

• 综述 •

脓毒症免疫抑制相关效应 T 细胞亚群稳态失衡的研究进展

张文钊 王志斌

海军军医大学麻醉系危重病医学教研室, 药理学教研室, 上海 200433

通信作者: 王志斌, Email: methyl@smmu.edu.cn

【摘要】 脓毒症定义为由宿主对感染的反应失调引起的危及生命的器官功能障碍。脓毒症发生时, T 淋巴细胞(T 细胞)不仅通过特异性杀伤作用清除靶细胞, 还响应抗原呈递信号并辅助 B 淋巴细胞介导体液免疫, 因此 T 细胞分化亚群数量和功能的维持十分重要。脓毒症打破了宿主效应 T 细胞亚群的稳定状态, 导致淋巴细胞数量减少和功能缺失, 并在细胞丢失和获得的多个方面影响 T 细胞池稳定, 进而触发持久的免疫抑制状态。据报道, 多种细胞死亡和增殖调节机制参与了该稳态的失衡修复过程。本文就效应 T 细胞亚群数量与质量稳态的发展变化及其参与脓毒症免疫抑制的可能机制进行综述。

【关键词】 脓毒症; 免疫抑制; T 淋巴细胞; 稳态失衡

基金项目: 国家自然科学基金(81872880)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210610-00858

Research progress on the dyshomeostasis of effector T cell subsets related to immunosuppression in sepsis

Zhang Wenzhao, Wang Zhibin

Department of Critical Care Medicine, School of Anesthesiology, Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: Wang Zhibin, Email: methyl@smmu.edu.cn

【Abstract】 Sepsis is defined as a life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection. The maintenance of T lymphocyte subpopulation abundance and function is of great significance during sepsis, as T lymphocytes not only eliminate target cells by specific killing effect but also respond to antigen-presentation signals and assist B lymphocyte-mediated humoral immunity. Sepsis disrupts the homeostasis of effector T lymphocyte subsets, leading to lymphocytopenia, functional deficits, and affecting the stability of the T lymphocyte pool in many aspects of cell loss and acquisition, which in turn triggers persistent immunosuppression. Multiple mechanisms of cell death and proliferation have been reported to be involved in the dyshomeostasis and repair of T lymphocyte homeostasis. The article reviews the development of quantity and quality over homeostasis in effector T lymphocyte subsets and the possible mechanisms involved in immunosuppression in sepsis.

【Key words】 Sepsis; Immunosuppression; T lymphocyte; Homeostasis disbalance

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81872880)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210610-00858

流行病学数据显示, 2017 年全球约有 4 890 万例脓毒症患者, 相关死亡患者总数达 1 100 万例, 占当年死亡总数的 19.7%^[1]。因此, 脓毒症已成为全球性重大健康问题。在新型冠状病毒肺炎, 特别是重型或危重型患者中, 新型冠状病毒感染引发的病毒性脓毒症被认为是关键致病机制之一^[2]。

脓毒症病情进展中, 免疫平衡呈时间相关性改变。促炎与抗炎双相反应失衡在病程早期即出现, 全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)与代偿性抗炎反应综合征(compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS)加剧免疫平衡波动, 将宿主推向混合性拮抗反应综合征(mixed antagonism response syndrome, MARS), 由此形成持续炎症-免疫抑制-分解代谢综合征(persistent inflammation-immunosuppression catabolism syndrome, PICS)^[3]。持续性免疫抑制作为 PICS 的重要环节, 其调节机制涉及免疫代谢障碍、内毒素耐受、免疫细胞死亡、表观遗传学改变等, 远期事件包括条件致病菌易感、重要器官持续性损伤、继发感染难以纠正, 甚至死亡^[4]。

“炎症因子风暴”出现后, 以 T 淋巴细胞(T 细胞)为代表的适应性免疫细胞数量显著减少^[5]。而后尽管宿主体内 T 细胞群体数量逐步回升, 其亚群比例和应答功能却长期受损(图 1), 提示: ①脓毒症病程中 T 细胞外在(数量)和内在(质量)的稳定状态发生了直接改变; ②宿主免疫系统自我重建能力被长期破坏。尽管这种免疫抑制状态涵盖了固有免疫和适应性免疫, 但对后者 T 细胞亚群的影响尤为显著。

近年来, 脓毒症治疗受到癌症免疫调理的启发, 新方法旨在通过减少免疫细胞丢失、促进其再激活、恢复其数量与质量稳态来缓解脓毒症所致的免疫麻痹^[6]。现系统阐述脓毒症时 T 细胞亚群的稳态失衡, 为脓毒症免疫调理提供新视角和新思路。

1 T 细胞数量稳态的改变

健康状态下, 免疫系统稳态取决于免疫细胞增殖分化与死亡的平衡。感染发生后, 免疫细胞数量经历了由增到减的过程, 以确保病原体被清除的同时限制过度免疫对机体自身的伤害^[7]。在脓毒症中, 由于免疫稳态失衡, 特别是淋巴

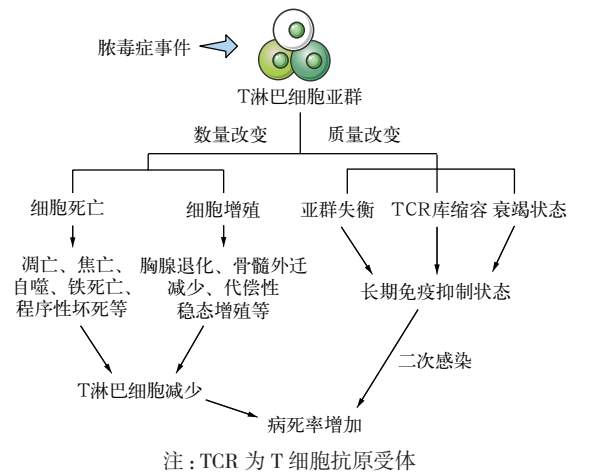


图1 脓毒症时T淋巴细胞亚群稳态失衡的病理过程

胞持续减少患者的病死率显著增加,使得淋巴细胞绝对值减少成为评估持续免疫抑制及不良预后的重要指标^[8]。临床数据显示,重症监护病房(intensive care unit, ICU)幸存患者的外周血T细胞数量在24 h后即开始回升^[9];实验数据显示,幸存的脓毒症小鼠T细胞数量约在感染后3周恢复到正常水平^[10]。由此看来,脓毒症宿主T细胞数量稳态经历了破坏和修复的双相过程:T细胞经历了以凋亡为主的“丢失”;同时,其扩增能力受到多因素调控。

1.1 T细胞经历“丢失”增多过程:T细胞生命周期的多个阶段存在免疫检查点,死亡诱导信号因其所处的分化阶段而异^[11]。由于在炎症消退阶段有克隆收缩的需要,故细胞本身即存在程序性死亡过程。这与脓毒症病程中对SIRS反馈性调节导致T细胞的丢失相叠加,表现为白细胞快速扩增伴随淋巴细胞大量丢失。

1.1.1 凋亡增加:在脓毒症小鼠模型中,细胞凋亡普遍存在,且过度凋亡与持续的免疫抑制紧密相关。淋巴细胞群体凋亡在脓毒症之初即发生,CD4⁺和CD8⁺T细胞的数量均明显减少^[5],前者更易凋亡^[12],提示T细胞亚群对凋亡的敏感度不尽相同。患者脾脏T细胞中天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶(caspase-8、caspase-9)表达量均升高^[13],表明凋亡至少可以通过外源性死亡受体途径和内源性线粒体途径介导;更有研究表明内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)途径参与其中^[14]。

1.1.1.1 细胞凋亡相关膜表面分子Fas及其配体(Fas ligand, FasL)途径诱导凋亡:活化的T细胞表面大量表达Fas受体,被抗原特异性激活的细胞毒性T细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)在杀伤表达Fas的靶细胞后,对同样表达Fas的“友方”进行杀伤,因此被称为再激活诱导的细胞死亡(restimulation-induced cell death, RICD)^[15]。经Fas途径诱导的凋亡通过caspase-8发出信号,进而触发下游执行者caspase-3^[16]。共刺激信号,如CD28,则通过上调caspase-8的抑制因子细胞型FLICE样抑制蛋白(cellular FLICE-like inhibitory protein, cFLIP)^[17]和抗凋亡因子Bcl-xL^[18],避免克隆扩增阶段T细胞过度的RICD。效应应答后期Bcl-xL的下调使T细胞对

RICD重新敏感,借此消除抗原特异性效应T细胞(effector T cell, Teff),启动记忆T细胞(memory T cell, Tm)分化过程^[19]。

此外,对白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)的敏感度可以决定Teff的存活,高表达IL-2受体 α 亚基的Teff细胞更倾向于凋亡,反之则有机会分化为Tm^[20]。这导致尽管IL-2在T细胞活化的初始阶段促进增殖,但在克隆收缩期,IL-2则通过增强FasL途径凋亡和抑制cFLIP表达来促进Teff的RICD过程。

1.1.1.2 线粒体途径诱导凋亡:与健康对照者相比,脓毒症患者外周血T细胞线粒体酶活性显著降低^[21]。caspase-9是线粒体凋亡途径重要的下游环节,在死亡患者脾脏免疫组化中发现了T细胞caspase-9活化这一典型凋亡特征^[22]。同时,Bcl-2蛋白可以通过抑制线粒体途径而非死亡受体途径来阻断脓毒症胸腺和脾脏T细胞的凋亡^[23]。缺乏IL-2生存信号时,T细胞中的抗凋亡蛋白Bcl-2和Bcl-xL水平降低,促凋亡基因Bim的表达增加^[24]。

以上两种途径因通过Bcl-2同源结构域3相互作用域死亡激动剂Bid导致细胞色素C、核酸内切酶G和线粒体促凋亡蛋白的释放而存在串扰^[25]。

1.1.1.3 ERS途径诱导凋亡:未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)通常可抵消淋巴细胞的应激。然而在脓毒症发展中,UPR无法恢复细胞稳态时,ERS反应转变为促凋亡反应,上调关键核转录因子C/EBP同源蛋白质(C/EBP homologous protein, CHOP),促使脾细胞凋亡^[14]。此外,干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon gene, STING)表达也可通过触发脾脏T细胞ERS,导致细胞凋亡^[26]。Notch胞内段(Notch intracellular domain, NICD)通过与环鸟苷酸-腺苷酸(cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate, cGAMP)在STING上争夺二核苷酸(cyclic dinucleotide, CDN)结合位点,可阻断STING介导的细胞凋亡^[27]。

1.1.1.4 自噬减少诱发的T细胞凋亡:自噬与凋亡之间可能发生串扰^[28]。在盲肠结扎穿孔术(cecal ligation and puncture, CLP)致脓毒症小鼠模型中,脾脏T细胞发生凋亡的同时,CD4⁺和CD8⁺T细胞的自噬水平被下调^[29]。另外,淋巴细胞特异性敲除自噬相关蛋白Atg5、Atg7的小鼠CLP术后死亡率、免疫功能障碍和T细胞凋亡显著增加^[30],并且缺失Atg5导致CLP术后T细胞分泌IL-10的水平增强,表明自噬减少参与了脓毒症免疫抑制。

1.1.2 其他形式的细胞死亡:其他细胞死亡机制也可能参与了淋巴细胞的减少。①肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)受体信号途径上缺乏caspase-8的T细胞发生了程序性坏死,提示某种因素导致T细胞凋亡机制失效时可代之以坏死性凋亡^[31];②缺乏谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)的抗原特异性CD4⁺和CD8⁺T细胞无法扩增,并且T细胞会迅速积累膜脂质过氧化物,随后发生铁死亡^[32];③滤泡辅助性T细胞(T follicular helper, Tfh)由于三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)离子门控受体P2X7对ATP的应答而对caspase依赖的焦亡具有敏感性^[33];

④ 在静息状态下,通过炎症小体传感器 caspase 募集域蛋白 8 (caspase recruitment domain-containing protein 8, CARD8) 可诱导 T 细胞焦亡,但 T 细胞抗原受体 (T cell receptor, TCR) 激活时焦亡则被抑制,提示第一信号激活阻断初始 T 细胞 (Naïve T cell, Tn) 焦亡^[34]。以上细胞死亡形式提示脓毒症 T 细胞死亡背后可能存在更复杂的调控机制,与脓毒症关系的直接证据尚待发掘。

1.2 T 细胞亚群经历增殖异常过程: 尽管在脓毒症病程中淋巴细胞数量可以逐步恢复,但其增殖方式并未明确,可能源自以下 3 种情况:① 胸腺输出 (中央淋巴器官从头合成);② 稳态增殖 (外周淋巴器官增殖补充);③ 组织驻留的 Tm 增殖 (外周组织补充)。外周 T 细胞的维持靠胸腺发育与成熟 T 细胞外迁相结合。通常,淋巴细胞减少将诱导非抗原依赖的细胞稳态增殖^[35]。

1.2.1 胸腺退化: 胸腺通常是 Tn 的主要来源,但脓毒症时总淋巴细胞、双阳细胞、单阳细胞和双阴细胞等数量均显著减少^[10, 36]。研究表明,胸腺细胞的凋亡在淋巴细胞减少中起关键作用,其中单阳细胞的减少与凋亡关系密切,双阳细胞次之^[37],而双阴细胞的数量减少可以用骨髓来源的 T 系祖细胞归巢减少来加以解释。在切除胸腺的脓毒症小鼠中,外周 CD4⁺ T 细胞的数量仍可恢复,提示胸腺并非外周 CD4⁺ T 细胞主要的补充来源^[38]。还有研究表明,CLP 小鼠外周血液中 CD31⁺ 的胸腺迁出细胞相对减少,而 CD31⁻ 的 T 细胞 (外周扩增的 Tn 细胞) 相对增加,直接证实胸腺输出减少^[39]。总之,以上证据支持胸腺发育受损的观点,主要机制可能是:① 从骨髓到胸腺的淋巴祖细胞归巢不良;② 干细胞谱系发育向髓系而非淋巴系倾斜^[40]。此外,感染后糖皮质激素通过激活线粒体途径介导双阳细胞发生凋亡,也是引起急性胸腺退化的可能机制之一^[41]。

1.2.2 骨髓外迁障碍: 造血干细胞和祖细胞可以通过间接感知下游细胞的耗竭,或直接感知系统性炎症信号 (如细胞因子或 Toll 样受体配体) 启动紧急造血,补充免疫细胞的丢失^[42]。骨髓是 CD4⁺ Tm 细胞归巢和增殖的主要部位^[43],与脾脏 T 细胞相比,骨髓 CD4⁺ T 细胞具有更高的基础增殖率。

胸腺早期的 T 细胞由骨髓迁移而来,脓毒症小鼠胸腺中早期 T 系祖细胞减少,并非骨髓造血减弱,而是趋化因子受体表达降低导致了淋巴祖细胞归巢能力受损^[40]。脓毒症中原始淋巴细胞的减少还可能与成骨细胞消融有关^[44],骨质流失诱导成骨细胞来源的 IL-7 减少,导致早期共同淋巴样祖细胞生成障碍。

1.2.3 稳态增殖: 脓毒症淋巴细胞减少后外周 Tn 细胞经历稳态增殖以补充细胞丢失,并表达记忆细胞特征标志物 (CD4:CD44^{hi}、CD62L^{lo}^[10]、CD8:CD8 α ^{lo}、CD44^{hi}、CD11a^{hi}^[45])。CD4⁺ T 细胞的数量恢复还伴随着 CD11a 和 CD49d 上调的抗原激活表现^[38]。尽管不能排除抗原交叉反应存在,但提示可能在无特定抗原刺激情况下出现了效应细胞特征^[46]。过继增殖实验证明,稳态增殖在一定程度上推动了 CD4⁺ T 细胞的数量恢复^[38]。有研究表明,肠源性分段丝状细菌肠道移

位导致脓毒症时抗原特异性 CD4⁺ T 细胞的数量增加,提示 CD4⁺ T 细胞可能也会发生某种抗原驱动的稳态增殖并获得“记忆样”表型^[47]。同样经历稳态增殖的 CD8⁺ Tn 细胞也表现出 CD8⁺ T_{eff}/T_m 的细胞表型^[48]。

2 T 细胞功能 (质量) 稳态的改变

尽管脓症患者 T 细胞数量会回升,但如前所述产生了大量类似 T_{eff}/T_m 的“记忆样”表型;同时,幸存的 T 细胞也经历了内源性损伤,这导致 T 细胞亚群比例失调和应答缺陷。

2.1 亚群谱系比例失衡: 脓毒症后 1 个月,接受不同抗原刺激的小鼠 CD4⁺ T 细胞呈现出数量和比例上的差异^[38]。CD4⁺ T 细胞亚型由辅助性 T 细胞 1 (T helper cell type 1, Th1) 向 Th2 极化,导致 Th1/Th2 比例降低^[49]。而在脓毒症消退期间和之后,分别与 Th1 及 Th2 相关的转录因子 T-盒子家族转录因子 (T-box expressed in T cell, T-bet) 和 GATA 序列结合因子 3 (GATA-binding factor 3, GATA3) 均减少^[50],提示 Th 效应细胞亚群整体数量降低。其中,组蛋白甲基化及染色质重塑被认为可抑制 Th1 和 Th2 细胞功能^[51]。Th17 在根除真菌感染中起重要作用,激活 Th17 的细胞因子减少可能是脓毒症后真菌易感性增加的原因之一^[52]。另外,脓症患者 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ 调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 的比例增加^[53]。特别是脓毒症早期,得益于 Bcl-2 表达上调^[54],以及 Treg 激活剂热休克蛋白和组蛋白表达增加^[55],Treg 比其他 CD4⁺ T 细胞具有更高的抗凋亡能力,并通过抑制 T_{eff} 的增殖和功能增强免疫抑制作用^[56]。

2.2 T 细胞库发生缩容: T 细胞在胸腺中形成广泛的克隆特异性库。不同 TCR 与抗原肽 / 主要组织相容性复合物 (major histocompatibility complex, MHC) 间存在广泛的交叉反应^[57],使宿主凭借相对少量的 TCR 库储备仍可对大多数病原体进行免疫应答。当病原体入侵时,某一克隆选择性扩增,无处不在的外来入侵使 TCR 库随时准备扩充或缩减。淋巴细胞减少条件下的稳态增殖可能会选择数量占优的 T 细胞前体进行扩增,因而形成某种空洞^[45, 58]。研究显示,在脓毒症早期 (CLP 术后 2 d),淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒脓毒症感染后抗原特异性 CD8⁺ Tn 细胞前体的数量显著减少;脓毒症后期 (CLP 术后 1 个月),前体数量不完全恢复^[45]。此外,脓毒症诱导凋亡导致的 CD8⁺ T 细胞库缺失使之无法对特定病原体产生初次应答^[45]。随后 TCR 库的多样性很难重建,尤其是老年脓症患者^[59]。

2.3 T 细胞无能: T 细胞整体“无反应”代表了从淋巴细胞减少症幸存的 T 细胞和经历异常增殖细胞的功能状态。这种获得性状态可能与增殖障碍和细胞周期进程中的缺陷有关。慢性感染时,抗原刺激持续存在, Tm 功能受损,持续衰竭的 T 细胞占据主导。与健康 T_{eff} 细胞相比,持续衰竭的 T 细胞在多个维度显示出对抗原刺激的反应减少甚至缺失^[60],包括:① 细胞因子生成减少;② 持续高水平的抑制性受体表达;③ 表观遗传学、代谢状态改变;④ 无法转换为 Tm 静息状态。

2.3.1 幸存 T 细胞衰竭: 用 CD3/CD28 单克隆抗体无法刺激脓症患者脾脏和肺组织细胞产生 γ -干扰素 (interferon- γ ,

IFN- γ)、TNF- α 、IL-6 和 IL-10 等细胞因子^[61],表明 CD4⁺ T 细胞进入一种“无反应”状态。细胞衰竭伴随着抑制性受体表达的增加,加重了二次感染的易感性,如念珠菌菌血症患者循环 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞表型与 T 细胞衰竭及共刺激分子下调相一致^[62]。脓毒症宿主 CD4⁺ Tn 细胞表达的抑制受体更多,如程序性死亡受体-1 (programmed cell death-1, PD-1)、自然杀伤细胞受体 2B4 及 B 和 T 淋巴细胞衰减因子(B- and T-lymphocyte attenuator, BTLA)等^[63],直接影响了它们对感染作出有效反应的能力。此外,脓毒症后 CD8⁺ Tm 细胞在抵抗慢性感染时更容易衰竭,抑制性受体 PD-1 和 2B4 表达增加,产生效应细胞因子 IFN- γ 和 TNF- α ,且清除感染的能力降低^[64-65]。此外,涉及表观遗传学改变、免疫代谢等 T 细胞的内在损伤机制尚待阐明。

2.3.2 增殖后 T 细胞失能: 稳态增殖产生的 CD8⁺ T 细胞出现“效应/记忆样”表型,仍有潜力发挥免疫效应,但大多数 CD8⁺ T 细胞行使功能有赖于 CD4⁺ T 细胞辅助^[66]。所以继发感染时,缺乏足够辅助的 CD8⁺ T 细胞会表达 TNF 相关凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)并开始经历 RICD^[67]。研究表明,补充外源性 IL-2^[68]或阻断 TRAIL^[69]可以缓解 CD8⁺ T 细胞的免疫抑制,推测可能与提供部分存活信号有关。

相比之下,评估 CD4⁺ T 细胞功能恢复更加困难,不同脓毒症事件下 CD4⁺ T 细胞功能缺陷程度与稳态增殖的关系因人而异^[38],但可以预见,其分化比例的恢复不对称(如 2.1 所述)是造成免疫抑制的重要原因,间接导致其接受后续抗原刺激的增殖能力和细胞因子分泌能力下降。

3 总结和展望

T 细胞稳态是维持宿主免疫系统运作与抵御后续感染的重要环节。如本文所述,脓毒症后 T 细胞及其亚群稳态受多种机制和不同致病因素的混杂影响而遭到破坏。其中, T 细胞死亡和增殖机制仍存在许多悬而未决的问题,如是否有更多机制参与 T 细胞“丢失”过程、T 细胞衰竭内源性损伤机制等。T 细胞数量上的波动客观体现了宿主处理“过多”与“过少”的能力,即便 T 细胞池数量上有所恢复,也没有为条件致病菌的“趁虚而入”和新入侵病原体的首次应答做好充分准备,进而导致二次感染易发。淋巴细胞减少是脓症患者重要的临床表现,也是导致免疫抑制的重要一环。虽然 T 细胞亚群间相互制约和协作的分子机制尚需明确,但得益于 T 细胞生物学之进步,脓毒症临床疗法不断涌现,其中许多新药具有跨疾病使用的潜力(如检查点抑制剂用于改善癌症或脓毒症患者的 T 细胞活性)。由于脓毒症病因和临床表现的多样性,如何有针对性地转化应用仍亟待解决。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the global burden of disease study [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10219): 200–211. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
- [2] Li H, Liu L, Zhang DY, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis:

- observations and hypotheses [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10235): 1517–1520. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30920-X.
- [3] 苏和毅,莫泽瑜,陈珍,等. ICU 严重免疫失衡疾病——持续炎症-免疫抑制-分解代谢综合征 [J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29 (8): 760–764. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.08.019.
- [4] Cecconi M, Evans L, Levy M, et al. Sepsis and septic shock [J]. *Lancet*, 2018, 392 (10141): 75–87. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30696-2.
- [5] Hohlstein P, Gussen H, Bartneck M, et al. Prognostic relevance of altered lymphocyte subpopulations in critical illness and sepsis [J]. *J Clin Med*, 2019, 8 (3): 353. DOI: 10.3390/jcm8030353.
- [6] Ono S, Tsujimoto H, Hiraki S, et al. Mechanisms of sepsis-induced immunosuppression and immunological modification therapies for sepsis [J]. *Ann Gastroenterol Surg*, 2018, 2 (5): 351–358. DOI: 10.1002/ags3.12194.
- [7] Munford RS, Pugin J. Normal responses to injury prevent systemic inflammation and can be immunosuppressive [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163 (2): 316–321. DOI: 10.1164/ajrcm.163.2.2007102.
- [8] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.03.005.
- [9] 叶瑞,胡炜,刘炳炜,等. 脓毒症患者 T 淋巴细胞亚群变化及与炎症状态的关系研究 [J]. *中国现代医学杂志*, 2019, 29 (17): 41–47. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.17.008.
- [10] Unsinger J, Kazama H, McDonough JS, et al. Differential lymphopenia-induced homeostatic proliferation for CD4⁺ and CD8⁺ T cells following septic injury [J]. *J Leukoc Biol*, 2009, 85 (3): 382–390. DOI: 10.1189/jlb.0808491.
- [11] McBride MA, Patil TK, Bohannon JK, et al. Immune checkpoints: novel therapeutic targets to attenuate sepsis-induced immunosuppression [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 624272. DOI: 10.3389/fimmu.2020.624272.
- [12] Sharma A, Yang WL, Matsuo S, et al. Differential alterations of tissue T-cell subsets after sepsis [J]. *Immunol Lett*, 2015, 168 (1): 41–50. DOI: 10.1016/j.imlet.2015.09.005.
- [13] Hotchkiss RS, Osmon SB, Chang KC, et al. Accelerated lymphocyte death in sepsis occurs by both the death receptor and mitochondrial pathways [J]. *J Immunol*, 2005, 174 (8): 5110–5118. DOI: 10.4049/jimmunol.174.8.5110.
- [14] Ma T, Han L, Gao Y, et al. The endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis signal pathway is involved in sepsis-induced abnormal lymphocyte apoptosis [J]. *Eur Surg Res*, 2008, 41 (2): 219–225. DOI: 10.1159/000135631.
- [15] Snow AL, Pandiyan P, Zheng LX, et al. The power and the promise of restimulation-induced cell death in human immune diseases [J]. *Immunol Rev*, 2010, 236: 68–82. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2010.00917.x.
- [16] Krammer PH, Arnold R, Lavrik IN. Life and death in peripheral T cells [J]. *Nat Rev Immunol*, 2007, 7 (7): 532–542. DOI: 10.1038/nri2115.
- [17] Kirchhoff S, Müller WW, Krueger A, et al. TCR-mediated up-regulation of c-FLIP_{short} correlates with resistance toward CD95-mediated apoptosis by blocking death-inducing signaling complex activity [J]. *J Immunol*, 2000, 165 (11): 6293–6300. DOI: 10.4049/jimmunol.165.11.6293.
- [18] Boise LH, Minn AJ, Noel PJ, et al. CD28 costimulation can promote T cell survival by enhancing the expression of Bcl-XL [J]. *Immunity*, 1995, 3 (1): 87–98. DOI: 10.1016/1074-7613(95)90161-2.
- [19] Krammer PH. CD95's deadly mission in the immune system [J]. *Nature*, 2000, 407 (6805): 789–795. DOI: 10.1038/35037728.
- [20] Kalia V, Sarkar S, Subramaniam S, et al. Prolonged interleukin-2/Ralpha expression on virus-specific CD8⁺ T cells favors terminal-effector differentiation *in vivo* [J]. *Immunity*, 2010, 32 (1): 91–103. DOI: 10.1016/j.immuni.2009.11.010.
- [21] Merz TM, Pereira AJ, Schürch R, et al. Mitochondrial function of immune cells in septic shock: a prospective observational cohort study [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (6): e0178946. DOI: 10.1371/journal.pone.0178946.
- [22] Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, et al. Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4⁺ T lymphocytes in humans [J]. *J Immunol*, 2001, 166 (11): 6952–6963. DOI: 10.4049/jimmunol.166.11.6952.
- [23] Roy S, Nicholson DW. Cross-talk in cell death signaling [J]. *J Exp Med*, 2000, 192 (8): F21–25. DOI: 10.1084/jem.192.8.F21.
- [24] Marrack P, Kappler J. Control of T cell viability [J]. *Annu Rev Immunol*, 2004, 22: 765–787. DOI: 10.1146/annurev.immunol.22.012703.104554.
- [25] Madesh M, Antonsson B, Srinivasula SM, et al. Rapid kinetics of tBid-induced cytochrome c and Smac/DIABLO release and

- mitochondrial depolarization [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277 (7): 5651–5659. DOI: 10.1074/jbc.M108171200.
- [26] Larkin B, Ilyukha V, Sorokin M, et al. Cutting edge: activation of STING in T cells induces type I IFN responses and cell death [J]. *J Immunol*, 2017, 199 (2): 397–402. DOI: 10.4049/jimmunol.1601999.
- [27] Long JK, Yang CX, Zheng YW, et al. Notch signaling protects CD4 T cells from STING-mediated apoptosis during acute systemic inflammation [J]. *Sci Adv*, 2020, 6 (39): eabc5447. DOI: 10.1126/sciadv.abc5447.
- [28] Hsieh YC, Athar M, Chaudry IH. When apoptosis meets autophagy: deciding cell fate after trauma and sepsis [J]. *Trends Mol Med*, 2009, 15 (3): 129–138. DOI: 10.1016/j.molmed.2009.01.002.
- [29] Oami T, Watanabe E, Hatano M, et al. Suppression of T cell autophagy results in decreased viability and function of T cells through accelerated apoptosis in a murine sepsis model [J]. *Crit Care Med*, 2017, 45 (1): e77–e85. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002016.
- [30] Lin CW, Lo S, Hsu C, et al. T-cell autophagy deficiency increases mortality and suppresses immune responses after sepsis [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (7): e102066. DOI: 10.1371/journal.pone.0102066.
- [31] Ch'en IL, Tsau JS, Molkenitin JD, et al. Mechanisms of necroptosis in T cells [J]. *J Exp Med*, 2011, 208 (4): 633–641. DOI: 10.1084/jem.20110251.
- [32] Matsushita M, Freigang S, Schneider C, et al. T cell lipid peroxidation induces ferroptosis and prevents immunity to infection [J]. *J Exp Med*, 2015, 212 (4): 555–568. DOI: 10.1084/jem.20140857.
- [33] Faliti CE, Gualtierotti R, Rottoli E, et al. P2X7 receptor restrains pathogenic Tfh cell generation in systemic lupus erythematosus [J]. *J Exp Med*, 2019, 216 (2): 317–336. DOI: 10.1084/jem.20171976.
- [34] Johnson DC, Okondo MC, Orth EL, et al. DPP8/9 inhibitors activate the CARD8 inflammasome in resting lymphocytes [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11 (8): 628. DOI: 10.1038/s41419-020-02865-4.
- [35] Jameson SC. Maintaining the norm: T-cell homeostasis [J]. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2 (8): 547–556. DOI: 10.1038/nri853.
- [36] Johnson LD, Jameson SC. Self-specific CD8⁺ T cells maintain a semi-naïve state following lymphopenia-induced proliferation [J]. *J Immunol*, 2010, 184 (10): 5604–5611. DOI: 10.4049/jimmunol.1000109.
- [37] Netzer C, Knappe T, Kuchler L, et al. Apoptotic diminution of immature single and double positive thymocyte subpopulations contributes to thymus involution during murine polymicrobial sepsis [J]. *Shock*, 2017, 48 (2): 215–226. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000842.
- [38] Cabrera-Perez J, Condotta SA, James BR, et al. Alterations in antigen-specific naïve CD4 T cell precursors after sepsis impairs their responsiveness to pathogen challenge [J]. *J Immunol*, 2015, 194 (4): 1609–1620. DOI: 10.4049/jimmunol.1401711.
- [39] Sommer N, Noack S, Hecker A, et al. Decreased thymic output contributes to immune defects in septic patients [J]. *J Clin Med*, 2020, 9 (9): 2695. DOI: 10.3390/jcm9092695.
- [40] Kong YX, Li YJ, Zhang WM, et al. Sepsis-induced thymic atrophy is associated with defects in early lymphopoiesis [J]. *Stem Cells*, 2016, 34 (12): 2902–2915. DOI: 10.1002/stem.2464.
- [41] Prenek L, Litvai T, Balázs N, et al. Regulatory T cells are less sensitive to glucocorticoid hormone induced apoptosis than CD4⁺ T cells [J]. *Apoptosis*, 2020, 25 (9–10): 715–729. DOI: 10.1007/s10495-020-01629-x.
- [42] Baldridge MT, King KY, Goodell MA. Inflammatory signals regulate hematopoietic stem cells [J]. *Trends Immunol*, 2011, 32 (2): 57–65. DOI: 10.1016/j.it.2010.12.003.
- [43] Skirecki T, Swacha P, Hoser G, et al. Bone marrow is the preferred site of memory CD4⁺ T cell proliferation during recovery from sepsis [J]. *JCI Insight*, 2020, 5 (10): e134475. DOI: 10.1172/jci.insight.134475.
- [44] Terashima A, Okamoto K, Nakashima T, et al. Sepsis-induced osteoblast ablation causes immunodeficiency [J]. *Immunity*, 2016, 44 (6): 1434–1443. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.05.012.
- [45] Condotta SA, Rai D, James BR, et al. Sustained and incomplete recovery of naïve CD8⁺ T cell precursors after sepsis contributes to impaired CD8⁺ T cell responses to infection [J]. *J Immunol*, 2013, 190 (5): 1991–2000. DOI: 10.4049/jimmunol.1202379.
- [46] Cho BK, Rao VP, Ge Q, et al. Homeostasis-stimulated proliferation drives naïve T cells to differentiate directly into memory T cells [J]. *J Exp Med*, 2000, 192 (4): 549–556. DOI: 10.1084/jem.192.4.549.
- [47] Cabrera-Perez J, Babcock JC, Dileepan T, et al. Gut microbial membership modulates CD4 T cell reconstitution and function after sepsis [J]. *J Immunol*, 2016, 197 (5): 1692–1698. DOI: 10.4049/jimmunol.1600940.
- [48] Cheung KP, Yang E, Goldrath AW. Memory-like CD8⁺ T cells generated during homeostatic proliferation defer to antigen-experienced memory cells [J]. *J Immunol*, 2009, 183 (5): 3364–3372. DOI: 10.4049/jimmunol.0900641.
- [49] Roth G, Moser B, Krenn C, et al. Susceptibility to programmed cell death in T-lymphocytes from septic patients: a mechanism for lymphopenia and Th2 predominance [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 308 (4): 840–846. DOI: 10.1016/s0006-291x(03)01482-7.
- [50] Pachot A, Monneret G, Voirin N, et al. Longitudinal study of cytokine and immune transcription factor mRNA expression in septic shock [J]. *Clin Immunol*, 2005, 114 (1): 61–69. DOI: 10.1016/j.clim.2004.08.015.
- [51] Romani L. Immunity to fungal infections [J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11 (4): 275–288. DOI: 10.1038/nri2939.
- [52] Smeekens SP, Ng A, Kumar V, et al. Functional genomics identifies type I interferon pathway as central for host defense against *Candida albicans* [J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 1342. DOI: 10.1038/ncomms2343.
- [53] Leng FY, Liu JL, Liu ZJ, et al. Increased proportion of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T cells during early-stage sepsis in ICU patients [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2013, 46 (5): 338–344. DOI: 10.1016/j.jmii.2012.06.012.
- [54] Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach [J]. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13 (3): 260–268. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70001-X.
- [55] Zanin-Zhorov A, Cahalon L, Tal G, et al. Heat shock protein 60 enhances CD4⁺CD25⁺ regulatory T cell function via innate TLR2 signaling [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128 (6): 2651. DOI: 10.1172/JCI121856.
- [56] Venet F, Chung CS, 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. DOI: 10.1007/s00134-008-1337-8.
- [57] Grossman Z, Paul WE. Dynamic tuning of lymphocytes: physiological basis, mechanisms, and function [J]. *Annu Rev Immunol*, 2015, 33: 677–713. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032712-100027.
- [58] Venet F, Filipe-Santos O, Lepape A, et al. Decreased T-cell repertoire diversity in sepsis: a preliminary study [J]. *Crit Care Med*, 2013, 41 (1): 111–119. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182657948.
- [59] Yager EJ, Ahmed M, Lanzer K, et al. Age-associated decline in T cell repertoire diversity leads to holes in the repertoire and impaired immunity to influenza virus [J]. *J Exp Med*, 2008, 205 (3): 711–723. DOI: 10.1084/jem.20071140.
- [60] Wherry EJ. T cell exhaustion [J]. *Nat Immunol*, 2011, 12 (6): 492–499. DOI: 10.1038/ni.2035.
- [61] 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. DOI: 10.1001/jama.2011.1829.
- [62] Spec A, Shindo Y, Burnham CA, et al. T cells from patients with *Candida* sepsis display a suppressive immunophenotype [J]. *Crit Care*, 2016, 20: 15. DOI: 10.1186/s13054-016-1182-z.
- [63] Martin MD, Badovinac VP, Griffith TS. CD4 T cell responses and the sepsis-induced immunoparalysis state [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1364. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01364.
- [64] Condotta SA, Khan SH, Rai D, et al. Polymicrobial sepsis increases susceptibility to chronic viral infection and exacerbates CD8⁺ T cell exhaustion [J]. *J Immunol*, 2015, 195 (1): 116–125. DOI: 10.4049/jimmunol.1402473.
- [65] Xie JF, Crepeau RL, Chen CW, et al. Sepsis erodes CD8⁺ memory T cell-protective immunity against an EBV homolog in a 2B4-dependent manner [J]. *J Leukoc Biol*, 2019, 105 (3): 565–575. DOI: 10.1002/JLB.4A0718-292R.
- [66] Hamilton SE, Wolkers MC, Schoenberger SP, et al. The generation of protective memory-like CD8⁺ T cells during homeostatic proliferation requires CD4⁺ T cells [J]. *Nat Immunol*, 2006, 7 (5): 475–481. DOI: 10.1038/ni1326.
- [67] Janssen EM, Droin NM, Lemmens EE, et al. CD4⁺ T-cell help controls CD8⁺ T-cell memory via TRAIL-mediated activation-induced cell death [J]. *Nature*, 2005, 434 (7029): 88–93. DOI: 10.1038/nature03337.
- [68] Wolkers MC, Bensinger SJ, Green DR, et al. Interleukin-2 rescues helpless effector CD8⁺ T cells by diminishing the susceptibility to TRAIL mediated death [J]. *Immunol Lett*, 2011, 139 (1–2): 25–32. DOI: 10.1016/j.imlet.2011.04.011.
- [69] Gurung P, Rai D, Condotta SA, et al. Immune unresponsiveness to secondary heterologous bacterial infection after sepsis induction is TRAIL dependent [J]. *J Immunol*, 2011, 187 (5): 2148–2154. DOI: 10.4049/jimmunol.1101180.