

# 急性呼吸窘迫综合征免疫功能监测研究进展： 从固有免疫到获得性免疫

周彦佑 刘军

南京医科大学姑苏学院, 苏州市立医院 / 南京医科大学附属苏州医院急危重症医学部, 苏州市立医院 / 南京医科大学附属苏州医院重症医学科, 苏州市重症医学临床医学中心, 江苏苏州 215000

通信作者: 刘军, Email: liujunphd@sina.cn

**【摘要】** 急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 作为重症监护病房 (ICU) 中有高度异质性的临床危重症, 其高病死率的核心病理机制在于免疫炎症反应的异常亢进与免疫调节功能失调之间的冲突。精准评估 ARDS 患者的免疫功能状态, 对于实现个体化免疫调节治疗、判断病情严重程度及预测预后具有重要临床意义。本文系统综述了 ARDS 免疫功能监测领域的研究进展。在监测策略上, 探讨了检测支气管肺泡灌洗液 (BALF) 和血液标本以精准区分肺部局部免疫微环境与全身系统性炎症反应的价值。在监测指标上, 详细剖析了特异性免疫细胞亚群作为新型生物标志物的潜能, 包括肺部富集的 CD1c<sup>+</sup> 经典树突状细胞 (cDC) 亚群、中性粒细胞胞外诱捕网 (NET) 及其调控酶、自然杀伤细胞 (NK 细胞) 表型转化特征, 以及模式识别受体 (PRR) 相关基因多态性对免疫应答的调控作用。最后强调, ARDS 免疫监测正从依赖单一临床指标迈向基于多组学与动态评估的个体化精准医学模式。未来亟需整合临床特征、生物标志物谱及器官功能障碍程度对 ARDS 实施多维度的“纵向分型”与内型识别。

**【关键词】** 急性呼吸窘迫综合征; 免疫功能检测; 免疫调节; 生物标志物

**基金项目:** 江苏省社会发展面上项目 (BE2021660); 江苏省苏州市科技计划发展项目 (SKY2023197)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2026.02.020

## Immunological monitoring of acute respiratory distress syndrome: from innate to adaptive immunity

Zhou Yanyou, Liu Jun

Department of Critical Care Medicine and Emergency, the Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University, Suzhou Municipal Hospital, Gusu School of Nanjing Medical University, Suzhou Clinical Medical Center of Critical Care Medicine, Suzhou 215000, Jiangsu, China

Corresponding author: Liu Jun, Email: liujunphd@sina.cn

**【Abstract】** Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a highly heterogeneous critical illness in the intensive care unit (ICU). The core pathological mechanism underlying its high mortality rate lies in the imbalance between abnormally heightened immune-inflammatory responses and dysregulated immune regulation. Accurately assessing the immune status of ARDS patients is of significant clinical importance for implementing personalized immune-modulating therapies, determining disease severity, and predicting prognosis. This article provides a systematic review of research advances in the field of immune function monitoring in ARDS. Regarding monitoring strategies, it explores the value of analyzing bronchoalveolar lavage fluid and blood samples to precisely distinguish between the local pulmonary immune microenvironment and systemic inflammatory responses. Regarding monitoring markers, the article provides a detailed analysis of the potential of specific immune cell subsets as novel biomarkers, including the lung-enriched CD1c<sup>+</sup> classical dendritic cell (cDC) subset, neutrophil extracellular trap (NET) and their regulatory enzymes, phenotypic conversion characteristics of natural killer cell (NK cell), and the regulatory role of pattern recognition receptor-related gene polymorphisms in immune responses. This article emphasizes that immune monitoring for ARDS is shifting from reliance on single clinical indicators toward a personalized precision medicine model based on multi-omics and dynamic assessment. In the future, there is an urgent need to integrate clinical features, biomarker profiles, and the severity of organ dysfunction to implement multidimensional "longitudinal stratification" and phenotypic identification for ARDS.

**【Key words】** Acute respiratory distress syndrome; Immunological monitoring; Immune regulation; Biomarkers

**Fund program:** Jiangsu Provincial Social Development General Project (BE2021660); Suzhou Municipal Science and Technology Program, Jiangsu Province (SKY2023197)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2026.02.020

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是一种有高度异质性的临床危重症, 尽管机械通气治疗已取得显著进步, 但病死率仍居高不下, 缺乏有效的药物治疗是关键原因之一<sup>[1]</sup>。近年来, 随着基础研究的不断深入, ARDS 发病机制

的相关研究日益成为关注焦点<sup>[2-3]</sup>。免疫炎症反应紊乱是 ARDS 发生发展的关键机制, 因此, 免疫调节是未来治疗 ARDS、缓减肺部损伤的重要环节。免疫调节治疗的前提和基础是准确的免疫功能监测。近年来, ARDS 患者的免疫功能评估有了较大进展。

现对 ARDS 免疫功能监测进行综述, 以为临床提供参考。

## 1 免疫炎症反应紊乱是 ARDS 的主要发病机制

**1.1 炎症反应亢进是 ARDS 早期关键的病理生理机制:** ARDS 发病机制复杂, 免疫系统激活和大量炎症因子释放导致失控的肺部炎症反应是其中关键一环。由于病原微生物及坏死物质在肺内堆积, 激活了病原体相关分子模式 (pathogen associated molecular pattern, PAMP) 介导的模式识别受体 (pattern recognition receptor, PRR) 通路, 炎症细胞及炎症因子进行无差别攻击, 损伤肺泡上皮细胞及毛细血管内皮细胞, 破坏血气屏障, 大量富含蛋白质的水肿液在肺泡及间质积聚, 最终导致不可逆性肺损伤<sup>[4]</sup>。一项纳入 70 例肺炎相关的中重度 ARDS 患者的前瞻性、单中心研究通过监测患者入院后 48 h 内支气管肺泡灌洗液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 和血清标本中的生物标志物, 与对照组 (未进行机械通气, 未诊断 ARDS 及免疫抑制的 7 例患者) 比较, ARDS 患者促炎因子 [肺表面活性物质相关蛋白 D (pulmonary surfactant protein D, SP-D)、白细胞介素 (interleukins, IL-6、IL-8)] 在 BALF 及血清中均显著升高, 其中 BALF 中 IL-8 水平是循环中的 20 倍<sup>[5]</sup>。此外, 高水平 IL-1 $\beta$  亦经核转录因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 通路刺激促炎表型, 加剧了中性粒细胞的趋化募集<sup>[6]</sup>。尽早监测炎症因子水平并及时进行干预, 有可能减轻肺组织损伤, 提高患者生活质量。

**1.2 免疫功能抑制同样也是 ARDS 的免疫学特征:** 在 ARDS 的发生发展过程中, 免疫功能抑制同样也发挥着重要的作用。目前认为危重症患者免疫功能抑制是导致不恰当免疫治疗的重要因素<sup>[7]</sup>, 其中全身性感染是 ARDS 常见原因。研究显示, 脓毒症患者循环中人白细胞 DR 抗原 (human leukocyte antigen DR, HLA-DR) 是评估患者预后的一种强有力的预测因子<sup>[8]</sup>。Monneret 等<sup>[9]</sup>一项纳入 1 023 例患者、跨越 20 年的真实世界队列研究显示, 单核细胞 HLA-DR 表达水平低于 8 000 分子/细胞与患者 28 d 及 90 d 病死率和重症监护病房 (intensive care unit, ICU) 获得性感染风险增加显著相关。更重要的是, 该研究通过时间进程分析表明, 早期免疫下调可能是一种生理性适应, 而延迟性和持续性免疫抑制与不良预后更为密切, 单纯的早期单时间点测量可能无法识别后续发展为持续免疫抑制的高危患者。另

有研究观察到, ARDS 辅助通气 (proportional assist ventilation, PAV) 患者 BALF 和循环中 HLA-DR、IL-1 受体拮抗剂 (interleukin-1 receptor antagonist, IL-1Ra) 及程序性细胞死亡受体-1 (programmed cell death protein-1, PD-1) 水平均成比例增加, 其中 IL-1Ra 与患者住院病死率相关<sup>[5]</sup>。在外源性抗原控制下, 抗炎因子 (IL-1Ra、IL-4、IL-10) 分泌增加, 循环中单核-巨噬细胞、中性粒细胞停止向肺泡迁移。另有研究显示, 炎症细胞凋亡, 调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 增殖等介导免疫功能抑制的发生<sup>[10]</sup>。

## 2 ARDS 的免疫功能监测

免疫功能监测包括固有免疫和获得性免疫功能, 可反映 ARDS 患者免疫功能变化的性质及程度, 判断病情进展及严重程度, 评估免疫调节治疗效果和预测患者预后

**2.1 固有免疫功能监测:** 固有免疫是抵御外来病原体入侵及清除体内坏死物质的第一道防线, 包括中性粒细胞、单核-巨噬细胞、树突状细胞 (dendritic cell, DC)、自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK 细胞) 等免疫细胞及炎症因子。

**2.1.1 中性粒细胞:** 众所周知, 中性粒细胞处于固有免疫应答的第一条防线, 有显著的抗菌功能, 包括脱颗粒、活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生、吞噬作用和中性粒细胞胞外诱捕网 (neutrophil extracellular trap, NET) 的形成, 中性粒细胞还可以产生细胞因子和炎症因子, 介导适应性免疫<sup>[11]</sup>。ARDS 患者肺部中性粒细胞凋亡时间通常延长, NET 形成增加, 而 NET 的释放是 DNA 进入细胞外环境的一种独特机制<sup>[12]</sup>。当中性粒细胞迁移到肺部组织激活时, 会释放大量 NET, NET 与高损伤性组蛋白结合激活炎症小体, 触发促炎因子释放, 导致广泛的肺损伤<sup>[13]</sup>。而且过度释放的 NET 在 ARDS 微血管功能障碍中扮演了“免疫血栓形成”的推手。NET 形成的网状结构不仅能捕捉病原体, 还会捕获血小板等血液细胞并促进凝血酶的大量生成。这种失调的免疫凝血机制会导致肺部毛细血管内广泛形成微血栓, 进而引起肺泡壁增厚、间质水肿和严重的局部缺血。临床研究表明, 循环及肺泡内 NET 的生成量与疾病的炎症失控程度密切相关, NET 形成愈多, ARDS 患者出现多器官功能障碍的风险越高, 临床预后越差<sup>[13-14]</sup>。这不仅提示动态监测 NET 有助于准确评估 ARDS 患者的病情进展, 更指明了新

的治疗路径:通过特异性靶向干预 NET 的形成途径,从源头上打破炎症与微血栓形成的恶性循环,为未来治疗 ARDS、改善患者生存率提供切实可行的新策略。

**2.1.2 单核-巨噬细胞:**巨噬细胞有抵御病原微生物入侵、向 T 细胞提呈抗原、处理体内废物和组织修复、维持机体稳态的功能<sup>[15]</sup>。在健康人的肺组织中,巨噬细胞约占所有免疫细胞的 90%<sup>[16]</sup>,因此巨噬细胞常在早期即接收到细胞膜表面受体转导的信号,并立即启动免疫防御程序,为组织细胞提供迅速而强大的免疫反应手段。根据功能,巨噬细胞可简单分为两型:促炎(M1)巨噬细胞和抗炎(M2)巨噬细胞。这两种表型的平衡主导着炎症的发生、组织修复与清除,并且其功能状态受细胞“代谢重编程”的深刻影响<sup>[17]</sup>。研究表明,在 ARDS 早期,受损的肺泡上皮细胞在应激状态下,会释放大量的过氧化物还原酶 6(peroxiredoxin-6, PRDX6),而游离的胞外 PRDX6 能直接与巨噬细胞表面的 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)-髓样分化因子 2(myeloid differentiation factor 2, MyD2)复合体特异性结合,激活 NF- $\kappa$ B 等信号通路,诱导巨噬细胞转化为 M1 型,并分泌高水平促炎因子[IL-1、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、IL-12],从而招募外周血中单核-巨噬细胞及中性粒细胞向肺部迁移,维持并进一步加剧失控的肺部炎症反应<sup>[18]</sup>。在发病后期,巨噬细胞则转化为 M2 型,分泌抗炎因子 IL-4、IL-10,协调一系列反应以抑制炎症,促进炎症细胞凋亡及上皮细胞修复<sup>[10]</sup>。提示研究巨噬细胞亚群,对 BALF 特异性标志物进行监测,并给予特异性干预或许可阻碍 ARDS 病情进展,减轻肺部损伤。

**2.1.3 DC:**DC 是机体功能最强大的专职抗原呈递细胞,只有 DC 才能激活幼稚 T 细胞成为效应 T 细胞进行细胞免疫,是固有免疫与获得性免疫之间的纽带。根据来源不同,DC 可分为髓样 DC(myeloid DC, mDC)和浆细胞样 DC(plasmacytoid DC, pDC)<sup>[8]</sup>。DC 通常在淋巴结中通过主要组织相容性复合体 II(major histocompatibility complex class II, MHC-II)向辅助性 T 细胞(helper T cells, Th)提呈来自被分解的肽抗原,激活获得性免疫<sup>[15]</sup>。Zhuang 等<sup>[19]</sup>研究表明,CXC 趋化因子受体(CXC-chemokine receptor 1, CXCR1)在 DC 中异常高表达,并通过 CXC 趋化因子配体 5(CXC chemokine ligand 5, CXCL5)/CXCR1/低氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia-

inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )正反馈回路直接调控 IL-6 和 IL-12p70 的产生,驱动肺部过度炎症反应;在脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的 ARDS 小鼠模型中,DC 特异性 CXCR1 缺失可显著减轻肺部炎症损伤,表明 DC 在 ARDS 炎症发病中起关键调控作用。提示检测肺部 DC 及其亚群相关标志物或许可以评估疾病进展,指导治疗。

**2.1.4 NK 细胞:**NK 细胞是区别于 T、B 淋巴细胞的大颗粒淋巴细胞,是固有免疫的重要组成部分,具有杀伤靶细胞、分泌细胞因子或表达 CD16 介导 NK 细胞抗体依赖细胞介导的细胞毒作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)的多重效应,人 NK 细胞主要表达 CD16 和 CD56 分子<sup>[19]</sup>。人肺常驻 NK 细胞大多为 CD56 低表达、CD16 阴性,且表达 CD69、CD49a 和 CD103<sup>[20]</sup>,当肺部发生感染或面临急性损伤应激时, NK 细胞则转化为 CD56<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>,发挥细胞毒作用和分泌  $\gamma$  干扰素(interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ),杀伤靶细胞,清除感染和建立有效的免疫反应<sup>[21]</sup>。然而,在 ARDS 的发病过程中, NK 细胞的过度招募与激活是早期肺损伤的重要推手。最新研究显示,趋化因子受体 5(chemokine receptor 5, CCR5)的信号转导起着关键调节作用,驱动大量 NK 细胞向气道和肺泡腔内趋化迁移,放大内源性失控的炎症级联反应<sup>[22]</sup>。故可通过检测患者 NK 细胞及其表面特异趋化受体的表型变化,作为评估患者肺部炎症情况及预后严重程度的一种方法,同时这也提示靶向抑制 CCR5-NK 细胞轴可成为阻断 ARDS 早期炎症级联损伤的潜在临床治疗新策略。

**2.1.5 PRR:**PRR 位于各种细胞膜表面,包括 TLR、NOD 样受体蛋白 3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)、视黄酸诱导基因 I(retinoic acid-inducible gene I, RIG-I)样受体及胞质 DNA 传感器等,与 PAMP 和损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP)相互作用<sup>[23]</sup>。一项检测 300 例 ARDS 患者和 300 例非 ARDS 患者外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)血浆 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平及髓样分化因子 88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)信使 RNA(messenger RNA, mRNA)表达发现,不同基因表达对 ARDS 的发生发展发挥着不同作用,如 TNF- $\alpha$  A 等位基因和 IL-6 G 等位基因是 ARDS 的危险因素,而 MyD88 G 等位基因是 ARDS 的保护因子<sup>[24]</sup>。该

研究提供了一条新思路,或许可以尝试基因检测进行靶向治疗,防治 ARDS 的发生发展。

**2.1.6 补体:**补体同样也是固有免疫系统的一部分,可以由3种不同的途径(经典抗体依赖途径、旁路途径和凝集素途径)激活,从而介导免疫应答和炎症反应。补体级联反应是一系列有共同终点的蛋白水解反应,其中补体3和补体5起关键作用。在ARDS患者的发病过程中,补体旁路途径的过度激活及其负调控因子的失衡是导致不良预后的关键机制。最新的临床研究显示,ARDS患者循环中补体旁路调控蛋白:H因子及其他补体成分(如C3、B因子)的水平显著下降。较低的H因子水平不仅反映了补体系统过度消耗导致的“补体失调”状态,还与患者病死率升高及全身性促炎因子过表达密切相关<sup>[25]</sup>。所以针对性的对补体进行靶向治疗阻断级联反应或许可以减轻肺部炎症反应,进而减轻肺部损伤,改善患者预后。

**2.2 获得性免疫:**当固有免疫不能彻底摧毁病原体时,获得性免疫就会激活,获得性免疫主要包括T细胞介导的细胞免疫和B细胞介导的体液免疫,通过细胞毒性反应或产生特异性抗体清除病原体。

**2.2.1 淋巴细胞数量:**当外周血中淋巴细胞数量减少和功能改变时,获得性免疫功能将会受到抑制。研究显示,当患者出现免疫功能抑制状态时,体内淋巴细胞绝对值往往呈下降趋势,预后更差<sup>[26]</sup>。中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)已被证明是危重患者短期和长期预后的独立危险因素<sup>[27]</sup>。一项回顾性队列研究显示,ARDS患者高NLR与不良预后相关,病死率升高<sup>[28]</sup>。提示可动态追踪淋巴细胞数量或NLR以评估患者预后。

**2.2.2 细胞免疫:**细胞免疫主要由T细胞介导细胞免疫应答。T细胞主要分为CD4<sup>+</sup>T细胞和CD8<sup>+</sup>T细胞两大类。

**2.2.2.1 CD4<sup>+</sup>T细胞:**CD4<sup>+</sup>T细胞进一步分为Th1、Th2、Th17、Th19和调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)等,其中Treg有负性调节作用,Th2介导体液免疫及抗寄生虫防御反应,但抑制细胞免疫应答,其余均为正向反应细胞。其中Treg在ARDS病理生理中发挥着重要作用。IL-35主要由Treg分泌,并促进幼稚T细胞分化为Treg细胞。一项纳入73例ARDS患者的研究显示,ARDS患者的IL-35、Treg/CD4细胞的比例高于健康人群,一般在入院第1天达到高峰,随后逐渐下降,血清IL-35水平

与IL-6、IL-10和氧合指数呈正相关,与ARDS期间TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和急性生理学与慢性健康状况评分II(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)呈负相关<sup>[29]</sup>。通过检测血清中IL-35水平间接反应Treg数量,判断患者免疫功能。

**2.2.2.2 CD8<sup>+</sup>T细胞:**CD8<sup>+</sup>T细胞即细胞毒性细胞,通过特异性识别内源性抗原肽-MHC I类分子和释放穿孔素、颗粒酶等方式诱导杀伤细胞内病原体感染的靶细胞和肿瘤细胞。长期以来,临床上将CD4/CD8比值作为评估患者免疫功能的指标,然而CD4<sup>+</sup>T细胞拥有着庞大的亚型,每一种亚型都有不同的功能,甚至相互拮抗,有高度的异质性,故使用CD4/CD8作为评估指标的临床意义有限。

**2.2.3 体液免疫:**B细胞是参与体液免疫应答的主要细胞,在抗原刺激和Th细胞提呈下,B细胞分化为浆细胞和记忆B细胞,浆细胞产生的免疫球蛋白结合体液中的抗原,发挥体液免疫功能。一项基于蛋白质组学的研究比较了ARDS患者急性期与亚急性期的血浆及BALF中体液免疫情况,结果表明,在急性期BALF中,B细胞受体信号通路高度活跃,呈现出明显的体液免疫激活状态<sup>[30]</sup>。Lu等<sup>[31]</sup>通过动态监测ICU患者入院后第1、3、7天免疫指标的变化,发现免疫球蛋白(immunoglobulins, IgG、IgA)水平动态下降是ARDS发生的独立预测因子,提示动态追踪IgG、IgA变化趋势较单一时间点测量对ARDS风险的评估更具临床价值。研究结果的差异可能与患者的异质性、留取标本及监测方法的不一致所致,需要进一步研究明确体内抗体反应。

### 3 展望

近年来,ARDS患者的免疫功能监测取得显著进展,尤其是单细胞测序、多组学研究等前沿技术的应用为ARDS相关免疫功能研究带来了突破性进展,但总体上仍缺乏对ARDS敏感度和特异度高的监测指标。对ARDS患者进行细胞、分子甚至基因等层面的免疫功能监测的研究,可能会使治疗更个性化、精准化:①不同人群、不同原因导致ARDS免疫功能及实验室指标均有所不同,需要对ARDS进行分型,促进个体化治疗,一项基于多个数据库的研究表明,根据临床特征和器官功能障碍对ARDS患者进行纵向分型,可获得不同表型。这些表型在器官功能障碍的部位与严重程度以及临床结局方面存在显著差异<sup>[32]</sup>,为此需要更深入研究明确不同亚型之间的免疫反应。②应用生物信息技术、细胞生物

技术等多重方法研究各种细胞分子相互作用及免疫功能的相关性,建立 ARDS 模型,推动临床试验,实现个体化治疗。③ 由于近年越来越多的研究转向 DNA、基因层面,基因检测迅猛发展,靶向药物使用领域也不再局限于肿瘤,对 ARDS 免疫学表型的鉴别可能有助于明确未来抗炎治疗的靶点,从而提供精准治疗。④ 机体免疫系统复杂多变,免疫细胞及分子也存在个体差异,因此需要全面动态评估免疫应答,更深入地了解分子通路,寻找合适的生物标志物,为临床早期预测疾病严重程度提供指导。⑤ 新型免疫细胞、分子等在 ARDS 免疫监测中的价值有待探讨。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Huppert LA, Matthay MA, Ware LB. Pathogenesis of acute respiratory distress syndrome [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2019, 40 (1): 31–39. DOI: 10.1055/s-0039-1683996.
- [2] Zhou KH, Qin QQ, Lu JY. Pathophysiological mechanisms of ARDS: a narrative review from molecular to organ-level perspectives [J]. *Respir Res*, 2025, 26 (1): 54. DOI: 10.1186/s12931-025-03137-5.
- [3] Harbiye A, van den Heuvel HB, Bos LDJ, et al. Acute respiratory distress syndrome: new pathophysiological insights [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2025, 31 (5): 575–581. DOI: 10.1097/MCC.0000000000001303.
- [4] Sauer A, Peukert K, Putensen C, et al. Antibiotics as immunomodulators: a potential pharmacologic approach for ARDS treatment [J]. *Eur Respir Rev*, 2021, 30 (162): 210093. DOI: 10.1183/16000617.0093-2021.
- [5] Bendib I, Beldi-Ferchiou A, Schlemmer F, et al. Alveolar compartmentalization of inflammatory and immune cell biomarkers in pneumonia-related ARDS [J]. *Crit Care*, 2021, 25 (1): 23. DOI: 10.1186/s13054-020-03427-y.
- [6] Hassaan N, Schmidt T, Söderlund Z, et al. IL-1 $\beta$  modulates inflammatory response of human bone marrow-derived MSCs and neutrophil recruitment *in vitro* via NF- $\kappa$ B-associated signaling [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2026, 17 (1): 152. DOI: 10.1186/s13287-026-05029-x.
- [7] 刘军. 危重病免疫功能监测研究进展 [J/CD]. *中华重症医学电子杂志*, 2019, 5 (1): 56–63. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2096-1537.2019.01.011.
- [8] 刘军. 全身性感染免疫功能监测研究进展 [J]. *中华医学杂志*, 2017, 97 (21): 1677–1680. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.21.018.
- [9] Monneret G, Lafon T, Gossez M, et al. Monocyte HLA-DR expression in septic shock patients: insights from a 20-year real-world cohort of 1 023 cases [J]. *Intensive Care Med*, 2025, 51 (10): 1820–1832. DOI: 10.1007/s00134-025-08110-w.
- [10] Aggarwal NR, King LS, D'Alessio FR. Diverse macrophage populations mediate acute lung inflammation and resolution [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2014, 306 (8): L709–L725. DOI: 10.1152/ajplung.00341.2013.
- [11] Rosales C. Neutrophils at the crossroads of innate and adaptive immunity [J]. *J Leukoc Biol*, 2020, 108 (1): 377–396. DOI: 10.1002/JLB.4MIR0220-574RR.
- [12] Grégoire M, Uhel F, Lesouhaitier M, et al. Impaired efferocytosis and neutrophil extracellular trap clearance by macrophages in ARDS [J]. *Eur Respir J*, 2018, 52 (2): 1702590. DOI: 10.1183/13993003.02590-2017.
- [13] Liu XJ, Li TJ, Chen HL, et al. Role and intervention of PAD $_4$  in NETs in acute respiratory distress syndrome [J]. *Respir Res*, 2024, 25 (1): 63. DOI: 10.1186/s12931-024-02676-7.
- [14] Kraus RF, Ott L, Utpatel K, et al. Neutrophils in the spotlight—an analysis of neutrophil function and phenotype in ARDS [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25 (23): 12547. DOI: 10.3390/ijms252312547.
- [15] Hirayama D, Iida T, Nakase H. The phagocytic function of macrophage-enforcing innate immunity and tissue homeostasis [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 19 (1): 92. DOI: 10.3390/ijms19010092.
- [16] Kumar V. Pulmonary innate immune response determines the outcome of inflammation during pneumonia and sepsis-associated acute lung injury [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1722. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01722.
- [17] Tang J, Yan M, Li MC, et al. From "metabolic storm" to "immune paralysis": the dynamic evolution of macrophages and metabolism reprogramming in ARDS [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1738713. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1738713.
- [18] Lang K, Wang XC, Wei TT, et al. Extracellular peroxiredoxin 6 released from alveolar epithelial cells as a DAMP drives macrophage activation and inflammatory exacerbation in acute lung injury [J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 148: 114023. DOI: 10.1016/j.intimp.2025.
- [19] Zhuang W, Zhou JF, Zhong L, et al. CXCR1 drives the pathogenesis of EAE and ARDS via boosting dendritic cells-dependent inflammation [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14 (9): 608. DOI: 10.1038/s41419-023-06126-y.
- [20] Hervier B, Russick J, Cremer I, et al. NK cells in the human lungs [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1263. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01263.
- [21] Marquardt N, Kekäläinen E, Chen P, et al. Human lung natural killer cells are predominantly comprised of highly differentiated hypofunctional CD69 $^+$ CD56 $^{\text{dim}}$  cells [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 139 (4): 1321–1330.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.07.043.
- [22] Bharti R, Greenland N, Cleary SJ, et al. CCR5 $^+$  NK cells drive hypoxemia in endotoxin-induced acute lung injury [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2026, 28: aanag095. DOI: 10.1093/ajrcmb/aanag095.
- [23] Opitz B, van Laak V, Eitel J, et al. Innate immune recognition in infectious and noninfectious diseases of the lung [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 181 (12): 1294–1309. DOI: 10.1164/rccm.200909-1427SO.
- [24] Ding YP, Feng QJ, Chen JS, et al. TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway gene single nucleotide polymorphisms alter gene expression levels and affect ARDS occurrence and prognosis outcomes [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98 (26): e16029. DOI: 10.1097/MD.00000000000016029.
- [25] Bain W, Tabary M, Moore SR, et al. Factor H preserves alternative complement function during ARDS, linked to improved survival [J]. *ERJ Open Res*, 2023, 9 (3): 00702-2022. DOI: 10.1183/23120541.00702-2022.
- [26] Yan L, Dong ZM, Chen YM, et al. Comprehensive analysis of lymphocyte subsets and transcriptome profiles in sepsis-induced acute respiratory distress syndrome: a prospective, observational study [J]. *Clin*, 2025, 80: 100754. DOI: 10.1016/j.clinsp.2025.100754.
- [27] Akilli NB, Yortanlı M, Mutlu H, et al. Prognostic importance of neutrophil-lymphocyte ratio in critically ill patients: short-and long-term outcomes [J]. *Am J Emerg Med*, 2014, 32 (12): 1476–1480. DOI: 10.1016/j.ajem.2014.09.001.
- [28] Li WJ, Ai XL, Ni YN, et al. The association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a retrospective cohort study [J]. *Shock*, 2019, 51 (2): 161–167. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001136.
- [29] Wang CJ, Xie K, Li KF, et al. Potential therapeutic effects of interleukin-35 on the differentiation of naïve T cells into Helios $^+$ Foxp3 $^+$  Tregs in clinical and experimental acute respiratory distress syndrome [J]. *Mol Immunol*, 2021, 132: 236–249. DOI: 10.1016/j.molimm.2021.01.009.
- [30] Mitsuyama Y, Matsumoto H, Sugihara F, et al. Longitudinal proteomic analysis of pathophysiology in plasma and bronchoalveolar lavage fluid of patients with ARDS [J]. *J Intensive Care*, 2025, 13 (1): 26. DOI: 10.1186/s40560-025-00793-z.
- [31] Lu XC, Chen Y, Zhang GP, et al. Dynamic immune indicator changes as predictors of ARDS in ICU patients with sepsis: a retrospective study [J]. *Int J Gen Med*, 2025, 18: 1163–1172. DOI: 10.2147/IJGM.S501252.
- [32] Chen H, Yu Q, Xie JF, et al. Longitudinal phenotypes in patients with acute respiratory distress syndrome: a multi-database study [J]. *Crit Care*, 2022, 26 (1): 340. DOI: 10.1186/s13054-022-04211-w.

(收稿日期: 2025-09-28)

(责任编辑: 邸美仙)