

共抑制分子在脓毒症免疫功能紊乱中的作用研究

邹佳俊 沈梦雯 朱亮 傅育情 孙旗 褚梦瑶 钱风华 钱义明

上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院急诊医学科,上海 200437

通信作者:钱义明,Email:qianym2004@163.com

【摘要】近年来,对于脓毒症发病机制和治疗的相关研究已经取得了令人瞩目的成绩,但其发病率和病死率仍居高不下。脓毒症的具体发病机制异常复杂,虽然经过学者们多年的研究,但仍有很多问题尚未得到很好地解答。免疫共抑制分子在脓毒症免疫细胞活化和增殖等过程发挥至关重要的作用。本文主要归纳、总结并分析程序性死亡受体-1(PD-1)、程序性死亡受体配体1(PD-L1)、细胞毒性T淋巴细胞抗原4(CTLA-4)、B7同源物3(B7-H3)等共抑制分子在脓毒症免疫功能紊乱中作用的研究现状,旨在为脓毒症诊疗的理论研究和临床实践提供帮助。

【关键词】脓毒症;免疫功能紊乱;共抑制分子

基金项目:上海市医药卫生科研项目[ZY(2018-2020)-FWTX-7001];上海市进一步加快中医药事业发展3年行动计划项目[ZY(2021-2023)-0102]

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.06.029

Study on the role of negative costimulatory molecule in sepsis immune dysfunction

Zou Jiajun, Shen Mengwen, Zhu Liang, Fu Yuqing, Sun Qi, Chu Mengyao, Qian Fenghua, Qian Yiming

Department of Emergency Medicine, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China

Corresponding author: Qian Yiming, Email: qianym2004@163.com

【Abstract】In recent years, remarkable achievements have been made in the research on the pathogenesis and treatment of sepsis, but its morbidity and mortality remain high. The specific pathogenesis of sepsis is extremely complex. Although scholars have studied it for many years, there are still many questions that have not been well answered. Negative costimulatory molecules play an important role in the activation and proliferation of immune cells in sepsis. This article mainly summarized and analyzed the research status of the role of negative costimulatory molecules such as programmed death-1 (PD-1), programmed death-ligand 1 (PD-L1), cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4 (CTLA-4), and B7 homolog 3 (B7-H3) in sepsis immune dysfunction, in order to provide help for theoretical research and clinical practice of sepsis diagnosis and treatment.

【Key words】Sepsis; Immune dysfunction; Negative costimulatory molecules

Fund program: Shanghai Medical and Health Research Project [ZY (2018-2020)-FWTX-7001]; The 3-year Action Plan Project of Shanghai to Further Accelerate the Development of Traditional Chinese Medicine [ZY (2021-2023)-0102]

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.06.029

从目前世界卫生组织公认的《脓毒症和脓毒性休克国际共识定义》(Sepsis-3.0)可以看出,脓毒症的诊治仍是世界性的难题^[1],且病死率较高^[2]。新型冠状病毒既可以作为病原体导致脓毒症的产生,也可以作为诱因加重脓症患者病情。近年来,新型冠状病毒在世界范围内广泛而持续地传播,严重威胁着人类身体健康,可能使脓毒症的诊治形势更为严峻^[3]。

脓毒症的具体发病机制极其复杂,在疾病发生发展的不同阶段,脓毒症的免疫功能紊乱状态不尽相同,机体在病程早期多表现为炎症反应激活,呈现免疫亢进状态;但短一段时间后就会转变为免疫抑制甚至免疫失能、免疫麻痹,机体呈现为较长时间的低水平炎症反应应答和免疫功能抑制逐渐被强化的免疫失衡状态^[4]。经过针对脓毒症发病过程中不同时期的机体状态进行积极治疗,患者预后会明显改善,缩短了住院时间,节约了医疗费用,降低了病死率。

免疫共抑制分子,也称负性共刺激分子、免疫卡控点,

如程序性死亡受体-1(programmed death-1, PD-1)、程序性死亡受体配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)、细胞毒性T淋巴细胞抗原4(cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4, CTLA-4)、B7同源物3(B7 homolog 3, B7-H3)是严重细菌或真菌感染性疾病、休克和脓毒症病理生理学中的重要信号分子,在脓毒症免疫功能紊乱过程中发挥着至关重要的作用,可参与免疫细胞的活化和增殖,其表达水平可能成为脓毒症个体免疫状态的监测指标以指导脓毒症的个体化治疗^[5-6]。本文主要归纳、总结并分析近年来PD-1、PD-L1、CTLA-4、B7-H3等共抑制分子在脓毒症免疫功能紊乱中作用的研究现状,旨在为脓毒症诊疗的理论探究及临床实践提供帮助。

1 脓毒症免疫功能紊乱

1.1 脓毒症不同阶段的免疫功能紊乱:脓毒症的发展过程虽然经历了不同的阶段,但根据其动态演变过程的特点,可概括为高炎症反应阶段、混合性免疫阶段、免疫抑制阶段和

后免疫抑制阶段 4 个阶段^[7]。

早期的高炎症反应阶段表现为炎症反应不断增强,即“炎症因子风暴”,此时脓毒症患者免疫功能呈现出免疫亢进的全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS),并逐渐出现多系统多器官损害^[8];随之而来的是由于炎症反应不断增强,机体的抗炎机制也迅速发挥作用,此时可称为混合性免疫阶段,此阶段为促炎反应和抗炎反应交争,脓毒症患者免疫功能紊乱;当促炎反应由盛转衰,而抗炎反应由弱变强,打破了促炎反应与抗炎反应的平衡状态时机体呈现出代偿性抗炎反应综合征(compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS),此时脓毒症患者免疫功能紊乱进一步恶化、失控,从而转入免疫抑制阶段,机体表现为较长时间的低水平炎症反应和渐进性的免疫抑制^[9];此后随着病情的进展,免疫抑制会使免疫细胞凋亡速度加快,从而形成恶性循环,并可能伴随持续性炎症-免疫抑制-分解代谢综合征(persistent inflammation immunosuppressive catabolic syndrome, PICS),使得脓毒症患者的病程逐渐延长,进入后免疫抑制阶段,进而导致继发性和机会性感染的可能性激增,最终引发患者死亡事件的发生^[7,9]。免疫细胞功能衰竭是导致脓毒症患者病死率增高的根本原因^[10]。

1.2 脓毒症免疫抑制状态的识别:目前,单核细胞表面人白细胞 DR 抗原(human leukocyte antigen DR, HLA-DR)的低水平表达情况可以用来评价脓毒症患者存在免疫抑制^[11]。Volk 等^[12]研究发现,HLA-DR 表达率<30% 可以很好地判定脓毒症患者存在免疫抑制,经免疫刺激治疗后这些患者的免疫抑制得到逆转,预后得以改善。而杨红明等^[13]研究表明,HLA-DR 表达率<10% 时,可以用于脓毒症免疫抑制状态的辅助诊断,对患者免疫功能的监测意义重大。综上,HLA-DR 表达水平降低是脓症患者存在免疫抑制的判定标准之一。除 HLA-DR 外,脓症患者外周 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞逐渐损耗,调节性 T 细胞(regulatory T Cell, Treg)比例相对升高,以及 B 淋巴细胞计数和功能下降是目前识别脓毒症免疫抑制较为简便易行的方法^[14-15]。此外,综合检测多种细胞因子的动态变化情况也可以判断脓毒症免疫抑制。如与肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、 γ 干扰素(interferon, IFN- γ)、白细胞介素(interleukins, IL-1、IL-2、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-15、IL-17)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、巨噬细胞炎症蛋白-2(macrophage inflammatory protein-2, MIP-2)等促炎因子比较,IL-4、IL-10、IL-13、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、可溶性肿瘤坏死因子受体(soluble tumor necrosis factor receptor, sTNFR)等抗炎因子水平的升高,对判定脓症患者存在免疫抑制情况更有意义。

2 共抑制分子在脓毒症中的作用

共抑制分子在脓毒症发生发展过程中的表达情况和

脓症患者免疫功能的影响吸引了众多学者的深入研究,是目前脓毒症研究的热点领域。共抑制分子是一把“双刃剑”,当机体处于过度炎症反应状态时,阻断共抑制分子信号通路的表达能诱发“炎症风暴”的加速形成,进而加速组织器官功能损害,使病情进展,导致不良预后;相反,当机体处于脓毒症免疫抑制状态时,阻断共抑制分子信号通路能刺激免疫应答,促进机体清除病原体。

2.1 PD-1/PD-L1 (B7-H1):PD-1 (CD279) 是 B7/CD28 家族的负性共刺激分子,PD-L1 是其配体。PD-1 主要诱导性表达于 CD4⁺ T 淋巴细胞与 CD8⁺ T 淋巴细胞,PD-L1 可广泛表达于 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞等,两者结合共同发挥对靶细胞的负向调控作用。

在脓毒症发生发展过程中,PD-1/PD-L1 在多种免疫细胞上的表达水平增加,抑制树突状细胞(dendritic cell, DC)的活化及增殖,影响 T 细胞的活化,造成免疫细胞功能受损,诱导免疫失能,使得脓症患者进入免疫抑制状态,产生不良的后遗症。PD-1/PD-L1 可反映脓毒症患者的免疫状况,免疫细胞功能抑制主要表现为中性粒细胞的吞噬功能下降,DC 抗原提呈功能减弱,自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)的增殖和分泌功能障碍,T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞凋亡增加,Treg 细胞数量增加^[16-18]。

有研究表明,脓毒症小鼠肺脏组织中中性粒细胞浸润增加,且 PD-L1 表达水平明显升高^[19];失血性休克/脓毒症急性肺损伤(acute lung injury, ALI)小鼠肺组织 PD-L1 的表达水平升高,但 PD-L1 基因缺陷 ALI 小鼠的肺损伤程度较轻^[20]。脓毒症死亡患者 T 细胞表面 PD-1 的表达水平较存活者升高,T 细胞表面 PD-1 表达水平的升高是影响脓症患者预后的独立危险因素^[21]。有研究表明,采用程序性坏死特异性抑制剂-1(necrostatin-1, Nec-1)预处理可有效改善脓毒症大鼠的肝脏损伤程度,减轻炎症对机体的损伤程度^[22]。敲除 PD-1 编码基因或使用抗 PD-1/PD-L1 抗体,可以明显改善患者的 T 淋巴细胞功能障碍,降低病死率^[23-24]。近年来有研究证实,抗 PD-1/PD-L1 抗体能有效提高真菌感染脓毒症患者的生存率^[25]。近期一项随机双盲平行组 1b 期研究首次对抗 PD-1 抗体纳武单抗对脓毒症免疫生物标志物的影响进行临床安全性和药代动力学(pharmacokinetic, PK)评估,结果表明,成年脓症患者服用纳武单抗不会导致严重不良事件和“炎症风暴”的发生^[26]。此外,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICI)在肺癌、淋巴瘤、黑色素瘤、肠癌等多种恶性肿瘤的治疗中能够发挥一定作用。目前,纳武单抗和帕博利珠单抗两种抗 PD-1/PD-L1 抗体已经获得美国食品和药品管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准应用于临床黑色素瘤、非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)、霍奇金淋巴瘤(hodgkin's lymphoma, HL)、头颈部鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma of head and neck, SCCHN)、尿路上皮癌(Urothelial carcinoma)等恶性肿瘤的治疗。

综上所述,PD-1/PD-L1 在脓毒症的发生发展过程中发

挥着非常重要的作用,针对 PD-1/PD-L1 治疗脓毒症患者的免疫功能紊乱,尤其是免疫抑制状态具有极大的潜力。可以推测,通过干预 PD-1/PD-L1 信号转导通路,能调节脓毒症患者的免疫功能,通过下调 PD-1 和(或)PD-L1 的表达,能够改善淋巴细胞功能障碍,恢复细胞免疫功能,从而纠正、甚至逆转脓毒症患者的免疫抑制状态。

2.2 CTLA-4(CD152):CTLA-4 作为免疫球蛋白超家族(immunoglobulin super family, IgSF)的成员之一,主要表达于活化的 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞表面,其配体是抗原呈递细胞(antigen presenting cell, APC)上的共刺激分子 B7,包括 B7-1(CD80)和 B7-2(CD86)。CTLA-4 与其配体结合后能抑制 T 淋巴细胞向辅助性 T 细胞 2(helper T cell 2, Th2)分化,作用于 Th1 分化则相反,抑制 T 淋巴细胞的表达,诱导 T 细胞无反应性,导致细胞免疫功能障碍,参与免疫反应的负向调控。

目前认为,CTLA-4 介导 T 淋巴细胞抑制的机制主要为:① CTLA-4 可竞争性地抢先占据 APC 表面 B7 配体并与之结合,从而阻止共刺激分子 CD28 转导共刺激信号和 T 淋巴细胞活化“级联反应”的启动;② 通过其胞内域介导的负性信号从而抑制 T 淋巴细胞活化^[27]。在免疫应答早期,CTLA-4 和 B7 的表达水平均较低,后期表达水平升高,CTLA-4 抑制 T 淋巴细胞活化在疾病早期主要是通过第 2 种机制发挥作用,在病程后期则是通过两种作用机制共同发挥作用。此外,还有研究表明,CTLA-4 能够直接抑制蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)的激活,阻断磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinases, PI3K)-Akt-雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路,诱导 T 淋巴细胞发生细胞周期停滞,进而导致 T 淋巴细胞增殖障碍和 IFN- γ 、IL-2 等细胞因子合成下降,形成免疫抑制^[28]。

有研究表明,与健康对照组比较,脓毒症组、感染性休克患者外周血浆中 CTLA-4 水平降低,感染性休克组更低;CTLA-4 在 CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞及粒细胞上的表达上调;与感染性休克组比较,脓毒症组 CTLA-4 在 CD8⁺ T 淋巴细胞上的表达水平上调^[29]。拮抗 CTLA-4 后脓毒症小鼠生存率和 T 细胞功能明显改善^[30]。急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)极易合并脓毒症,ALF 患者和肝损伤小鼠血清中含有的高浓度可溶性 B7 分子可上调 CD4⁺ T 淋巴细胞表面 CTLA-4 的表达,下调 CD4⁺ T 淋巴细胞的免疫应答;相反,血浆置换可降低 ALF 患者血清中 B7 分子的表达水平,恢复患者的细胞免疫功能^[31]。阻断 CTLA-4/B7 信号通路可促进 T 淋巴细胞活化,改善患者免疫功能^[32]。Rudick 等^[33]对使用 PD-1 和 CTLA-4 调节剂的单一免疫调节方法与联合免疫调节方法控制脓毒症进行比较,认为联合免疫调节方法效果更佳,可能成为临床脓毒症治疗的新方法。抗 CTLA-4 抗体伊匹单抗早在 2011 年 3 月即获得美国 FDA 批准用于临床上治疗晚期恶性黑色素瘤。然而,目前抗 CTLA-4 抗体在脓毒症的治疗中尚处于早期阶段,针对 CTLA-4 治疗脓毒症患

者的免疫功能紊乱有待相关研究的逐步开展。

2.3 B7-H3(CD276):B7-H3 与 PD-L1 同为 B7 家族成员,B7-H3 在淋巴和非淋巴组织中普遍表达。B7-H3 通过降低核转录因子活化 T 淋巴细胞(nuclear factor of activated T-cell, NF-AT)、核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)和激活蛋白-1(activator protein-1, AP-1)的活性,调节 T 淋巴细胞抗原受体(T cell receptor, TCR)的信号转导通路,负向调节 CD4⁺ T 淋巴细胞的活化和 IFN- γ 、IL-4 等炎症介质的表达,诱导免疫耐受。B7-H3 除了具有与 PD-L1 类似的下调 T 淋巴细胞活化和增殖的共抑制因子作用外,还能作为 T 淋巴细胞共刺激因子,在调节 T 细胞介导的免疫应答中起关键作用。

B7-H3 已被证实能够减少体外 T 淋巴细胞 TCR 的活化,诱导细胞因子的产生,可作为潜在的免疫调节剂^[34]。B7-H3 共刺激 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞的增殖,增强细胞毒性 T 淋巴细胞的诱导,并在 T 淋巴细胞受体信号转导存在下选择性地刺激 IFN- γ 的产生^[35]。有研究表明,脓症患者较健康人血浆可溶性 B7-H3 水平显著升高,脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)和炎症细胞因子刺激人单核细胞导致可溶性 B7-H3 的大量释放,单独使用 B7-H3 能显著增强细菌 LPS、细菌脂蛋白诱导的 NF- κ B 激活和炎症反应;而体内阻断 B7-H3 则可降低 LPS 诱导的促炎细胞因子释放和内毒素休克相关病死率,证明 B7-H3 通过增加细菌细胞壁产物刺激的单核/巨噬细胞促炎细胞因子的释放,作为先天免疫的共刺激因子发挥作用^[36]。在 T 淋巴细胞向 Th1 而非 Th2 分化的情况下,B7-H3 缺陷小鼠比野生型小鼠会发生更严重的气道炎症,证明 B7-H3 优先下调 Th1 介导的免疫反应^[37]。B7-H3 能在脓毒症 ALI 发生发展中发挥保护作用,其可能机制是 B7-H3 能对抗中性粒细胞的趋化作用、中性粒细胞跨肺内层细胞的迁移作用、中性粒细胞活性氧的生成、肺泡巨噬细胞趋化因子受体表达以及肺泡巨噬细胞活化的信号通路产生影响^[38]。此外,B7-H3 在肺癌、颅脑肿瘤、乳腺癌、前列腺癌和肾癌等多种类型的恶性肿瘤中异常高表达,在促进肿瘤的产生和转移中发挥着非常重要的作用。2020 年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)和 2021 欧洲医学肿瘤学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)年会公布了以 B7-H3 为靶标的抗体药物耦联物(antibody-drug conjugates, ADC)MGC018 已经进行的 I 期剂量递增临床试验的初步安全性和抗肿瘤数据,表现出了良好的应用前景,其对转移性去势抵抗前列腺癌(metastatic castration resistant prostate cancer, mCRPC)、NSCLC、SCCHN 和黑色素瘤患者进行的 I/II 期剂量扩展研究正在积极探索中。

综上所述,由于 B7-H3 同时具有共抑制因子和共刺激因子作用,在先天免疫与细胞免疫中发挥着关键作用,其研究主要集中在肿瘤相关领域,在脓毒症免疫功能紊乱中的研究较少,但随着研究的不断深入,B7-H3 有望成为潜在的免疫调节剂。

3 结语与展望

综上所述,免疫功能紊乱是脓毒症发生的重要机制,贯穿于脓毒症发生发展的始终,共抑制分子在其中发挥着至关重要的作用,PD-1、PD-L1、CTLA-4 和 B7-H3 等共抑制分子在脓毒症免疫紊乱中的研究正在不断向前推进,通过调节共抑制分子的表达能够改善脓毒症患者的免疫功能,提高患者生存率,但目前多集中于基础研究和临床上的小样本量研究,临床上多中心、大样本、随机对照研究的数量很少,共抑制分子在脓毒症免疫功能紊乱中的作用仍需要大量真实可靠的临床研究进一步深入发掘。

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] 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] 杜欣欣, 古丽菲热·塔依尔, 王毅, 等. 新型冠状病毒肺炎合并脓毒症的临床诊治研究 [J]. *临床内科杂志*, 2020, 37 (3): 206-208. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.03.021.
- [4] 姚咏明, 张艳敏. 脓毒症发病机制最新认识 [J]. *医学研究生学报*, 2017, 30 (7): 678-683. DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2017.07.002.
- [5] 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.
- [6] Fallon EA, Biron-Girard BM, Chung CS, et al. A novel role for coinhibitory receptors/checkpoint proteins in the immunopathology of sepsis [J]. *J Leukoc Biol*, 2018, 2 (10): 1002. DOI: 10.1002/JLB.2MIR0917-377R.
- [7] 李宁, 曾其毅. 脓毒症免疫动力学与免疫抑制 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2017, 32 (6): 408-413. DOI: 10.19538/j.ek2017060603.
- [8] 杜芳瑜, 薛盖君, 刘中博, 等. 细胞因子风暴及其治疗方法的研究进展 [J]. *中国药物化学杂志*, 2021, 31 (1): 39-54. DOI: 10.14142/j.cnki.en21-1313/r.2021.01.005.
- [9] 杨雅, 肖曙芳. 脓毒症免疫紊乱与免疫监测 [J]. *中国临床研究*, 2021, 34 (3): 393-397. DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2021.03.025.
- [10] 高经华, 刘喆滢, 刘志锋. 共抑制分子在脓毒症免疫功能障碍中作用的研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32 (1): 121-125. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20190916-00023.
- [11] 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.
- [12] Volk HD, Reinke P, Krausch D, et al. Monocyte deactivation-rationale for a new therapeutic strategy in sepsis [J]. *Intensive Care Med*, 1996, 22 (4): 474-481. DOI: 10.1007/BF01743727.
- [13] 杨红明, 于燕, 柴家科, 等. CD14⁺ 单核细胞人类白细胞抗原 DR 表达率与脓毒症关系的研究 [J]. *中华烧伤杂志*, 2007, 23 (4): 272-275. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2007.04.009.
- [14] Gustave CA, Gossez M, Demaret J, et al. Septic shock shapes B cell response toward an exhausted-like/immunoregulatory profile in patients [J]. *J Immunol*, 2018, 200 (7): 2418-2425. DOI: 10.4049/jimmunol.1700929.
- [15] Spolaore F. Cell blood counts jointly with cell population data are suitable to point out patients with sepsis and septic shock [J]. *Clin Chimica Acta*, 2019, 493: 425-426. DOI: 10.1016/j.cca.2019.03.905.
- [16] Patera AC, Drewry AM, Chang K, et al. Frontline science: defects in immune function in patients with sepsis are associated with PD-1 or PD-L1 expression and can be restored by antibodies targeting PD-1 or PD-L1 [J]. *J Leukoc Biol*, 2016, 100 (6): 1239-1254. DOI: 10.1189/jlb.4HI0616-255R.
- [17] 王宗培, 谢智慧, 赵玉洁, 等. 共刺激分子程序性细胞死亡受体 -1/ 程序性细胞死亡受体配体 -1 调控树突状细胞对脓毒症患者免疫功能的影响 [J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33 (9): 1032-1039. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210419-00572.
- [18] 丁烨, 戴璐, 向雅婷, 等. 程序性死亡蛋白 1 (PD-1) 及其配体 PD-L1 在脓毒症免疫细胞功能障碍中的作用及其应用 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2020, 36 (9): 843-848. DOI: 10.13423/j.cnki.cjemi.009072.
- [19] 黄佳敏, 孙燃, 戚欣欣, 等. 自噬对脓毒症小鼠中性粒细胞程序性死亡配体 -1 表达的影响 [J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31 (9): 1091-1096. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.09.007.
- [20] 包晓玮, 孙宏, 杨倩, 等. 共刺激分子程序性死亡配体 -1 在急性肺损伤中的作用及机制初探 [J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28 (6): 498-503. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.06.005.
- [21] 徐畅. T 细胞表面 PD-1 表达水平对脓症患者预后的预测价值 [D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2020.
- [22] 樊凌华, 李振伟, 范铮, 等. 程序性坏死特异性抑制剂 -1 对脓毒症大鼠肝脏单核细胞趋化蛋白 -1 表达的影响 [J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28 (3): 262-266. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.03.014.
- [23] Shindo Y, McDonough JS, Chang KC, et al. Anti-PD-L1 peptide improves survival in sepsis [J]. *J Surg Res*, 2017, 208: 33-39. DOI: 10.1016/j.jss.2016.08.099.
- [24] Young WA, Fallon EA, Heffernan DS, et al. Improved survival after induction of sepsis by cecal slurry in PD-1 knockout murine neonates [J]. *Surgery*, 2017, 161 (5): 1387-1393. DOI: 10.1016/j.surg.2016.11.008.
- [25] Jiang WQ, Li XS, Ding HG, et al. PD-1 in Tregs predicts the survival in sepsis patients using sepsis-3 criteria: a prospective, two-stage study [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 89: 107175. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107175.
- [26] Hotchkiss RS, Colston E, Yende S, et al. Immune checkpoint inhibition in sepsis: a Phase 1b randomized study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of nivolumab [J]. *Intensive Care Med*, 2019, 45 (10): 1360-1371. DOI: 10.1007/s00134-019-05704-z.
- [27] 许桂莲. CTLA-4 的研究进展 [J]. *国外医学(免疫学分册)*, 2002, 25 (4): 177-180. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4394.2002.04.004.
- [28] Felix NJ, Suri A, Salter-Cid L, et al. Targeting lymphocyte co-stimulation: from bench to bedside [J]. *Autoimmunity*, 2010, 43 (7): 514-525. DOI: 10.3109/08916931003674741.
- [29] 刘仁洋, 康秀文, 刘克喜. 腹腔感染致脓症患者外周血血浆 CTLA-4、sCD28 水平及其在淋巴细胞、粒细胞的表达 [J]. *临床急诊杂志*, 2018, 19 (3): 185-190. DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2018.03.011.
- [30] 孙燃, 黄佳敏, 刘璐, 等. 脓毒症小鼠中性粒细胞通过 CD80/CTLA-4 途径影响 T 淋巴细胞功能 [J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33 (7): 849-854. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210113-00047.
- [31] Khamri W, Abeles RD, Hou TZ, et al. Increased expression of cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 by T cells, induced by B7 in sera, reduces adaptive immunity in patients with acute liver failure [J]. *Gastroenterology*, 2017, 153 (1): 263-276. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.03.023.
- [32] Greenwald RJ, Boussiotis VA, Lorschach RB, et al. CTLA-4 regulates induction of anergy *in vivo* [J]. *Immunity*, 2001, 14 (2): 145-155. DOI: 10.1016/S1074-7613(01)00097-8.
- [33] Rudick CP, Cornell DL, Agrawal DK. Single versus combined immunoregulatory approach using PD-1 and CTLA-4 modulators in controlling sepsis [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2017, 13 (9): 907-919. DOI: 10.1080/1744666X.2017.1357469.
- [34] Anon. Isoforms of human B7-H3 co-signalling molecule for T cell activation as potential immunoregulatory agents [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2005, 15 (6): 745-749. DOI: 10.1517/13543776.15.6.745.
- [35] Chapoval AI, Ni J, Lau JS, et al. B7-H3: a costimulatory molecule for T cell activation and IFN-gamma production [J]. *Nat Immunol*, 2001, 2 (3): 269-274. DOI: 10.1038/5339.
- [36] Zhang GB, Wang J, Kelly J, et al. B7-H3 augments the inflammatory response and is associated with human sepsis [J]. *J Immunol*, 2010, 185 (6): 3677-3684. DOI: 10.4049/jimmunol.0904020.
- [37] Suh WK, Gajewska BU, Okada H, et al. The B7 family member B7-H3 preferentially down-regulates T helper type 1-mediated immune responses [J]. *Nat Immunol*, 2003, 4 (9): 899-906. DOI: 10.1038/ni967.
- [38] 李嫣. 共刺激分子 B7-H3 对 LPS 诱导的急性肺损伤的免疫调节作用及其机制研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2015.

(收稿日期: 2022-05-31)