



中国临床医学

Chinese Journal of Clinical Medicine

ISSN 1008-6358

CN 31-1794/R

脓毒症小鼠不同组织炎症因子及T细胞亚群动态变化

孙旗, 丁纯蕾, 范倩, 潘之得, 谭晶, 钱义明, 赵雷, 钱风华

引用本文:

孙旗, 丁纯蕾, 范倩, 潘之得, 谭晶, 钱义明, 赵雷, 钱风华. 脓毒症小鼠不同组织炎症因子及T细胞亚群动态变化[J]. 中国临床医学, 2022, 29(6): 999–1005.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20221114>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

胸腺肽 α 1对C57BL/6结节病肉芽肿模型小鼠的疗效分析

Effect of thymosin alpha 1 on C57BL/6 model mice with sarcoidosis granuloma

中国临床医学. 2018, 25(3): 396–399 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180166>

艾司氯胺酮复合舒芬太尼自控静脉镇痛对胸腔镜肺癌根治患者术后疲劳及免疫功能的影响

Effects of esketamine combined with sufentanil in PCIA on fatigue and immune function after thoracoscopic radical resection of lung cancer

中国临床医学. 2022, 29(6): 982–986 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20221875>

过敏性哮喘患者高迁移率族蛋白1、Th1/Th2细胞亚群及相关细胞因子表达分析

Analysis of high mobility group protein-1, Th1/Th2 cell subsets and the related cytokine expressions in patients with allergic asthma

中国临床医学. 2020, 27(5): 837–840 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200318>

成人腺病毒7型感染的临床特征分析

Clinical features analysis of adenovirus type 7 infection in adults

中国临床医学. 2022, 29(5): 826–829 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20212311>

法尼酯X受体激动剂GW4064减轻小鼠脓毒症诱导的炎症反应和急性肾损伤

FXR agonist GW4064 reduces sepsis-induced inflammation and acute kidney injury in mice

中国临床医学. 2022, 29(3): 365–371 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20212744>

DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20221114

· 短篇论著 ·

脓毒症小鼠不同组织炎症因子及 T 细胞亚群动态变化



孙 旗, 丁纯蕾, 范 倩, 潘之得, 谭 晶, 钱义明, 赵 雷, 钱风华*

上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院急诊科, 上海 200437

引用本文 孙 旗, 丁纯蕾, 范 倩, 等. 脓毒症小鼠不同组织炎症因子及 T 细胞亚群动态变化 [J]. 中国临床医学, 2022, 29(6): 999-1005. SUN Q, DING C L, FAN Q, et al. Dynamic changes of inflammatory factors and T cell subsets in different tissues in septic mice[J]. Chin J Clin Med, 2022, 29(6): 999-1005.

[摘要] **目的** 探讨通过盲肠结扎穿孔术 (CLP) 建立的脓毒症小鼠在疾病发展过程中, 不同脏器炎症浸润程度以及免疫状态的变化特点。**方法** 对 40 只小鼠进行 CLP 建立脓毒症模型 (CLP 组), 在术后 0 h、6 h、12 h、24 h、48 h 及 72 h 检测小鼠血液、肺组织及回肠组织中 IL-6、IL-10、IL-2、IL-4 的含量变化, 并用流式细胞技术检测小鼠脾脏中 Treg 及 Th17、回肠黏膜固有层中 CD4⁺T 及 CD8⁺T 淋巴细胞比例变化。另选择 40 只小鼠进行假手术, 作为对照 (假手术组)。**结果** CLP 组小鼠肺组织及回肠组织中 IL-6 含量于术后 6 h 达峰值, 血浆中 IL-6 含量于术后 12 h 达峰值, 均高于同时时间点假手术组小鼠 ($P<0.01$)。CLP 组小鼠回肠组织中 IL-10 含量于术后 6 h 达峰值, 高于假手术组 ($P<0.01$); IL-2 含量于术后持续上升, 在术后 24 h 达峰值, 高于假手术组 ($P<0.01$)。CLP 组小鼠术后 6 h 及 24 h 的脾脏淋巴细胞中 Th17、Treg 比例明显高于同时时间点假手术组 ($P<0.01$); 回肠黏膜固有层中 CD4⁺T 细胞比例于术后 12 h 达峰值, CD8⁺T 细胞比例于术后 24 h 达峰值, 均高于同时时间点假手术组 ($P<0.01$)。脾脏淋巴细胞中 Th17、Treg 及回肠黏膜固有层中 CD4⁺T 及 CD8⁺T 细胞均于术后 24 h 下降。**结论** 脓毒症发病过程中, 不同部位的炎症因子浸润程度不同, 肠道黏膜中炎症反应出现较早且持续时间较长; 脓毒症中后期 CD8⁺T 细胞减少、Treg 比例相对较高, 提示淋巴细胞增殖能力下降。

[关键词] 脓毒症; T 淋巴细胞; 调节 T 细胞; 回肠; 肠道黏膜; 炎症因子

[中图分类号] R 631⁺2 **[文献标志码]** A

Dynamic changes of inflammatory factors and T cell subsets in different tissues in septic mice

SUN Qi, DING Chun-lei, FAN Qian, PAN Zhi-de, TAN Jing, QIAN Yi-ming, ZHAO Lei, QIAN Feng-hua*

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

[Abstract] **Objective** To investigate the changes of inflammatory infiltration degree and immune status of different tissues in sepsis mice established by cecal ligation and perforation (CLP) during the development of the disease. **Methods** 40 mice were used to establish sepsis model by CLP. The levels of IL-6, IL-10, IL-2 and IL-4 in blood, lung and ileum tissues were detected at 0 h, 6 h, 12 h, 24 h, 48 h and 72 h after operation. The percentages of Treg and Th17 in spleen and the proportions of CD4⁺T and CD8⁺T lymphocytes in lamina propria of ileum mucosa were detected by flow cytometry. 40 mice underwent sham operation were as the control. **Results** The IL-6 level in lung and ileum reached the peak at 6 h after operation, and the IL-6 level in plasma reached the peak at 12 h after CLP, which was significantly higher than that in the sham group at the same time point ($P<0.01$). The IL-10 level in ileum reached the peak at 6 h after CLP, which was significantly higher than that in sham group ($P<0.01$). The level of IL-2 in ileum tissue increased continuously after CLP, and reached the peak at 24 h, which was significantly higher than that in sham group ($P<0.01$). The percentages of Th17 and Treg in spleen at 6 h and 24 h after CLP were significantly higher than those in sham group

[收稿日期] 2022-06-30 **[接受日期]** 2022-08-11

[基金项目] 上海市科学技术委员会科研项目 (21Y11920400), 上海市卫生健康委员会中西医临床协作试点项目 (ZXYXZ-201906), 上海中医药大学预算内项目 (2020LK056)。Supported by the Program of Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (21Y11920400), Clinical Cooperation Project of Chinese and Western Medicine of Shanghai Municipal Health Commission (ZXYXZ-201906), and Budget Project of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine (2020LK056).

[作者简介] 孙 旗, 硕士, 住院医师. E-mail: sylvia_77qiqi@163.com

*通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-65161782, E-mail: smileqian1975@qq.com

at the same time point ($P<0.01$); the $CD4^+$ T cell percentage in lamina propria of ileum mucosa reached the highest at 12 h after CLP, and $CD8^+$ T cell percentage reached the highest at 24 h after CLP, which were significantly higher than those in sham group ($P<0.01$). The percentages of Th17, Treg in spleen, and $CD4^+$ T and $CD8^+$ T cells in lamina propria of ileum mucosa all decreased at 24 h after operation in the two groups. **Conclusions** The infiltration degrees of inflammatory factors are different in different tissues during sepsis, and the inflammatory reaction in intestinal mucosa appears earlier and last longer; during the middle and late stage of sepsis, $CD8^+$ T cells decreasing and the Treg ratio relatively increasing imply that lymphocyte proliferation is decreased.

[Key Words] sepsis; T lymphocyte; regulatory T cell; ileum; intestinal mucosa; inflammatory cytokine

脓毒症作为一类复杂性、异质性较高的临床综合征,在疾病进展过程中,抗炎及促炎剧烈的双相、拮抗反应促使机体免疫失衡及免疫抑制,导致脏器损伤进行性加重,甚至导致患者死亡^[1]。T淋巴细胞耗竭是脓毒症免疫抑制的主要特征^[2]。因此,明确疾病进程中淋巴细胞亚群变化,对于推进逆转脓毒症免疫抑制干预方法发展有重要作用。

以往研究中,脓毒症免疫相关指标多来源于患者或动物模型的血液,而血液为炎症高反应和免疫抑制的混合环境^[3]。而且,由于难以通过临床患者实现对脏器免疫反应的动态观察,有关脓毒症疾病进程中T细胞亚群变化、血液及不同组织中细胞因子释放水平的动态研究相对较少。而深入研究脓毒症发展过程中脏器炎症浸润程度与免疫平衡的变化关系,通过T细胞亚群及炎症因子水平评估脏器损伤严重程度及疾病进展情况,能为临床更早启动对脓毒症患者的脏器保护提供参考。因此,本研究通过小鼠脓毒症模型,探讨脓毒症发展过程中不同组织炎症浸润程度的变化以及不同免疫器官中T细胞亚群的变化。

1 材料与方法

1.1 试剂及仪器 Luminex细胞因子检测试剂盒(美国BIO-RAD公司;编号:17004035);Luminex分析仪(美国Luminex公司;型号:X-200)。抗Foxp3-PE(Thermo公司;编号:12-5773-82),抗CD25-PE-Cy7(Thermo公司;编号:25-0251-82),抗IL-17A-PE(Thermo公司;编号:12-7177-81),抗CD8-PerCP-cy5.5(美国BD公司;编号:551162),抗CD4-FITC(美国BD公司;编号:557307)。流式细胞仪(美国BD公司;型号:Celesta),离心机(Eppendorf公司;型号:5424R)。

1.2 实验对象 SPF级健康雄性BALB/c小鼠80只,体质量20~22 g,由上海斯莱克实验动物有限责任公司提供[许可证号:SCXK(沪)2017-0005]。小鼠饲养于上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院实验动物中心,温度(22 ± 2)℃,相对湿度(55 ± 2)%,12 h/12 h明暗交替光照,自由饮水摄食。本研究获得上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院伦理委员会审批(YYLAC-2021-101-1)。

1.3 分组与造模 将80只BALB/c小鼠随机分为假手术组($n=40$)及盲肠结扎穿孔术(CLP组, $n=40$)。造模前两组小鼠均禁食、水8 h,每只小鼠予2%戊巴比妥钠(40 mg/kg, 0.04 mL/20 g)腹腔注射麻醉,固定于操作台上,腹部备皮后予常规消毒;CLP组通过CLP建立脓毒症小鼠模型,假手术组开腹后寻找到盲肠后将其回纳腹腔,逐层关腹。术后予每只小鼠背部皮下注射1 mL 37℃预热的生理盐水,行液体复苏治疗。

1.4 取材 分别于术后0 h、6 h、12 h、24 h、48 h、72 h进行取材,两组每个时间点各6只小鼠。通过摘除眼球法,用含抗凝剂的采血管收集外周血,离心后取上清, -80℃保存血浆。处死小鼠后,依次取出脾脏、肺脏及回肠,予1×PBS清洗。脾脏、部分回肠组织用组织保存液于4℃保存;肺脏及剩余回肠组织各取20 mg放入EP管中,加入200 μL裂解液进行匀浆后,离心取上清,测定BCA总蛋白浓度, -80℃保存。

1.5 细胞因子IL-6、IL-10、IL-2、IL-4含量测定 采用Luminex细胞因子检测试剂盒及Luminex分析仪分别测定各时间点小鼠血浆、肺组织、回肠组织中细胞因子IL-6、IL-10、IL-2、IL-4的含量。

1.6 淋巴细胞比例测定 分别取出各时间点小鼠脾脏、回肠,制成 1×10^7 个/mL细胞悬液,按照

说明书检测脾脏淋巴细胞 Th17、Treg 及回肠黏膜固有层中 CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞比例。回肠黏膜固有层 T 细胞检测: 加入细胞表面荧光抗体, 4℃ 孵育 30 min, 3 h 内用流式细胞仪完成检测。脾脏淋巴细胞检测: 加入细胞表面荧光抗体, 4℃ 孵育 30 min, 完成破膜固定后进行核内染色, 混匀后 4℃ 孵育 30 min。

1.7 统计学处理 采用 SPSS 25.0 统计软件对数据进行统计分析。满足正态分布及方差齐性的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述, 组间比较采用 one-way ANOVA 检验, 检验水准 (α) 为 0.05。

2 结果

2.1 血浆 IL-6、IL-10、IL-2、IL-4 含量 结果(图 1) 显示: CLP 组小鼠术后 12 h 血浆 IL-6、IL-10、IL-2 含量达峰值, IL-6/IL-10 比值升高, 高于与假手术组 ($P < 0.05$)。随后, CLP 组小鼠血浆 IL-6、IL-10、IL-2 呈下降趋势, 但仍高于假手术组。CLP 组小鼠血浆 IL-6 水平及 IL-6/IL-10 比值在术后 48 h 骤降, 与假手术组差异无统计学意义; CLP 组术后 48 h 血浆 IL-4 含量高于假手术组 ($P < 0.01$)。

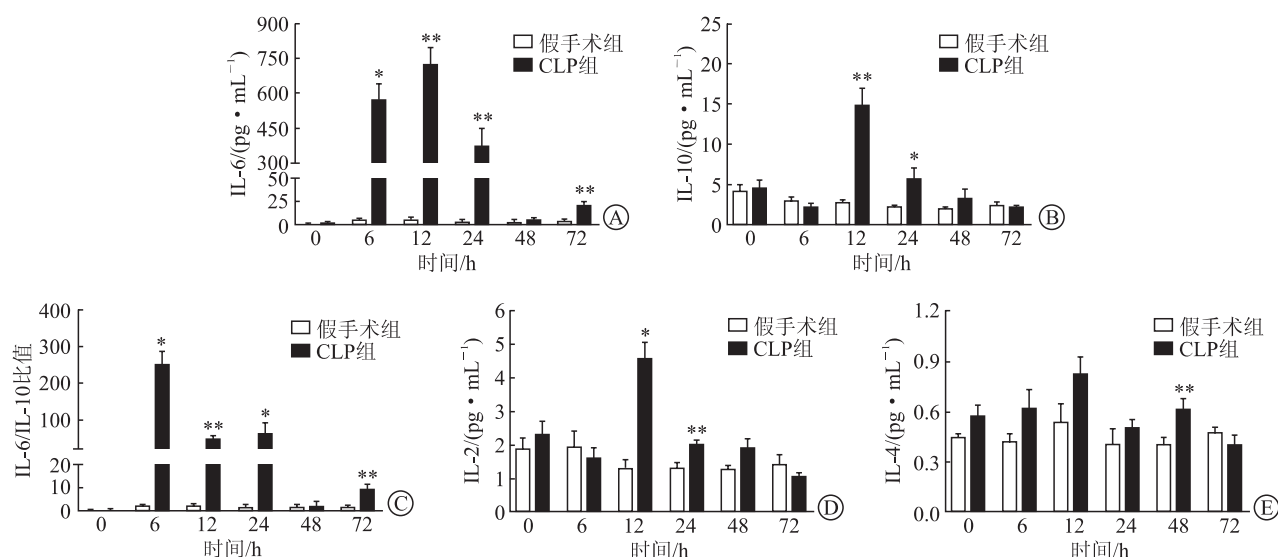


图 1 两组小鼠血浆各炎症因子含量比较

* $P < 0.05$ 、** $P < 0.01$ 与假手术组相比。

2.2 肺组织 IL-6、IL-10、IL-2、IL-4 含量 结果(图 2) 显示: CLP 组小鼠术后 6 h 肺组织中 IL-6 水平骤升并达高峰, IL-6/IL-10 比值达高峰, 高于假手术组 ($P < 0.01$); CLP 组小鼠肺组织中 IL-10 于术后 12 h 达峰值, 高于假手术组 ($P < 0.01$); CLP 组小鼠肺组织中术后 6 h、24 h IL-2 含量均高于假手术组 ($P < 0.05$); CLP 组肺组织中术后 24 h、72 h IL-4 含量低于假手术组 ($P < 0.05$)。

2.3 回肠组织 IL-6、IL-10、IL-2、IL-4 含量 结果(图 3) 显示: CLP 组小鼠回肠组织中 IL-6、IL-10、IL-4 含量均于术后 6 h 达峰值, 高于假手术组 ($P < 0.01$); CLP 组小鼠回肠组织 IL-6/IL-10 比值于术后 24 h 达峰值, 高于假手术组 ($P <$

0.01)。回肠组织中 IL-10 及 IL-4 在达峰值后明显下降, CLP 组术后 24 h IL-10、IL-4 含量及术后 72 h IL-10 含量低于假手术组 ($P < 0.05$)。回肠组织中 IL-2 含量于术后 24 h 达峰值 ($P < 0.01$), 术后 72 h 低于假手术组。

2.4 回肠黏膜固有层中 CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞比例及比值 结果(图 4) 显示: CLP 组小鼠回肠黏膜固有层中 CD4⁺T 细胞比例于术后 12 h 达峰值, CD8⁺T 细胞比例于术后 24 h 达峰值, 均高于同时间点假手术组 ($P < 0.01$)。术后 72 h, CLP 组小鼠回肠黏膜固有层中 CD8⁺T 细胞比例低于假手术组 ($P < 0.01$)。CLP 组小鼠术后 6 h、术后 12 h CD8⁺/CD4⁺

比值均下降且低于假手术组 ($P<0.05$), 术后 24 h 上升且高于假手术组 ($P<0.01$), 随后

持续下降, 术后 72 h 低于假手术组 ($P<0.01$, 表 1)。

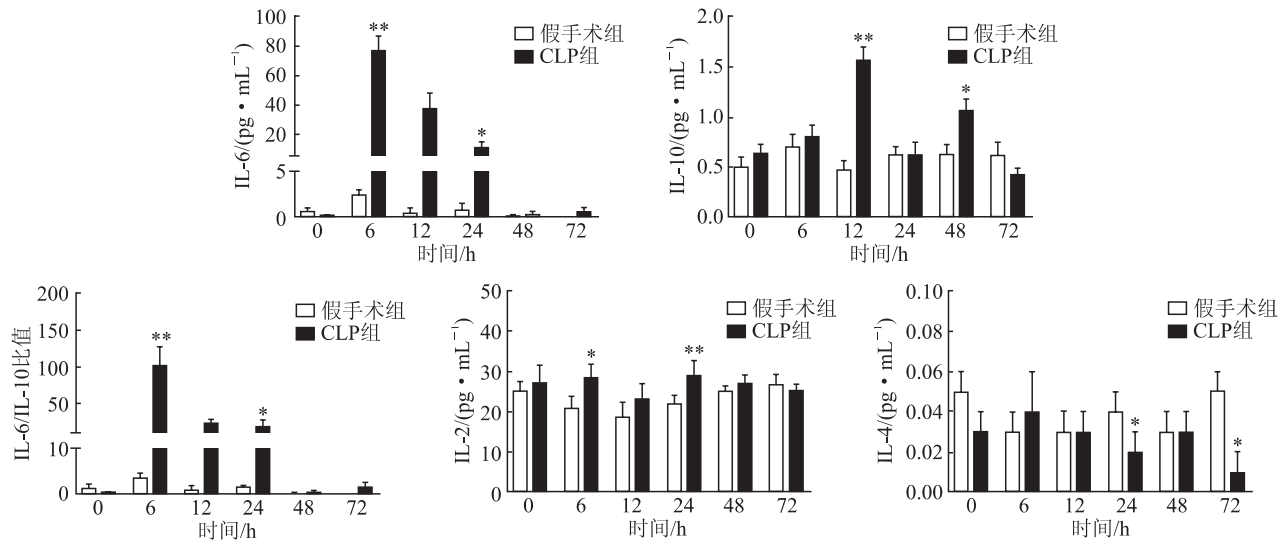


图2 两组小鼠肺组织各炎症因子含量比较

* $P<0.05$ 、** $P<0.01$ 与假手术组相比。

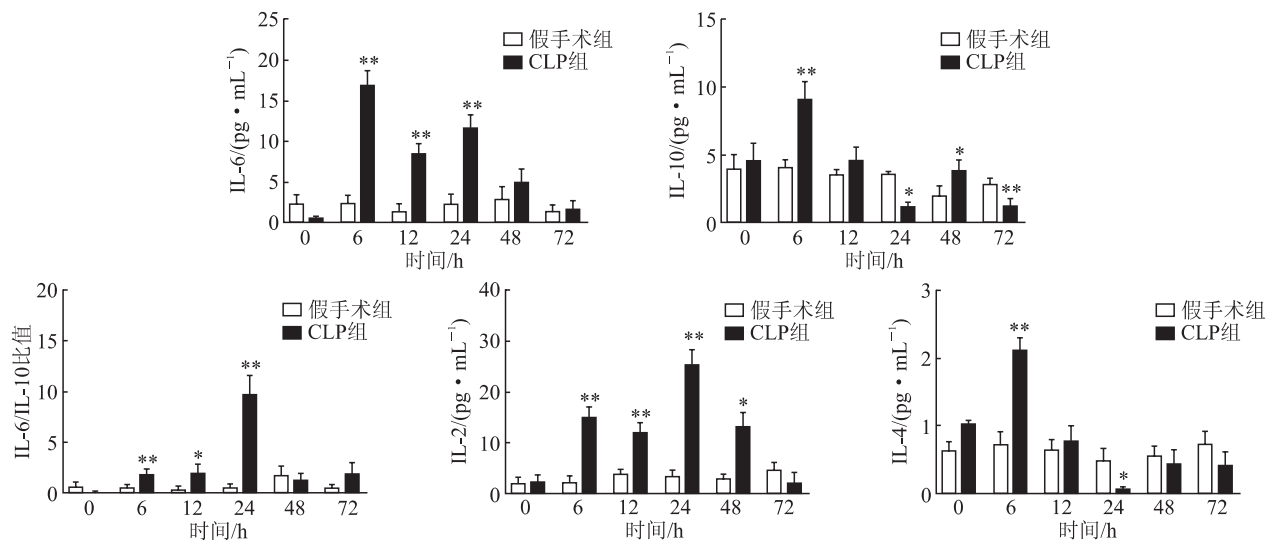


图3 两组小鼠回肠组织炎症因子含量比较

* $P<0.05$ 、** $P<0.01$ 与假手术组相比。

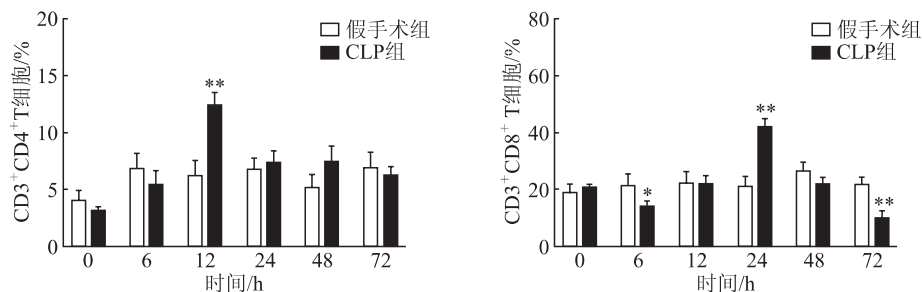


图4 两组小鼠回肠黏膜固有层中 CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞比例比较

* $P<0.05$ 、** $P<0.01$ 与假手术组相比。

表 1 两组小鼠回肠黏膜固有层 CD8⁺/CD4⁺T 细胞比值比较

组别	术后 0 h	术后 6 h	术后 12 h	术后 24 h	术后 48 h	术后 72 h
假手术组	5.68±3.98	3.52±0.68	4.04±0.96	3.34±1.07	5.51±1.59	4.95±0.71
CLP 组	6.56±0.11	2.48±0.59*	2.01±0.64**	6.67±1.99**	3.14±1.3	1.88±0.93**

* $P<0.05$ 、** $P<0.01$ 与假手术组相比。

2.5 小鼠脾脏 Th17、Treg 细胞比例及 Treg/Th17 比值 结果 (图 5) 显示: CLP 组小鼠术后 6 h、24 h 脾脏 Th17、Treg 细胞比例高于同时间点假手术组 ($P<0.01$), 术后 24 h 后均下降; 术后 48 h

Treg 细胞比例低于假手术组 ($P<0.05$)。CLP 组小鼠术后 6 h、12 h、48 h、72 h Treg/Th17 比值均小于假手术组, 但差异无统计学意义 (表 2)。

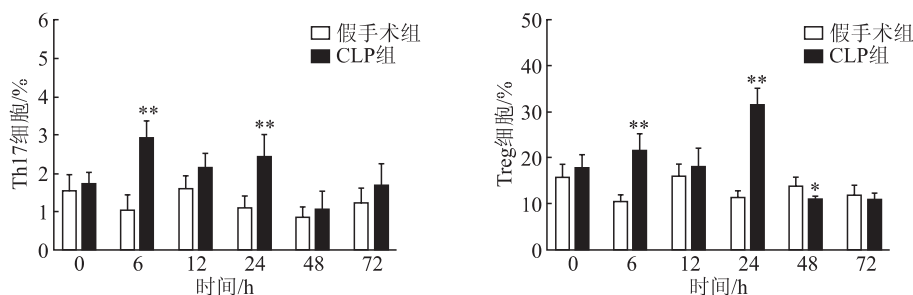


图 5 两组小鼠脾脏 Th17、Treg 细胞比例比较

* $P<0.05$ 、** $P<0.01$ 与假手术组相比。

表 2 两组小鼠脾脏淋巴细胞 Treg/Th17 比值比较

组别	术后 0 h	术后 6 h	术后 12 h	术后 24 h	术后 48 h	术后 72 h
假手术组	12.30±1.82	11.58±5.68	10.49±3.29	11.96±5.15	17.22±5.34	11.15±2.57
CLP 组	10.55±2.75	7.97±1.87	8.22±1.40	14.24±2.81	12.28±6.91	8.38±3.92

3 讨论

脓毒症后 T 细胞稳态被破坏, 继而丢失、耗竭, 出现亚群间制约及协作功能异常^[5], 导致机体二重感染率升高, 如激活休眠病毒或引发机会性细菌感染^[6-7]。相关研究^[8]发现, 存活脓毒症患者体内 CD3⁺、CD4⁺T 细胞水平明显高于死亡患者, 同时 CD4⁺T 细胞呈不同程度持续下降趋势。脓毒症小鼠外周血 CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺ 比值低于假手术组, 而给予参附注射液后升高, 且促炎因子下调、抗炎因子上调^[9]。李远思等^[10]给予脓毒症患者胸腺肽 $\alpha 1$ 后, 患者 CD3⁺ 上升、CD8⁺ 下降、CD4⁺/CD8⁺ 升高, 与对照组差异有统计学意义 ($P<0.05$)。上述研究均基于血浆水平。

脓毒症发生早期, 肠道黏膜主要通过局部免疫细胞代偿性地发挥免疫调节作用, 不依赖于系统免疫^[11-12]。随着损伤相关因子持续释放及其他应激信号产生, 炎症因子及免疫细胞不断被激活、释

放、消耗, 迫使肠道微生物环境失衡, 并通过通透性异常的机械屏障或肠系膜淋巴管易位至其他部位^[13-14]。本研究证实, 在脓毒症早期 (6~12 h), 回肠黏膜固有层中 T 细胞功能亢进, 且以 CD4⁺ 细胞数量增加为主, 表现为 CD8⁺/CD4⁺ 比值下降; 随后 CD4⁺ 细胞数量减少、CD8⁺ 细胞继续增加, CD8⁺ 细胞数量于术后 24 h 达峰值, 随后减少, 因此在脓毒症中后期 (12~72 h), CD8⁺/CD4⁺ 比值表现为先升后降, 提示在脓毒症中后期回肠黏膜固有层中的 T 淋巴细胞明显损耗, 后期以 CD8⁺ 细胞损耗更明显。本研究中脓毒症小鼠回肠黏膜固有层中 CD4⁺、CD8⁺T 细胞变化特点与上述研究中外周血中 T 细胞变化相符。

Treg 细胞是脓毒症患者免疫反应抑制的重要参与者。Th17 与 Treg 细胞分化间相互影响, 功能上相互拮抗, 使机体处于免疫平衡状态^[15-16]。脓毒症发病过程中, 由于 Treg 抗凋亡能力优于其他 T 淋巴细胞, 随着其他亚群的损耗, Treg 比例一

般相对升高,可作为脓毒症发生后淋巴细胞增殖能力下降的替代标志物^[17-18]。本研究显示,由于剧烈炎症反应及免疫负反馈作用,Th17及Treg在脓毒症早中期(6~24 h)上升,术后24 h以Treg上升更显著,而术后48 h CLP小鼠Th17、Treg均较前下降,甚至低于同时间点假手术组。此外,本研究中小鼠血液、回肠中IL-2均为先升后降,与Treg比例变化趋势相一致,这可能与IL-2通过激活Treg维持免疫耐受^[5]有关,证实淋巴细胞的增殖能力受到抑制。上述结果说明尽管Treg抗凋亡能力优于其他免疫细胞亚群,但在脓毒症后期(48~72 h),T淋巴细胞亚群的抑制仍进一步增强。

然而,目前Treg/Th17比值在免疫抑制状态下的变化尚无定论。有研究^[19]发现,脓毒症患者序贯器官衰竭评分与Th17、Treg正相关,且Treg/Th17比值明显降低。而存活脓毒症患者Th17细胞比例高于死亡患者,且在早期有更高水平的Th17^[20]。本研究中两组各时间点Treg/Th17比值差异无统计学意义,可能与CLP诱导的脓毒症病情较轻有关。后期拟通过建立重症脓毒症动物模型,促发更剧烈的炎症反应和免疫失衡,同时扩大样本量,进一步评估Treg/Th17比值在免疫抑制状态下的变化。

此外,本研究发现,血液及不同组织中炎症因子释放的趋势有差异。其中,肺组织及回肠组织中IL-6的表达峰值出现早于血液。回肠组织中促炎细胞因子IL-2在脓毒症中期(12~24 h)维持较高水平;而血液中IL-2水平在脓毒症早期较高,但在脓毒症中后期后大幅回落。CLP组回肠组织中抗炎细胞因子IL-10、IL-4在术后6 h已明显高于假手术组。该结果说明脓毒症早期,回肠组织中抗炎及促炎反应均剧烈,与早期肠道黏膜固有层中CD4⁺T细胞比例升高、功能亢进相符合。

本研究还发现,在脓毒症中后期,各血液中细胞因子含量减少,但CLP术后48 h肺组织及回肠组织中IL-10、IL-2仍保持相对较高的水平。该结果表明,尽管脓毒症中后期血液中炎症因子风暴已减弱,但相关脏器、组织仍持续释放抗炎、促炎因子,尤其是肠道黏膜,导致感染及脏器损伤持续存在,这可能是较多患者继发二重感染及多器官功能障碍综合征的重要因素^[21]。程鹏飞等^[22]利用滋阴

活血润肠中药干预后,脓毒症大鼠细胞免疫和体液免疫被激活,促使浆细胞分泌更多抗体(sIgA),肠黏膜屏障得到保护的同时,炎症瀑布反应被控制,病死率降低。

综上所述,本研究证实,脓毒症发病后,小鼠血液及不同脏器之间免疫反应变化趋势存在差异性,以肠道黏膜中炎症反应最亢进且持续时间更长;脓毒症中后期,血液及相关脏器中抗炎、促炎因子分泌减少,CD8⁺T细胞减少,Treg比例相对较高,提示淋巴细胞增殖能力下降。同时,研究表明,细胞因子水平下降不能证明疾病好转,结合脏器功能及T淋巴细胞亚群动态变化可能更有助于了解脓毒症发展阶段及机体免疫状态。此外,尽早阻断亢进的肠道黏膜免疫反应、恢复肠道内环境可能是避免发生免疫抑制、尽快逆转脏器损伤的重要手段之一。

利益冲突: 所有作者声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] 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.
- [2] MARTIN M D, BADOVINAC V P, GRIFFITH T S. CD4 T cell responses and the sepsis-induced immunoparalysis state[J]. Front Immunol, 2020, 11: 1364.
- [3] CAVAILLON J M. Septic plasma: an immunosuppressive milieu[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 166(11): 1417-1418.
- [4] DEJAGER L, PINHEIRO I, DEJONCKHEERE E, et al. Cecal ligation and puncture: the gold standard model for polymicrobial sepsis?[J]. Trends Microbiol, 2011, 19(4): 198-208.
- [5] CABRERA-PEREZ J, CONDOTTA S A, BADOVINAC V P, et al. Impact of sepsis on CD4 T cell immunity[J]. J Leukoc Biol, 2014, 96(5): 767-777.
- [6] DUONG S, CONDOTTA S A, RAI D, et al. Polymicrobial sepsis alters antigen-dependent and-independent memory CD8 T cell functions[J]. J Immunol, 2014, 192(8): 3618-3625.
- [7] GAO Y L, YAO Y, ZHANG X, et al. Regulatory T cells: angels or demons in the pathophysiology of sepsis?[J]. Front Immunol, 2022, 13: 829210.

- [8] 王月,徐岩.重症监护病房脓毒血症患者免疫功能与预后有关[J].内科急危重症杂志,2022,28(1):65-67. WANG Y, XU Y. Immune function of sepsis patients in intensive care unit is related to prognosis[J]. Journal of Critical Care in Internal Medicine, 2022, 28(1): 65-67.
- [9] 赵锋利,罗苑苑,赵馥,等.参附注射液调控巨噬细胞自噬对脓毒症小鼠免疫功能影响[J].辽宁中医药大学学报,2019,21(8):34-37. ZHAO F L, LUO Y Y, ZHAO F, et al. Effect of Shenfu injection on immune function in septic mice by regulating macrophage autophagy[J]. Journal of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2019, 21(8): 34-37.
- [10] 李远思,程玲,张琦,等.胸腺肽 $\alpha 1$ 对脓毒症患者T淋巴细胞及TLR9信号通路的影响[J].中华全科医学,2021,19(9):1470-1473. LI Y S, CHENG L, ZHANG Q, et al. Effect of thymosin $\alpha 1$ on T lymphocytes and TLR9 signaling pathway in patients with sepsis[J]. Chin J Gen Pract, 2021, 19(9): 1470-1473.
- [11] TURNER J R. Intestinal mucosal barrier function in health and disease[J]. Nat Rev Immunol, 2009, 9(11): 799-809.
- [12] AHMAD R, SORRELL M F, BATRA S K, et al. Gut permeability and mucosal inflammation: bad, good or context dependent[J]. Mucosal Immunol, 2017, 10(2): 307-317.
- [13] CHELAKKOT C, GHIM J, RYU S H. Mechanisms regulating intestinal barrier integrity and its pathological implications[J]. Exp Mol Med, 2018, 50(8): 1-9.
- [14] MCCONNELL K W, COOPERSMITH C M. Pathophysiology of septic shock: from bench to bedside[J]. Presse Med, 2016, 45(4 Pt 2): e93-e98.
- [15] BUNTE K, BEIKLER T. Th17 cells and the IL-23/IL-17 axis in the pathogenesis of periodontitis and immune-mediated inflammatory diseases[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(14): E3394.
- [16] LEE G R. The balance of Th17 versus treg cells in autoimmunity[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(3): 730.
- [17] VENET F, CHUNG C S, KHEROUF H, et al. Increased circulating regulatory T cells (CD4(+)CD25(+)CD127(-)) contribute to lymphocyte anergy in septic shock patients[J]. Intensive Care Med, 2009, 35(4): 678-686.
- [18] HOTCHKISS R S, MONNERET G, PAYEN D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy[J]. Nat Rev Immunol, 2013, 13(12): 862-874.
- [19] 王建峰,杨楠楠.脓毒症患者外周血Th1/Th2和Th17/Treg平衡变化及临床意义[J].锦州医科大学学报,2021,42(2):86-89. WANG J F, YANG N N. Changes of Th1/Th2 and Th17/Treg balance in peripheral blood of patients with sepsis and their clinical significance[J]. Journal of Jinzhou Medical University, 2021, 42(2): 86-89.
- [20] WU H P, CHUNG K, LIN C Y, et al. Associations of T helper 1, 2, 17 and regulatory T lymphocytes with mortality in severe sepsis[J]. Inflamm Res, 2013, 62(8): 751-763.
- [21] DE-SOUZA D A, GREENE L J. Intestinal permeability and systemic infections in critically ill patients: effect of glutamine[J]. Crit Care Med, 2005, 33(5): 1125-1135.
- [22] 程鹏飞,郑爱华.滋阴活血润肠法对大鼠脓毒血症模型炎症因子及PCT的影响[J].中国中医急症,2019,28(11):1938-1941. CHENG P F, ZHENG A H. Effect of Ziyin Huoxue Runchang method on inflammatory factor and PCT in rat sepsis model[J]. Journal of Emergency in Traditional Chinese Medicine, 2019, 28(11): 1938-1941.

[本文编辑] 姬静芳