

促炎细胞因子在脓毒症中作用的研究进展

陈怡慧¹ 董鹏¹ 张喜洋²

¹南方医科大学第一临床医学院,广东广州 510515; ²南方医科大学南方医院麻醉科,广东广州 510515

通信作者:张喜洋, Email: zhangxiy07@163.com

【摘要】 脓毒症是一种由感染引发的一系列病理生理异常,也是全世界感染患者致死致残的重要因素之一,因此一直是医学界关注的焦点。细胞因子是一类由细胞分泌的具有生物活性的小分子蛋白质,参与脓毒症的免疫和炎症调节。许多研究者使用细胞因子靶向治疗脓毒症取得了有益的效果,细胞因子水平也被认为与脓毒症的发生发展和严重程度有关,是脓毒症可靠的生物标志物。本文重点讨论促炎细胞因子,包括 β -干扰素(IFN- β)及白细胞介素(IL-1 β 、IL-3、IL-6、IL-7)。IFN- β 和 IL-1 β 在脓毒症的治疗中均具有双面性,即早期小剂量干预可以通过恢复免疫细胞的功能减轻脓毒症,起到保护作用,但同时也与脓毒症严重炎症反应的发生有关,晚期可增加脓毒症患者的病死率;IL-3 和 IL-6 更多是增强“炎症因子风暴”,加重损伤;而 IL-7 主要参与免疫调节,促进淋巴细胞活化,对脓毒症具有一定保护作用。

【关键词】 脓毒症; 促炎细胞因子; 生物标志物; 综述

基金项目: 国家自然科学基金(81801962)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220919-00846

Research advance on the role of pro-inflammatory cytokines in sepsis

Chen Yihui¹, Dong Peng¹, Zhang Xiyang²

¹The First School of Clinical Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong, China; ²Department of Anesthesiology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong, China

Corresponding author: Zhang Xiyang, Email: zhangxiy07@163.com

【Abstract】 Sepsis, a series of pathophysiological abnormalities caused by infection, is also one of the most important factors of death and disability in infected patients all over the world, so it has always been the focus of the medical community. Cytokines are small molecule proteins secreted by cells with biological activity, involved in the immune and inflammatory regulation of sepsis. Many studies using cytokine targeting to treat sepsis have achieved beneficial effects, and the level of cytokines is also believed to be related to the development, severity of sepsis, so they are reliable biomarkers of sepsis. Among them, pro-inflammatory cytokines such as interferon- β (IFN- β) and interleukins (IL-1 β , IL-3, IL-6, and IL-7) are the focus of the discussion in this review. IFN- β and IL-1 β are double-sided in the treatment of sepsis, namely early low-dose treatment can reduce sepsis by restoring the function of immune cells and play a protective effect, but they are also related to severe inflammatory response of sepsis and can aggravate the mortality of sepsis patients. IL-3 and IL-6 focus more on enhancing inflammatory factors and play a damage role. IL-7 mainly participates in immune regulation, promoting lymphocyte activation and protecting sepsis.

【Key words】 Sepsis; Pro-inflammatory cytokine; Biomarker; Review

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81801962)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220919-00846

脓毒症是由宿主对感染的反应失调引起的危及生命的器官功能障碍。感染不仅来自细菌感染,也可以来自真菌、病毒或寄生虫等感染。脓毒症一旦发生,不仅威胁患者生命,累及患者预后,而且会增加社会医疗资源的负担。临床上诊断脓毒症采用的是序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA), SOFA 评分 ≥ 2 分且有明显的感染证据即可诊断为脓毒症^[1]。最新指南建议,对于疑似脓毒症或脓毒性休克,但未确诊感染的成人患者,推荐再次评估和寻找其他病因,且疑似患者要动态评估感染性或非感染性病因,从而降低误诊率^[2]。

据估计,2017年全球共有1100万例患者死于脓毒症,占当年死亡人数的19.7%^[3]。随着现代医学的进步和发展,脓毒症患者的病死率有所下降,但许多患者预后并不理想,

且进展为持续性炎症-免疫抑制-分解代谢综合征(persistent inflammation-immunosuppression and catabolism syndrome, PICS)^[4],持续的分解代谢导致大量体质损失和功能状态比例下降,延长了重症监护病房(intensive care unit, ICU)患者的住院时间,严重影响了患者的生活质量。

脓毒症与炎症反应密切相关。1992年,北美专家共识会议正式将脓毒症定义为感染引起的全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)^[5];2003年,脓毒症定义被更新为感染合并急性器官功能衰竭综合征^[6];2016年,第3次国际共识提出脓毒症的定义为宿主对感染反应异常导致的危及生命的严重器官功能障碍^[1]。2021年,国际专家组再次对脓毒症诊治指南进行了更新,提出感染是脓毒症的重要病因,及早诊断并给予恰当处理是改善预后的关

键^[2]。脓毒症的典型特征是同时存在不平衡的过度炎症和免疫抑制。在感染早期,机体处于局限性炎症反应阶段,此时炎症细胞活化,趋化并聚集在受损的组织部位,释放炎症介质,从而促进感染或损伤的恢复。如果损伤因子作用强烈或持久,原先的局部炎症反应不足以恢复机体的稳态,则会引发炎症细胞的过度活化,释放大量的炎症介质,触发“细胞因子风暴”,从而引起SIRS。与此同时,为了减轻过度炎症反应对机体的损害,许多抗炎因子也相继产生,使机体处于促炎-抗炎的稳态;而当抗炎因子释放过量且占优势时,则会引起免疫抑制,甚至免疫麻痹,称为代偿性抗炎反应综合征(compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS)^[7];当SIRS与CARS并存时,机体抗炎反应与促炎反应均处于亢进状态,免疫功能严重紊乱,称为失代偿性炎症反应综合征(mixed antagonist response syndrome, MARS)^[8]。

目前,脓毒症的主要治疗方法仍然是抗感染、液体复苏和营养支持^[9],尚未找到更合适的降低脓毒症病死率的有效方法。将基础科学发现和临床数据转化为有效的治疗方法非常复杂,需要对“细胞因子风暴”中每一个细胞因子的机制和影响均有明确的认识。

1 脓毒症中的促炎细胞因子

细胞因子是机体应对感染产生免疫反应的调节因子,在脓毒症的发生发展中发挥着至关重要的作用。其中,促炎细胞因子负责激活细胞、参与组织损伤和坏死,抗炎细胞因子则能够抑制并最终逆转炎症过程,而有些细胞因子同时兼具抗炎和促炎作用。在脓毒症发生的“细胞因子风暴”中,促炎细胞因子过度释放并发挥效应是导致脓症患者死亡的原因之一;而抗炎反应则会导致机体免疫力下降,增加继发感染的易感性。促炎细胞因子在脓毒症早期发挥效应,并与多器官功能衰竭和早期死亡密切相关,早期识别这些细胞因子对于诊断、评估及治疗脓毒症具有重要价值。现着重讨论 β -干扰素(interferon- β , IFN- β)及白细胞介素(interleukins, IL-1 β 、IL-3、IL-6、IL-7)等促炎细胞因子在脓毒症中的作用。

1.1 IFN- β : IFN- β 是一种I型IFN家族成员,通常在免疫系统应对病毒感染和各种病原体相关分子时产生。除免疫细胞外,内皮细胞、上皮细胞等均可产生IFN- β 。IFN- β 可发挥抑制病毒、杀伤肿瘤和免疫调节等多种作用。IFN- β 最初被发现具有抗病毒活性,是因为在缺乏IFN- β 受体的个体中病毒的易感性增加^[10]。IFN- β 在临床上也用于治疗癌症,但同时也可以通过诱导免疫细胞凋亡、拮抗炎症因子释放、抑制巨噬细胞中IFN- γ 通路或促进IL-10产生来抑制抗菌免疫^[11]。有趣的是,在整个感染过程中,IFN- β 同时作为促炎细胞因子和抗炎细胞因子,刺激和抑制免疫反应。

IFN- β 与异二聚体I型IFN α 受体(interferon α receptor, IFNAR)结合而发出一系列信号,该受体由IFNAR1和IFNAR2两个亚基构成。IFN- β 与其受体结合后,启动了下游信号转导通路,包括激活Janus激酶1(Janus kinase 1, JAK1)和酪氨酸激酶2(tyrosine kinase 2, TYK2)。在IFN α/β 信号转导的典型通路中,被激活的JAK1和TYK2磷酸化存在于细胞质

的信号转导及转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT1、STAT2)中,形成STAT1/STAT2二聚体,导致核移位,并且与IFN调节因子9(IFN regulatory factor 9, IRF9)结合进而形成IFN刺激的基因因子3(IFN-stimulated gene factor 3, ISGF3);接着,ISGF3复合物与IFN刺激的基因(IFN-stimulated gene, ISG)上游IFN刺激的反应元件(IFN-stimulated response element, ISRE)结合,导致其转录激活^[12]。除通过STAT1/STAT2异源二聚体发出信号外,IFN α/β 还可通过STAT1同源二聚体信号与基因启动子中的 γ -激活序列(γ -activated sequence, GAS)结合^[12]。此外,IFN α/β 也可以通过其他STAT发出信号,这些信号通常与其他细胞因子信号通路相关,包括STAT3、STAT4和STAT5。同时,磷脂酰肌醇3-激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(phosphoinositide 3-kinase/mammalian target of rapamycin, PI3K/mTOR)通路和多个丝裂素活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路也可以在IFNAR下游被激活。可见,IFN- β 允许广泛的基因转录,这种信号通路的多样性解释了IFN α/β 信号通路具有广泛影响,而不是只与抗病毒有关^[12-13]。

IFN- β 在恢复单核细胞功能和逆转免疫抑制方面也起到主要作用。体内实验证实了IFN- β 可以通过肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)/IL-10通路减少肺泡巨噬细胞分泌的细胞因子,同时能够恢复肺泡细胞的先天免疫反应,改善肺泡中性粒细胞招募,提高细菌清除率,从而降低小鼠7d死亡率^[14]。然而,已有研究证实,在盲肠结扎穿孔术(cecum ligation and puncture, CLP)致脓毒症小鼠模型中,IFNAR起到了重要的作用,使用抗IFNAR抗体可以明显改善脓毒症小鼠的症状,即使在进行CLP后再注射抗体也能起到不错的效果^[15]。这些结果都支持“将抑制IFN- β 信号作为脓毒症治疗方法”的观点。基于IFN- β 的治疗方法具有两面性,故需要对脓症患者进行彻底的分析来决定是抑制还是激活IFN- β 信号。

1.2 IL-1 β : IL-1 β 是IL-1家族成员之一,它与IL-1 α 氨基酸序列的同源性仅为24%,但生物学功能基本相同^[16]。在IL-1 β 生成的过程中,首先由活化的巨噬细胞产生其前体物质,接着天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶1(caspase-1)通过蛋白水解加工成其活性形式。IL-1 β 作为炎症反应的重要中介物,参与多种细胞活动,包括细胞增殖、分化和凋亡,是一种强有力的促炎细胞因子,在宿主应对感染和损伤的防御机制中发挥着至关重要的作用^[17]。

IL-1 β 在细胞膜上主要与IL-1受体(IL-1 receptors, IL-1R1、IL-1R2)结合,而IL-1 β 与IL-1R1结合要先与IL-1R3形成异质二聚体,再激活适应体IL-1R相关激酶(IL-1R-associated kinase, IRAK)、髓样分化因子88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)。IL-1R1在与其配体IL-1 β 结合时启动炎症反应,然而IL-1R2则不启动信号转导。三磷酸鸟苷(guanosine triphosphate, GTP)的水解启动信号转导,使IL-1R1和IL-1R3的两个细胞质结构域彼此接近;随后,IRAK4自身磷酸化,并磷酸化IRAK1和IRAK2,然后引发TNF相关因子6(TNF-

associated factor 6, TRAF6)招募和寡聚化^[18]。IRAK1、IRAK2、TRAF6复合物从最初的受体复合物中分离出来,激活核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)和活化蛋白-1(activator protein-1, AP-1)^[19],引发级联反应,招募炎症细胞到组织损伤部位,从而激活适应性免疫。

Mina等^[20]研究发现,使用单一剂量的IL-1 β 受体拮抗剂可以逆转脓毒症引起的认知功能障碍,同时降低IL-1 β 、IL-6和TNF- α 等促炎细胞因子的水平。林兰芬等^[21]发现,脓毒症幼鼠海马内释放大量的IL-1 β ,可能通过其受体IL-1R1来抑制神经元内相对分子质量为25 000的突触关联蛋白(synaptosomal-associated protein-25 kD, SNAP-25)表达,这或许是引起脓毒症幼鼠后期学习记忆障碍的重要原因。Xiong等^[22]研究发现,IL-1 β 减少了环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)的生成和cAMP效应元件结合蛋白(cAMP response element binding, CREB)介导的钙黏素转录,从而诱导炎症性肺损伤。然而,Guo等^[23]发现,IL-1 β 信号可以促进骨髓细胞向调节性树突状细胞的增殖、迁移和分化,激活先天免疫,减轻脓毒症,说明早期给予小剂量IL-1 β 可能有助于降低脓毒症死亡率,而不是引发过度的炎症反应进而加重损伤。这也为将IL-1 β 纳入脓毒症的治疗策略引入了更多思考。

1.3 IL-3:IL-3又称多克隆刺激因子(multicolony-stimulating factor, MSF),由先天反应激活因子(innate response activating factor, IRA)、B细胞、肥大细胞、T细胞和嗜酸粒细胞等细胞释放。在正常情况下,IL-3对于维持机体功能发挥着重要的作用;然而在疾病状态下,高水平IL-3可能会使循环中的单核细胞数量快速达到峰值,并导致IL-1 β 、TNF- α 和IL-6过度释放,这些促炎细胞因子也是脓毒症“细胞因子风暴”的标志^[24]。

IL-3启动细胞内信号转导依赖于受体亚单位IL-3R α 和IL-3R β 。Tong等^[25]发现,含环状结构跨膜蛋白2(RING finger transmembrane-domain containing protein 2, RNFT2)通过在蛋白酶体中泛素化和降解IL-3R α 来负向调节IL-3依赖的细胞反应,并指出了该蛋白在肺部免疫功能中的重要性。 β 亚单位IL-3R β 也称 β -共同受体(β -common receptor, β c),是一个共享受体亚单位,可识别多个集落刺激因子信号,包括IL-3、粒-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)、IL-5^[26]。IL-3R β 可以通过不同的刺激(IL-3、GM-CSF或IL-5)激活不同细胞内信号转导途径,最明确的信号机制包括激活JAK2通路、STAT5通路 and PI3K通路^[27]。

IL-3在脓毒症中往往扮演炎症因子风暴“放大器”的角色。Weber等^[28]于2015年就发现敲除IL-3基因可以显著降低CLP致脓毒症模型小鼠的死亡率,并提出了“IL-3在脓毒症早期阶段发病机制中起到关键作用”的观点。近期Zhao等^[29]也证明,IL-3以一种全新的自分泌方式负向调控调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)的活性,从而增强脓毒症的“炎症因子风暴”,并且发现IL-3抗体治疗能明显减轻

脓毒症小鼠的器官损伤,提高脓毒症小鼠的存活率。随后,Zhao等^[30]证明,IL-3的竞争性抑制剂SS30可以通过下调磷酸化的JAK2/STAT5信号通路来降低死亡率,并减少CLP致脓毒症大鼠产生的血清细胞因子。

1.4 IL-6:IL-6最初被命名为B细胞集落刺激因子2(B-cell-stimulating factor-2, BSF-2),是一种具有多效活性的细胞因子,既有促炎活性也有抑炎作用,它能通过激活急性期反应、免疫反应和造血功能,参与宿主对外界应激的防御,如感染和组织损伤。IL-6不仅由免疫细胞产生,还由血管内皮细胞、间充质细胞、成纤维细胞和其他大量细胞释放,共同响应各种刺激,包括Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)配体(如脂多糖、双链或单链RNA等)和促炎细胞因子(如IL-1或TNF- α)^[31]。然而在病理情况下,高水平IL-6可以通过触发反式信号通路诱导与血栓形成、血管渗漏、肝损伤和心肌功能障碍相关的多种病理功能,导致组织缺氧、低血压、多器官功能障碍和弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)^[32]。

IL-6通过识别IL-6受体(IL-6 receptor, IL-6R;也称为CD126)和信号转导受体亚基gp130启动细胞内信号转导。其中,gp130在各种细胞中普遍表达,而IL-6R的表达主要局限于肝细胞、白细胞亚群和巨核细胞。同时,IL-6R能够以两种形式存在,一种是相对分子质量为80 000的跨膜形式,而另一种则是相对分子质量为50 000~55 000的可溶性形式。跨膜型IL-6R与gp130相互作用,形成IL-6-IL-6R复合物,并在与IL-6结合时触发下游信号,被称为“经典的IL-6信号通路”^[33]。可溶性IL-6R存在于人体血清中,也能与IL-6结合,该复合物在表达gp130的细胞(如内皮细胞)上转导IL-6信号,被称为“反式IL-6信号通路”^[34]。IL-6激活gp130下游信号分子,包括JAK、STAT3和Src同源性-2结构域磷酸酶(Src homology-2 domain phosphatase, SHP2)-MAPK通路^[35]。

早期研究表明,在CLP后4 h内给予抗IL-6抗体可以提高CLP致脓毒症模型的存活率^[36],这种保护作用与C5a受体减少有关。值得注意的是,Barkhausen等^[37]提出使用可溶性gp130-Fc选择性阻断IL-6反式信号通路,不论是预处理还是后处理,均可显著提高CLP致脓毒症模型的存活率,因为IL-6的重要生理功能可以保持完整,而使用一般IL-6抑制剂完全阻断IL-6信号通路并没有产生有益的效果。此外,常均等^[38]的研究表明,血液灌流可降低脓症患者IL-6水平,并能够在一定程度上改善脓毒症患者的预后;中药灯盏花素也被证明可通过减少体内IL-6和TNF- α 等炎症因子的产生,对脓毒症急性肺损伤患者发挥保护作用^[39]。

然而,Peng等^[40]研究结果表明,IL-6在脂多糖诱导的脓毒症模型中具有保护作用,即通过核因子E2相关因子2(nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2)通路保护心肌细胞免受氧化应激损伤。近期Akoumianaki等^[41]的研究也证明了IL-6信号缺乏可以导致LC3相关吞噬作用(LC3-associated phagocytosis, LAP)无法激活,同时单核/巨噬细胞对细菌和真菌等病原体的杀伤力减弱。这说明尽管IL-6在脓毒症的

发生发展过程中起到了有害作用,但其重要的生理功能仍然不可忽视。

1.5 IL-7: IL-7 是一种相对分子质量为 25 000 的可溶性球蛋白,对于机体淋巴细胞的生存和扩增至关重要^[42]。IL-7 mRNA 主要表达于胸腺和淋巴结等淋巴器官中,而在脾脏和骨髓中的含量相对较少。IL-7 能够诱导幼稚和记忆 T 细胞的增殖,支持外周 T 细胞库的补充以增强外周 T 细胞库在脓毒症期间的保护作用,并改善 T 细胞的活化,增加细胞黏附分子的表达,从而提高 T 细胞进入感染部位的能力^[43]。

IL-7 受体 (IL-7 receptor, IL-7R) 主要由 IL-7R α (又称 CD127) 和普通细胞因子受体 γ 组成,IL-7 介导的信号通过 JAK1、JAK3 和 PI3K 启动下游信号通路,进一步导致 STAT5 的激活和磷酸化^[9]。这一过程导致 Bcl-2 家族成员的表达发生变化,如抗凋亡分子 Bcl-xL、Mcl-1 和 Bcl-2 的表达增加,促凋亡分子 Bax、Bim 和 Bad 的表达减少。PI3K 信号转导的一个关键下游蛋白是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (Akt), Akt 可通过调节各种促凋亡和抗凋亡因子,成为 B 细胞分化的核心调节器^[44]。

很多研究结果证明 IL-7 在脓毒症中主要起到保护作用。Unsinger 等^[45]使用 IL-7 对小鼠 CLP 模型及细菌和真菌感染的二次打击模型进行干预,结果显示,重组 IL-7 后处理能通过增加白细胞黏附标志物淋巴细胞功能相关抗原-1 (lymphocyte function associated antigen-1, LFA-1)、极迟抗原-4 (very late activating antigen-4, VLA-4) 的表达,减少 CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞凋亡,并促进淋巴细胞功能恢复。一些体外研究在患者细胞中再现了重组人 IL-7 (recombinant human IL-7, rhIL-7) 对脓毒症致淋巴细胞改变的有益作用。Francois 等^[46]的临床试验数据表明, rhIL-7 可明显增加脓症患者血 CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞的数量。最新研究表明, IL-7 可以增加 CD127 分泌,通过 STAT5 信号通路增强脓症患者 CD8⁺ T 细胞的体外杀伤功能^[47]。总之,如果更多的动物研究支持 IL-7 在脓毒症中的疗效,并且临床试验也能证实其在不同环境下的安全性,那么 rhIL-7 应被强烈考虑用于脓毒症的临床治疗。

2 用于早期诊断脓毒症的细胞因子

以前关于脓毒症早期诊断的研究主要集中在单个细胞因子和黏附分子的作用上。多重检测的出现使得深入研究各种炎症反应成为可能,这些新技术被称为潜在的脓毒症诊断工具,能更好地描述脓毒症患者的特定亚群^[1]。针对 ICU 脓症患者全身细胞因子谱的相关研究表明, IFN- γ 、IL-1 α 、IL-4、IL-10、IL-17A 等细胞因子与脓毒症的严重程度、器官衰竭和病死率相关^[48]。一项针对急诊科患者的研究也得出了类似的结果,其中更广泛的生物标志物谱显示出了对严重脓毒症、脓毒性休克和死亡更大的预测价值^[49]。然而,另外两项研究则显示,脓毒症与细胞因子谱之间只有较弱的关联或没有关联^[50-51]。因此,脓毒症患者的炎症因子水平具有异质性,该特征高度依赖于临床特征 (宿主、微生物、感染部位等),需要新的研究来进一步解读这种异质性。

3 结论

促炎细胞因子在脓毒症的起始及转归阶段发挥着重要作用,早期促炎介质的适量释放对于机体抵抗感染至关重要,但促炎细胞因子的过量产生往往导致组织和器官严重损伤,并增加病死率。综上所述,脓毒症期间产生的促炎细胞因子在发病机制中起到重要作用,抑制或促进此类细胞因子可能是治疗脓毒症的新思路。尽管临床研究与基础研究的结果有一定差距,但深入了解每一个细胞因子在脓毒症中的作用机制是攻克脓毒症的关键。此外,细胞因子在脓毒症中作为生物标志物与临床早期诊断脓毒症及严重程度分级关系密切。虽然临床和基础研究已经确定了单个细胞因子发挥的关键作用,但也存在一定局限性,单个细胞因子难以反映脓毒症的发展全局,细胞因子的动态组合对于不同程度的脓毒症具有更好的诊断和预后价值,值得临床深入研究。总之,促炎细胞因子在脓毒症中扮演着不可忽视的重要角色,尽管目前临床上应用细胞因子治疗及诊断脓毒症的策略还未得到广泛应用,但我们期望随着相关细胞因子研究的不断深入,脓毒症的治疗难题会被慢慢解开。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

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] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 [J]. *Crit Care Med*, 2021, 49 (11): e1063-e1143. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005337.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine [J]. *Chest*, 1992, 101 (6): 1644-1655. DOI: 10.1378/chest.101.6.1644.
- [6] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference [J]. *Crit Care Med*, 2003, 31 (4): 1250-1256. DOI: 10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B.
- [7] 方琦,陶京,常剑.重症急性胰腺炎持续炎症-免疫抑制-分解代谢综合征的诊断与治疗研究进展 [J]. *中华消化外科杂志*, 2019, 18 (7): 701-704. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.07.016.
- [8] Novotny AR, Reim D, Assfalg V, et al. Mixed antagonist response and sepsis severity-dependent dysbalance of pro- and anti-inflammatory responses at the onset of postoperative sepsis [J]. *Immunobiology*, 2012, 217 (6): 616-621. DOI: 10.1016/j.imbio.2011.10.019.
- [9] Foxwell BM, Beadling C, Guschin D, et al. Interleukin-7 can induce the activation of Jak 1, Jak 3 and STAT 5 proteins in murine T cells [J]. *Eur J Immunol*, 1995, 25 (11): 3041-3046. DOI: 10.1002/eji.1830251109.
- [10] Dupuis S, Jouanguy E, Al-Hajjar S, et al. Impaired response to interferon- α/β and lethal viral disease in human STAT1 deficiency [J]. *Nat Genet*, 2003, 33 (3): 388-391. DOI: 10.1038/ng1097.
- [11] McNab FW, Ewbank J, Howes A, et al. Type I IFN induces IL-10 production in an IL-27-independent manner and blocks

- responsiveness to IFN- γ for production of IL-12 and bacterial killing in *Mycobacterium tuberculosis*-infected macrophages [J]. *J Immunol*, 2014, 193 (7): 3600-3612. DOI: 10.4049/jimmunol.1401088.
- [12] Ivashkiv LB, Donlin LT. Regulation of type I interferon responses [J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14 (1): 36-49. DOI: 10.1038/nri3581.
- [13] McNab F, Mayer-Barber K, Sher A, et al. Type I interferons in infectious disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15 (2): 87-103. DOI: 10.1038/nri3787.
- [14] Hiruma T, Tsuyuzaki H, Uchida K, et al. IFN- β improves sepsis-related alveolar macrophage dysfunction and postseptic acute respiratory distress syndrome-related mortality [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2018, 59 (1): 45-55. DOI: 10.1165/rmb.2017-0261OC.
- [15] Dejager L, Vandevyver S, Ballegeer M, et al. Pharmacological inhibition of type I interferon signaling protects mice against lethal sepsis [J]. *J Infect Dis*, 2014, 209 (6): 960-970. DOI: 10.1093/infdis/jit600.
- [16] Malik A, Kanneganti TD. Function and regulation of IL-1 α in inflammatory diseases and cancer [J]. *Immunol Rev*, 2018, 281 (1): 124-137. DOI: 10.1111/imr.12615.
- [17] Cai YH, Xue F, Quan C, et al. A critical role of the IL-1 β -IL-1R signaling pathway in skin inflammation and psoriasis pathogenesis [J]. *J Invest Dermatol*, 2019, 139 (1): 146-156. DOI: 10.1016/j.jid.2018.07.025.
- [18] Brikos C, Wait R, Begum S, et al. Mass spectrometric analysis of the endogenous type I interleukin-1 (IL-1) receptor signaling complex formed after IL-1 binding identifies IL-1RAcP, MyD88, and IRAK-4 as the stable components [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2007, 6 (9): 1551-1559. DOI: 10.1074/mcp.M600455-MCP200.
- [19] Walsh MC, Kim GK, Maurizio PL, et al. TRAF6 autoubiquitination-independent activation of the NF κ B and MAPK pathways in response to IL-1 and RANKL [J]. *PLoS One*, 2008, 3 (12): e4064. DOI: 10.1371/journal.pone.0004064.
- [20] Mina F, Comim CM, Dominguni D, et al. IL-1 β involvement in cognitive impairment after sepsis [J]. *Mol Neurobiol*, 2014, 49 (2): 1069-1076. DOI: 10.1007/s12035-013-8581-9.
- [21] 林兰芬, 周秋萍, 陈炫, 等. 白介素-1 β 对脓毒症幼鼠海马SNAP-25表达的影响[J]. *中华急诊医学杂志*, 2019, 28 (5): 591-595. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2019.05.012.
- [22] Xiong SQ, Hong ZG, Huang LS, et al. IL-1 β suppression of VE-cadherin transcription underlies sepsis-induced inflammatory lung injury [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130 (7): 3684-3698. DOI: 10.1172/JCI136908.
- [23] Guo HL, Shi FD, Zhou Q, et al. Interleukin-1 β protection against experimental sepsis in mice [J]. *Inflammation*, 2021, 44 (1): 358-370. DOI: 10.1007/s10753-020-01341-7.
- [24] Varricchi G, Poto R, Marone G, et al. IL-3 in the development and function of basophils [J]. *Semin Immunol*, 2021, 54: 101510. DOI: 10.1016/j.smim.2021.101510.
- [25] Tong Y, Lear TB, Evankovich J, et al. The RNFT2/IL-3R α axis regulates IL-3 signaling and innate immunity [J]. *JCI Insight*, 2020, 5 (3): e133652. DOI: 10.1172/jci.insight.133652.
- [26] Dougan M, Dranoff G, Dougan SK. GM-CSF, IL-3, and IL-5 family of cytokines: regulators of inflammation [J]. *Immunity*, 2019, 50 (4): 796-811. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.022.
- [27] Hercus TR, Kan WLT, Broughton SE, et al. Role of the β common (β c) family of cytokines in health and disease [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10 (6): a028514. DOI: 10.1101/cshperspect.a028514.
- [28] Weber GF, Chousterman BG, He S, et al. Interleukin-3 amplifies acute inflammation and is a potential therapeutic target in sepsis [J]. *Science*, 2015, 347 (6227): 1260-1265. DOI: 10.1126/science.aaa4268.
- [29] Zhao J, Liu Y, Hu JN, et al. Autocrine regulation of interleukin-3 in the activity of regulatory T cells and its effectiveness in the pathophysiology of sepsis [J]. *J Infect Dis*, 2021, 223 (5): 893-904. DOI: 10.1093/infdis/jiaa441.
- [30] Zhao JG, Wang M, Yang Y, et al. CD123 thioaptamer protects against sepsis via the blockade between IL-3/CD123 in a cecal ligation and puncture rat model [J]. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2021, 40 (1): 16-31. DOI: 10.1080/15257770.2020.1815770.
- [31] Kang SJ, Narazaki M, Metwally H, et al. Historical overview of the interleukin-6 family cytokine [J]. *J Exp Med*, 2020, 217 (5): e20190347. DOI: 10.1084/jem.20190347.
- [32] Fazel Modares N, Polz R, Haghghi F, et al. IL-6 trans-signaling controls liver regeneration after partial hepatectomy [J]. *Hepatology*, 2019, 70 (6): 2075-2091. DOI: 10.1002/hep.30774.
- [33] Baran P, Hansen S, Waetzig GH, et al. The balance of interleukin (IL)-6, IL-6 soluble IL-6 receptor (sIL-6R), and IL-6 sIL-6R sgp130 complexes allows simultaneous classic and trans-signaling [J]. *J Biol Chem*, 2018, 293 (18): 6762-6775. DOI: 10.1074/jbc.RA117.001163.
- [34] Xu H, Liu J, Niu MY, et al. Soluble IL-6R-mediated IL-6 trans-signaling activation contributes to the pathological development of psoriasis [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2021, 99 (7): 1009-1020. DOI: 10.1007/s00109-021-02073-3.
- [35] Taga T, Kishimoto T. Gp130 and the interleukin-6 family of cytokines [J]. *Annu Rev Immunol*, 1997, 15: 797-819. DOI: 10.1146/annurev.immunol.15.1.797.
- [36] Riedemann NC, Neff TA, Guo RF, et al. Protective effects of IL-6 blockade in sepsis are linked to reduced C5a receptor expression [J]. *J Immunol*, 2003, 170 (1): 503-507. DOI: 10.4049/jimmunol.170.1.503.
- [37] Barkhausen T, Tschernig T, Rosenstiel P, et al. Selective blockade of interleukin-6 trans-signaling improves survival in a murine polymicrobial sepsis model [J]. *Crit Care Med*, 2011, 39 (6): 1407-1413. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318211ff56.
- [38] 常均, 贾佳, 臧彬. 血液灌流对脓毒症患者血中白细胞介素-6和肿瘤坏死因子- α 清除效果的分析[J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26 (9): 676-678. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.09.014.
- [39] 周莹, 吴爽, 柯慧娟, 等. 灯盏花素对脓毒症急性肺损伤患者的保护作用及机制研究[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2022, 29 (3): 288-291. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.03.007.
- [40] Peng Y, Yang QC, Gao SY, et al. IL-6 protects cardiomyocytes from oxidative stress at the early stage of LPS-induced sepsis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 603: 144-152. DOI: 10.1016/j.bbrc.2022.03.013.
- [41] Akoumianaki T, Vaporidi K, Diamantaki E, et al. Uncoupling of IL-6 signaling and LC3-associated phagocytosis drives immunoparalysis during sepsis [J]. *Cell Host Microbe*, 2021, 29 (8): 1277-1293. e6. DOI: 10.1016/j.chom.2021.06.002.
- [42] Chen D, Tang TX, Deng H, et al. Interleukin-7 biology and its effects on immune cells: mediator of generation, differentiation, survival, and homeostasis [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 747324. DOI: 10.3389/fimmu.2021.747324.
- [43] Koyas A, Tucer S, Kayhan M, et al. Interleukin-7 protects CD8⁺ T cells from adenosine-mediated immunosuppression [J]. *Sci Signal*, 2021, 14 (674): eabb1269. DOI: 10.1126/scisignal.abb1269.
- [44] Hu XY, Li J, Fu MR, et al. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6 (1): 402. DOI: 10.1038/s41392-021-00791-1.
- [45] Unsinger J, McGlynn M, Kasten KR, et al. IL-7 promotes T cell viability, trafficking, and functionality and improves survival in sepsis [J]. *J Immunol*, 2010, 184 (7): 3768-3779. DOI: 10.4049/jimmunol.0903151.
- [46] Francois B, Jeannot R, Daix T, et al. Interleukin-7 restores lymphocytes in septic shock: the IRIS-7 randomized clinical trial [J]. *JCI Insight*, 2018, 3 (5): e98960. DOI: 10.1172/jci.insight.98960.
- [47] 宋好, 薛彦. IL-7通过调节CD127表达调控脓毒症患者CD8⁺T细胞的体外活性[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2022, 42 (4): 293-301. DOI: 10.3760/cma.j.cn112309-20210802-00258.
- [48] Mickiewicz B, Tam P, Jenne CN, et al. Integration of metabolic and inflammatory mediator profiles as a potential prognostic approach for septic shock in the intensive care unit [J]. *Crit Care*, 2015, 19 (1): 11. DOI: 10.1186/s13054-014-0729-0.
- [49] Shapiro NL, Trzeciak S, Hollander JE, et al. A prospective, multicenter derivation of a biomarker panel to assess risk of organ dysfunction, shock, and death in emergency department patients with suspected sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2009, 37 (1): 96-104. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318192d9d.
- [50] Lvovschi V, Arnaud L, Parizot C, et al. Cytokine profiles in sepsis have limited relevance for stratifying patients in the emergency department: a prospective observational study [J]. *PLoS One*, 2011, 6 (12): e28870. DOI: 10.1371/journal.pone.0028870.
- [51] Jekarl DW, Kim JY, Lee S, et al. Diagnosis and evaluation of severity of sepsis via the use of biomarkers and profiles of 13 cytokines: a multiplex analysis [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2015, 53 (4): 575-581. DOI: 10.1515/cclm-2014-0607.