

• 综述 •

巨噬细胞在脓毒症发病机制中的作用研究进展

刘艳存 柴艳芬 姚咏明

巨噬细胞(macrophages)是一种几乎分布于机体所有组织的吞噬细胞。当外界病原菌侵入机体的无菌环境时,它通过识别摄取、抗原呈递等作用吞噬杀灭病原菌,并能够释放炎症介质等调节适应性免疫。由此可见,巨噬细胞不仅是固有免疫中的主力军,还是连接固有免疫和适应性免疫的桥梁。脓毒症是一种涉及固有免疫和适应性免疫反应的复杂综合征,探讨脓毒症发生发展过程中巨噬细胞的来源分化及功能显得尤为重要,本文中将对巨噬细胞在脓毒症发病机制中的作用研究动态进行综述。

1 巨噬细胞概述

单核/巨噬细胞系统(mononuclear phagocytic system)由骨髓干细胞髓系分化而来。骨髓中髓系前体细胞被释放到血液循环中形成单核细胞,并在数天内分布于全身组织,形成不成熟单核细胞的储存库。当单核细胞从血液循环中迁移溢出,并分化成为巨噬细胞或髓系树突细胞(DC)时,全身组织中储存的单核细胞便会进来补充。换言之,单核细胞即是巨噬细胞和 DC 细胞在稳态期应对炎症反应的后备储存库^[1]。

在单核/巨噬细胞系统中,由于髓系前体细胞、单核细胞、巨噬细胞、髓系 DC 细胞的分化形成是一个连续的过程,因此几乎没有明确的标志物来严格区分这些细胞。目前主要根据细胞表面 F4/80、CD11b、CD18、CD68、Fc 受体的表达与否进行区分。

根据巨噬细胞存在于机体组织的解剖部位及功能可以分为多个亚群。组织固有巨噬细胞包括破骨细胞(骨)、肺泡巨噬细胞(肺)、小胶质细胞(脑)、组织细胞(间质结缔组织)以及库普弗细胞(肝)。另外,血液循环及脾脏中还分布着多种单核/巨噬细胞系统的亚群,它们都可以在一定的条件下分化成为巨噬细胞。虽然这些细胞的表型及命名不同,但它们都可在一定的刺激下表现出相同的功能特性。

2 巨噬细胞在脓毒症发病机制中的作用及其机制

脓毒症是指感染引起的全身炎症反应综合征(SIRS)。当外界病原微生物入侵时,首先发挥作用的便是单核/巨噬细胞系统。巨噬细胞通过表面的受体识别病原菌并将其吞噬消化,经抗原呈递作用呈递给 T 淋巴细胞,并产生大量炎症细

胞因子及趋化因子调节适应性免疫应答^[2]。

2.1 巨噬细胞对病原菌的识别、摄取和杀伤:在病原菌的识别过程中,单核/巨噬细胞表达一系列可识别病原菌的受体,这些受体包括调理性受体(IgG Fc 受体和补体受体)、非调理性受体[凝集素受体如树突细胞相关性 C 型植物血凝素 1(Dectin1)、清道夫受体如 A 类清道夫受体(SR-A)],而发挥向胞内信号传递的主要是 Toll 样受体(TLRs)。

SR-A 受体是一种吞噬受体,可以介导由脂多糖(LPS)、以 CpG 基序为核心的 DNA 序列(CpG-DNA)等诱发的非调理性吞噬过程。除此之外,SR-A 还可以接受脑膜炎奈瑟菌表面蛋白成分作为配体发挥吞噬作用。Dectin1 是一种凝集素受体,可以识别真菌感染中的 β 葡聚糖,在 TLR2 的协助下介导促炎反应;同时,接受 β 葡聚糖刺激后,Dectin1 还可以在不依赖 TLRs 的条件下诱发氧化爆发反应(oxidative burst)^[3]。

巨噬细胞经过以上受体识别病原菌后,通过吞噬的方式将其摄取。该吞噬过程系涉及细胞膜流动、分裂和小泡融合、细胞变形、磷酸化和去磷酸化多信号通路的复杂过程。病原菌进入细胞质后,由膜泡包裹病原菌,形成吞噬体。细胞质中嗜天青颗粒以及特殊颗粒进入吞噬体内进而形成吞噬溶酶体。吞噬溶酶体内含有大量活性分子及毒性分子,对溶酶体内的病原菌进行杀伤。其中活性氧(ROS)和一氧化氮(NO)是最主要的杀伤分子。NO 由诱生型一氧化氮合酶(iNOS)催化 L-精氨酸生成,它可以调节 ROS 的表达水平及其反应活性,并且还可以与 ROS 反应生成活性氮(RNS)。这些分子共同形成一个氧化还原的“大熔炉”,构成了机体抵抗感染的第一道屏障^[4]。

基质金属蛋白酶(MMP)是一组可降解细胞外基质(ECM)的内肽酶,其发挥生物活性依赖于锌离子,其中 MMP-2、MMP-9 在急性肺损伤时表达增加^[5];而 MMP-12 主要表达于成熟的巨噬细胞表面,在肺气肿等疾病的发病机制中具有决定作用^[6]。Houghton 等^[7]研究发现,除了 ROS、NO、RNS 外,巨噬细胞还可通过 MMP-12 对病原菌产生杀灭作用。当病原菌入侵形成吞噬溶酶体后,MMP-12 迁移至溶酶体内,并贴附在细菌细胞壁上破坏细菌的完整性,从而达到杀菌的作用。在细菌耐药越来越严重的今天,这项研究可能为抗菌治疗带来新的曙光。

2.2 巨噬细胞的分化:巨噬细胞识别病原菌后,可以针对不同的抗原产生不同的活化效应。目前认为,在细菌和病毒感染时,巨噬细胞发生 M1 分化,即传统意义上的炎症反应:产生大量炎症细胞因子[如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素- 1β (IL- 1β)等]、NO、趋化因子等;表面受体发生改变从

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.04.020

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81130035,81071545);国家重点基础研究发展计划项目(2012CB518102);全军“十二五”计划重大项目(AWS11J008)

作者单位:300052 天津医科大学总医院急诊医学科(刘艳存、柴艳芬);100048 北京,解放军总医院第一附属医院全军烧伤研究所(姚咏明)

通信作者:姚咏明,Email: c_ff@sina.com

而促进吞噬病原菌及呈递抗原。而在寄生虫感染或是 LPS 耐受条件下,巨噬细胞还可以发生 M2 分化。M2 分化的巨噬细胞主要产生精氨酸酶-1(Arginase-1)、抵抗素样分子 α 、IL-10、几丁质酶-3 样蛋白 3、巨噬细胞甘露糖受体 1 等。其中 Arginase-1 可以将精氨酸转化为尿素,从而抑制精氨酸在 iNOS 作用下生成 NO 杀伤病原菌的过程。因此,脓毒症晚期机体抵抗外来病原菌的能力减弱,即产生免疫抑制可能也与巨噬细胞 M2 分化有关^[8]。此外,M2 型巨噬细胞表面高表达清道夫受体、C 型凝集素受体等,这对巨噬细胞吞噬自身凋亡细胞以及组织修复等具有重要意义。需要强调的是,T 淋巴细胞产生辅助性 T 细胞(Th)分化为 Th1/Th2 具有不可逆性;相反,巨噬细胞的分化具有可逆性,它可以在 M1/M2 分化之间相互转化,还可以在分化为巨噬细胞的过程中与 DC 相互转化,这一切都依赖于细胞所处微环境改变而变化^[9]。随着全基因组分析及组蛋白修饰技术的发展,脓毒症状态下巨噬细胞分化的详细机制也渐渐得到揭示。

2.2.1 信号转导和转录激活因子(STATs):STATs 是一组相对分子质量在 84 000 ~ 113 000 的蛋白质,它可以由 Janus 激酶(JNK)家族激活,促进一系列相关基因的转录、翻译,从而发挥生物学作用^[10]。研究表明,在 γ -干扰素(IFN- γ)的刺激下,STAT1 激活从而促进巨噬细胞发生 M1 分化;在 IL-4、IL-13 的刺激下,STAT6 激活促进巨噬细胞发生 M2 分化^[8]。

2.2.2 cAMP 反应元件结合蛋白(CREB)与 CCAAT 增强子结合蛋白 β (C/EBP β)通路:CREB 是由 314 个氨基酸残基组成的一种细胞核内转录调控因子,其分子结构中 N 端区域与调节转录功能有关,C 端区域是与启动子结合的部位,它可以通过自身磷酸化实现调节转录的功能。最新研究表明,CREB 可通过 p38-丝裂素和应激激活蛋白激酶(p38-MSK)通路抑制 LPS 对巨噬细胞活化所致的促炎因子产生;同时它还可结合 C/EBP β 发挥促进巨噬细胞 M2 相关基因(Arginase-1、IL-10、Mrc1)的表达^[11]。这些研究证实,CREB 能抑制巨噬细胞 M1 分化,促进 M2 分化,是巨噬细胞分化的重要转录调节因子。

2.2.3 干扰素调节因子(IRF):IRF 因其具有调节干扰素表达的作用而得名,但同时它还具有调节感染免疫的作用。有资料证实,用寄生虫或真菌细胞壁成分壳质刺激巨噬细胞时,IRF4 特异性促进巨噬细胞发生 M2 分化,而组蛋白脱甲基酶 JMJD3 则发挥调节 IRF4 表达的作用^[12]。另一项研究也显示了 IRF5 在促进巨噬细胞 M1 分化中的意义^[13]。

通过上述巨噬细胞分化机制的研究不难发现:STAT1 促进巨噬细胞发生 M1 分化,而 STAT6 则诱导 M2 分化;IRF5 介导 M1 分化,IRF4 则促进 M2 分化。提示 M1/M2 分化是由多种不同亚型的蛋白组进行调控,这些蛋白亚型之间的此消彼长成就了巨噬细胞不同的分化方向。

2.3 抗原呈递:病原微生物由巨噬细胞修饰后,呈递至细胞表面,形成抗原肽-主要组织相容性复合物(MHC)供 T 淋巴细胞表面 T 细胞受体(TCR)识别形成第一信号。除此之外,T 淋巴细胞的激活还需要第二信号,即共刺激分子。共刺激分子是抗原呈递细胞与 T 淋巴细胞表面接触的重要蛋白,它能

提供第二信号诱导 T 淋巴细胞的活化增殖。如果失去第二信号则会引起 T 淋巴细胞抑制,进而导致 T 淋巴细胞无能(anergy)或凋亡^[10,14]。活化后的 T 淋巴细胞产生如 IFN- γ 等细胞因子促进巨噬细胞杀灭病原菌,且上调表面 CD40 配体与巨噬细胞发生作用引起 IL-12 的分泌,维持表面共刺激分子的表达^[2]。在早期脓毒症研究中,随着针对单个细胞因子研究的相继失败,人们开始将目光转移到共刺激分子上来。

2.3.1 CD80/CD86 与 CD28/T 细胞毒性相关抗原(CTLA-4):CD80/CD86 与 CD28/CTLA-4 是最具有特色的一对共刺激分子。CD80/CD86 隶属于 B7 家族,它可以结合 T 淋巴细胞表面的 CD28,促使 T 淋巴细胞活化、增殖;T 淋巴细胞活化后,其表面 CTLA-4 表达上调,进而与 CD80/CD86 结合发挥抑制 T 淋巴细胞的作用。针对 CD28 的研究较早,在动物实验中抗 CD28 单克隆抗体 TGN14412 在改善脓毒症方面收到了满意的疗效,但是在临床试验中却诱发了失控性炎症反应,导致多器官功能障碍甚至衰竭^[15]。之后针对 CD80/CD86 展开研究,Nolan 等^[16]证明 CD80/CD86 在脓毒症的发生中具有重要作用,抑制 CD80/CD86 能明显提高盲肠结扎穿孔术(CLP)所致脓毒症小鼠的生存率。进一步分析发现,CD80 和 CD86 在脓毒症中具有不同的作用,采用 CLP 制备的脓毒症小鼠模型中,腹腔巨噬细胞、脾脏及外周血单核细胞表面 CD80 表达明显增强;而 CD86 在腹腔巨噬细胞表面表达却减少,在脾脏及外周血单核细胞表面表达依然升高。这种表达的不一提示 CD80/CD86 在脓毒症发病过程中具有不同的意义,也提示 CD80/CD86 表达具有感染部位的相关性,这可能为局部感染后期诱发全身免疫抑制的研究提供了思路。对生存率的观察证实,CD80 敲除的脓毒症小鼠生存率明显高于 CD86 敲除小鼠,而 CD28 敲除的脓毒症小鼠生存率也明显提高,说明 CD28/CD80 对脓毒症的不良预后具有更加重要的作用^[17]。

2.3.2 CD40/CD154:巨噬细胞表面表达的 CD40 分子对于巨噬细胞的吞噬功能具有重要意义。T 淋巴细胞活化后,细胞表面 CD154 表达增加,结合巨噬细胞表面的 CD40,从而上调 CD80/CD86 水平,释放 IL-12 增加,进而引起 T 淋巴细胞的活化、增殖。CLP 小鼠巨噬细胞表面 CD40 表达上调,而 CD40-/- 的 CLP 小鼠生存率却明显提高,且血清 IL-6 水平明显降低,表明 CD40/CD154 在脓毒症发病机制中的重要作用^[18]。临床观察中也得出了同样的结论,脓毒症患者外周血单核细胞 CD40 表达明显上调,并且与脓毒性休克的发生密切相关^[19]。

2.3.3 PD-L1/PD-1:PD-L1 也是 B7 家族重要的一员,它可以通过与 T 淋巴细胞表面的 PD-1 结合,产生抑制 T 淋巴细胞活化的信号。Huang 等^[20]研究发现,CLP 模型小鼠巨噬细胞表面 PD-L1 表达明显增加,且与细胞功能障碍相一致;而 PD-1 基因敲除的 CLP 小鼠预后明显改善,促炎细胞因子产生减少,全身及局部的细菌量也明显下降,细胞功能障碍显著低于对照组。说明 PD-1 在脓毒症的发生发展中具有重要意义。并且 PD-1 的表达水平还可以作为脓毒症时单核细胞功能状态的检测标志。

共刺激分子是脓毒症发生发展过程中的重要环节,对感染的清除和过度炎症反应之间的平衡调节发挥着关键作用。

2.4 调节适应性免疫

2.4.1 与效应 T 细胞的相互作用: 发生 M1 分化的巨噬细胞可以产生早期炎症细胞因子(TNF- α 、IL-12、IL-23)、晚期炎症介质(高迁移率族蛋白 B1, HMGB1)、趋化因子(CXCL9、CXCL10)等,促进 T 淋巴细胞发生 Th1 分化。发生 Th1 分化的细胞进而产生 IFN- γ 促进巨噬细胞 M1 分化,形成正反馈放大炎症反应。M2 型巨噬细胞产生 IL-10 以及趋化因子 CCL17、CCL22、CCL24,而这些趋化因子的受体在 Th2 细胞表面高表达,因此可以诱导 T 淋巴细胞发生 Th2 分化抑制炎症反应,并促进组织修复与再生^[21]。另外,发生 M1 分化的巨噬细胞还可以产生 IL-6,进而促进 T 淋巴细胞发生 Th17 分化。研究表明,脓毒症患者外周血 T 细胞 Th17 分化增加,且与病情严重程度呈正相关^[22]。因此,巨噬细胞的不同分化状态可以对 T 细胞 Th1/Th2/Th17 的分化平衡产生影响,共同对脓毒症的免疫功能紊乱状态进行调节^[14]。

2.4.2 与调节性 T 细胞(Treg)的相互作用: Treg 是一类具有调节作用的成熟的 T 细胞亚群,它通过调节 T 淋巴细胞克隆无反应性、促进 T 淋巴细胞 Th2 漂移等对脓毒症状态下细胞免疫产生抑制作用^[14]。Treg 可以影响巨噬细胞的分化。将人外周血单核细胞与 Treg 共培养后发现,这些细胞的 CD163、CD206、CCL18 表达上调,吞噬能力明显增强,人白细胞 DR 抗原(HLA-DR)表达减少,对 LPS 刺激后产生促炎细胞因子(IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α)的能力下降,即发生了 M2 分化。进一步研究发现,巨噬细胞对 LPS 的促炎反应降低是由于 Treg 产生了 IL-10、IL-4、IL-13;CD206 表达的上调也完全依赖于这些细胞因子的作用;而 CD163 和 CCL18 表达的上调以及吞噬能力的增加则部分与 IL-10 有关,与 IL-4、IL-13 无关。这些结果展示了 Treg 的一个全新的功能特性,即它通过细胞因子依赖的方式促进单核/巨噬细胞的 M2 分化^[23]。另据报道,将 Treg 植入小鼠腹腔内,观察 Treg 对小鼠腹腔定居巨噬细胞的分化作用,也得到了相同的实验结果^[24]。

巨噬细胞对 Treg 的作用主要是由其分泌的细胞因子产生的作用来实现。本课题组既往的研究发现,晚期炎症介质 HMGB1 对 Treg 具有调节效应。在大鼠烧伤脓毒症模型中,随着 HMGB1 产生的增加,Treg 表达 CTLA4、叉头翼状螺旋转录因子 P3(Foxp3)以及 IL-10 分泌均明显上调;而给予 HMGB1 抑制剂丙酮酸乙酯或是 HMGB1 受体晚期糖基化终产物受体(RAGE)抑制剂后,Treg 的活化作用又明显减弱,说明 HMGB1 可以部分通过 RAGE 受体促进 Treg 的活化,进而通过抑制 T 淋巴细胞功能以及促进 T 淋巴细胞 Th2 分化漂移产生免疫抑制作用^[25]。另一组资料中,分别从正常小鼠和 TLR4-/- 小鼠脾脏分离提取 Treg,之后给予 HMGB1 刺激,结果发现经过 HMGB1 刺激后,Treg 表达 CTLA4、Foxp3 以及 IL-10 分泌明显下调,但是 TLR4-/- 小鼠 Treg 却没有明显改变^[26]。说明 HMGB1 亦可通过 TLR4 对 Treg 活化产生抑制作用。由此可见,HMGB1 对 Treg 的调节并非只通过单一受体-

信号通路发挥作用,作为 HMGB1 分泌主体的巨噬细胞在脓毒症中对 Treg 的作用更可能是一个涉及多受体、多信号通路的复杂免疫调节网络。

2.5 巨噬细胞的原位增殖: 传统观念认为,巨噬细胞只能来源于单核细胞的分化,并不能发生自我增殖。然而,这一认识却在脓毒症的研究领域受到质疑。Jenkins 等^[27]研究发现,在丝虫感染过程中,定居巨噬细胞可以发生原位增殖,且这种现象多发生于 Th2 的分化过程中,与 IL-4 密切相关。向小鼠腹腔注射鼠丝虫制备丝虫感染模型,并给予单核细胞迁移抑制剂,结果观察到感染部位仍有大量巨噬细胞聚集,且外周血单核细胞并没有发生迁移。进一步实验将外周血单核细胞清除后依然可见感染部位大量巨噬细胞的聚集,且不依赖于骨髓的分化。研究还发现 IL-4 能刺激原位巨噬细胞的增殖,同时抑制单核细胞向感染部位的迁移,这对炎症修复过程具有一定的保护作用。另外,不仅是定居巨噬细胞,迁移产生的巨噬细胞同样也可以在 IL-4 的刺激下发生增殖。这一发现受到高度关注,由于巨噬细胞可以绕过骨髓分化,局限在感染部位即可发生自我增殖,这为脓毒症局部感染与全身炎症反应之间的关系研究展开了新的视角,无疑会为脓毒症防治的研究提供新的契机。

3 小结与展望

综上所述,巨噬细胞不仅是固有免疫的主力军,还是参与固有免疫和适应性免疫反应的桥梁,它具有吞噬、抗原呈递和调节免疫等特性,并对脓毒症的发生发展具有重要意义。在严重脓毒症防治研究中,针对单个细胞因子的干预在临床试验阶段相继失败,这也提示我们应该着眼于机体免疫反应的整体,而巨噬细胞无疑是免疫调节网络中关键的环节之一^[14]。从巨噬细胞的功能分化以及吞噬、抗原呈递、免疫调控等功能入手,专注于其与适应性免疫的桥梁作用,将可能为脓毒症的研究开拓新思路。

参考文献

- [1] Murray PJ, Wynn TA. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11: 723-737.
- [2] Stearns-Kurosawa DJ, Osuchowski MF, Valentine C, et al. The pathogenesis of sepsis. *Annu Rev Pathol*, 2011, 6: 19-48.
- [3] Brown GD, Herre J, Williams DL, et al. Dectin-1 mediates the biological effects of beta-glucans. *J Exp Med*, 2003, 197: 1119-1124.
- [4] Wink DA, Hines HB, Cheng RY, et al. Nitric oxide and redox mechanisms in the immune response. *J Leukoc Biol*, 2011, 89: 873-891.
- [5] 李旭, 郑振, 马晓春. 肝素对急性肺损伤大鼠基质金属蛋白酶 2 和 9 活性的影响. *中国危重病急救医学*, 2012, 24: 608-611.
- [6] Hautamaki RD, Kobayashi DK, Senior RM, et al. Requirement for macrophage elastase for cigarette smoke-induced emphysema in mice. *Science*, 1997, 277: 2002-2004.
- [7] Houghton AM, Hartzell WO, Robbins CS, et al. Macrophage elastase kills bacteria within murine macrophages. *Nature*, 2009, 460: 637-641.
- [8] Lawrence T, Natoli G. Transcriptional regulation of macrophage polarization: enabling diversity with identity. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11: 750-761.
- [9] Fairweather D, Cihakova D. Alternatively activated macrophages in infection and autoimmunity. *J Autoimmun*, 2009, 33: 222-230.

- [10] 姚咏明, 盛志勇. 脓毒症信号转导机制的现代认识. 中国危重病急救医学, 2003, 15: 3-6.
- [11] Ruffell D, Mourkioti F, Gambardella A, et al. A CREB-C/EBPbeta cascade induces M2 macrophage-specific gene expression and promotes muscle injury repair. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 17475-17480.
- [12] Satoh T, Takeuchi O, Vandenbon A, et al. The Jmjd3-Irf4 axis regulates M2 macrophage polarization and host responses against helminth infection. *Nat Immunol*, 2010, 11: 936-944.
- [13] Krausgruber T, Blazek K, Smallie T, et al. IIRF5 promotes inflammatory macrophage polarization and TH1-TH17 responses. *Nat Immunol*, 2011, 12: 231-238.
- [14] 姚咏明. 免疫功能紊乱在脓毒症发病中的作用及意义. 中国危重病急救医学, 2007, 19: 138-141.
- [15] Suntharalingam G, Perry MR, Ward S, et al. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. *N Engl J Med*, 2006, 355: 1018-1028.
- [16] Nolan A, Weiden M, Kelly A, et al. CD40 and CD80/86 act synergistically to regulate inflammation and mortality in polymicrobial sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177: 301-308.
- [17] Nolan A, Kobayashi H, Naveed B, et al. Differential role for CD80 and CD86 in the regulation of the innate immune response in murine polymicrobial sepsis. *PLoS One*, 2009, 4: e6600.
- [18] Scott MJ, Hoth JJ, Stagner MK, et al. CD40-CD154 interactions between macrophages and natural killer cells during sepsis are critical for macrophage activation and are not interferon gamma dependent. *Clin Exp Immunol*, 2004, 137: 469-477.
- [19] Gold JA, Parsey M, Hoshino Y, et al. CD40 contributes to lethality in acute sepsis: in vivo role for CD40 in innate immunity. *Infect Immun*, 2003, 71: 3521-3528.
- [20] Huang X, Venet F, Wang YL, et al. PD-1 expression by macrophages plays a pathologic role in altering microbial clearance and the innate inflammatory response to sepsis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 6303-6308.
- [21] Biswas SK, Mantovani A. Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets: cancer as a paradigm. *Nat Immunol*, 2010, 11: 889-896.
- [22] 邵敏, 刘宝, 王锦权, 等. 脓毒症患者辅助性 T 细胞 17 和 CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞表达及血必净注射液的干预作用. 中国危重病急救医学, 2011, 23: 430-434.
- [23] Tiemessen MM, Jagger AL, Evans HG, et al. CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T cells induce alternative activation of human monocytes/macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 19446-19451.
- [24] Liu G, Ma H, Qiu L, et al. Phenotypic and functional switch of macrophages induced by regulatory CD4⁺CD25⁺ T cells in mice. *Immunol Cell Biol*, 2011, 89: 130-142.
- [25] Huang LF, Yao YM, Zhang LT, et al. The effect of high-mobility group box 1 protein on activity of regulatory T cells after thermal injury in rats. *Shock*, 2009, 31: 322-329.
- [26] Zhu XM, Yao YM, Liang HP, et al. High mobility group box-1 protein regulate immunosuppression of regulatory T cells through toll-like receptor 4. *Cytokine*, 2011, 54: 296-304.
- [27] Jenkins SJ, Ruckerl D, Cook PC, et al. Local macrophage proliferation, rather than recruitment from the blood, is a signature of TH2 inflammation. *Science*, 2011, 332: 1284-1288.

(收稿日期: 2012-12-10)

(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

影响多器官功能障碍危重患者死亡的相关因素

西班牙研究人员进行了一项队列研究,旨在了解影响多器官功能障碍危重患者病死率(住院或者出院 1 年内)的相关因素。研究对象为手术后进入重症监护病房(ICU)并在 24 h 内出现多器官功能障碍综合征(MODS)的患者。结果共有 545 例患者被纳入该研究,其中 256 例患者(52.9%)最终死亡;有 29.5% 的患者在 ICU 住院期间死亡;而在转移到普通病房的 384 例患者中有 14.8% 死亡;出院的 327 例患者中,266 例(81.3%)进行了随访,其中 14.3% 的患者死亡。导致院内死亡的相关因素包括年龄[比值比(OR)为 1.04, 95% 可信区间(95% CI)为 1.02 ~ 1.06, $P < 0.01$]、全身功能状态降低(OR 为 1.7, 95% CI 为 1.1 ~ 2.9, $P < 0.05$)。影响患者出院后死亡的相关因素包括全身功能状态降低(OR 为 2.42, 95% CI 为 1.23 ~ 4.75, $P < 0.01$)以及再次住院(OR 为 1.45, 95% CI 为 1.19 ~ 1.76, $P < 0.001$)。研究人员认为:年龄和全身功能状态降低是影响多器官功能障碍危重患者住院期间死亡的相关因素,但两者均无法改变;而影响患者出院后死亡的相关因素是全身功能状态降低和出院后再住院。

林志龙, 胡森, 编译自《Med Clin (Barc)》, 2013-01-18(电子版)

脓毒症患者院前急救期间的流行病学调查

严重脓毒症属于常见病且病死率极高,但目前尚缺乏其在院前急救系统中的流行病学资料。为此,美国研究人员进行了一项回顾性调查,研究对象为 2000 年至 2009 年通过美国金恩郡紧急医疗服务系统转送至医院的所有非创伤性、非心搏骤停患者。主要评价指标包括:脓毒症患者住院率及病死率。结果发现:在该紧急医疗服务系统接诊的 407 176 例患者中,共有 13 249 例患者因严重脓毒症而住院,其中有 2596 例患者(19.6%)在住院期间死亡。严重脓毒症的发生率是 3.3/100 接诊人次,该比例要高于急性心肌梗死(2.3/100 接诊人次)或卒中(2.2/100 接诊人次)的发生率。在所有因严重脓毒症而住院的患者中,有超过 40% 的患者最初先被送到医院的急诊室,并有 80% 的患者在住院时已确诊,而且患者院前急救的平均时间超过 45 min。此外,在这些因严重脓毒症而住院的患者中,约半数患者是由急救人员负责运送的(7114 例, 54%),并有相当一部分的患者于院前急救期间就已经建立了静脉通道(4842 例, 37%)。因此,研究人员认为,紧急医疗服务系统的人员救护了大量的严重脓毒症患者,而且他们在救护现场和患者转运过程中花费了相当长的时间。鉴于快速诊断和干预对脓毒症患者的预后具有重要影响,院前救护可能是对脓毒症患者进行诊断和治疗的一个重要时间窗。

罗红敏, 胡森, 编译自《Am J Respir Crit Care Med》, 2012, 186(12): 1264-1271