

髓源性抑制细胞导致脓毒症免疫抑制的研究进展

彭喆康 徐继前 贺亚俊 孙德仪 尚游

华中科技大学同济医学院附属协和医院重症医学科,湖北武汉 430022

通信作者:尚游, Email: you_shanghust@163.com

【摘要】 脓毒症是机体对感染反应失调而导致的危及生命的器官功能障碍。多数脓毒症患者早期急性炎症反应后呈现免疫功能抑制状态,极易继发感染,致使脓毒症患者住院时间延长及病死率增加。研究表明,髓源性抑制细胞(MDSCs)作为一类拥有免疫抑制功能的异质性细胞群体,能通过多种途径抑制宿主及其局部微环境的免疫应答,但MDSCs在脓毒症患者发生免疫抑制的过程中所扮演的角色并未得到详细的阐述。因此,本文将围绕MDSCs的特征,对其在脓毒症免疫抑制中所发挥的作用及其相关机制进行综述,以期靶向MDSCs调节脓毒症免疫抑制状态,改善脓毒症患者的生存和预后提供思路 and 方向。

【关键词】 髓源性抑制细胞; 脓毒症; 免疫抑制

基金项目: 国家自然科学基金(81772047, 81971818, 82002026)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210930-01432

Research advances of myeloid-derived suppressor cells in sepsis-induced immunosuppression

Peng Zhekang, Xu Jiqian, He Yajun, Sun Deyi, Shang You

Department of Critical Care Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei, China

Corresponding author: Shang You, Email: you_shanghust@163.com

【Abstract】 Sepsis is defined as life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection. Most patients with sepsis underwent a state of immune suppression after surviving the acute inflammatory response, and were susceptible to secondary nosocomial infections, leading to a prolonged hospitalization and increased mortality rate. Myeloid-derived suppressor cells (MDSCs), a heterogeneous population with immunosuppressive activities, can contribute to the development of immunosuppression in patients with cancer and inhibit the host immune response, but the characteristics of MDSCs and their functional mechanism has not been fully addressed in the development of sepsis-induced immunosuppression. Thus, this review will summary the new findings on the mechanisms of MDSCs in septic immunosuppression in order to provide ideas and directions for targeting MDSCs as treatment of septic immunosuppression.

【Key words】 Myeloid-derived suppressor cell; Sepsis; Immunosuppression

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81772047, 81971818, 82002026)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210930-01432

1 脓毒症免疫抑制的病理机制

脓毒症是指机体对感染异常的免疫反应所引起的危及生命的器官功能障碍,其临床表现由发热(或体温降低)、气促、心跳加速、血压降低等感染引起的非特异性症状及器官损害所致的少尿、气体交换障碍、意识改变等器官特异性症状两部分组成^[1]。在脓毒症发病初期,为了快速清除体内的病原微生物并对感染进行控制,固有免疫细胞经其表面的模式识别受体(pattern recognized receptors, PRRs)识别病原相关分子模式(pathogen associated molecular patterns, PAMPs)和损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs)后被激活并分泌大量的炎症因子,产生针对入侵病原微生物的炎症反应。适度的炎症反应可以促进免疫系统对病原微生物的清除,修复受损细胞和组织,恢复内环境稳态,但是过度激活的炎症反应则会造成自身组织的非特异性损伤^[2-3]。因此,为了防止炎症反应被过度激活,维持免疫系统的稳态,即使在脓毒症发生的最初几个小时,机体也会启动相应的代偿性抗炎反应(compensatory anti-inflammation

responses, CARS),如多种免疫细胞可以通过分泌白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)、肿瘤坏死因子受体(tumor necrosis factor receptor, TNFR)及IL-1受体拮抗剂中由肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-1、IL-6和 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ)等炎症因子所介导的炎症反应^[4]。然而在脓毒症患者体内,免疫系统的稳态并不能被很好地维持,CARS往往会被过度激活,进而诱导免疫细胞发生凋亡、自噬等,导致免疫细胞数量减少及功能紊乱,最终抑制宿主免疫系统功能,致使出现免疫抑制状态^[5-6]。由于处于免疫抑制状态下的患者无法抵御原发细菌的感染并容易继发二次感染,使患者住院时间延长,院内病死率大幅上升,并与再入院率及长期病死率密切相关。因此调控脓毒症患者免疫功能状态,改善脓毒症所导致的免疫功能抑制已逐渐成为脓毒症治疗研究领域的热点。

2 髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)的生物学特征

MDSCs是一类异质性的细胞群体,主要由髓系前体细

胞和未成熟的髓系细胞 (immature myeloid cells, IMCs) 组成。在健康个体内, IMCs 可迅速分化为粒细胞、巨噬细胞、树突状细胞等成熟髓系细胞。但当个体处于脓毒症、肿瘤、创伤等病理状态时, 炎症因子如 IL-6, IL-10, IL-12, IFN- γ 等的产生则会抑制 IMCs 向成熟髓系细胞分化, 导致 MDSCs 的产生^[7]。在小鼠体内, MDSCs 细胞表面均可表达抗原 CD11b 和 Gr-1, Gr-1 又可分为 Ly6C 和 Ly6G 两个亚型。根据细胞表面 Ly6C 和 Ly6G 的表达程度及细胞核性状的差异, 可将 MDSCs 分为 CD11b⁺Ly6G⁺Ly6C^{lo} 多形核粒细胞样 MDSCs (polymorphonuclear-MDSCs, PMN-MDSCs) 和 CD11b⁺Ly6G⁻Ly6C^{hi} 单核细胞样 MDSCs (monocytic-MDSCs, M-MDSCs) 两个亚群。人体中的 MDSCs 同样可分为单核细胞型和多形核粒细胞型, 其表面均表达 CD11b 和 CD33。主要的差异则表现在 CD14 和 CD15 的表达程度上, PMN-MDSCs 为 CD14⁺CD15⁺, 而 M-MDSCs 表面则不表达 CD14 和 CD15^[8-9]。MDSCs 在发挥其免疫抑制效应之前通常会经历种群数量的扩增和功能激活这两个过程。MDSCs 的扩增主要由 Janus 激酶 2/ 信号转导和转录激活因子 3 (Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3, JAK2/STAT3) 信号通路驱动。粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)、巨噬细胞集落刺激因子 (macrophage colony stimulating factor, M-CSF)、IL-6 等细胞因子与受体结合后激活 JAK2/STAT3 信号通路, 活化的 STAT3 转入核内促进包括细胞周期蛋白 D1、MYC 基因、B 细胞淋巴瘤-xL 基因 (B-cell lymphoma-xL, Bcl-xL) 等在内的多种蛋白的表达, 促进 MDSCs 的增殖^[10]。此外, STAT3 也可通过促进钙离子结合蛋白 S100A8 和 S100A9 的表达, 抑制 IMCs 向成熟髓系细胞分化, 从而促进 MDSCs 种群数量的扩增^[11]。相关研究也证实, 在体外环境下使用受体酪氨酸激酶抑制剂舒尼替尼抑制 STAT3 的活化会导致 MDSCs 种群数量的减少^[12]。而在 MDSCs 功能激活的过程中 STAT1 和 STAT6 则扮演着重要的角色。与 STAT3 的活化过程类似, IFN- γ 、IL-1 β 、IL-4、IL-13 等细胞因子与细胞表面受体结合后激活 JAK1/STAT1 或 JAK1/STAT6 信号通路, 活化的 STAT1 及 STAT6 进而转入核内促进包括精氨酸酶-1 (arginase 1, Arg-1)、诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 及免疫抑制性细胞因子如转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 等的表达, 介导 MDSCs 免疫抑制功能的激活。此外, Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs) 家族与其配体结合后在胞内衔接分子髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) 的作用下激活核转录因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路, 也可促进 Arg-1 和 iNOS 的表达, 激活 MDSCs 的免疫抑制功能^[10]。

3 MDSCs 致脓毒症免疫抑制的作用机制

Mathias 等^[13]研究发现, 相较于健康人群, 脓毒症患者外周血中 CD33⁺CD11b⁺ MDSCs 计数及比例持续升高, 进一步将患者外周血中分离得到的 MDSCs 与 T 细胞共培养, 观

察到该类细胞可抑制 T 细胞的增殖及 IL-4、IFN- γ 等炎症因子的分泌, 并且该组研究者注意到在对不同患者外周血中 MDSCs 计数及比例进行统计时, 患者外周血中 MDSCs 的比例与患者发生二次感染的概率及住院时长呈明显正相关。因此, 其研究结果显示, MDSCs 在脓毒症患者体内被诱导产生并聚集, 通过抑制宿主免疫系统功能, 促进脓毒症免疫抑制状态的发生发展。目前相关研究表明 MDSCs 可通过以下几种机制发挥免疫抑制效应。

3.1 竞争性消耗营养物质: T 细胞的增殖能力与微环境中左旋精氨酸的可获得性密切相关, 左旋精氨酸的缺乏会阻碍 T 细胞内转运 RNA (transport RNA, tRNA) 与核糖体的结合^[14], 干扰 T 细胞表面 T 细胞受体 CD3- ζ 链的合成及细胞周期蛋白 3、细胞周期蛋白依赖性激酶 4 的表达, 使细胞周期停滞在 G0/G1 期, 从而抑制 T 细胞的增殖^[10]。MDSCs 则可通过产生高水平的 Arg-1 和 iNOS 将左旋精氨酸分别代谢为左旋鸟氨酸、尿素及左旋瓜氨酸、一氧化氮 (NO) 等物质, 从而与 T 细胞竞争性消耗微环境中的左旋精氨酸。而所产生的代谢产物尿素也可通过抑制 T 细胞内的哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路的激活抑制 T 细胞增殖。此外, NO 作为一种细胞内信号通路的负性调控因子, 可通过亚硝基化相关蛋白半胱氨酸残基或活化可溶性鸟苷酸环化酶及 c-GMP 依赖性蛋白激酶等方式抑制 T 细胞内相关信号通路的激活, 从而抑制 T 细胞的免疫功能^[15]。除上文中所述, 多种细胞因子可通过与其受体结合使 JAK1/STAT1/STAT6 信号通路激活, 促进 MDSCs 产生 Arg-1 及 iNOS 外, Lee 等^[16]的研究结果显示, 使用粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony stimulating factor, G-CSF) 处理 MDSCs 可上调其细胞表面 c-Kit (CD117) 跨膜酪氨酸激酶受体的表达程度, 促进该受体与其配体干细胞因子 (stem cell factor, SCF) 的结合, 诱导 MDSCs 内 Arg-1、iNOS 等的表达及种群数量的扩增, 增强 MDSCs 的免疫抑制功能。此外, Liu 等^[17]研究发现, MDSCs 产生 Arg-1 及 iNOS 的能力与细胞内微小 RNA-150 (microRNA-150, miR-150) 的表达水平呈负相关, 其研究结果显示, 相较于健康人群及假手术组小鼠, 脓毒症患者及盲肠结扎穿孔 (cecal ligation and puncture, CLP) 组小鼠来源的 MDSCs 细胞内 miR-150 表达显著下降, 而通过对 CLP 小鼠尾静脉注射载有 miR-150 的慢病毒载体, 不仅可有效降低 CLP 小鼠体内 MDSCs 细胞 Arg-1 及 iNOS 的表达, 还可抑制 MDSCs 在脾脏内的聚集, 延长 CLP 小鼠的生存周期。在金黄色葡萄球菌感染所致脓毒症模型小鼠的脾脏内, 研究人员则发现 MDSCs 中 Arg-1 及 iNOS 的表达依赖于脾细胞中经 TNF- α /TNFR1 信号通路所产生的 IL-10, 表明 MDSCs 产生 Arg-1 及 iNOS 的能力也受其所处微环境的调控^[18]。

3.2 介导氧化应激反应: 释放活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 被认为是 MDSCs 抑制 T 细胞免疫功能导致脓毒症免疫抑制状态出现的主要机制之一。MDSCs 内参与 ROS 产生的酶包括 NADPH 氧化酶 (NADPH oxidase, NOX)、一氧化氮合

酶(nitric oxide synthase, NOS)等。NOX可催化NADPH与氧反应生成NADPH⁺和超氧化物自由基,超氧化物自由基可进一步在超氧化物歧化酶的作用下分解为氧化活性较弱的过氧化氢(H₂O₂)。NOS则可将左旋精氨酸和左旋瓜氨酸代谢为NO,并进一步与O₂⁻反应生成过氧硝酸盐^[19]。MDSCs所产生的这些ROS可使T细胞内蛋白质、脂质及核酸等物质发生氧化损伤导致细胞凋亡,还可介导T细胞表面的T淋巴细胞受体(T cell receptors, TCRs)及CD8的转录后修饰,使T细胞无法识别抗原呈递细胞表面的抗原肽-主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC),从而抑制T细胞的激活。此外,H₂O₂可抑制T细胞CD3- ζ 链的合成,阻碍T细胞的活化及IFN- γ 的表达。而除了上述直接作用于T细胞发挥免疫抑制效应外,ROS也可通过间接作用机制抑制T细胞的免疫功能,如过氧硝酸盐可修饰抗原的抗原表位,阻碍其与MHC分子的结合及向T细胞的提呈,抑制T细胞的激活^[20]。目前相关研究表明,MDSCs产生ROS的能力与其细胞内能量代谢状态密切相关,当细胞内线粒体代谢活性增强时,会导致细胞内ROS水平的升高。如MDSCs在G-CSF的刺激下会提高细胞内STAT3的活化程度并诱导脂质转运体脂肪酸转运蛋白2(fatty acid transport protein 2, FATP2)的表达,导致脂质在细胞内聚集并增强脂肪酸 β 氧化活性,促进ROS的产生^[21]。然而大量的ROS在MDSCs内的聚集也会诱导自身发生氧化应激损伤,Ohl等^[22]研究发现,使用脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导小鼠发生脓毒症后,其体内MDSCs中核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)呈现出持续性激活,通过增强有氧糖酵解并抑制氧化磷酸化,使得MDSCs发生“代谢重编程”,从而减少ROS的产生,促进MDSCs在LPS刺激下的细胞增殖。此外,MDSCs所处的肿瘤、炎症等病理环境常呈现低氧状态,低氧会激活MDSCs内mTOR-低氧诱导因子-1 α (hypoxia-induced factor-1 α , HIF-1 α)信号通路,通过上调糖酵解相关酶的表达水平,增强MDSCs细胞内糖酵解活性,同时促进MDSCs分化为M1型巨噬细胞,减少ROS的产生^[23]。表明MDSCs可通过激活转录因子HIF-1 α 和Nrf2相关信号通路,改变能量代谢途径抑制线粒体代谢活性,减少ROS在细胞内的聚集,保护自身免受氧化应激损伤。

3.3 表达程序性死亡配体-1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1): 程序性细胞死亡受体-1(programmed cell death protein-1, PD-1)是一种I型跨膜蛋白,相对分子质量为55 000,可表达于活化型CD4⁺/CD8⁺T淋巴细胞表面,其氨基端为免疫受体酪氨酸抑制基序(immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif domain, ITIM),羧基端为免疫受体酪氨酸转换基序(immunoreceptor tyrosine-based switch motif, ITSM)。PD-1有PD-L1和PD-L2两种配体。当PD-1与PD-L1/PD-L2的结合后会通过其ITSM募集酪氨酸磷酸酶-2(Srchomology region 2 domain containing phosphatase, SHP-2),进而抑制磷脂酰肌醇3激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)活性及下游丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(Akt)的活化,从而抑

制TCR的信号转导,最终抑制T细胞的活化^[24-25]。此外,PD-1/PD-L1的结合也可通过调控Ras信号通路或促进碱性亮氨酸拉链ATF样转录因子(basic leucine zipper ATF-like transcription factor, BATF)的表达等方式抑制T细胞的增殖及免疫效应因子的产生,进而抑制免疫系统功能^[26]。Ruan等^[27]在研究中发现,CLP模型小鼠制模第1天虽然骨髓及脾脏中的CD11b⁺Gr-1⁺MDSCs数量减少,但是单个细胞表面PD-L1的表达量却明显上升,并且将该时间点分离得到的MDSCs与T细胞共培养发现其可有效抑制T细胞的增殖,表明在脓毒症早期MDSCs即被激活,并通过上调其表面PD-L1的表达发挥免疫抑制效应。而Chen等^[28]的研究则观察到,不论是在CLP之前还是之后对小鼠进行脾脏切除,均可明显降低外周血中PD-L1⁺MDSCs的含量,提升CLP小鼠的生存率,从而进一步表明脾脏是MDSCs表达PD-L1并发挥免疫抑制效应的主要器官。

3.4 产生IL-10:IL-10作为一种免疫负向调控因子,可通过多种机制发挥免疫抑制效应,促进免疫抑制状态的发生发展。Bah等^[29]研究发现,在脓毒症小鼠体内,MDSCs可通过分泌IL-10上调骨髓中CD11b⁺Gr-1⁺IMCs细胞内钙离子结合蛋白S100A9的表达水平,阻碍IMCs分化为成熟髓系细胞,促进MDSCs的产生。相关研究则进一步表明,S100A9可通过促进STAT3-CCAAT增强子结合蛋白- β (CCAAT/enhanced bind protein, C/EBP- β)复合体的形成并与启动子区域的结合,增强miR-21和miR-181b的表达,进而诱导转录因子核因子1-A(nuclear factor 1-A, NFI-A)的产生,最终诱导脓毒症小鼠体内MDSCs的产生和聚集,促进免疫抑制状态的发生发展^[30-31]。Heim等^[32]的研究表明,MDSCs可通过分泌IL-10抑制单核/巨噬细胞内IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子的分泌,阻碍单核/巨噬细胞对金黄色葡萄球菌的清除,导致感染的持续存在。此外,有研究表明,MDSCs所分泌的IL-10可抑制巨噬细胞及树突状细胞等抗原呈递细胞IL-12的产生,阻碍其向T细胞提呈抗原,从而抑制T细胞的活化^[33]。

4 结语

MDSCs是一类主要由髓系前体细胞及IMCs组成的异质性细胞群体,在脓毒症患者体内被诱导产生并聚集,通过与T细胞竞争性消耗营养物质、介导免疫细胞发生氧化应激反应、表达PD-L1、产生IL-10等多种机制发挥免疫抑制效应,抑制宿主免疫系统功能,促进脓毒症免疫抑制状态的发生发展。虽然MDSCs抑制免疫系统功能的各种机制已被揭示,但其潜在的分子调控过程仍有待进一步的探索。有相关研究也显示,相较于脓毒症患者体内早期(3d)所产生的MDSCs,晚期(12d)所产生的MDSCs具有更强的免疫抑制功能^[34]。Hollen等^[35]则通过进一步对比早期和晚期MDSCs内miRNA的表达情况发现,MDSCs内各类miRNA表达情况的改变与其免疫抑制功能相关靶基因的改变一致,说明在脓毒症病程进展的过程中,表观遗传机制参与调控了MDSCs免疫抑制功能的变化。目前,针对MDSCs调控

脓毒症免疫抑制状态的相关药物也逐步进入人们的视野。如 Liu 等^[36]发现,全反式维甲酸可有效抑制 CLP 小鼠外周血中 MDSCs 聚集及分泌 Arg-1、iNOS 等免疫抑制因子的能力,提升 CLP 小鼠经历嗜肺性军团菌二次打击后的生存率。此外,食品添加剂纳米氧化铁^[37]、 α -葡聚糖 YCP^[38]和中药提取物当药醇苷^[39]等多种药物也均被证实可通过抑制 MDSCs 产生免疫抑制因子及淋巴结和脾脏中的聚集,恢复 T 细胞数量和免疫功能,提升脓毒症小鼠的长期生存率。然而,现阶段针对 MDSCs 治疗脓毒症免疫抑制的研究还大多停留在动物实验阶段,仍需进一步的临床试验证实相关治疗手段的有效性和可行性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- Cecconi M, Evans L, Levy M, et al. Sepsis and septic shock [J]. *Lancet*, 2018, 392 (10141): 75–87. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30696-2.
- Balk RA. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS): where did it come from and is it still relevant today? [J]. *Virulence*, 2014, 5 (1): 20–26. DOI: 10.4161/viru.27135.
- Boomer JS, Green JM, Hotchkiss RS. The changing immune system in sepsis: is individualized immuno-modulatory therapy the answer? [J]. *Virulence*, 2014, 5 (1): 45–56. DOI: 10.4161/viru.26516.
- Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management [J]. *BMJ*, 2016, 353: i1585. DOI: 10.1136/bmj.i1585.
- Venet F, Monneret G. Advances in the understanding and treatment of sepsis-induced immunosuppression [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14 (2): 121–137. DOI: 10.1038/nrneph.2017.165.
- 贺能英, 严启滔, 郭振辉. 脓毒症的免疫反应与炎症 [J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27 (6): 435–438. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.06.004.
- Schrijver IT, Théroutte C, Roger T. Myeloid-derived suppressor cells in sepsis [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 327. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00327.
- Ost M, Singh A, Peschel A, et al. Myeloid-derived suppressor cells in bacterial infections [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2016, 6: 37. DOI: 10.3389/fcimb.2016.00037.
- 胡晓光, 刘恩贺, 蔡常洁. 髓源性抑制细胞在脓毒症中的研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25 (4): 251–253. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.04.021.
- Gabrivovich DI, Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system [J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9 (3): 162–174. DOI: 10.1038/nri2506.
- Foell D, Wittkowski H, Vogl T, et al. S100 proteins expressed in phagocytes: a novel group of damage-associated molecular pattern molecules [J]. *J Leukoc Biol*, 2007, 81 (1): 28–37. DOI: 10.1189/jlb.0306170.
- Xin H, Zhang CY, Herrmann A, et al. Sunitinib inhibition of Stat3 induces renal cell carcinoma tumor cell apoptosis and reduces immunosuppressive cells [J]. *Cancer Res*, 2009, 69 (6): 2506–2513. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4323.
- 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.
- Lee J, Ryu H, Ferrante RJ, et al. Translational control of inducible nitric oxide synthase expression by arginine can explain the arginine paradox [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100 (8): 4843–4848. DOI: 10.1073/pnas.0735876100.
- Bronte V, Zanovello P. Regulation of immune responses by L-arginine metabolism [J]. *Nat Rev Immunol*, 2005, 5 (8): 641–654. DOI: 10.1038/nri1668.
- Lee YS, Saxena V, Bromberg JS, et al. G-CSF promotes alloregulatory function of MDSCs through a c-Kit dependent mechanism [J]. *Cell Immunol*, 2021, 364: 104346. DOI: 10.1016/j.cellimm.2021.104346.
- Liu QX, Wang YC, Zheng Q, et al. MicroRNA-150 inhibits myeloid-derived suppressor cells proliferation and function through negative regulation of ARG-1 in sepsis [J]. *Life Sci*, 2021, 278: 119626. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119626.
- Ledo C, Gonzalez CD, Poncini CV, et al. TNFR1 signaling contributes to T cell anergy during *staphylococcus aureus* sepsis [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2018, 8: 259. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00259.
- Vanhaver C, van der Bruggen P, Bruger AM. MDSC in mice and men: mechanisms of immunosuppression in cancer [J]. *J Clin Med*, 2021, 10 (13): 2872. DOI: 10.3390/jcm10132872.
- Ohl K, Tenbrock K. Reactive oxygen species as regulators of MDSC-mediated immune suppression [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2499. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02499.
- Adeshakin AO, Liu W, Adeshakin FO, et al. Regulation of ROS in myeloid-derived suppressor cells through targeting fatty acid transport protein 2 enhanced anti-PD-L1 tumor immunotherapy [J]. *Cell Immunol*, 2021, 362: 104286. DOI: 10.1016/j.cellimm.2021.104286.
- Ohl K, Fragoulis A, Klemm P, et al. Nr2f is a central regulator of metabolic reprogramming of myeloid-derived suppressor cells in steady state and sepsis [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1552. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01552.
- Corzo CA, Condamine T, Lu L, et al. HIF-1 α regulates function and differentiation of myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment [J]. *J Exp Med*, 2010, 207 (11): 2439–2453. DOI: 10.1084/jem.20100587.
- 钟春婷, 李培杰. PD-1/PD-L1 在脓毒症免疫抑制中的潜在作用 [J]. *中国急救医学*, 2020, 40 (2): 175–179. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2020.02.017.
- 徐畅, 李莉, 严静. 程序性死亡受体-1 信号通路在脓毒症中作用的研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31 (9): 1160–1162. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.09.021.
- Pauken KE, Wherry EJ. Overcoming T cell exhaustion in infection and cancer [J]. *Trends Immunol*, 2015, 36 (4): 265–276. DOI: 10.1016/j.it.2015.02.008.
- Ruan WS, Feng MX, Xu J, et al. Early activation of myeloid-derived suppressor cells participate in sepsis-induced immune suppression via PD-L1/PD-1 axis [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1299. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01299.
- Chen HY, Huang N, Tian HW, et al. Splenectomy provides protective effects against CLP-induced sepsis by reducing TRegs and PD-1/PD-L1 expression [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2021, 136: 105970. DOI: 10.1016/j.biocel.2021.105970.
- Bah I, Kumbhare A, Nguyen L, et al. IL-10 induces an immune repressor pathway in sepsis by promoting S100A9 nuclear localization and MDSC development [J]. *Cell Immunol*, 2018, 332: 32–38. DOI: 10.1016/j.cellimm.2018.07.003.
- Alkhatieb T, Kumbhare A, Bah I, et al. S100A9 maintains myeloid-derived suppressor cells in chronic sepsis by inducing miR-21 and miR-181b [J]. *Mol Immunol*, 2019, 112: 72–81. DOI: 10.1016/j.molimm.2019.04.019.
- McClure C, Brudecki L, Ferguson DA, et al. MicroRNA 21 (miR-21) and miR-181b couple with NFI-A to generate myeloid-derived suppressor cells and promote immunosuppression in late sepsis [J]. *Infect Immun*, 2014, 82 (9): 3816–3825. DOI: 10.1128/IAI.01495-14.
- Heim CE, Vidlak D, Kielian T. Interleukin-10 production by myeloid-derived suppressor cells contributes to bacterial persistence during *Staphylococcus aureus* orthopedic biofilm infection [J]. *J Leukoc Biol*, 2015, 98 (6): 1003–1013. DOI: 10.1189/jlb.4VMA0315-125RRR.
- Sinha P, Clements VK, Bunt SK, et al. Cross-talk between myeloid-derived suppressor cells and macrophages subverts tumor immunity toward a type 2 response [J]. *J Immunol*, 2007, 179 (2): 977–983. DOI: 10.4049/jimmunol.179.2.977.
- Brudecki L, Ferguson DA, McCall CE, et al. Myeloid-derived suppressor cells evolve during sepsis and can enhance or attenuate the systemic inflammatory response [J]. *Infect Immun*, 2012, 80 (6): 2026–2034. DOI: 10.1128/IAI.00239-12.
- Hollen MK, Stortz JA, Darden D, et al. Myeloid-derived suppressor cell function and epigenetic expression evolves over time after surgical sepsis [J]. *Crit Care*, 2019, 23 (1): 355. DOI: 10.1186/s13054-019-2628-x.
- Liu T, Yang F, Xie J, et al. All-trans-retinoic acid restores CD4⁺ T cell response after sepsis by inhibiting the expansion and activation of myeloid-derived suppressor cells [J]. *Mol Immunol*, 2021, 136: 8–15. DOI: 10.1016/j.molimm.2021.04.025.
- Xue YX, Xu YJ, Liu XH, et al. Ferumoxytol attenuates the function of MDSCs to ameliorate LPS-induced immunosuppression in sepsis [J]. *Nanoscale Res Lett*, 2019, 14 (1): 379. DOI: 10.1186/s11671-019-3209-2.
- Liu D, You M, Zhao GF, et al. The novel α -glucan YCP improves the survival rates and symptoms in septic mice by regulating myeloid-derived suppressor cells [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, 38 (9): 1269–1281. DOI: 10.1038/aps.2017.27.
- Ren ZF, Tang HR, Wan LJ, et al. Swertianin ameliorates immune dysfunction in sepsis via blocking the immunosuppressive function of myeloid-derived suppressor cells [J]. *Eur J Histochem*, 2021, 65 (3): 3292. DOI: 10.4081/ejh.2021.3292.