

脓毒性休克的免疫治疗研究进展

吴猛¹ 樊麦英² 曹彦² 晏锡泉² 龙会宝³ 李振源¹

苏俊文¹ 黄轩¹ 韩小彤²

湖南省人民医院(湖南师范大学附属第一医院)¹ 急诊医学科,² 湖南省急危重症临床医学研究中心, 湖南省急救医学研究所, 急危重症代谢组学湖南省重点实验室, 湖南长沙 410000;³ 中山大学附属第八医院急诊医学科, 广东深圳 518000

通信作者: 韩小彤, Email: 744953695@qq.com

【摘要】 脓毒性休克是脓毒症的极端危重表现, 病死率较高, 其核心病理生理机制涉及免疫系统的深度失衡。传统抗感染与支持治疗面临瓶颈, 免疫治疗旨在恢复免疫稳态, 成为极具潜力的新策略。本文通过综合近年来的重要文献与临床试验证据, 分析脓毒性休克的免疫发病机制, 并评述各类免疫干预手段, 包括免疫检查点抑制剂、细胞因子疗法、干细胞治疗、微生物组调节及基因治疗等。脓毒性休克的免疫反应呈现动态演变状态, 早期全身炎症反应综合征(SIRS)与后续代偿性抗炎反应综合征(CARS)或混合性拮抗反应综合征(MARS)交替或并存, 导致免疫麻痹或过度炎症。针对不同的免疫表型, 免疫检查点抑制剂[如抗程序性死亡受体 1 (PD-1)], 细胞因子[如白细胞介素(IL-7、IL-15)], 间充质干细胞等疗法在临床前及早期临床研究中显示出改善免疫功能、降低继发感染和器官损伤的潜力。然而, 疗效异质性、免疫相关不良反应、治疗时机与精准靶向仍是当前挑战。未来发展方向包括基于多组学技术的个体化治疗、新型免疫调节剂研发及多学科综合支持治疗。免疫治疗为实现脓毒性休克的“免疫再平衡”提供了新范式, 但其广泛临床应用仍需更多高质量研究验证。

【关键词】 脓毒性休克; 免疫治疗; 免疫检查点抑制剂; 细胞因子; 间充质干细胞; 个体化治疗
基金项目: 国家临床重点专科重大科研专项(Z2023005); 广东省深圳市“医疗卫生三名程”(SZSM202402020)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2025.05.020

Research progress on immunotherapy for septic shock

Wu Meng¹, Fan Maiying², Cao Yan², Yan Xiquan², Long Huibao³, Li Zhenyuan¹, Su Junwen¹, Huang Xuan¹, Han Xiaotong²

¹Department of Emergency Medicine, ²Hunan Provincial Clinical Research Center for Emergency and Critical Care, Hunan Institute of Emergency Medicine, Hunan Provincial Key Laboratory of Emergency and Critical Care Metabolomics, Changsha 410000, Hunan, China; ³Department of Emergency Medicine, the Eighth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Shenzhen 518000, Guangdong, China

Corresponding author: Han Xiaotong, Email: 744953695@qq.com

【Abstract】 Septic shock, an extreme and life-threatening manifestation of sepsis, carries a high mortality rate. Its core pathophysiological mechanism involves profound immune system dysregulation. As traditional anti-infective and supportive therapies face limitations, immunotherapy aimed at restoring immune homeostasis has emerged as a promising novel strategy. By synthesizing recent key literature and clinical trial evidence, we analyzed the immunomodulatory interventions, including immune checkpoint inhibitors, cytokine therapy, stem cell therapy, microbiome modulation, and gene therapy. The immune response in septic shock evolves dynamically, with early systemic inflammatory response syndrome (SIRS) alternating or coexisting with subsequent compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS) or mixed antagonistic response syndrome (MARS), leading to either immune paralysis or hyperinflammation. Tailored to different immune phenotypes, therapies such as immune checkpoint inhibitors [anti-programmed death-1 (PD-1)], cytokines [interleukins-7 (IL-7, IL-15)], and mesenchymal stem cells have shown potential in preclinical and early clinical studies to improve immune function, reduce secondary infections, and mitigate organ injury. However, challenges remain, including heterogeneous treatment responses, immune-related adverse events, and the critical issues of treatment timing and precise targeting. Future directions include personalized treatment based on multi-omics technologies, development of novel immunomodulators and multidisciplinary comprehensive supportive care. Immunotherapy offers a new paradigm for achieving immune rebalancing in septic shock, but its broad clinical application requires further validation through high-quality studies.

【Key words】 Septic shock; Immunotherapy; Immune checkpoint inhibitor; Cytokines; Mesenchymal stem cell; Personalized treatment

Fund program: National Key Clinical Specialty Scientific Research Project (Z2023005); Sanming Project of Medicine in Shenzhen, Guangdong Province (SZSM202402020)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2025.05.020

脓毒症是一种由宿主对感染的失控反应所导致的危及生命的器官功能障碍,表现为免疫系统的过度激活,导致广泛的组织损伤和器官功能障碍^[1],是重症监护病房(intensive care unit, ICU)中最常见的危急病症之一^[2]。当脓毒症进展为更严重的临床状态,即脓毒性休克时,患者会出现血流动力学不稳定,表现为持续的低血压,且不易通过补液和常规治疗纠正^[3-4]。

脓毒性休克的发生与免疫系统失调密切相关,尤其是免疫系统的过度激活和随之而来的免疫抑制状态^[5]。脓毒性休克的核心病理生理机制在于免疫系统的深度失衡,具体表现为早期由全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)所驱动的高炎症状态与代偿性抗炎反应综合征(compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS)之间的失调;在部分患者中,二者可同时并存,呈现混合性拮抗反应综合征(mixed antagonistic response syndrome, MARS)的免疫表型^[6]。

基于此,免疫治疗的关键目标并非单纯“增强”或“抑制”免疫,而是针对不同病程阶段与免疫表型实施“再平衡”调节,以纠正失衡、恢复有效的抗感染与免疫稳态,从而改善临床结局^[7]。已有研究表明,免疫检查点抑制剂、细胞因子治疗、炎症介质靶向治疗等多种免疫干预方法在临床试验中显示出潜力,有望成为脓毒性休克治疗的新方向^[8]。现就脓毒性休克的免疫治疗策略展开综述,探讨其病理生理机制、免疫变化及治疗方法,并展望未来的研究方向,以期为临床提供参考。

1 脓毒性休克相关的病理生理机制

脓毒性休克的病理生理机制涉及多个复杂的生物过程,主要包括全身炎症反应、微循环障碍和器官功能障碍。在脓毒性休克的初始阶段,病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP)和损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP)激活免疫细胞,导致大量炎症介质释放,如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素(interleukins, IL-1 β 、IL-6)。这些炎症介质导致血管扩张、毛细血管渗漏和心肌抑制,从而引发 SIRS^[4-5]。

随着病情的进展,免疫系统的抑制反应逐渐占据主导地位,形成 CARS,使得机体处于免疫抑制状态。这种免疫抑制表现为单核/巨噬细胞的功能障碍, T 细胞和 B 细胞的凋亡增加,以及免疫检查点分子的上调,如程序性死亡受体 1(programmed death-1, PD-1)、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4)^[9-11]。免疫检查点分子上调也使得免疫系统对病原体的清除能力减弱,从而提高继发感染的风险。CARS 与 SIRS 相互对抗并逐渐加重的过程,则被称为 MARS,主要表现为炎症和抗炎同时存在、交叉重叠并引起相应临床症状^[1,6]。

此外,微循环障碍在脓毒性休克中也起着关键作用。炎症介质(如 TNF- α 、IL-6)可激活内皮细胞核转录因子- κ B

(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号,诱导黏附分子细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)及内皮细胞选择素上调,增强白细胞黏附、滚动与跨内皮迁移,促进炎症细胞大量浸润微血管床,加重微循环阻力与毛细血管灌注障碍^[12]。微循环不畅又加剧了免疫系统的失衡,进而促进脓毒性休克的病程进展。最终,这些病理生理改变导致多器官功能衰竭,增加患者的病死率^[6]。

2 脓毒性休克与免疫

免疫系统在脓毒性休克的发生发展中起着复杂且双重的作用。在疾病的初始阶段,免疫系统被过度激活,导致大量炎症介质释放,这一过程引发了 SIRS。这一反应主要由先天免疫系统介导,其中单核/巨噬细胞和中性粒细胞等免疫细胞是关键效应细胞。这些细胞通过模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)识别 PAMP 和 DAMP,进而激活下游信号通路,如 NF- κ B 和丝裂素活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路,导致大量炎症介质的释放,包括 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等^[13-15]。这些炎症介质进一步引发血管扩张、毛细血管渗漏、心肌抑制等现象,从而加剧机体的炎症反应^[16]。

随着病情的进展,免疫反应逐渐转为免疫抑制状态,进入代偿性抗炎反应综合征阶段。这一阶段的主要特征是免疫功能的抑制,伴随单核/巨噬细胞去活化,如脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导 TNF- α 释放减少,人类白细胞抗原 DR 类(human leukocyte antigen-DR isotype, HLA-DR)下调,淋巴细胞凋亡与耗竭(CD4⁺/CD8⁺ 下降、PD-1/CTLA-4 等抑制受体上调)、抗炎介质上调(IL-10 等)及髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)扩增,并与病毒再激活、继发感染风险升高相伴^[17-19]。这些分子的作用使免疫系统无法有效识别和清除病原体,导致继发性感染的发生。这一免疫抑制的状态在脓毒性休克的临床表现中尤为明显,是患者病死率升高的重要原因^[20]。

在此过程中,除了免疫细胞的功能变化外,免疫系统的其他组成部分,如细胞因子和抗体的异常变化也对脓毒性休克的免疫反应产生深远影响。如抑制性细胞因子 IL-10 升高,抑制了炎症反应并促进了免疫耐受性^[21]。同时,免疫检查点分子 PD-1 和 CTLA-4 的过度激活,使 T 细胞和 B 细胞的活性受到抑制,进一步加剧了免疫抑制的进程^[22]。这种免疫失调的状态导致了机体在抗感染和清除病原体方面的能力显著降低,从而加剧了脓毒性休克的临床表现和预后^[23]。

免疫代谢是脓毒性休克的一个关键因素,尤其是在 T 细胞的功能障碍方面^[24]。研究表明,脓毒性休克患者的 T 细胞在基础代谢和刺激后的能量生产显著下降,导致免疫反应受损^[25]。

3 脓毒性休克的传统免疫治疗策略

3.1 治疗靶点:

在分子和细胞层面,脓毒性休克的治疗靶点包括炎症介质、免疫检查点分子和细胞因子。TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 是重要的炎症介质靶点,抗 TNF- α 抗体、

IL-1 和 IL-6 受体拮抗剂是常用的治疗药物。免疫检查点是指在免疫系统中起到调节作用的分子机制,它通过“检查”免疫细胞的活性,控制免疫反应的强度和持续时间^[17]。免疫检查点的主要功能是防止免疫系统过度激活,从而避免对正常细胞的攻击,同时保证免疫系统能有效识别并消灭病原体或肿瘤细胞。免疫检查点通过与其受体结合或通过信号通路抑制免疫细胞的活性,通常在调节免疫耐受、免疫逃逸等过程中发挥重要作用^[8]。免疫检查点分子(如 PD-1 和 CTLA-4)是重要的免疫治疗靶点,抗 PD-1 和抗 CTLA-4 抗体是常用的免疫治疗药物。细胞因子(如 IL-7 和 IL-15)是重要的免疫增强靶点,IL-7 和 IL-15 疗法是常用的免疫增强策略^[22-23]。

3.2 免疫治疗与炎症介质的靶向治疗:炎症介质靶向治疗旨在抑制过度炎症反应,减少组织损伤。常用的靶向治疗药物包括抗 TNF- α 抗体、IL-1 和 IL-6 受体拮抗剂。这些药物通过特异性结合炎症介质或其受体,阻断其生物学效应,从而减轻炎症反应。研究提示 TNF- α 抑制剂可在内毒素相关炎症环境下减轻 TNF- α 介导的细胞毒性与循环水平,有研究表明,在人胚肺成纤维细胞 WI-38 LPS 诱导的大鼠模型中,依那西普与英夫利昔单抗均可降低 TNF- α 的致死/致炎效应,其中依那西普在部分给药条件下表现出更强的拮抗作用^[26]。此外,抗 TNF- α 抗体英夫利昔单抗已被用于治疗脓毒性休克^[27],研究表明,其对减轻全身炎症反应和改善患者预后有一定的临床效果^[13-14, 28]。

免疫治疗策略旨在恢复免疫系统平衡,增强免疫功能。常用的免疫治疗药物包括免疫检查点抑制剂和细胞因子疗法。免疫检查点抑制剂(如抗 PD-1 和抗 CTLA-4 抗体)通过阻断免疫检查点分子,恢复 T 细胞功能,增强抗病原体免疫反应^[11, 17]。细胞因子疗法(如 IL-7 和 IL-15)通过促进 T 细胞、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK 细胞)的增殖和活化,增强免疫功能^[18, 26, 29]。

综上所述,靶向治疗通过干预关键的炎症介质,减轻全身炎症反应,从而有效减轻组织损伤。免疫治疗策略则通过恢复免疫系统的功能,特别是通过免疫检查点抑制剂和细胞因子疗法,增强抗病原体免疫反应,缓解免疫抑制状态。具体分子和细胞层面则涵盖了对炎症介质、免疫检查点分子及细胞因子的靶向治疗,尤其是在免疫重建和减轻免疫抑制方面,为脓毒性休克的治疗提供了新的思路 and 方向^[19, 21]。

4 脓毒性休克免疫治疗的新进展

尽管现有的抗菌药物治疗和器官支持技术已经在一定程度上降低了脓毒性休克的病死率,但由于免疫反应的失调和个体差异的存在,现有治疗手段仍存在局限性。随着脓毒性休克研究的不断深入,免疫治疗作为一种潜在的治疗策略,受到越来越多临床研究者的关注。总的来说,免疫疗法主要包括免疫检查点抑制剂的应用、细胞因子疗法、干细胞疗法、微生物组调节及基因疗法。

4.1 免疫检查点抑制剂的应用:随着免疫治疗药物的不断创新,免疫检查点抑制剂的临床应用逐渐得到验证,并有望

成为脓毒性休克治疗新的突破口。多项临床研究显示,抗 PD-1 和抗 CTLA-4 抗体在脓毒性休克治疗中能显著改善患者免疫功能,降低继发感染的风险^[17-18]。此外,也有研究表明,免疫检查点抑制剂与其他免疫调节药物(如 IL-7 和 IL-15)的联合应用,也能使患者获得更好的治疗效果^[30]。纳武利尤单抗是一种靶向 PD-1 的单克隆抗体,已获批用于治疗多种癌症,研究表明, Nivolumab 可增加淋巴细胞和单核细胞的功能标志物水平。Watanabe 等^[31]在临床试验中观察到,使用纳武利尤单抗后,患者的绝对淋巴细胞计数和单核细胞 HLA-DR 亚型表达水平随着时间的推移显著提高,表明纳武利尤单抗可能通过恢复免疫监视,增强抗感染能力,帮助脓毒症患者抵抗病原。

尽管免疫检查点抑制剂在癌症治疗中获得了成功,但它们也伴随着免疫相关不良反应(immune-related adverse event, irAE),包括皮疹、结肠炎、肺炎、甲状腺炎等。这些不良反应可能在脓毒症和脓毒性休克患者中更加严重,特别是在免疫系统已处于极度失调的情况下。因此,免疫检查点抑制剂的安全性已成为其在临床广泛应用的一大障碍。尽管免疫检查点抑制剂有可能导致免疫相关不良反应,不过也有研究显示,在适当剂量下,这些不良反应是可以管理的。单次 480 mg 或 960 mg 纳武利尤单抗注射后,对 PD-1 的抑制作用可持续超过 90 d,这种较长时间的抑制作用可能会导致长期的免疫相关不良反应,尤其是在脓毒性休克患者中,这种免疫系统的持续抑制可能加剧免疫紊乱,相比之下,单次剂量 20 mg 纳武利尤单抗可能更适合作为脓毒症的治疗剂量^[11, 32]。研究显示,免疫检查点抑制剂可能引起系统性超炎症反应综合征(hyperinflammatory syndrome, HIRS),虽然这种情况较少见,但它可能加重脓毒性休克的症状,导致多器官功能衰竭^[33-34]。此外,免疫检查点抑制剂的治疗效果受患者免疫状态和初始病原负荷的影响。研究表明,在初始病原负荷较低(如细菌负荷 $<3.0 \times 10^6$ CFU/mL)时,抗 PD-1 联合抗菌药物(如美罗培南)治疗能有效缓解细菌性脓毒症,但当初始负荷较高($>5.0 \times 10^6$ CFU/mL)时,疗效则明显降低^[35]。另外值得一提的是免疫检查点抑制剂的选择性与药物稳定性问题,免疫检查点抑制剂(尤其是 PD-1 抑制剂)通常需要通过一定的改造来提高药物的稳定性,但这种改造可能会增加 irAE 的发生率,此外,PD-1 抑制剂同时阻断 PD-1/PD-L1 和 PD-1/PD-L2 通路、降低巨噬细胞局部稳态,也可能增加 irAE 的发生率^[36-37]。

4.2 细胞因子疗法:细胞因子作为免疫反应的重要调节因子,在脓毒性休克的治疗中展示了巨大的潜力。IL-7 在脓毒性休克中的作用已受到广泛关注,并在多个研究中被证实为重要的免疫调节因子。Basheer 等^[38]的研究表明,IL-7 水平的下降与新型冠状病毒感染和肺部受累危重症患者的严重程度及病死率相关。研究表明,脓毒性休克患者的血浆 IL-7 水平通常较低,且与患者的病死率密切相关^[39]。这种免疫反应的延迟和 IL-7 的合成不足,可能导致免疫系统无法有效应对感染从而加剧病情。因此,IL-7 作为细胞因子疗法

的潜力愈加明显。有研究表明,静脉注射重组人白细胞介素-7(recombinant human interleukin-7, CYT107)能逆转脓毒性休克患者淋巴细胞减少症,并显著增加患者的免疫细胞数量,特别是 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞的数量均呈 2~3 倍的增加,与安慰剂组比较,治疗组患者的免疫功能显著改善;注射 CYT107 后,患者的器官支持天数(organ support-free days, OSFD)有所延长,表明免疫功能的恢复有助于减少器官功能障碍。

在脓毒症和脓毒性休克治疗的免疫调节研究中,IL-15 也引起了广泛关注^[29,40]。类似于 IL-7、IL-15 能增强抗凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤-2 蛋白(B-cell lymphoma 2, Bcl-2)的表达,并促进 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ)的产生,从而增强免疫细胞的功能^[41]。除 IL-7 和 IL-15 外,IL-10 是一种有抗炎作用的细胞因子,也在脓毒性休克的免疫调节中受到广泛关注。IL-10 能通过抑制过度的炎症反应,减少脓毒性休克所带来的组织损伤。一些研究表明,补充 IL-10 可有效减轻脓毒性休克患者的全身炎症反应,改善器官功能^[42-43]。尽管如此精准调控 IL-10 的使用剂量和使用时机仍面临一些挑战,但其在免疫治疗中的潜力不容忽视。

4.3 干细胞治疗:干细胞治疗,特别是间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)的应用,在脓毒性休克治疗中展现了一定优势。MSC 有强大的免疫调节和组织修复能力,可通过多种机制帮助恢复受损的免疫系统,并促进器官功能的修复。在脓毒性休克中,由于免疫系统的过度激活和抑制,导致广泛的组织损伤和多器官功能衰竭。MSC 通过分泌多种细胞因子,调节免疫反应并促进血管生成,已在多个临床试验中显示出良好的疗效。研究表明, MSC 能显著改善脓毒性休克患者的器官功能,降低病死率,并且有较高的安全性^[44-45]。尽管临床研究仍在进行中,但 MSC 为脓毒性休克的治疗提供了一种新的思路,尤其是在器官功能修复和免疫重建方面有独特优势,可缓解多种类型的器官衰竭。MSC 已被证明对呼吸衰竭小鼠模型有一定疗效,在小鼠脓毒症或脓毒性休克期间注射 MSC 已被证明有助于改善和稳定肺动脉压力、减少细胞浸润及肺水肿,并通过降低支气管肺泡液中白蛋白、免疫球蛋白 M(immunoglobulins M, IgM)及多种炎症细胞因子水平从而缓解周围炎症^[46]。此外, MSC 治疗还能明显降低炎症评分和呼吸衰竭评分^[47]。

值得一提的是, MSC 的可用性在很大程度上取决于捐献者,由于脓毒症和脓毒性休克属于医疗紧急情况,因此必须有 MSC 的储备供应。然而,冷冻保存和储存可能会降低 MSC 的有效性,这在一定程度上限制了其在临床上的广泛应用^[48]。

近年来,如何提升 MSC “即取即用”的临床可及性与活性保持能力逐渐成为研究关注的重点。在此背景下,聚焦于低毒/无二甲亚砜(dimethyl sulfoxide, DMSO)冻存体系与递送增强策略的研究取得了明显进展。改良型低毒冻存保护剂配方在临床前研究中显示出良好效果,可在细胞复苏后有效维持其存活率、表型稳定性及分化潜能,且与传统 10%

DMSO 冻存体系相比,细胞功能参数无明显下降,提示其在临床转化中有一定优势^[49]。此外,新兴的海藻糖内递策略(如超声-微泡辅助导入)可显著提升细胞内海藻糖负载效率,从而更有效地保护细胞膜完整性,保持其多向分化能力,并减少对高浓度 DMSO 的依赖^[50]。这些技术路径的优化为提升 MSC 冻存后活性及应用安全性提供了可行性解决方案,也为后续开展脓毒性休克相关细胞治疗的规模化、标准化提供了技术基础。

4.4 微生物组调节:脓毒症是一种失调的炎症反应,通常由免疫系统的紊乱和病原体的生物量及致病力之间的不正常相互作用引发。这种反应与肠道微生物群的变化密切相关,因为肠道微生物群及其代谢产物在调节宿主免疫反应中起着至关重要的作用。近年来,肠道微生物组与免疫系统之间的相互作用被认为在脓毒性休克的发病机制中起着重要作用。肠道微生物的失衡不仅会影响免疫反应,还可能导致炎症反应的过度激活。多个研究表明,益生菌可通过调节肠道微生物群,抑制有害病原菌的生长,从而减轻炎症反应,改善免疫功能^[51-52]。此外,粪便微生物群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)作为一种更为直接的微生物组干预方法,通过将健康供体的肠道菌群转移到患者体内,已在一些临床研究中表现出恢复免疫功能的潜力^[53-54]。一项基于幼年小鼠的 CLP 脓毒症模型中,采用抗菌药物预处理联合 FMT 干预,结果显示,未经 FMT 干预的抗菌药物处理组小鼠在 7 d 内存活率仅为 20.0%,而 FMT 干预组的存活率提升至 85.7%;进一步分析表明, FMT 可抑制一系列促炎细胞因子(包括 IL-1 β 、IL-2、IL-6、TNF- α 及 C-X-C 基序趋化因子配体 1(chemokine C-X-C motif ligand 1, CXCL1)的异常升高,提示其在维持免疫稳态和抑制系统性炎症反应中有一定的保护作用。

4.5 基因治疗:随着基因编辑技术的发展,CRISPR-Cas9 等新一代基因编辑工具在脓毒症相关机制与病原控制的前临床研究中展现出潜力,并可作为潜在的治疗策略和方向^[55]。CRISPR-Cas9 技术可精确地编辑免疫相关基因,以增强免疫功能或抑制过度的炎症反应。通过编辑特定基因,如 T 细胞受体基因或免疫抑制因子基因,研究人员希望能恢复脓毒性休克患者的免疫反应,从而提高其抗感染能力^[56]。此外, CRISPR-Cas9 还可用于调控 PD-1 和 CTLA-4 等免疫检查点分子的表达,这些分子在脓毒性休克中扮演着重要的角色^[57]。然而,当前仍面临一些限制条件,导致基因疗法尚未广泛应用于脓毒性休克的临床治疗。安全性问题是最大的挑战,虽然近年来在提高编辑精度方面有所突破,但脱靶效应的完全消除仍是技术瓶颈之一^[58]。安全性、伦理和监管问题也是基因编辑技术临床应用的一个巨大障碍^[55]。尽管基因治疗在脓毒性休克中的应用仍面临技术和伦理等多方面的挑战,但其作为一种未来的治疗手段,有极大的研究价值。

5 脓毒性休克免疫治疗未来的发展方向

5.1 个体化治疗:个体化治疗是脓毒性休克免疫治疗的

重要发展方向。随着精准医学的兴起,通过基因组学、蛋白质组学和代谢组学等多组学技术,科学家能对患者的免疫状态、遗传背景、炎症水平等因素进行全面评估,从而为每例患者量身定制治疗方案。如通过检测患者免疫检查点分子(如 PD-1、CTLA-4)的表达水平,医生可以预测患者对免疫检查点抑制剂的响应,从而精准选择抗 PD-1 或抗 CTLA-4 抗体进行治疗^[59-60]。有研究显示,基于铁蛋白和 HLA-DR/分化簇 14(cluster of differentiation 14, CD14)水平,脓毒症可分为巨噬细胞活化综合征(macrophage activation-like syndrome, MALS)、免疫麻痹和中间型 3 种免疫状态,其中, MALS 和免疫麻痹患者病死率更高;随机对比结果显示,与安慰剂组比较,接受阿那白滞素或 IFN- γ 免疫治疗的患者 7 d 内序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)明显下降,且生存率提高(42.9% 比 10.0%),提示免疫状态分层可用于指导个性化免疫治疗, MALS 和免疫麻痹可能是未来脓毒症免疫干预的关键靶点^[61]。

5.2 新型免疫调节剂: 新型免疫调节剂的开发是未来脓毒性休克治疗的重要方向。2025 年已有最新研究测试新型免疫调节剂胸腺肽 $\alpha 1$ (thymosin alpha 1, T $\alpha 1$) 在治疗脓毒性休克中的作用,尽管研究结果显示该药并未明显降低脓毒症患者的 28 d 内全因病死率^[62]。

纳米技术作为药物递送系统的一部分,也已经显现出提高药物靶向性和疗效的潜力。纳米颗粒能将药物精确传递到病灶部位,避免药物在全身范围内的不良反应,从而最大限度地提高治疗效果^[63]。此外,新的细胞因子和免疫调节肽的开发也为脓毒性休克的治疗提供了新思路。如 IL-7 和 IL-15 等细胞因子在促进 T 细胞和 NK 细胞的增殖与活化方面展现了巨大潜力^[39]。

6 小结与展望

虽然目前脓毒性休克的免疫治疗取得了显著的进展,但仍存在不小的挑战。随着新药物和治疗策略的不断研发,以及个体化治疗的深入应用,未来免疫治疗的前景将更加广阔。通过不断优化免疫治疗策略和临床试验设计,脓毒性休克的免疫治疗将在未来取得更加令人鼓舞的成果,可明显提高患者的生存率和生活质量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Schlapbach LJ, Watson RS, Sorce LR, et al. International consensus criteria for pediatric sepsis and septic shock [J]. *JAMA*, 2024, 331 (8): 665–674. DOI: 10.1001/jama.2024.0179.
- [2] La Via L, Sangiorgio G, Stefani S, et al. The global burden of sepsis and septic shock [J]. *Epidemiologia (Basel)*, 2024, 5 (3): 456–478. DOI: 10.3390/epidemiologia5030032.
- [3] Li L, Baker J, Saavedra A, et al. Comparison of clinical characteristics and outcomes of patients with sepsis identified by the Sepsis-3 criteria by blood and urine culture results: a multicentre retrospective cohort study [J]. *Health Sci Rep*, 2024, 7 (6): e2162. DOI: 10.1002/hsr.2.2162.
- [4] De Backer D, Deutschman CS, Hellman J, et al. Surviving sepsis campaign research priorities 2023 [J]. *Crit Care Med*, 2024, 52 (2): 268–296. DOI: 10.1097/CCM.0000000000006135.
- [5] Padovani CM, Yin K. Immunosuppression in sepsis: biomarkers and specialized pro-resolving mediators [J]. *Biomedicines*, 2024, 12 (1): 175. DOI: 10.3390/biomedicines12010175.
- [6] Cao M, Wang GZ, Xie JF. Immune dysregulation in sepsis: experiences, lessons and perspectives [J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9 (1): 465. DOI: 10.1038/s41420-023-01766-7.
- [7] Giamarellos-Bourboulis EJ, Aschenbrenner AC, Bauer M, et al. The pathophysiology of sepsis and precision-medicine-based immunotherapy [J]. *Nat Immunol*, 2024, 25 (1): 19–28. DOI: 10.1038/s41590-023-01660-5.
- [8] Nakamori Y, Park EJ, Shimaoka M. Immune deregulation in sepsis and septic shock: reversing immune paralysis by targeting PD-1/PD-L1 pathway [J]. *Front Immunol*, 2021, 11: 624279. DOI: 10.3389/fimmu.2020.624279.
- [9] Liu D, Huang SY, Sun JH, et al. Sepsis-induced immunosuppression: mechanisms, diagnosis and current treatment options [J]. *Mil Med Res*, 2022, 9 (1): 56. DOI: 10.1186/s40779-022-00422-y.
- [10] He WX, Xiao K, Fang M, et al. Immune cell number, phenotype, and function in the elderly with sepsis [J]. *Aging Dis*, 2021, 12 (1): 277–296. DOI: 10.14336/AD.2020.0627.
- [11] Chen Y, Guo DZ, Zhu CL, et al. The implication of targeting PD-1: PD-L1 pathway in treating sepsis through immunostimulatory and anti-inflammatory pathways [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1323797. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1323797.
- [12] Raia L, Zafrani L. Endothelial activation and microcirculatory disorders in sepsis [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 907992. DOI: 10.3389/fmed.2022.907992.
- [13] Kanth SM, Gairhe S, Torabi-Parizi P. The role of semaphorins and their receptors in innate immune responses and clinical diseases of acute inflammation [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 672441. DOI: 10.3389/fimmu.2021.672441.
- [14] Coss SL, Zhou DL, Chua GT, et al. The complement system and human autoimmune diseases [J]. *J Autoimmun*, 2023, 137: 102979. DOI: 10.1016/j.jaut.2022.102979.
- [15] Zhang YY, Ning BT. Signaling pathways and intervention therapies in sepsis [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6 (1): 407. DOI: 10.1038/s41392-021-00816-9.
- [16] Liu Z, Ting Y, Li M, et al. From immune dysregulation to organ dysfunction: understanding the enigma of sepsis [J]. *Front Microbiol*, 2024, 15: 1415274. DOI: 10.3389/fmicb.2024.1415274.
- [17] Liu YC, Shou ST, Chai YF. Immune checkpoints in sepsis: New hopes and challenges [J]. *Int Rev Immunol*, 2022, 41 (2): 207–216. DOI: 10.1080/08830185.2021.1884247.
- [18] van der Poll T, Shankar-Hari M, Wiersinga WJ. The immunology of sepsis [J]. *Immunity*, 2021, 54 (11): 2450–2464. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.10.012.
- [19] Shankar-Hari M, Fish M, Azoulay E. Should we consider blocking the inhibitory immune checkpoint molecules for treating T cell exhaustion in sepsis? [J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46 (1): 119–121. DOI: 10.1007/s00134-019-05814-8.
- [20] Chaturvedi V, Marsh RA, Zoref-Lorenz A, et al. T-cell activation profiles distinguish hemophagocytic lymphohistiocytosis and early sepsis [J]. *Blood*, 2021, 137 (17): 2337–2346. DOI: 10.1182/blood.2020009499.
- [21] Jensen IJ, McGonagill PW, Butler NS, et al. NK cell-derived IL-10 supports host survival during sepsis [J]. *J Immunol*, 2021, 206 (6): 1171–1180. DOI: 10.4049/jimmunol.2001131.
- [22] Rienzo M, Skirecki T, Monneret G, et al. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of sepsis: insights from preclinical and clinical development [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2022, 31 (9): 885–894. DOI: 10.1080/13543784.2022.2102477.
- [23] Torres LK, Pickkers P, van der Poll T. Sepsis-induced immunosuppression [J]. *Annu Rev Physiol*, 2022, 84: 157–181. DOI: 10.1146/annurev-physiol-061121-040214.
- [24] Shrestha D, Pant BD, Roychowdhury S, et al. Immunometabolic chaos in septic shock [J]. *J Leukoc Biol*, 2025, 117 (2): qiae211. DOI: 10.1093/jleuko/qiae211.
- [25] Buzinschi S. Metabolism of immune cells in septic shock in children [J]. *Ro J Pediatr*, 2024, 73 (2): 68–71. DOI: 10.37897/RJP.2024.2.1.
- [26] Zhang T, Yu-Jing L, Ma T. Role of regulation of PD-1 and PD-L1 expression in sepsis [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1029438. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1029438.
- [27] Hassan RF, Abdel-Hakeem MS, Aboulwafa MM, et al. Etanercept and infliximab, two tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors

- with different action profiles: an *in vitro* and *in vivo* study in the context of reviewed therapeutic applications [J]. *Biointerface Res Appl Chem*, 2023, 13 (4): 1–18.
- [28] Hamilton FW, Thomas M, Arnold D, et al. Therapeutic potential of IL6R blockade for the treatment of sepsis and sepsis-related death: a Mendelian randomisation study [J]. *PLoS Med*, 2023, 20 (1): e1004174. DOI: 10.1371/journal.pmed.1004174.
- [29] Daix T, Mathonnet M, Brakenridge S, et al. Intravenously administered interleukin-7 to reverse lymphopenia in patients with septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial [J]. *Ann Intensive Care*, 2023, 13 (1): 17. DOI: 10.1186/s13613-023-01109-w.
- [30] Chen RP, Zhou LX. PD-1 signaling pathway in sepsis: Does it have a future? [J]. *Clin Immunol*, 2021, 229: 108742. DOI: 10.1016/j.clim.2021.108742.
- [31] Watanabe E, Nishida O, Kakihana Y, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of nivolumab in patients with sepsis-induced immunosuppression: a multicenter, open-label phase 1/2 study [J]. *Shock*, 2020, 53 (6): 686–694. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001443.
- [32] van den Haak DAC, Otten LS, Koenen HJPM, et al. Evidence-based rationale for low dose nivolumab in critically ill patients with sepsis-induced immunosuppression [J]. *Clin Transl Sci*, 2023, 16 (6): 978–986. DOI: 10.1111/cts.13503.
- [33] Liu LL, Skribek M, Harmenberg U, et al. Systemic inflammatory syndromes as life-threatening side effects of immune checkpoint inhibitors: case report and systematic review of the literature [J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11 (3): e005841. DOI: 10.1136/jitc-2022-005841.
- [34] Arana Y, Gálvez RI, Jacobs T. Role of the PD-1/PD-L1 pathway in experimental trypanosoma cruzi infection and potential therapeutic options [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 866120. DOI: 10.3389/fimmu.2022.866120.
- [35] Gillis A, Ben Yaacov A, Agur Z. A new method for optimizing sepsis therapy by nivolumab and meropenem combination: importance of early intervention and CTL reinvigoration rate as a response marker [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 616881. DOI: 10.3389/fimmu.2021.616881.
- [36] Elmakaty I, Abdo R, Elsabbagh A, et al. Comparative efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors in triple negative breast cancer: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Cancer Cell Int*, 2023, 23 (1): 90. DOI: 10.1186/s12935-023-02941-7.
- [37] Ramos-Casals M, Brahmer JR, Callahan MK, et al. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6 (1): 38. DOI: 10.1038/s41572-020-0160-6.
- [38] Basheer M, Saad E, Kananeh M, et al. Cytokine patterns in COVID-19 patients: which cytokines predict mortality and which protect against? [J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2022, 44 (10): 4735–4747. DOI: 10.3390/cimb44100323.
- [39] Leśnik P, Janc J, Mierzchala-Pasierb M, et al. Interleukin-7 and interleukin-15 as prognostic biomarkers in sepsis and septic shock: Correlation with inflammatory markers and mortality [J]. *Cytokine*, 2023, 169: 156277. DOI: 10.1016/j.cyto.2023.156277.
- [40] He CJ, Yu Y, Wang FF, et al. Pretreatment with interleukin-15 attenuates inflammation and apoptosis by inhibiting NF-κB signaling in sepsis-induced myocardial dysfunction [J]. *Eur J Histochem*, 2024, 68 (2): 4019. DOI: 10.4081/ejh.2024.4019.
- [41] Inoue S, Unsinger J, Davis CG, et al. IL-15 prevents apoptosis, reverses innate and adaptive immune dysfunction, and improves survival in sepsis [J]. *J Immunol*, 2010, 184 (3): 1401–1409. DOI: 10.4049/jimmunol.0902307.
- [42] Martínez-Espinosa I, Serrato JA, Ortiz-Quintero B. Role of IL-10-producing natural killer cells in the regulatory mechanisms of inflammation during systemic infection [J]. *Biomolecules*, 2021, 12 (1): 4. DOI: 10.3390/biom12010004.
- [43] Slim MA, Turgman O, van Vught LA, et al. Non-conventional immunomodulation in the management of sepsis [J]. *Eur J Intern Med*, 2024, 121: 9–16. DOI: 10.1016/j.ejim.2023.10.032.
- [44] Byrnes D, Masterson CH, Artigas A, et al. Mesenchymal stem/stromal cells therapy for sepsis and acute respiratory distress syndrome [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2021, 42 (1): 20–39. DOI: 10.1055/s-0040-1713422.
- [45] Daniel M, Bedoui Y, Vagner D, et al. Pathophysiology of sepsis and genesis of septic shock: the critical role of mesenchymal stem cells (MSCs) [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (16): 9274. DOI: 10.3390/ijms23169274.
- [46] Luo F, Jiang W, Xu Y, et al. The mechanisms involved in mesenchymal stem cell alleviation of sepsis-induced acute lung injury in mice: a pilot study [J]. *Curr Ther Res Clin Exp*, 2020, 93: 100593. DOI: 10.1016/j.curtheres.2020.100593.
- [47] Wang FY, Zhou LX, Qiang XH, et al. Mesenchymal stromal cells attenuate infection-induced acute respiratory distress syndrome in animal experiments: a meta-analysis [J]. *Cell Transplant*, 2020, 29: 963689720969186. DOI: 10.1177/0963689720969186.
- [48] Marques A, Torre C, Pinto R, et al. Treatment advances in sepsis and septic shock: modulating pro- and anti-inflammatory mechanisms [J]. *J Clin Med*, 2023, 12 (8): 2892. DOI: 10.3390/jcm12082892.
- [49] Mamo T, Cox CA, Demorest C, et al. Cryopreservation of mesenchymal stem/stromal cells using a DMSO-free solution is comparable to DMSO-containing cryoprotectants: results of an international multicenter PACT/BEST collaborative study [J]. *Cytotherapy*, 2024, 26 (12): 1522–1531. DOI: 10.1016/j.jcyt.2024.07.001.
- [50] Fuenteslópez CV, Gray M, Bahcevançi S, et al. Mesenchymal stem cell cryopreservation with cavitation-mediated trehalose treatment [J]. *Commun Eng*, 2024, 3 (1): 129. DOI: 10.1038/s44172-024-00265-6.
- [51] Niu MW, Chen P. Crosstalk between gut microbiota and sepsis [J]. *Burns Trauma*, 2021, 9: tkab036. DOI: 10.1093/burnst/tkab036.
- [52] Gai XW, Wang HW, Li YQ, et al. Fecal microbiota transplantation protects the intestinal mucosal barrier by reconstructing the gut microbiota in a murine model of sepsis [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 736204. DOI: 10.3389/fcimb.2021.736204.
- [53] Han YJ, Kim S, Shin H, et al. Protective effect of gut microbiota restored by fecal microbiota transplantation in a sepsis model in juvenile mice [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1451356. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1451356.
- [54] Keskey R, Cone JT, DeFazio JR, et al. The use of fecal microbiota transplant in sepsis [J]. *Transl Res*, 2020, 226: 12–25. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.07.002.
- [55] Wu M, Hu ND, Du XJ, et al. Application of CRISPR/Cas9 technology in sepsis research [J]. *Brief Funct Genomics*, 2020, 19 (3): 229–234. DOI: 10.1093/bfpg/elz040.
- [56] He JX, Xu PY, Chen RB, et al. Exploiting the zebrafish model for sepsis research: insights into pathophysiology and therapeutic potentials [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2024, 18: 5333–5349. DOI: 10.2147/DDDT.S500276.
- [57] Yuan TT, Tang HL, Xu XJ, et al. Inflammation conditional genome editing mediated by the CRISPR-Cas9 system [J]. *iScience*, 2023, 26 (6): 106872. DOI: 10.1016/j.isci.2023.106872.
- [58] Guo CT, Ma XT, Gao F, et al. Off-target effects in CRISPR/Cas9 gene editing [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2023, 11: 1143157. DOI: 10.3389/fbioe.2023.1143157.
- [59] Watkins RR, Bonomo RA, Rello J. Managing sepsis in the era of precision medicine: challenges and opportunities [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2022, 20 (6): 871–880. DOI: 10.1080/14787210.2022.2040359.
- [60] McBride MA, Patil TK, Bohannon JK, et al. Immune checkpoints: novel therapeutic targets to attenuate sepsis-induced immunosuppression [J]. *Front Immunol*, 2021, 11: 624272. DOI: 10.3389/fimmu.2020.624272.
- [61] Leventogiannis K, Kyriazopoulou E, Antonakos N, et al. Toward personalized immunotherapy in sepsis: the PROVIDE randomized clinical trial [J]. *Cell Rep Med*, 2022, 3 (11): 100817. DOI: 10.1016/j.xcrm.2022.100817.
- [62] Wu JF, Pei F, Zhou LX, et al. The efficacy and safety of thymosin α 1 for sepsis (TESTS): multicentre, double blinded, randomised, placebo controlled, phase 3 trial [J]. *BMJ*, 2025, 388: e082583. DOI: 10.1136/bmj-2024-082583.
- [63] Pant A, Mackraj I, Govender T. Advances in sepsis diagnosis and management: a paradigm shift towards nanotechnology [J]. *J Biomed Sci*, 2021, 28 (1): 6. DOI: 10.1186/s12929-020-00702-6.

(收稿日期: 2025-06-03)

(责任编辑: 邸美仙)