

巨噬细胞调控脓毒症免疫功能的机制 与中西医干预研究进展

孙振琴^{1,2} 王彦君³ 苗开辉¹ 董晨³ 靳佩³ 王昱³

¹ 甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃兰州 730000; ² 甘肃省武威肿瘤医院手术麻醉科, 甘肃武威 733000;

³ 甘肃中医药大学附属医院重症医学科, 甘肃兰州 730000

通信作者: 王昱, Email: littwang@sina.com

【摘要】 脓毒症是一种由感染引发的、危及生命的全身性炎症反应综合征,其发病机制复杂,涉及多系统、多通路的异常激活与交互作用,且临床病死率至今居高不下,已然成为重症医学领域的重大挑战。巨噬细胞作为人体固有免疫防御体系的第一道防线,不仅是先天免疫的核心效应细胞,也是连接先天性与适应性免疫的关键桥梁,在脓毒症发生发展及转归的全过程中,扮演着至关重要的免疫调节角色。现从巨噬细胞与脓毒症之间错综复杂的相互作用关系入手,系统综述巨噬细胞功能失调对脓毒症整体免疫功能的影响及其潜在的分子与细胞作用机制,内容主要涵盖巨噬细胞极化失衡、自噬过程紊乱、细胞死亡失控、代谢重编程及其他可能机制等多个关键方面。通过对上述机制进行层层深入、多角度的剖析,旨在全面阐明巨噬细胞在脓毒症免疫失衡状态中所起的核心枢纽作用,从而为未来通过精准、适时调控巨噬细胞功能,恢复宿主免疫内稳态平衡提供坚实的理论依据,并为寻找针对脓毒症不同病理阶段,包括早期高炎症期与后期免疫抑制期的新型靶向治疗策略与干预手段开拓创新的研究思路与方向。

【关键词】 脓毒症; 巨噬细胞; 免疫功能; 细胞死亡; 代谢重编程

基金项目: 甘肃省自然科学基金项目(24JRRA550); 甘肃省兰州市城关区科技局项目(2023-11-5)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2026.02.021

Research progress on the mechanisms of macrophage regulation of immune function in sepsis and interventions with traditional Chinese and Western medicine

Sun Zhenqin^{1,2}, Wang Yanjun³, Miao Kaihui¹, Dong Chen³, Jin Pei³, Wang Yu³

¹First Clinical School of Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu, China; ²Surgical

Anesthesia Department of Wuwei Cancer Hospital, Wuwei 733000, Gansu, China; ³Department of Critical Care Medicine,

Affiliated Hospital of Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu, China

Corresponding author: Wang Yu, Email: littwang@sina.com

【Abstract】 Sepsis is a life-threatening systemic inflammatory response syndrome triggered by infection. Its pathogenesis is complex, involving the abnormal activation and interaction across multiple systems and pathways. Despite advancements in critical care, its clinical mortality remains persistently high, posing a significant challenge in the field of intensive care medicine. As the first line of defense in the human innate immune system, macrophages serve as not only the core effector cells of innate immunity but also a critical bridge connecting innate and adaptive immunity. Throughout the entire process of sepsis onset, progression, and resolution, macrophages play an indispensable role in immune regulation. This review systematically explores the intricate interplay between macrophages and sepsis, focusing on the impact of macrophage dysfunction on overall immune function in sepsis and the underlying molecular and cellular mechanisms. The content primarily covers key aspects such as macrophage polarization imbalance, autophagy dysregulation, uncontrolled cell death, metabolic reprogramming, and other potential mechanisms. Through layered and multi-angle analysis of these mechanisms, this article aims to comprehensively elucidate the central role of macrophages in the immune imbalance of sepsis. This provides a solid theoretical foundation for future efforts to precisely and timely regulate macrophage function and restore host immune homeostasis. Additionally, it aims to explore innovative research directions and strategies for developing novel targeted therapies and interventions tailored to different pathological stages of sepsis, including the early hyperinflammatory phase and the later immunosuppressive phase.

【Key words】 Sepsis; Macrophages; Immune function; Cell death; Metabolic reprogramming

Fund program: Gansu Provincial Natural Science Foundation Project (24JRRA550); Chengguan District Science and Technology Bureau of Lanzhou Project, Gansu Province (2023-11-5)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2026.02.021

脓毒症是由于机体对感染反应失调,引起的危及生命的器官功能障碍^[1],以持续的过度炎症反应和免疫抑制为典型特征。脓毒症有高发病率和病死率的特点,一项前瞻性研究的荟萃分析统计显示,

全球脓毒症年发病率为276~678/10万人,病死率为22.5%~26.7%^[2]。为此,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)2017年将脓毒症列为“全球医疗优先关注的疾病”^[3]。

在脓毒症复杂的病理机制中,免疫应答的过度激活和免疫抑制扮演着关键角色,这一过程涉及多种细胞和分子的相互作用,而脓毒症免疫抑制的典型特征是巨噬细胞在再次接受刺激时释放炎症因子的能力下降,也被称为“免疫麻痹”^[4]。作为先天性和适应性免疫的核心效应细胞,巨噬细胞凭借其高度异质性和功能可塑性,在脓毒症早期炎症风暴和晚期免疫抑制阶段均发挥着关键的调控作用^[5]。因此,深入解析巨噬细胞在脓毒症病程中的功能角色尤为重要。本综述重点阐明巨噬细胞对脓毒症免疫功能的影响及调控机制,旨在深入理解脓毒症的发病机制,为脓毒症治疗提供新思路。

1 巨噬细胞与脓毒症

免疫学领域的先驱 Elie Metchnikoff 首次发现并命名了巨噬细胞^[6]。巨噬细胞具有双重起源,在组织发育过程中,来自胎儿肝脏和卵黄囊的原始巨噬细胞是组织巨噬细胞群体的“种子”;在成年期,通过骨髓造血干细胞分化,经血液单核细胞这一过渡形态而成^[7]。巨噬细胞是人体免疫系统的第一道防线,是一种具有高度异质性和可塑性的免疫细胞,其表型和功能状态可随局部微环境变化而发生动态转变。

巨噬细胞既能通过吞噬作用和细胞因子的释放,启动和维持先天免疫反应,又可以将抗原呈递给适应性免疫细胞,增强机体免疫功能。巨噬细胞广泛分布在机体各组织中,在脓毒症发生发展的各个阶段发挥多种重要作用。在脓毒症早期,巨噬细胞被过度激活,大量促炎因子、趋化因子释放,引发“细胞因子风暴”,加剧炎症反应;而随着病程进入晚期,巨噬细胞功能转向失调甚至衰竭,导致后续的免疫抑制和器官损伤^[8]。因此,精准调控巨噬细胞的功能状态,使其在炎症的启动、消退和组织修复之间达到平衡,对脓毒症的防治具有重要价值。

2 巨噬细胞促进脓毒症发生的作用机制

2.1 巨噬细胞极化失衡:当体内微环境发生变化时,巨噬细胞的功能及形态随之改变,组织内常驻巨噬细胞多为未极化的 M0 型,是组织发育的关键参与者,对维持组织稳态有重要作用^[9]。未极化的 M0 型巨噬细胞被脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ)等炎症介质激活时表现为 M1 型,又称经典活化型;而被白细胞介素(interleukins, IL-4、IL-10)等因子刺激时表现为 M2 型,又称交替活化型^[10]。这些极化后不同状态的巨

噬细胞都有各自不同的功能,宿主的免疫稳态只有在它们处于平衡状态时才能维持。

脓毒症早期, M1 型巨噬细胞大量扩增并释放过量炎症介质,包括 IL-1、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-6 和活性氧(reactive oxygen species, ROS)等,由此引发的失控性炎症反应是早期高病死率的核心因素^[11]。在脓毒症晚期,巨噬细胞极化失衡,表现为 M2 样巨噬细胞显著增加。这类细胞大量释放 IL-10、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)等抗炎介质,导致宿主免疫应答受到抑制^[12]。其中, IL-10 是免疫抑制的关键细胞因子,它在 M2 型巨噬细胞、调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)、髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)相互作用中发挥枢纽作用,介导免疫抑制的恶性循环^[13]。对脓毒症诱导的免疫抑制动物模型研究表明,切除脾脏可以降低 Treg 细胞数量和 IL-10 的水平,从而提高其存活率和细菌清除能力^[14]。此外, IL-10 通过上调程序性死亡受体-1(programmed death-1, PD-1)及其配体(programmed death-ligand 1, PD-L1)的表达来刺激 MDSC 的扩增, MDSC 可通过诱导 M2 型巨噬细胞表型导致宿主免疫抑制的发生^[15]。

2.2 巨噬细胞自噬紊乱:自噬已被证实参与了机体对入侵病原体的消除,并在被各种病原体或其相关产物(如病毒 DNA 或 LPS)诱导后维持炎症反应的平衡^[16]。巨噬细胞通过自噬抑制炎症小体的激活和炎症因子的分泌。IL-1 β 是组织感染引发脓毒症时最早出现的核心致炎因子,研究显示,脓毒症诱导的巨噬细胞自噬可以通过靶向 IL-1 β 前溶酶体酶降解和调节炎症小体 NOD 样受体蛋白 3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)的激活来减少 IL-1 β 的分泌。相反,自噬缺陷会显著增强巨噬细胞对 LPS 的应答,表现为 IL-1 β 和 IL-18 等促炎因子的释放增加^[8]。巨噬细胞是巨噬细胞抑制因子(macrophage inhibition factor, MIF)的主要来源,作为促炎细胞因子, MIF 可以激活磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B(phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)和丝裂素活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶(mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase, MAPK/ERK)信号通路,诱导血管内皮细胞自噬,提高血管通透性^[17]。相关研究表明,自噬与 MIF 之间可能存在双向调节,自噬不足会导致 MIF 过度释放, MIF 本身也被证明可以反

过来调节自噬^[17-18],因此,脓毒症中,巨噬细胞自噬与MIF释放之间的动态平衡在脓毒症发生发展中起关键作用。

2.3 巨噬细胞死亡失控:脓毒症早期,过度炎症反应时引发的免疫细胞大量死亡是免疫抑制的最主要机制。研究表明,脓毒症患者免疫细胞的死亡程度与脓毒症严重程度、病死率呈正相关^[19]。免疫细胞的大量凋亡或坏死可释放损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP),后者通过持续激活免疫系统损伤内皮细胞^[20],最终促使多器官功能障碍的发生。当免疫抑制发生时,创伤组织所接触的病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP)会诱发新一轮炎症级联反应,推动脓毒症进展^[21]。此外,免疫细胞过度耗竭导致机体免疫功能降低,清除病原菌的能力下降,导致脓毒症中后期持续出现免疫抑制,最终增加患者病死率。

研究表明,巨噬细胞焦亡和组织炎症形成正反馈,焦亡加剧炎症,炎症再促焦亡,最终导致多器官功能衰竭^[22]。一项基于体内外实验的研究表明,高迁移率组AT钩蛋白1(high mobility group AT-hook 1, HMGA1)在脓毒症心肌细胞中的过表达会使炎症介质上调和细胞凋亡增加,最终导致心功能不全^[23]。最新提出的泛凋亡(PANoptosis)整合了细胞焦亡、细胞凋亡及坏死性凋亡等死亡方式,当脓毒症病原体入侵时,适当的PANoptosis会限制细胞内病原体的复制,刺激免疫应答,有利于宿主生存。然而,如果这一过程被过度激活,则会引发细胞因子风暴,进一步诱导PANoptosis,形成恶性循环,加速脓毒症的进展^[24]。

2.4 巨噬细胞代谢重编程:巨噬细胞的高度可塑性表现在大量甚至无限的转录和代谢表型的转变方面,这种改变即为巨噬细胞代谢重编程^[25]。在静息状态下,巨噬细胞的主要代谢途径为葡萄糖的氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)和脂肪酸氧化^[26];而免疫激活后,巨噬细胞维持高效的有氧糖酵解以快速满足高能量需求,这是由于糖酵解可以在短时间内快速且大量产生能量,以此来满足激活状态下巨噬细胞的能量需求和生物功能。糖代谢重编程,又称Warburg效应或有氧糖酵解, Fu等^[27]通过体内外实验完整阐述了IFN- γ 的免疫刺激机制,发现可以通过调节Warburg效应来逆转脓毒症免疫抑制。巨噬细胞糖代谢方式的转变是其表

型转化的关键调节因子^[28]。研究显示,促炎型M1巨噬细胞以有氧糖酵解为主,伴随大量乳酸生成,而抗炎型M2巨噬细胞则倾向于OXPHOS和脂肪酸氧化以满足其功能需求^[29]。因此,有氧糖酵解既可能通过增加炎症介质的分泌和增强巨噬细胞吞噬活性来促进巨噬细胞的天然免疫功能,又会因为产生过多乳酸等代谢产物导致免疫抑制,最终加速脓毒症的发展。乳酸是糖酵解的产物,乳酸水平升高可导致线粒体功能受损^[30],而线粒体功能障碍被认为是脓毒症中免疫细胞活性降低的根本原因,这一改变最终可导致多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)^[31]。

2.5 其他可能机制:巨噬细胞的表观遗传学修饰对细胞重新编程也会导致细胞表面功能分子表达减少^[32],导致细胞失能,不能有效杀伤病原菌,也将引发免疫抑制。脓毒症的缺氧微环境和LPS可刺激巨噬细胞分泌外泌体,其通过携带大量促炎因子,激活细胞信号,导致MODS^[33]。组蛋白是DAMP的主要来源,巨噬细胞在招募中性粒细胞的巨噬细胞胞外诱捕网形成(macrophage extracellular trap formation, METosis)过程中被分解成DNA和组蛋白^[34],DAMP持续触发宿主免疫反应,激活凝血引发弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)和MODS^[35]。常驻巨噬细胞中的干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon gene, STING)信号通路障碍引起的肠道微生物失调、肠道炎症、器官功能障碍^[36]也是脓毒症免疫机制发展的重要因素。

综上所述,脓毒症的免疫机制错综复杂,其中巨噬细胞的功能失调与调控机制并非孤立存在。该过程与脓毒症的发生发展相互影响,共同塑造着疾病的进程。在脓毒症的不同阶段,通过维持巨噬细胞M1/M2型动态平衡,调控自噬,保持其存活与死亡之间的平衡等可能有助于维持脓毒症微环境中的免疫稳态。

3 治疗概述

巨噬细胞对脓毒症的免疫稳态维持和炎症过程调控具有重要作用,因此,通过调节巨噬细胞的功能状态来改善脓毒症免疫环境是治疗脓毒症的有效方法。研究显示, α -酮戊二酸可以通过激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路调节巨噬细胞极化,以缓解炎症和炎症相关疾病^[37]。帕金森蛋白7(Parkinson disease

protein 7, Park7) 在脓毒症期间通过烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶依赖性 ROS 的产生和 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4) 信号通路调节巨噬细胞活化,可作为脓毒症诱导的免疫抑制拮抗剂^[11]。STING 通路因其对免疫稳态、凝血和炎症的多重作用而被推荐作为脓毒症的另一个可行治疗靶点^[38]。消退素 D2 分子可促进肌源细胞分化,近期研究显示,消退素 D2 分子可以促进巨噬细胞向抗炎表型转变,也可减轻 LPS 诱导的巨噬细胞耗竭^[39]。

中医药具有良好的抗炎作用,故目前中医药治疗脓毒症诱导的免疫抑制被广泛研究。有研究表明,辣椒素能针对脓毒症中的丙酮酸激酶 M2- 乳酸脱氢酶 A(pyruvate kinase M2-lactate dehydrogenase A, PKM2-LDHA)和环氧化酶 2(cyclooxygenase-2, COX-2),以独立于辣椒素受体 1(transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)的方式缓解 LPS 诱导的巨噬细胞炎症反应和 Warburg 效应^[40]。研究表明,人参皂苷 Rg1 通过调节沉默信息调节因子 1/核转录因子- κ B(silent information regulator 1/nuclear factor- κ B, SIRT1/NF- κ B)信号通路来改善脓毒症相关急性肾损伤(sepsis-associated acute kidney injury, SA-AKI)并抑制炎症反应、细胞凋亡和氧化应激^[41]。Jiang 等^[42]利用网络药理学和分子对接技术,并通过实验揭示了红景天可能通过抑制 PI3K-Akt-mTOR 通路的激活,减轻脓毒症相关急性肺损伤。

食疗有望成为脓毒症的新疗法。研究表明,低谷氨酰胺水平与脓毒症的不良预后相关^[43],而谷氨酰胺代谢在巨噬细胞活化中发挥着协同支持与调节的关键作用^[44]。研究表明,谷氨酰胺补充剂可通过调节 TLR4/MAPK 信号转导通路降低 LPS 诱导的小鼠急性肺损伤引起的炎症反应^[45]。一项通过口服补充谷氨酰胺和精氨酸组合的动物实验显示,联合治疗的大鼠可能通过抑制 M1 巨噬细胞增殖途径显著降低肠黏膜中炎症细胞因子水平^[46]。但关于给予谷氨酰胺和精氨酸组合和单独补充的研究有限,需要进一步研究来制定更成熟和标准的指南。

4 小结与展望

脓毒症是一种发病机制复杂的临床综合征,其病程受宿主免疫状态的影响。随着相关研究不断推进,脓毒症的临床结局并未得到显著改善,其居高不下的发病率和病死率仍是亟待解决的公共卫生难

题^[2]。因此,更深入地了解脓毒症的潜在机制,探索更精确、更有效的治疗策略极为重要。本研究重点强调了巨噬细胞功能失调对脓毒症免疫状态的影响,分析了巨噬细胞极化失衡、自噬紊乱、死亡失控及代谢重编程等在脓毒症免疫机制中的调控作用,总结了目前研究的可通过改善巨噬细胞功能来治疗脓毒症的一些潜在方法,提出靶向调控巨噬细胞功能,控制早期过度炎症反应,改善晚期免疫抑制是一种极具前景的治疗思路。

然而,本综述中大部分研究均为基于细胞实验和脓毒症小鼠模型的基础研究,由于人类和小鼠之间的显著遗传变异,这些研究并不能完全模拟脓毒症患者,因此需要进一步临床试验验证结果的准确性和治疗药物的有效性及安全性。此外,由于宿主反应的复杂性和脓毒症患者所涉及的病理生理途径的多样性,根据每例患者独特的免疫状态量身定制的精准免疫疗法和个体化免疫治疗方案势在必行。

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] Fleischmann-Struzek C, Rudd K. Challenges of assessing the burden of sepsis [J]. Med Klin Intensivmed Notfmed, 2023, 118 (Suppl 2): 68-74. DOI: 10.1007/s00063-023-01088-7.
- [3] Reinhart K, Daniels R, Kissoon N, et al. Recognizing sepsis as a global health priority: a WHO resolution [J]. N Engl J Med, 2017, 377 (5): 414-417. DOI: 10.1056/NEJMp1707170.
- [4] 沈灵芝,李莉,严静.巨噬细胞极化在脓毒症免疫机制中的作用[J/OL].中华重症医学电子杂志(网络版), 2019, 5 (2): 185-189. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2096-1537.2019.02.018.
- [5] 王历.巨噬细胞糖代谢重编程在脓毒症中的研究进展[J].微循环学杂志, 2023, 33 (1): 108-112. DOI: 10.3969/j.issn.1005-1740.2023.01.021.
- [6] Gordon S, Elie Metchnikoff, the man and the myth [J]. J Innate Immun, 2016, 8 (3): 223-227. DOI: 10.1159/000443331.
- [7] Ross EA, Devitt A, Johnson JR. Macrophages: the good, the bad, and the gluttony [J]. Front Immunol, 2021, 12: 708186. DOI: 10.3389/fimmu.2021.708186.
- [8] Qiu P, Liu Y, Zhang J. Review: the role and mechanisms of macrophage autophagy in sepsis [J]. Inflammation, 2019, 42 (1): 6-19. DOI: 10.1007/s10753-018-0890-8.
- [9] 王梓权,樊平,周杰,等.巨噬细胞在血管生成中的作用[J].中国免疫学杂志, 2021, 37 (22): 2710-2714. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2021.22.005.
- [10] Martin P, Gurevich DB. Macrophage regulation of angiogenesis in health and disease [J]. Semin Cell Dev Biol, 2021, 119: 101-110. DOI: 10.1016/j.semedb.2021.06.010.
- [11] Cheng YW, Marion TN, Cao X, et al. Park 7: a novel therapeutic target for macrophages in sepsis-induced immunosuppression [J]. Front Immunol, 2018, 9: 2632. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02632.
- [12] Xu XL, Wang XR, Guo YH, et al. Inhibition of PTP1B promotes M2 polarization via MicroRNA-26a/MKP1 signaling pathway in murine macrophages [J]. Front Immunol, 2019, 10: 1930. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01930.
- [13] 陈浪,郇轩,余武汉,等.巨噬细胞功能障碍在脓毒症中的研究进展[J].生命的化学, 2022, 42 (5): 1010-1017. DOI: 10.13488/j.smhx.20210805.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] Yao RQ, Ren C, Xia ZF, et al. Organelle-specific autophagy in inflammatory diseases: a potential therapeutic target underlying the quality control of multiple organelles [J]. *Autophagy*, 2021, 17 (2): 385–401. DOI: 10.1080/15548627.2020.1725377.
- [17] Chen HR, Chuang YC, Chao CH, et al. Macrophage migration inhibitory factor induces vascular leakage via autophagy [J]. *Biol Open*, 2015, 4 (2): 244–252. DOI: 10.1242/bio.201410322.
- [18] Lee JP, Foote A, Fan H, et al. Loss of autophagy enhances MIF/macrophage migration inhibitory factor release by macrophages [J]. *Autophagy*, 2016, 12 (6): 907–916. DOI: 10.1080/15548627.2016.1164358.
- [19] 刘善收, 李琳, 代铮, 等. 脓毒症早期单核细胞减少与预后相关性的分析 [J]. *现代医学*, 2023, 51 (7): 885–895. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7562.2023.07.002.
- [20] Rajaei A, Barnett R, Cheadle WG. Pathogen- and danger-associated molecular patterns and the cytokine response in sepsis [J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2018, 19 (2): 107–116. DOI: 10.1089/sur.2017.264.
- [21] Rai V, Mathews G, Agrawal DK. Translational and clinical significance of DAMPs, PAMPs, and PRRs in trauma-induced inflammation [J]. *Arch Clin Biomed Res*, 2022, 6 (5): 673–685. DOI: 10.26502/acbr.50170279.
- [22] Fan E, Fan J. Regulation of alveolar macrophage death in acute lung inflammation [J]. *Respir Res*, 2018, 19 (1): 50. DOI: 10.1186/s12931-018-0756-5.
- [23] Cai ZL, Shen B, Yuan Y, et al. The effect of HMGA1 in LPS-induced myocardial inflammation [J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16 (11): 1798–1810. DOI: 10.7150/ijbs.39947.
- [24] González-Rodríguez P, Fernández-López A. PANoptosis: new insights in regulated cell death in ischemia/reperfusion models [J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18 (2): 342–343. DOI: 10.4103/1673-5374.343910.
- [25] Wang SL, Liu GH, Li YR, et al. Metabolic reprogramming induces macrophage polarization in the tumor microenvironment [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 840029. DOI: 10.3389/fimmu.2022.840029.
- [26] Mills EL, Kelly B, O'Neill L. Mitochondria are the powerhouses of immunity [J]. *Nat Immunol*, 2017, 18 (5): 488–498. DOI: 10.1038/ni.3704.
- [27] Fu XZ, Wang Y. Interferon- γ regulates immunosuppression in septic mice by promoting the Warburg effect through the PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. *Mol Med*, 2023, 29 (1): 95. DOI: 10.1186/s10020-023-00690-x.
- [28] Nonnenmacher Y, Hiller K. Biochemistry of proinflammatory macrophage activation [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75 (12): 2093–2109. DOI: 10.1007/s00018-018-2784-1.
- [29] Zhang D, Tang ZY, Huang H, et al. Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation [J]. *Nature*, 2019, 574 (7779): 575–580. DOI: 10.1038/s41586-019-1678-1.
- [30] Zhu Y, Han XQ, Sun XJ, et al. Lactate accelerates vascular calcification through NR4A1-regulated mitochondrial fission and BNIP3-related mitophagy [J]. *Apoptosis*, 2020, 25 (5–6): 321–340. DOI: 10.1007/s10495-020-01592-7.
- [31] Ayala JC, Grimaldo A, Aristizabal-Pachon AF, et al. Mitochondrial dysfunction in intensive care unit patients [J]. *Curr Pharm Des*, 2021, 27 (27): 3074–3081. DOI: 10.2174/1381612826666201207112931.
- [32] Pei F, Yao RQ, Ren C, et al. Expert consensus on the monitoring and treatment of sepsis-induced immunosuppression [J]. *Mil Med Res*, 2022, 9 (1): 74. DOI: 10.1186/s40779-022-00430-y.
- [33] An N, Chen Z, Zhao P, et al. Extracellular vesicles in sepsis: pathogenic roles, organ damage, and therapeutic implications [J]. *Int J Med Sci*, 2023, 20 (13): 1722–1731. DOI: 10.7150/ijms.86832.
- [34] Denning NL, Aziz M, Gurien SD, et al. DAMPs and NETs in Sepsis [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2536. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02536.
- [35] Cheng ZX, Abrams ST, Alhamdi Y, et al. Circulating histones are major mediators of multiple organ dysfunction syndrome in acute critical illnesses [J]. *Crit Care Med*, 2019, 47 (8): e677–e684. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003839.
- [36] Shmuel-Galia L, Humphries F, Lei XQ, et al. Dysbiosis exacerbates colitis by promoting ubiquitination and accumulation of the innate immune adaptor STING in myeloid cells [J]. *Immunity*, 2021, 54 (6): 1137–1153. e8. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.05.008.
- [37] Liu SJ, Yang J, Wu ZF. The Regulatory role of α -ketoglutarate metabolism in macrophages [J]. *Mediators Inflamm*, 2021, 2021: 5577577. DOI: 10.1155/2021/5577577.
- [38] Hu QY, Ren HJ, Li GW, et al. STING-mediated intestinal barrier dysfunction contributes to lethal sepsis [J]. *EBioMedicine*, 2019, 41: 497–508. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.02.055.
- [39] Padovani CM, Wilson RM, Rodriguez A, et al. Resolvin D2 attenuates LPS-induced macrophage exhaustion [J]. *FASEB J*, 2024, 38 (7): e23569. DOI: 10.1096/fj.202302521R.
- [40] Zhang Q, Luo P, Xia F, et al. Capsaicin ameliorates inflammation in a TRPV1-independent mechanism by inhibiting PKM2-LDHA-mediated Warburg effect in sepsis [J]. *Cell Chem Biol*, 2022, 29 (8): 1248–1259. e6. DOI: 10.1016/j.chembiol.2022.06.011.
- [41] Hu YD, Xiang C, Zhang D, et al. Nephroprotective effect of Ginsenoside Rg1 in lipopolysaccharide-induced sepsis in mice through the SIRT1/NF- κ B signaling [J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2024, 62 (1): 13–24. DOI: 10.5603/fhc.97140.
- [42] Jiang L, Yang DD, Zhang ZY, et al. Elucidating the role of *Rhodiola rosea* L. in sepsis-induced acute lung injury via network pharmacology: emphasis on inflammatory response, oxidative stress, and the PI3K-AKT pathway [J]. *Pharm Biol*, 2024, 62 (1): 272–284. DOI: 10.1080/13880209.2024.2319117.
- [43] 杨桦, 杨杨. 免疫营养素在外科感染防治中的价值及评价 [J]. *中国实用外科杂志*, 2024, 44 (2): 164–168. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2024.02.10.
- [44] Cruzat V, Macedo Rogero M, Noel Keane K, et al. Glutamine: metabolism and immune function, supplementation and clinical translation [J]. *Nutrients*, 2018, 10 (11): 1564. DOI: 10.3390/nu10111564.
- [45] Huang J, Liu J, Chang GJ, et al. Glutamine supplementation attenuates the inflammation caused by LPS-induced acute lung injury in mice by regulating the TLR4/MAPK signaling pathway [J]. *Inflammation*, 2021, 44 (6): 2180–2192. DOI: 10.1007/s10753-021-01491-2.
- [46] Maulydia M, Rehata NM, Soedarmo SM. Effects of glutamine and arginine combination on pro- and anti-inflammatory cytokines [J]. *Open Vet J*, 2023, 13 (5): 613–619. DOI: 10.5455/OVJ.2023.v13.i5.14.

(收稿日期: 2025-06-04)

(责任编辑: 邸美仙)

关于经过广告审批后的广告中存在不规范医学名词术语未予更改的声明

依照广告审批的相关规定,按照广告厂家的要求,本刊刊登的血必净、力文广告图片和内容均按照广告审查批准文件的原件刊出,故广告内容“成份”未修改为“成分”,“适应症”“禁忌症”未按标准医学名词术语修改为“适应证”“禁忌证”,时间单位仍用汉字表示,剂量单位“ml”未修改为“mL”,“kcal”未修改为“kJ”,“其它”未修改为“其他”,“甘油三酯”未修改为“三酰甘油”。特此声明!