死率仍较高,存活率虽有大幅度提升,但仍会导致生活质量降低、认知功能障碍等远期并发症<sup>[2-3]</sup>。磷脂酰肌醇 3 激酶 / 丝氨酸 / 苏氨酸激酶 B (PI3K/Akt) 信号转导通路参与调控脓毒症过程中的炎症反应,在维持机体内环境平衡及调节免疫反应中发挥至关重要的作用<sup>[4-5]</sup>。固有免疫细胞如单核 / 巨噬细胞、中性粒细胞和淋巴细胞等被激活后,介导部分炎症反应,促进多种炎症介质产生,进而启动或抑制宿主炎症反应<sup>[6]</sup>。近年来研究表明,PI3K/Akt 信号通路在多种固有免疫细胞中表达和活化,为治疗脓毒症指明了新方向。现就 PI3K/Akt 信号通路及其在脓毒症发生时调节不同类型固有免疫细胞的炎症反应、凋亡等方面进行文献综述,为治疗脓毒症提供理论基础。

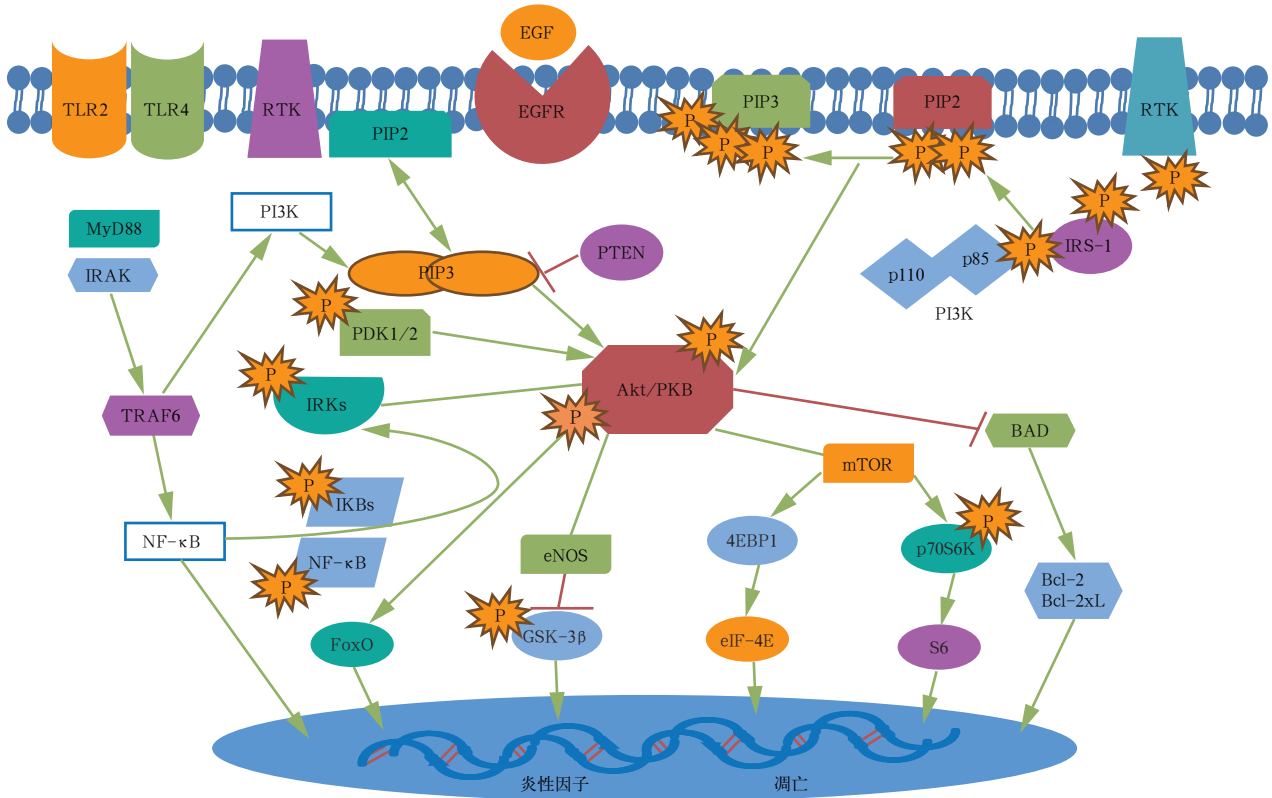
### 1 PI3K/Akt 信号通路

在静息状态下,脂质激酶 PI3K 位于细胞质,根据其结构可分为 I、II、III 型。I 型 PI3K 包括 IA 及 IB, IA 结合酪氨酸激酶连接受体, IB 结合 G 蛋白后可进一步激活下游

分子。IA 型 PI3K 包括催化亚基 p110 和调节亚基 p85,结合酪氨酸激酶 (RTK) 和 G 蛋白连接受体,将底物磷脂酰肌醇二磷酸 (PIP2) 转化为磷脂酰肌醇三磷酸 (PIP3),既可结合下游具有磷酸化酪氨酸残基的生长因子受体或连接蛋白激活 PI3K,也可直接结合大鼠肉瘤 (Ras) 蛋白以及 p110 促进 PI3K 活化<sup>[7]</sup>。PIP3 结合 Akt 以及磷酸肌醇依赖激酶 1 (PDK1) 后, Akt 构象变化,同时 Akt 迁至细胞膜,磷酸化膜上的 PDK21 和 PDK2 蛋白,进一步活化 Akt<sup>[8]</sup>,促进激活下游蛋白,如磷酸化糖原合成酶-3 (GSK-3)、核转录因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)、叉头转录因子 (FoxO) 以及哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体 1 (mTORC1) 等 (图 1),通过复杂的信号传递网络,PI3K/Akt 信号通路参与免疫调控<sup>[9]</sup>、介导细胞因子表达<sup>[10]</sup>、调节凋亡<sup>[11]</sup>。

### 2 PI3K/Akt 信号通路与吞噬细胞及单核 / 巨噬细胞系统的关系

**2.1 PI3K/Akt 信号通路与巨噬细胞:** 巨噬细胞作为免疫细胞,能诱导、吞噬和消灭病原体。脓毒症的主要致病菌为革兰阴性 (G<sup>-</sup>) 菌,胞壁脂多糖 (LPS) 是其细胞壁的主要成分。



注: PI3K/Akt 为磷脂酰肌醇 3 激酶 / 丝氨酸 / 苏氨酸激酶 B, TLR 为 Toll 样受体, RTK 为酪氨酸激酶, PIP2 为磷脂酰肌醇二磷酸, PIP3 为磷脂酰肌醇三磷酸, EGF 为表皮细胞生长因子, EGFR 为 EGF 受体, MyD88 为髓样分化因子 88, IRAK 为白细胞介素-1 受体相关激酶, TRAF6 为肿瘤坏死因子受体相关因子 6, NF-κB 为核转录因子-κB, PDK1/2 为磷酸肌醇依赖激酶 1/2, IRKs 为胰岛素受体激酶, IKBs 为 NF-κB 抑制因子, FoxO 为叉头转录因子, PTEN 为第 10 号染色体同源缺失性磷酸酶-张力蛋白, PKB 为蛋白激酶 B, eNOS 为内皮型一氧化氮合酶, GSK-3β 为糖原合成激酶-3β, p110 为催化亚基, p85 为调节亚基, IRS-1 为胰岛素受体底物 1, mTOR 为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白, 4EBP1 为真核细胞起始因子结合蛋白, eIF-4E 为真核细胞翻译起始因子 4E, p70S6K 为 p70-KDaS6 激酶, S6 为核糖体蛋白, BAD 为抗凋亡蛋白 Bcl-2 家族蛋白 Bcl-xL/Bcl-2 相关促凋亡蛋白, P 为磷酸

图 1 PI3K/Akt 信号通路

Zhang 等<sup>[12]</sup>用 LPS 体外刺激小鼠腹膜巨噬细胞,通过核转录因子-κB (NF-κB) 信号通路导致肿瘤坏死因子-α (TNF-α)、白细胞介素-6 (IL-6) 增多,同时通过 PI3K/Akt/GSK-3β 通路调节 IL-10 的表达。Qin 等<sup>[13]</sup>用 LPS 刺激体外培养的巨噬细胞,可通过 PI3K/Akt/p70-KDaS6 激酶 (p70S6K) 通路促进促炎因子 IL-6、TNF-α、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 等的产生。此外,杜涛等<sup>[14]</sup>用 LPS 体外刺激真核表达载体细胞自噬双荧光检测质粒载体 (pcDNA3.1-GFP-LC3) 转染的巨噬细胞,发现可激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 信号通路;用 mTOR 信号通路抑制剂雷帕霉素处理 LPS 刺激的细胞后,细胞内部自噬被增强,实时定量聚合酶链反应 (PCR) 检测到自噬相关基因 Atg5、自噬相关分子微管相关蛋白 1 轻链 3-II (LC3-II) 等表达增加,可见 LPS 刺激的巨噬细胞内自噬可能与调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路相关。革兰阳性 (G<sup>+</sup>) 菌也被认为是引起脓毒症的主要病原体,其中主要致病菌为葡萄球菌<sup>[15]</sup>,肽聚糖 (PGN) 为 G<sup>+</sup> 菌胞壁的主要成分。PGN 被刺激后,以髓样分化因子 88 (MyD88) 方式激活下游信号, PGN/Toll 样受体 2 (TLR2)/MyD88 信号复合体募集下游信号分子,激活 NF-κB 通路<sup>[16]</sup>及 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,进一步产生促炎因子 IL-6、IL-1β、TNF-α 和抗炎因子

IL-10 等<sup>[17]</sup>。可见,在巨噬细胞启动、维持以及分辨宿主炎症反应过程中, PI3K/Akt 信号通路起到重要作用。

**2.2 PI3K/Akt 信号通路与单核细胞:** 作为固有免疫细胞,单核细胞已被证实参与脓毒症的发生发展<sup>[18]</sup>。已经证实, PI3K/Akt 信号通路负调控 LPS 刺激单核细胞促炎因子的产生<sup>[13, 19]</sup>。在 LPS 刺激下,通过 PI3K/Akt 信号通路完全活化 Akt,可激活 Akt/ 结节性硬化复合物 (TSC2/TSC1)/mTORC1 通路使其失活,解除 TSC1/TSC2 对 mTORC 的抑制,从而磷酸化 p70S6K 和真核细胞起始因子结合蛋白 4EBP1,进而产生炎症因子<sup>[20]</sup>。Fang 等<sup>[21]</sup>发现,经尾静脉注射大肠杆菌至敲除负性调节 mTORC1 基因 TSC1 的大鼠形成脓毒症模型,单核细胞产生更多的活性氧、IL-6、IL-10,但 IL-1、γ-干扰素 (IFN-γ) 及 TNF-α 减少。Wang 等<sup>[22]</sup>发现, LPS 刺激单核细胞后应用雷帕霉素使磷酸化 GSK-3β 降低,然而 GSK-3β 激酶活性增加;用免疫共沉淀和体外激酶测定法证明核糖体蛋白 S6 激酶 1 (S6K1) 受到减少、磷酸化 GSK-3β 减少后,同时促进 IL-12 增加以及 IL-10 降低;GSK-3β 被抑制后可进一步拮抗上游分子 S6K1 的减少,进而影响 LPS 刺激的单核细胞 IL-10 和 IL-12 的表达水平,抑制 GSK-3β 可以增加环磷腺苷反应元件结合蛋白 (CREB) 水平,进一步促使 IL-10

增加及 IL-12 降低。还有研究表明, mTORC1 调控 GSK-3 $\beta$  活性可进一步激活 CREB、NF- $\kappa$ B p65、转录因子-1 (AP-1), 从而调控细胞因子表达<sup>[23]</sup>。

**2.3 PI3K/Akt 信号通路与中性粒细胞:** 中性粒细胞是骨髓中产生的先天免疫系统主要抗菌吞噬细胞, 其负责检测和消除进入体内的微生物入侵者<sup>[24]</sup>。张艺森等<sup>[25]</sup>采用 LPS 刺激中性粒细胞, 用荧光显微镜和流式细胞术检测中性粒细胞的吞噬功能, 发现其吞噬功能增强; 荧光显微镜和流式细胞术检测 Akt、磷酸化 Akt (p-Akt)、PI3K 及磷酸化 PI3K (p-PI3K) 发现, 中性粒细胞的吞噬功能与 LPS 刺激 PI3K/Akt 通路磷酸化有关。中性粒细胞活性可由补足物 5a (C5a) 调节, 研究表明, C5a 可通过 PI3K/Akt 信号通路延迟中性粒细胞凋亡<sup>[26]</sup>。此外, 抗凋亡蛋白 Bcl-2 家族蛋白 Bcl-2 相关蛋白 A1/Bfl-1 通过 PI3K/Akt 信号通路调控中性粒细胞的存活及内平衡<sup>[27]</sup>。另有研究报道, PI3K/Akt 信号通路中 GSK-3 $\beta$  失活后可减少抗凋亡蛋白 Mcl-1 降解, 从而减少中性粒细胞凋亡<sup>[28]</sup>。

### 3 PI3K/Akt 信号通路与抗原呈递细胞的关系

**3.1 PI3K/Akt 信号通路与专职抗原呈递细胞:** 专职抗原呈递细胞可组成性表达主要组织相容性复合体 (MHC) II 类分子和共刺激分子, 包括树突细胞 (DC)、巨噬细胞、B 细胞等。PI3K/Akt 信号通路与巨噬细胞的关系见 2.1, 与 B 细胞的关系尚未见报道, 现以其与 DC 的关系进行阐述。DC 作为免疫系统的重要调节细胞, 可促进 DC 与 T 细胞结合, 调节 T、B 细胞分化, 以及诱导免疫耐受等<sup>[29]</sup>。Qin 等<sup>[13]</sup>研究结果显示, 用 LPS 体外刺激 DC, 可以通过 PI3K/Akt/p70S6K 通路促进促炎因子 IL-6、TNF- $\alpha$ 、MCP-1 等表达增多。有研究显示, PGN 刺激骨髓来源的 DC 后, PI3K/Akt/mTOR 信号通路被激活, p70S6K 及 4EBP1 磷酸化后, 促进 IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-10 等炎症因子增多<sup>[17]</sup>。还有研究显示, 在 FoxO1 mTOR 基因缺陷小鼠的胚胎成纤维细胞中或删除 FoxO 细胞中, 炎症介质表达减少; 研究者进一步研究发现, LPS 刺激 DC 后, FoxO1 缺陷导致 IL-10 增加, 其主要通过 FoxO1 结合并负调节转录因子信号转导子, 进而调节 IL-10 产生, 表明 mTORC2/Akt 信号通路通过调节 FoxO1 进而调控 TLR 介导的炎症反应<sup>[30]</sup>。

**3.2 PI3K/Akt 信号通路与非专职抗原呈递细胞:** 内皮细胞是一种独特的细胞系统, 其覆盖血管内部并形成血液和负责器官实质细胞之间的物质交换, 且具有凝血、控制血管舒缩和免疫调节等功能。脓毒症与内皮功能障碍相关, 可导致凝血、血管反应性失调以及组织水肿<sup>[31]</sup>。循环中的 LPS 可诱导内皮细胞表达 MCP-1、IL-6、IL-8 以及血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1) 等炎症介质<sup>[32]</sup>。VCAM-1 可聚集、浸润中性粒细胞到达炎症局部消灭病原体, 且能促进免疫细胞分泌炎症介质, 从而产生炎症“瀑布效应”<sup>[33]</sup>。有研究显示, LPS 刺激人脐静脉血管内皮细胞 (HUVEC), 可引起 PI3K、Akt、p-PI3K、p-Akt 及 VCAM-1 增多<sup>[34]</sup>。使用特异性 PI3K 抑制剂 LY294002 可引起 PI3K、p-Akt 及 VCAM-1 降低; 而给予 Akt 抑制剂刺激后, VCAM-1 蛋白表达亦降低, 同时 PI3K/Akt 可调控 VCAM-1 mRNA 表达。由此可见, PI3K/Akt 信号通

路可调节内皮细胞脓毒症时炎症介质的表达。王灵聪等<sup>[35]</sup>发现, LPS 刺激内皮细胞后 PI3K、Akt 表达亦增加。静止状态下 T 细胞仅表达 MHC I 类分子, 但某些激活的 T 细胞还能表达 MHC II 类分子, 从而也具有抗原呈递功能, 亦属非专职抗原呈递细胞。Kraakauer<sup>[36]</sup>发现, 葡萄球菌肠毒素与 T 淋巴细胞表面的 MHC II 类分子结合, 可激活 T 淋巴细胞使其活化, 活化的 T 细胞激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路, 进而导致 IL-2、IFN- $\gamma$  及趋化因子产生。另有研究显示, 体外用重组 C5a 刺激脓毒症大鼠提取的  $\gamma$   $\delta$  T 细胞, C5a 与  $\gamma$   $\delta$  T 细胞表面的 C5a 受体结合, 激活 PI3K/Akt 信号通路, 促进 IL-17 的表达<sup>[37]</sup>。其他非抗原呈递细胞与 PI3K/Akt 信号通路的关系暂时未见报道。

### 4 PI3K/Akt 信号通路与其他固有免疫细胞

肥大细胞在 LPS 所致脓毒症中有重要的作用, 已证实 LPS 刺激肥大细胞后 PI3K 信号通路被激活<sup>[38]</sup>。Huang 等<sup>[39]</sup>研究表明, 小鼠骨髓来源的肥大细胞 (BMMCs) 受到 LPS 刺激后, PI3K/Akt 信号通路被激活, 进一步激活下游转录因子 NF- $\kappa$ B, 进而调控炎症介质 TNF- $\alpha$  的表达。还有研究表明, LPS 刺激 BMMCs 后, PI3K 抑制剂沃特曼宁可以减少 IL-10 的 mRNA 及蛋白表达, 而 IL-12 p40 的 mRNA 及蛋白表达增加<sup>[40]</sup>。可见, PI3K 通路在转录水平上正调控 IL-10 的表达, 负调控 IL-12 的表达。而 Huang 等<sup>[41]</sup>研究显示, LPS 刺激 BMMCs 后通过 TLR4/PI3K/Akt 通路调控促炎因子 TNF- $\alpha$  产生。有研究表明, LPS 刺激肥大细胞激活 PI3K 通路后, TLR 介导 TNF- $\alpha$  及 IL-6 增加, IL-1 $\beta$  减少<sup>[42]</sup>。其余固有免疫细胞暂时未见相关报道, 我们会持续关注相关研究进展。

### 5 展望

脓毒症发生时, 机体固有免疫系统被激活, PI3K/Akt 信号转导通路可以调控固有免疫细胞多重受体表达及细胞因子分泌, 调节抗炎反应平衡和免疫应答, 影响脓毒症的发生发展。机体免疫功能平衡影响因素是多方面的, 无论是免疫细胞、细胞因子或是 PI3K/Akt 信号通路的变化, 均是机体调控疾病、维持内平衡的重要途径。明确 PI3K/Akt 信号通路在脓毒症固有免疫中的作用及调节机制, 特别是下游信号分子精确的调控机制, 有助于精准评估患者免疫状态, 了解脓毒症的发病机制, 找到脓毒症的治疗靶点, 以利于治疗脓毒症以及改善其预后。

### 参考文献

- [1] Simpson SQ. New sepsis criteria: a change we should not make [J]. Chest, 2016, 149 (5): 1117-1118. DOI: 10.1016/j.chest.2016.02.653.
- [2] Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, et al. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis [J]. N Engl J Med, 2015, 372 (17): 1629-1638. DOI: 10.1056/NEJMoa1415236.
- [3] 贺小丽, 李德渊, 乔莉娜, 等. 脓毒症流行病学及预后的研究进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30 (5): 486-489. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.05.019.
- [4] He XL, Li DY, Qiao LN, et al. Progress of epidemiology and outcome for sepsis [J]. Chin Crit Care Med, 2018, 30 (5): 486-489. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.05.019.
- [5] Stark AK, Sriskantharajah S, Hessel EM, et al. PI3K inhibitors in inflammation, autoimmunity and cancer [J]. Curr Opin Pharmacol, 2015, 23: 82-91. DOI: 10.1016/j.coph.2015.05.017.
- [6] Chiou YS, Huang Q, Ho CT, et al. Directly interact with Keap1 and LPS is involved in the anti-inflammatory mechanisms of epicatechin-3-



- gallate in LPS-induced macrophages and endotoxemia [J]. *Free Radic Biol Med*, 2016, 94: 1–16. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.02.010.
- [6] Inoue S, Sato T, Suzuki-Utsunomiya K, et al. Sepsis-induced hypercytokinemia and lymphocyte apoptosis in aging-accelerated Klotho knockout mice [J]. *Shock*, 2013, 39 (3): 311–316. DOI: 10.1097/SHK.0b013e3182845445.
- [7] Fruman DA, Rommel C. PI3K and cancer: lessons, challenges and opportunities [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13 (2): 140–156. DOI: 10.1038/nrd4204.
- [8] Hers I, Vincent EE, Tavaré JM. Akt signalling in health and disease [J]. *Cell Signal*, 2011, 23 (10): 1515–1527. DOI: 10.1016/j.cellsig.2011.05.004.
- [9] Baroja-Mazo A, Revilla-Nuin B, Ramírez P, et al. Immunosuppressive potency of mechanistic target of rapamycin inhibitors in solid-organ transplantation [J]. *World J Transplant*, 2016, 6 (1): 183–192. DOI: 10.5500/wjt.v6.i1.183.
- [10] Yang FJ, He YH, Zhou JH. Fenofibrate pre-treatment suppressed inflammation by activating phosphoinositide 3 kinase/protein kinase B (PI3K/Akt) signaling in renal ischemia-reperfusion injury [J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2015, 35 (1): 58–63. DOI: 10.1007/s11596-015-1389-2.
- [11] Zhao K, Song X, Huang Y, et al. Wogonin inhibits LPS-induced tumor angiogenesis via suppressing PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B signaling [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 737: 57–69. DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.05.011.
- [12] Zhang X, Li N, Shao H, et al. Methane limit LPS-induced NF- $\kappa$ B/MAPKs signal in macrophages and suppress immune response in mice by enhancing PI3K/AKT/GSK-3 $\beta$ -mediated IL-10 expression [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 29359. DOI: 10.1038/srep29359.
- [13] Qin X, Jiang X, Jiang X, et al. Micheliolide inhibits LPS-induced inflammatory response and protects mice from LPS challenge [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 23240. DOI: 10.1038/srep23240.
- [14] 杜涛, 黄海, 陈欣, 等. 脂多糖通过 pi3k/akt/mtor 通路调控巨噬细胞自噬 [J]. *中国病理生理杂志*, 2014, 30 (4): 675–680. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2014.04.018.
- Du T, Huang H, Chen X, et al. LPS regulates macrophage autophagy through PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Chin J Pathophysiol*, 2014, 30 (4): 675–680. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2014.04.018.
- [15] Ani C, Farshidpanah S, Bellinghausen Stewart A, et al. Variations in organism-specific severe sepsis mortality in the United States: 1999–2008 [J]. *Crit Care Med*, 2015, 43 (1): 65–77. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000555.
- [16] Ko R, Lee SY. Glycogen synthase kinase 3 $\beta$  in Toll-like receptor signaling [J]. *BMB Rep*, 2016, 49 (6): 305–310.
- [17] Jiang X, Wang Y, Qin Y, et al. Micheliolide provides protection of mice against *Staphylococcus aureus* and MRSA infection by down-regulating inflammatory response [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 41964. DOI: 10.1038/srep41964.
- [18] Shalova IN, Lim JY, Chittiezath M, et al. Human monocytes undergo functional re-programming during sepsis mediated by hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  [J]. *Immunity*, 2015, 42 (3): 484–498. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.02.001.
- [19] Zhao P, Wang Y, Zeng S, et al. Protective effect of astragaloside IV on lipopolysaccharide-induced cardiac dysfunction via downregulation of inflammatory signaling in mice [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2015, 37 (5): 428–433. DOI: 10.3109/08923973.2015.1080266.
- [20] Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease [J]. *Cell*, 2012, 149 (2): 274–293. DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.017.
- [21] Fang L, Tu H, Guo W, et al. mTORC1-activated monocytes increase tregs and inhibit the immune response to bacterial infections [J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 7369351. DOI: 10.1155/2016/7369351.
- [22] Wang H, Brown J, Gu Z, et al. Convergence of the mammalian target of rapamycin complex 1- and glycogen synthase kinase 3- $\beta$ -signaling pathways regulates the innate inflammatory response [J]. *J Immunol*, 2011, 186 (9): 5217–5226. DOI: 10.4049/jimmunol.1002513.
- [23] Takahashi-Yanaga F. Activator or inhibitor? GSK-3 as a new drug target [J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 86 (2): 191–199. DOI: 10.1016/j.bcp.2013.04.022.
- [24] Amulic B, Cazalet C, Hayes GL, et al. Neutrophil function: from mechanisms to disease [J]. *Annu Rev Immunol*, 2012, 30: 459–489. DOI: 10.1146/annurev-immunol-020711-074942.
- [25] 张艺森, 王旭, 秦魏婷, 等. 脂多糖调控 PI3K/Akt 通路增强中性粒细胞吞噬功能 [J]. *江苏大学学报(医学版)*, 2016, 26 (5): 395–399, 404. DOI: 10.13312/j.issn.1671-7783.y160195.
- Zhang YS, Wang X, Qin WT, et al. Lipopolysaccharides enhances neutrophil phagocytosis of *E.coli* via PI3K/Akt pathway [J]. *J Jiangsu Univ Med Edit*, 2016, 26 (5): 395–399, 404. DOI: 10.13312/j.issn.1671-7783.y160195.
- [26] Perianayagam MC, Balakrishnan VS, Pereira BJ, et al. C5a delays apoptosis of human neutrophils via an extracellular signal-regulated kinase and Bad-mediated signalling pathway [J]. *Eur J Clin Invest*, 2004, 34 (1): 50–56. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2004.01273.x.
- [27] Vier J, Groth M, Sochalska M, et al. The anti-apoptotic Bel-2 family protein A1/Bcl-1 regulates neutrophil survival and homeostasis and is controlled via PI3K and JAK/STAT signaling [J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7: e2103. DOI: 10.1038/cddis.2016.23.
- [28] Yang TT, Chen CL, Lin WC, et al. Glycogen synthase kinase-3 $\beta$  inactivation is an intracellular marker and regulator for endotoxemic neutrophilia [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2013, 91 (2): 207–217. DOI: 10.1007/s00109-012-0944-6.
- [29] Reizis B, Colonna M, Trinchieri G, et al. Plasmacytoid dendritic cells: one-trick ponies or workhorses of the immune system? [J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11 (8): 558–565. DOI: 10.1038/nri3027.
- [30] Brown J, Wang H, Suttles J, et al. Mammalian target of rapamycin complex 2 (mTORC2) negatively regulates Toll-like receptor 4-mediated inflammatory response via FoxO1 [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286 (52): 44295–44305. DOI: 10.1074/jbc.M111.258053.
- [31] Ince C, Mayeux PR, Nguyen T, et al. The endothelium in sepsis [J]. *Shock*, 2016, 45 (3): 259–270. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000473.
- [32] Tramontini Gomes de Sousa Cardozo F, Baimukanova G, Lanteri MC, et al. Serum from dengue virus-infected patients with and without plasma leakage differentially affects endothelial cells barrier function *in vitro* [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (6): e0178820. DOI: 10.1371/journal.pone.0178820.
- [33] Qiu HN, Wong CK, Chu IM, et al. Muramyl dipeptide mediated activation of human bronchial epithelial cells interacting with basophils: a novel mechanism of airway inflammation [J]. *Clin Exp Immunol*, 2013, 172 (1): 81–94. DOI: 10.1111/cei.12031.
- [34] 贾圣男, 史家欣, 李小民. 磷脂酰肌醇-3-激酶信号通路调控炎症介质表达机制的研究进展 [J]. *重庆医学*, 2016, 45 (18): 2567–2570. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2016.18.041.
- Jia SN, Shi JX, Li XM. Progress of the regulation of inflammatory mediators by phosphatidylinositol-3-kinase signaling pathway [J]. *2016, 45 (18): 2567–2570. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2016.18.041.*
- [35] 王灵聪, 韦丽玲, 江荣林, 等. 姜黄素对脂多糖诱导人支气管上皮细胞丝裂素活化蛋白激酶信号通路的影响 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2015, 22 (3): 239–242. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.03.004.
- Wang LC, Wei LL, Jiang RL, et al. Effect of curcumin on mitogen activated protein kinase signaling pathway in human bronchial epithelial cells induced by lipopolysaccharide [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2015, 22 (3): 239–242. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.03.004.
- [36] Krakauer T. PI3K/Akt/mTOR, a pathway less recognized for *Staphylococcal* superantigen-induced toxicity [J]. *Toxins (Basel)*, 2012, 4 (11): 1343–1366. DOI: 10.3390/toxins4111343.
- [37] Han G, Geng S, Li Y, et al.  $\gamma$   $\delta$  T-cell function in sepsis is modulated by C5a receptor signalling [J]. *Immunology*, 2011, 133 (3): 340–349. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2011.03445.x.
- [38] Huang W, August A. Role(s) of IL-2 inducible T cell kinase and Bruton's tyrosine kinase in mast cell response to lipopolysaccharide [J]. *Genom Data*, 2016, 8: 18–20. DOI: 10.1016/j.gdata.2016.02.010.
- [39] Huang W, Morales JL, Gazivoda VP, et al. Nonreceptor tyrosine kinases ITK and BTK negatively regulate mast cell proinflammatory responses to lipopolysaccharide [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137 (4): 1197–1205. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.08.056.
- [40] Song C, Zhang Q, Liu X, et al. IL-12 and IL-10 production are differentially regulated by phosphatidylinositol 3-kinase in mast cells [J]. *Scand J Immunol*, 2012, 75 (3): 266–272. DOI: 10.1111/j.1365-3083.2011.02660.x.
- [41] Huang W, Morales JL, Gazivoda VP, et al. Nonreceptor tyrosine kinases ITK and BTK negatively regulate mast cell proinflammatory responses to lipopolysaccharide [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137 (4): 1197–1205. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.08.056.
- [42] Hochdörfer T, Kuhny M, Zorn CN, et al. Activation of the PI3K pathway increases TLR-induced TNF- $\alpha$  and IL-6 but reduces IL-1 $\beta$  production in mast cells [J]. *Cell Signal*, 2011, 23 (5): 866–875. DOI: 10.1016/j.cellsig.2011.01.012.