

·综述·

负性共刺激分子在脓毒症中的免疫调节

邵瑞 李春盛

脓毒症(sepsis)是临床常见的危重疾病,其发病率及病死率均很高。在脓毒症的发生发展过程中,严重的免疫抑制是导致脓毒症患者病情恶化的重要因素。细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4(CTLA-4)、程序性死亡因子 1(PD-1)及 B、T 淋巴细胞因子(BTLA)等负性共刺激分子可负性调节细胞的增殖、分化及凋亡,可能在脓毒症免疫紊乱中发挥重要作用。现根据国内外的研究进展,对脓毒症中 CTLA-4、PD-1 及 BTLA 的免疫调节作用进行简要综述。

1 脓毒症的免疫紊乱

脓毒症是感染引起的全身炎症反应综合征(SIRS),其发病机制异常复杂,与内外毒素侵入、免疫反应及组织损害等密切相关。从 1989 年由 Bone 等提出脓毒症综合征的概念到 2012 年脓毒症指南的制定,对脓毒症的研究经历了漫长而艰辛的过程,同时也是不断更新完善的过程。脓毒症患者通常有高热、呼吸衰竭甚至休克等临床表现,故既往理论一直认为脓毒症是一种失控的炎症反应^[1]。然而在脓毒症动物模型及临床试验中发现,抗炎药物的应用非但没有改善病情,甚至在某些实验中还会造成动物死亡率明显升高^[2-3]。通过对脓毒症死亡患者的尸检发现,免疫损害导致的免疫功能缺陷可能是造成患者死亡的主要原因^[4-5]。脓毒症时的免疫抑制逐渐进入了人们的视线。脓毒症患者外周血抗炎因子白细胞介素-10(IL-10)浓度较对照组明显升高^[6],使用免疫增强药物治疗脓毒症获得了有益的结果^[7-8],在脓毒症动物模型中增强机体免疫功能可明显提高其存活率^[9],这些研究结果进一步支持了免疫抑制在脓毒症中发挥主要作用的观点。

随着对脓毒症免疫功能紊乱研究的不断增多,其复杂的调节机制逐渐露出了“冰山一角”。细胞因子的改变在脓毒症免疫紊乱中起重要作用。目前研究最多的促炎因子是肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和 IL-1,两者均可激活靶细胞并诱导更多的炎症介质产生^[10-11]。脓毒症时抗炎因子 IL-10 亦明显升高^[6]。研究还发现,脓毒症患者 IL-1 β 、IL-4、IL-6、IL-8 等因子的升高与后期病死率密切相关^[12]。综合相关研究表明,有的脓毒症患者促炎因子与抗炎因子均迅速升高^[6],而有的患者以抗炎因子升高为主^[13]或所有细胞因子均降低^[14]。这可能与机体受免疫抑制的程度有关。

脓毒症时的免疫紊乱还涉及细胞亚群的变化及细胞凋亡。目前研究最多的是辅助性 T 细胞 Th1 与 Th2 亚群的改

变。Th1 与 Th2 分别代表了促炎反应与抗炎反应,在无炎症损伤的情况下,Th1 与 Th2 处于平衡状态,脓毒症时则可发生偏向于 Th2 的漂移,导致机体易于发生继发性感染^[15]。近来研究发现,Th17 与诱导性调节性 T 细胞(iTreg)在脓毒症中亦发挥了重要作用^[16-17]。随着脓毒症患者病情的加重,淋巴细胞计数和比例呈降低趋势^[18],淋巴细胞凋亡可能是淋巴细胞减少的主要机制。通过对脓毒症死亡患者的尸检发现,CD4⁺ T 细胞及 B 细胞发生了显著的凋亡^[19]。儿科与新生儿脓毒症死亡患者的尸检亦发现免疫细胞大量丢失^[20-21]。这说明免疫细胞凋亡在所有年龄段的脓毒症患者中普遍发生。

脓毒症时的免疫紊乱涉及细胞因子、细胞亚群及细胞凋亡的改变。免疫系统与机体其他调节系统一样,存在正负两个方向的调节。正是由于正负方向的精确调节,使免疫系统不但可对抗外来病原菌,同时对自身不产生有害影响。脓毒症时产生免疫紊乱,一种可能的原因是负向调节被过度激活,对机体自身产生不利影响。负性共刺激分子如 CTLA-4、PD-1 及 BTLA 等在脓毒症的免疫抑制过程中发挥了重要的作用。

2 负性共刺激分子在脓毒症中的免疫调节

T 淋巴细胞充分活化需要识别由主要组织相容性复合物(MHC)-抗原肽提供的第一信号与共刺激分子提供的第二信号。共刺激分子提供第二信号,从而诱导 T 淋巴细胞的活化增殖^[22]。共刺激分子家族包括正性共刺激分子和负性共刺激分子。正性共刺激分子以 CD28 为代表,主要作用是促进 T 淋巴细胞的增殖、分化;负性共刺激分子以 CTLA-4、PD-1 及 BTLA 等为代表,主要作用是维持 T 淋巴细胞的免疫耐受及凋亡。因为免疫抑制是脓毒症的重要特征,因此,研究脓毒症患者负性共刺激分子的变化对揭示脓毒症免疫抑制的发生发展具有重要的意义。

2.1 CTLA-4 在脓毒症中的研究进展:CTLA-4 是由 Brunet 等^[23]于 1987 年发现的,属于 B7-CD28 家族的负性共刺激分子,其与 CD28 具有高度同源性。CTLA-4 主要表达于活化的 T 淋巴细胞,其高峰在 T 淋巴细胞激活 24 h 左右出现,而在静止性 T 淋巴细胞中几乎测不到^[24]。B7-1(CD80)与 B7-2(CD86)是 CTLA-4 的两个配体。CTLA-4 与配体结合后抑制 T 淋巴细胞增殖及细胞因子的产生,亦维持机体的免疫自稳及外周耐受功能。

CTLA-4 发挥作用的机制是竞争性抑制 CD28 与其配体的结合,进而抑制 T 细胞表面抗原(TCR)信号转导及 T 淋巴细胞的激活,促进免疫抑制的形成^[25]。CTLA-4 在调节 T 淋巴细胞分化中亦起重要作用。Alegre 团队研究表明,CTLA-4 能同时抑制 Th1 型及 Th2 型细胞因子的产生,在 CTLA-4 抗体

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.09.016

基金项目:国家临床重点专科建设项目(2012-649);北京市自然科学基金(20121002501)

作者单位:100020 首都医科大学附属北京朝阳医院急诊科

通信作者:李春盛,Email:lscyy@163.com

的作用下, IL-2、 γ -干扰素(IFN- γ)、IL-4 及 IL-10 等因子的产生均增加^[26]。而 Sakurai 等^[27]研究表明, CTLA-4 在调节 T 淋巴细胞分化中倾向于 Th2 型细胞。此外, CTLA-4 表达于 Treg, Treg 可介导 Th1 反应向 Th2 反应的漂移, 抑制 Th1 辅助的 CD8⁺ T 细胞分化与成熟。但 Oosterwegel 等^[28]却得出了相反的结论。因此, CTLA-4 调节 T 细胞分化的作用值得我们进一步研究。

Inoue 等^[29]通过建立盲肠结扎穿孔术(CLP)脓毒症小鼠模型发现, 脾脏中 CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞及调节性 T 细胞(Treg)表面的 CTLA-4 均较对照组明显升高。抗 CTLA-4 治疗可减少脓毒症引起的细胞凋亡, 并对促炎因子及抗炎因子产生影响。该研究组还发现, 抗 CTLA-4 药物对生存率的影响具有剂量依赖性。高剂量时死亡率升高, 而低剂量时生存率升高。笔者认为这与免疫系统中正负调节保持适当的平衡有关。当平衡被打破时, 无论是过度的偏向正性调节还是过度的偏向负性调节, 都无益于生存率的提高。艾宇航等^[30]亦发现脓毒症大鼠 CTLA-4 明显升高。Chang 等^[31]通过阻断脓毒症模型小鼠 CTLA-4 研究初始及继发性真菌性脓毒症时发现, 应用 CTLA-4 阻断剂后可逆转免疫抑制及改善继发性真菌感染后的生存率。Boomer 等^[5]通过对脓毒症($n=40$)及非脓毒症($n=29$)死亡患者进行尸检时发现, 脓毒症组脾脏中 CD4⁺ T 细胞表面的 CTLA-4 表达较非脓毒症组明显升高。付丹等^[32]在研究脓毒症患儿免疫紊乱机制时发现, 处于免疫抑制状态的急性期患儿 CTLA-4 较对照组明显升高。

总之, CTLA-4 是具有负性调节作用的重要共刺激分子, 其竞争性抑制 CD28 与其配体的结合, 抑制 IL-2 等细胞因子的产生。脓毒症时 CTLA-4 表达升高, 并在机体细胞因子的产生及细胞凋亡方面发挥了重要调节作用。所以 CTLA-4 可能在脓毒症免疫紊乱的发生发展中起关键作用。

2.2 PD-1 在脓毒症中的研究进展: PD-1 是由 Ishida 等^[33]发现的, 属于 B7-CD28 家族的负性共刺激分子。PD-1 可诱导表达于活化的 T 淋巴细胞与 B 淋巴细胞^[34], 此外还可表达于自然杀伤 T 细胞(NKT)、自然杀伤细胞(NK 细胞)、活化的单核细胞及树突细胞(DC)^[35]。通常 PD-1 主要诱导性表达于 CD4⁺ 细胞与 CD8⁺ T 细胞, 而在静止期 T 淋巴细胞不表达。PD-L1 与 PD-L2 是 PD-1 的两个配体, 其中 PD-L1 可广泛表达于鼠的 T 和 B 淋巴细胞、DC、巨噬细胞及骨髓源性肥大细胞^[36-37], 此外也可表达于非造血细胞, 包括血管内皮细胞等^[38]; PD-L2 仅表达于 DC、巨噬细胞及骨髓源性肥大细胞等^[39]。PD-1 与其配体结合后的一个重要作用是抑制 T 淋巴细胞功能。PD-1 不仅可抑制细胞因子 IFN- γ 、TNF- α 及 IL-2 的产生, 而且可抑制 T 淋巴细胞增殖^[40]及通过抑制抗凋亡基因 Bcl-xL 的升高而促进凋亡^[41]。PD-1/PD-L1 还可通过调节杀伤性 T 细胞(CTL)参与病毒感染的清除过程^[42]; 并在调节保护性免疫与免疫耐受之间的平衡中发挥重要的作用^[43]。

Huang 等^[44]在研究脓毒症模型小鼠外周血中 PD-1 的变化时发现, 脓毒症外周血巨噬细胞及单核细胞表面的 PD-1 表达增加, 同时发现 PD-1 基因缺陷型小鼠的感染率及死亡

率均有所改善。Brahmamdam 等^[45]亦发现, 应用 PD-1 拮抗剂可明显改善脓毒症小鼠生存率。Boomer 等^[5]通过对脓毒症($n=40$)及非脓毒症($n=29$)死亡患者进行尸检发现, 脓症患者脾脏中的单核细胞及淋巴细胞表面 PD-1 明显升高。Guignant 等^[46]通过对脓毒性休克患者、创伤患者及健康对照者 CD4⁺ T 细胞表达 PD-1 的研究发现, 脓毒性休克患者 PD-1 明显升高, 且升高水平与患者院内感染率及病死率密切相关。Zhang 等^[47]亦得出了相似结论。

总之, PD-1 与其配体结合亦起到负性调控作用, 可抑制细胞因子的产生、细胞增殖及促进细胞凋亡。脓症患者外周血 PD-1 表达明显升高, 不仅影响了细胞增殖、分化, 而且与患者的院内感染率及病死率密切相关。PD-1 作为重要的负性调节分子是否可以作为脓毒症时的免疫标志物仍需多中心随机对照临床试验进一步证实。

2.3 BTLA 在脓毒症中的研究进展: BTLA 由 Watanabe 等^[48]发现, 属 CD28 家族中的负性共刺激分子。BTLA 表达于所有成熟的 B 淋巴细胞、T 淋巴细胞、脾巨噬细胞及骨髓源性成熟 DC^[49]。不同于其他负性共刺激分子的是, BTLA 不仅在活化 T 细胞中高表达, 而且在静止性 T 细胞中也有表达^[50]。CD4⁺ T 细胞极化为 Th1 和 Th2 细胞后, BTLA 仅表达于 Th1 细胞, Th2 细胞表面的 BTLA 逐渐消失^[51]。值得注意的是, 在持续的抗原刺激下, BTLA 高度选择性表达于无能 CD4⁺ T 细胞^[51]。肿瘤坏死因子家族成员疱疹病毒侵入介质(HVEM)是 BTLA 的配体^[52]。HVEM 与 BTLA 结合后传递负性共抑制信号。

BTLA 介导的免疫抑制不依赖于 Treg 与细胞凋亡, 而是通过降低 IL-2 的分泌起作用^[53]。其主要机制是细胞表面的 BTLA 与抗原呈递细胞(APC)或自身细胞表达的 HVEM 结合, 引起 BTLA 下游段 ITIM(免疫受体酪氨酸抑制集序)磷酸化, 启动招募酪氨酸酶 SHP-1 与 SHP-2, 使 T 淋巴细胞表面的 TCR 表达下调, 进而降低细胞增殖及细胞因子的产生。王月颖等^[54]研究发现, BTLA 信号可以提高 T 淋巴细胞的活化阈值, 在 T 淋巴细胞活化的起始和早期阶段发挥重要的负性调控作用。

2012 年 Shubin 等^[55]利用脓毒症小鼠模型研究 BTLA 的变化时发现, 脓毒症组小鼠腹腔中 BTLA 在巨噬细胞、炎症性单核细胞、DC 及中性粒细胞表面均表达增加。在 BTLA 基因缺陷型小鼠中, 以上细胞的数量较对照组明显增加, 同时伴有细菌清除率增加及 IL-10 产生减少。2013 年 Shubin 等^[56]利用 BTLA 基因缺陷型小鼠研究脓毒症 BTLA 与淋巴细胞凋亡的关系时发现, 脓毒症小鼠 CD4⁺ T 细胞的丢失与 BTLA 表达的增加有密切联系, 而在 BTLA 基因缺陷型小鼠中淋巴细胞丢失明显减少, 说明 BTLA 在细胞凋亡中发挥了重要作用。同时该研究组还发现 BTLA 在脓症患者外周血 CD4⁺ T 细胞表面表达增加, 并与患者的院内感染率及病死率有关。Kobayashi 等^[57]通过研究脂多糖(LPS)诱导的脓毒症时发现, BTLA 可抑制 DC 及巨噬细胞促炎细胞因子 TNF- α 与 IL-12 的产生, 但是 BTLA 缺陷型小鼠死亡率明显增加, 且应用 BTLA

抗体激动剂可改善脓毒症小鼠的生存率。因此对于 BTLA 的作用机制仍需进一步探讨。

BTLA 作为负性共刺激分子成员亦广泛参与了脓毒症时细胞因子谱的改变及细胞凋亡。BTLA 在脓毒症患者的院内感染率及病死率方面也具有一定的预测价值。相信通过深入地研究 BTLA, 可更深刻地揭示 BTLA 在脓毒症中的作用。

3 结语及展望

脓毒症时体内免疫调节是一个复杂的网络, 而负性共刺激分子在免疫耐受中扮演着重要的角色。随着负性共刺激分子在脓毒症中的作用机制逐渐被揭示, 发现其广泛参与了脓毒症时淋巴细胞的增殖、分化及凋亡。像机体的其他系统一样, 免疫系统也存在正负两个方向的调节, 而免疫系统的稳态是发挥正常作用的基础。脓毒症特别是脓毒性休克时, 机体的免疫稳态遭到破坏, 使机体容易发生继发感染、器官功能衰竭甚至死亡。对负性共刺激分子的研究为我们认识脓毒症免疫紊乱开启了一扇窗户, 但无论是其机制研究还是在临床中的应用方面, 仍有很多问题尚待解决。如既往研究均为小样本研究, 其研究结果是否可以在大规模前瞻性队列研究中得到证实; 此外临床脓症患者多合并有慢性疾病, 而实验动物多较单一, 所以在动物实验中的结论是否适用于临床还有待研究。通过对这些空白的研究可能有助于阐明脓毒症的免疫机制, 对理解共刺激分子家族的相关关系及其复杂性亦有重要意义。总之负性共刺激分子在脓毒症中的作用机制及临床意义值得进一步研究。

参考文献

- [1] Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(2): 138-150.
- [2] Cohen J, Opal S, Calandra T. Sepsis studies need new direction [J]. *Lancet Infect Dis*, 2012, 12(7): 503-505.
- [3] Angus DC. The search for effective therapy for sepsis: back to the drawing board? [J]. *JAMA*, 2011, 306(23): 2614-2615.
- [4] Torgersen C, Moser P, Luckner G, et al. Macroscopic postmortem findings in 235 surgical intensive care patients with sepsis [J]. *Anesth Analg*, 2009, 108(6): 1841-1847.
- [5] Boomer JS, To K, Chang KC, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure [J]. *JAMA*, 2011, 306(23): 2594-2605.
- [6] 汪勤, 赵春辉, 蔡琴, 等. 脓毒症患者外周血微小 RNA-155 和调节性 T 细胞表达的关系 [J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26(3): 179-183.
- [7] Meisel C, Schefold JC, Pischowski R, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to reverse sepsis-associated immunosuppression: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter trial [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 180(7): 640-648.
- [8] Hall MW, Knatz NL, Vetterly C, et al. Immunoparalysis and nosocomial infection in children with multiple organ dysfunction syndrome [J]. *Intensive Care Med*, 2011, 37(3): 525-532.
- [9] Unsinger J, McGlynn M, Kasten KR, et al. IL-7 promotes T cell viability, trafficking, and functionality and improves survival in sepsis [J]. *J Immunol*, 2010, 184(7): 3768-3779.
- [10] van der Poll T, Opal SM. Host-pathogen interactions in sepsis [J]. *Lancet Infect Dis*, 2008, 8(1): 32-43.
- [11] Castellheim A, Brekke OL, Espevik T, et al. Innate immune responses to danger signals in systemic inflammatory response syndrome and sepsis [J]. *Scand J Immunol*, 2009, 69(6): 479-491.
- [12] Bozza FA, Salluh JJ, Japiassu AM, et al. Cytokine profiles as markers of disease severity in sepsis: a multiplex analysis [J]. *Crit Care*, 2007, 11(2): R49.
- [13] Rigato O, Salomao R. Impaired production of interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha but not of interleukin 10 in whole blood of patients with sepsis [J]. *Shock*, 2003, 19(2): 113-116.
- [14] Weighardt H, Heidecke CD, Emmanuilidis K, et al. Sepsis after major visceral surgery is associated with sustained and interferon-gamma-resistant defects of monocyte cytokine production [J]. *Surgery*, 2000, 127(3): 309-315.
- [15] 姚咏明. 免疫功能紊乱在脓毒症发病中的作用及意义 [J]. *中华危重病急救医学*, 2007, 19(3): 138-141.
- [16] 吴铁军, 张丽娜, 亢翠翠. 乌司他丁对严重脓毒症患者炎症免疫失衡的调理作用 [J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25(4): 219-223.
- [17] Hein F, Massin F, Cravoisy-Popovic A, et al. The relationship between CD4⁺CD25⁺CD127⁻ regulatory T cells and inflammatory response and outcome during shock states [J]. *Crit Care*, 2010, 14(1): R19.
- [18] 刘慧琳, 刘桂花, 田兆兴. 脓毒症患者血中淋巴细胞水平的变化 [J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26(3): 148-152.
- [19] Chang KC, Unsinger J, Davis CG, et al. Multiple triggers of cell death in sepsis: death receptor and mitochondrial-mediated apoptosis [J]. *FASEB J*, 2007, 21(3): 708-719.
- [20] Felmet KA, Hall MW, Clark RS, et al. Prolonged lymphopenia, lymphoid depletion, and hypoprolactinemia in children with nosocomial sepsis and multiple organ failure [J]. *J Immunol*, 2005, 174(6): 3765-3772.
- [21] Toti P, De Felice C, Occhini R, et al. Spleen depletion in neonatal sepsis and chorioamnionitis [J]. *Am J Clin Pathol*, 2004, 122(5): 765-771.
- [22] 刘艳存, 柴艳芬, 姚咏明. 巨噬细胞在脓毒症发病机制中的作用研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25(4): 247-250.
- [23] Brunet JF, Denizot F, Luciani MF, et al. A new member of the immunoglobulin superfamily—CTLA-4 [J]. *Nature*, 1987, 328(6127): 267-270.
- [24] Linsley PS, Greene JL, Tan P, et al. Coexpression and functional cooperation of CTLA-4 and CD28 on activated T lymphocytes [J]. *J Exp Med*, 1992, 176(6): 1595-1604.
- [25] Lee KM, Chuang E, Griffin M, et al. Molecular basis of T cell inactivation by CTLA-4 [J]. *Science*, 1998, 282(5397): 2263-2266.
- [26] Alegre ML, Shiels H, Thompson CB, et al. Expression and function of CTLA-4 in Th1 and Th2 cells [J]. *J Immunol*, 1998, 161(7): 3347-3356.
- [27] Sakurai J, Ohata J, Saito K, et al. Blockade of CTLA-4 signals inhibits Th2-mediated murine chronic graft-versus-host disease by an enhanced expansion of regulatory CD8⁺ T cells [J]. *J Immunol*, 2000, 164(2): 664-669.
- [28] Oosterwegel MA, Mandelbrot DA, Boyd SD, et al. The role of CTLA-4 in regulating Th2 differentiation [J]. *J Immunol*, 1999, 163(5): 2634-2639.
- [29] Inoue S, Bo L, Bian J, et al. Dose-dependent effect of anti-CTLA-4 on survival in sepsis [J]. *Shock*, 2011, 36(1): 38-44.
- [30] 艾宇航, 姚咏明, 戴新贵. 脓毒症大鼠调节性 T 细胞凋亡对效应 T 细胞增殖和分泌功能的影响及血必净注射液的干预作用 [J]. *中华外科杂志*, 2009, 47(1): 58-61.
- [31] Chang KC, Burnham CA, Compton SM, et al. Blockade of the negative co-stimulatory molecules PD-1 and CTLA-4 improves survival in primary and secondary fungal sepsis [J]. *Crit Care*, 2013, 17(3): R85.
- [32] 付丹, 李成荣, 王国兵, 等. 脓毒症患儿 CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞的变化 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2009, 18(6): 598-602.
- [33] Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, et al. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon

- programmed cell death[J]. EMBO J, 1992, 11(11):3887-3895.
- [34] Agata Y, Kawasaki A, Nishimura H, et al. Expression of the PD-1 antigen on the surface of stimulated mouse T and B lymphocytes[J]. Int Immunol, 1996, 8(5):765-772.
 - [35] Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity [J]. Annu Rev Immunol, 2008, 26:677-704.
 - [36] Yamazaki T, Akiba H, Iwai H, et al. Expression of programmed death 1 ligands by murine T cells and APC [J]. J Immunol, 2002, 169(10):5538-5545.
 - [37] Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation [J]. J Exp Med, 2000, 192(7):1027-1034.
 - [38] Eppihimer MJ, Gunn J, Freeman GJ, et al. Expression and regulation of the PD-L1 immunoinhibitory molecule on microvascular endothelial cells[J]. Microcirculation, 2002, 9(2):133-145.
 - [39] Zhong X, Tumang JR, Gao W, et al. PD-L2 expression extends beyond dendritic cells/macrophages to B1 cells enriched for V(H) 11/V(H)12 and phosphatidylcholine binding[J]. Eur J Immunol, 2007, 37(9):2405-2410.
 - [40] Keir ME, Liang SC, Guleria I, et al. Tissue expression of PD-L1 mediates peripheral T cell tolerance[J]. J Exp Med, 2006, 203(4):883-895.
 - [41] Chemnitz JM, Parry RV, Nichols KE, et al. SHP-1 and SHP-2 associate with immunoreceptor tyrosine-based switch motif of programmed death 1 upon primary human T cell stimulation, but only receptor ligation prevents T cell activation [J]. J Immunol, 2004, 173(2):945-954.
 - [42] 张娥娟, 田拥军, 徐飏. PD-1/PD-L1 抑制性通路在病毒性感染中的研究进展[J]. 国际免疫学杂志, 2008, 31(4):279-283.
 - [43] Ansari MJ, Salama AD, Chitnis T, et al. The programmed death-1 (PD-1) pathway regulates autoimmune diabetes in nonobese diabetic (NOD) mice[J]. J Exp Med, 2003, 198(1):63-69.
 - [44] 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 [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(15):6303-6308.
 - [45] Brahmandam P, Inoue S, Unsinger J, et al. Delayed administration of anti-PD-1 antibody reverses immune dysfunction and improves survival during sepsis[J]. J Leukoc Biol, 2010, 88(2):233-240.
 - [46] Guignat C, Lepape A, Huang X, et al. Programmed death-1 levels correlate with increased mortality, nosocomial infection and immune dysfunctions in septic shock patients [J]. Crit Care, 2011, 15(2):R99.
 - [47] Zhang Y, Li J, Lou J, et al. Upregulation of programmed death-1 on T cells and programmed death ligand-1 on monocytes in septic shock patients[J]. Crit Care, 2011, 15(1):R70.
 - [48] Watanabe N, Gavrieli M, Sedy JR, et al. BTLA is a lymphocyte inhibitory receptor with similarities to CTLA-4 and PD-1 [J]. Nat Immunol, 2003, 4(7):670-679.
 - [49] Han P, Goularte OD, Rufner K, et al. An inhibitory Ig superfamily protein expressed by lymphocytes and APCs is also an early marker of thymocyte positive selection [J]. J Immunol, 2004, 172(10):5931-5939.
 - [50] Coyle AJ, Gutierrez-Ramos JC. The expanding B7 superfamily: increasing complexity in costimulatory signals regulating T cell function[J]. Nat Immunol, 2001, 2(3):203-209.
 - [51] Hurchla MA, Sedy JR, Gavrieli M, et al. B and T lymphocyte attenuator exhibits structural and expression polymorphisms and is highly induced in anergic CD4⁺ T cells [J]. J Immunol, 2005, 174(6):3377-3385.
 - [52] Sedy JR, Gavrieli M, Potter KG, et al. B and T lymphocyte attenuator regulates T cell activation through interaction with herpesvirus entry mediator[J]. Nat Immunol, 2005, 6(1):90-98.
 - [53] Krieg C, Han P, Stone R, et al. Functional analysis of B and T lymphocyte attenuator engagement on CD4⁺ and CD8⁺ T cells [J]. J Immunol, 2005, 175(10):6420-6427.
 - [54] 王月颖, 张世杰, 邵毅, 等. BTLA 信号对 T 细胞活化的起始和早期阶段的调节作用 [J]. 中华免疫学杂志, 2010, 26(4):304-308.
 - [55] Shubin NJ, Chung CS, Heffernan DS, et al. BTLA expression contributes to septic morbidity and mortality by inducing innate inflammatory cell dysfunction [J]. J Leukoc Biol, 2012, 92(3):593-603.
 - [56] Shubin NJ, Monaghan SF, Heffernan DS, et al. B and T lymphocyte attenuator expression on CD4⁺ T-cells associates with sepsis and subsequent infections in ICU patients [J]. Crit Care, 2013, 17(6):R276.
 - [57] Kobayashi Y, Iwata A, Suzuki K, et al. B and T lymphocyte attenuator inhibits LPS-induced endotoxic shock by suppressing Toll-like receptor 4 signaling in innate immune cells [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(13):5121-5126.

(收稿日期:2014-06-14)

(本文编辑:李银平)

• 科研新闻速递 •

多发性创伤后多器官功能衰竭的流行病学和危险因素

对于严重创伤早期阶段的幸存者来说,多器官功能衰竭(MOF)是导致其死亡的主要原因。加强对 MOF 的预测有助于对严重创伤患者实行个体化监测和治疗。近期德国研究者进行了一项有关多发性创伤后 MOF 的流行病学和危险因素的回溯性分析。研究对象为德国 TraumaRegister DGU 数据库中 2002 年至 2011 年 31 154 例重症监护病房(ICU)创伤患者[损伤严重度评分(ISS)≥16 分],其中 10 201 例患者(32.7%)发生了 MOF[根据序贯器官衰竭评分(SOFA)]。患者总体病死率从 2002 年的 18.1%下降至 2011 年的 15.3%($P<0.001$);同时,MOF 发生率从 2002 年的 24.6%上升至 2011 年的 31.5%($P<0.001$),但 MOF 患者的病死率从 2002 年的 42.6%降低至 2011 年的 33.3%($P<0.001$);MOF 死亡患者存活期缩短 2 d 左右(2002 年 11 d 比 2011 年 8.9 d, $P<0.001$)。严重创伤后发生 MOF 的独立危险因素包括:年龄、ISS、头简易损伤评分(AIS)≥3 分、胸 AIS 评分≥3 分、男性、格拉斯哥昏迷评分(GCS)≤8 分、大量输血、剩余碱(BE) < -3 mmol/L、收缩压低于 90 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)和凝血功能障碍。研究人员据此得出结论:从 2002 年至 2011 年期间,多发性创伤后患者总体病死率呈逐步下降趋势,其中发生 MOF 患者的病死率明显下降。然而,严重创伤后 MOF 的发生率则明显增加。因此,多发伤后 MOF 仍是重症治疗的一个挑战,多因素风险分析可以作为早期预测 MOF 的工具。此外,一个可靠的预测模型可能为以 MOF 为主要终点的创伤患者研究提供帮助。

喻文, 罗红敏, 编译自《J Trauma Acute Care Surg》, 2014, 76(4): 921-927