

脓毒症精准免疫治疗的新进展

胡荣华 郑颜磊 程飞 张莉

湖北省肿瘤医院重症医学科, 湖北武汉 430079

通信作者: 张莉, Email: 69504660@qq.com

【摘要】 脓毒症是宿主对感染的反应失调而导致危及生命的器官功能不全, 相当于感染 + 序贯器官衰竭评分(SOFA) > 2 分, 是宿主对感染反应失控而导致的促炎 - 抗炎反应失衡。近年来, 脓毒症治疗除给予抗菌药物、病因治疗、液体复苏和器官功能支持外, 尚无单一的辅助疗法。过去对脓毒症的治疗重点一直是免疫抑制, 但脓毒症诱导的免疫麻痹在患者发病及死亡过程中起重要作用, 从而导致脓毒症的研究领域转向增强免疫应答。因此, 确定免疫系统严重受抑制或过度活跃, 并且准确监测免疫和治疗反应至关重要。现就脓毒症患者精准免疫治疗的进展及存在的挑战进行综述。

【关键词】 脓毒症; 精准免疫治疗; 进展

基金项目: 湖北省医药卫生联合基金项目(WJ2019H130)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.04.036

Advances in precision immunotherapeutic research of sepsis Hu Ronghua, Zheng Yanlei, Cheng Fei, Zhang Li

Department of Critical Care Medicine, Hubei Cancer Hospital, Wuhan 430079, Hubei, China

Corresponding author: Zhang Li, Email: 69504660@qq.com

【Abstract】 Sepsis is caused by maladjustment of host response to infection, resulting in life-threatening organ dysfunction, which is equivalent to infection + sequential organ failure score (SOFA) > 2 scores, and it is the out of control of the host's responses to infection leading to an imbalance of the pro-inflammatory-anti-inflammatory responses. In recent years, besides the antibiotics, etiological treatment, fluid resuscitation and organ functional support, there has been no single adjuvant therapy for sepsis. The focus of previous treatments has been on immunosuppression, however immune paralysis induced by sepsis was playing an increasingly important role in the processes of patient's disease onset and death, leading to a shift in the field of research to enhancing immune responses. Therefore, it is crucial to identify a septic patient with a severely suppressed or hyperactive immune system, and accurately monitor both immune and therapeutic responses. This review outlines the advances and challenges of precision immunotherapy in patients with sepsis.

【Key words】 Sepsis; Precision immunotherapy; Advance

Fund program: Hubei Provincial Medical Health Joint Fund Project (WJ2019H130)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.04.036

脓毒症是宿主对感染反应失控导致威胁生命的器官功能不全^[1], 是重症加强治疗病房(ICU)患者死亡的主要原因, 每年全世界脓毒症的发病率估计超过 3 000 万例^[2]。尽管过去几十年, 脓毒症的目标导向治疗已取得一定进展, 但脓毒症的病死率仍高达 30% ~ 50%^[3]。仅西方国家, 每年估计有 600 万例患者死于脓毒症, 死亡患者数超过肺癌、乳腺癌、结肠癌^[4]。此外, 脓毒症治疗费用高, 在美国脓毒症的治疗费用超过 200 亿美元。近 40 年来, 脓毒症的研究旨在寻找一种特异性免疫系统靶向辅助疗法, 结果不甚满意。专家一致认为, 其原因是无法对特定患者进行针对性治疗, 这些患者实际上可能从特定类型的治疗中受益^[5]。因此, 精准医学对未来试验的成功至关重要, 但准确可靠的免疫监测目前尚未能实现。现主要针对脓毒症的病理生理机制及脓毒症患者精准免疫治疗存在的挑战进行综述。

1 对脓毒症理解模式的转变

脓毒症中的促炎反应涉及白细胞活化、细胞因子产生、氧自由基和蛋白酶释放、补体及凝血激活等^[6]。从 20 世纪 70 年代到 21 世纪初, 人们普遍认为脓毒症的死亡原因完全来自于这种失控的炎症反应。因此, 脓毒症的治疗研究仅集中于抑制或防止过度的炎症反应。然而, 在未经选择异质性的

脓毒症患者中抑制免疫反应治疗无效。

在过去 10 年中, 人们对脓毒症免疫紊乱的理解模式发生了转变。许多患者不仅没有出现免疫过度激活, 反而出现了免疫抑制, 也称脓毒症诱导的免疫麻痹, 是与高病死率相关的免疫功能障碍^[7]。在免疫麻痹过程中, 循环系统白细胞释放促炎细胞因子的能力受损, 且免疫细胞凋亡数量显著增加。脓毒症患者通过凋亡途径主要损失的是淋巴细胞^[8]。淋巴细胞绝对值降低与病死率有关^[9]。脓毒症诱导的免疫麻痹使患者无法清除感染源, 且更易发生机会细菌及真菌的继发性感染^[10]。免疫麻痹与促炎反应同时发生。病毒聚合酶链反应(PCR)阳性检出率随 ICU 停留时间的延长而增加, 并且与真菌及机会菌感染有关。脓毒症相关死亡患者大多数存在免疫麻痹。因此, 目前对脓毒症的研究越来越关注通过免疫刺激恢复患者受抑制的免疫功能。然而, 鉴别免疫麻痹患者和随后的逆转免疫麻痹的治疗方法仍处于初期阶段。

2 生物学标志物区分脓毒症免疫状态

近年来, 研究显示, 许多细胞因子、趋化因子及其他蛋白质是脓毒症促炎状态的生物标志物。其中, 肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素(IL-1 β 、IL-6)3 种促炎细胞因子在损伤和感染的初始反应中起关键作用。这 3 种细胞因子对内皮

细胞的活化、白细胞的募集、发热和其他全身症状与急性期反应物的产生等至关重要^[11]。然而, TNF 或 IL-1 β 都不是脓毒症患者高炎症反应的可靠标志物, 因为它们仅在脓毒症初始阶段短时间升高。IL-6 作为潜在的生物标志物升高时间较长, 但 IL-6 水平升高与患者病死率增加有关^[12], 说明 IL-6 更具有预测预后的价值而非诊断价值, 且 IL-6 特异性差, 在许多炎症状态时均升高。IL-8 和单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 已被证实诊断^[13]和预测脓毒症病死率^[14]方面优于 IL-6。单核细胞活化标志物—糖基化终产物 (sRAGE) 受体的可溶性形式已被证实能作为高炎症反应的潜在生物标志物, 该分子是危险相关分子模式 (DAMPs) 的受体, 其升高水平与严重脓毒症的预后不良存在相关性^[15]。目前在临床上还没有用于准确预测脓毒症高炎症反应状态的单一生物标志物。准确识别免疫麻痹患者基于循环单核细胞上的人白细胞 DR 抗原 (HLA-DR) 表达以及体外脂多糖 (LPS) 刺激白细胞产生的细胞因子仍缺乏可靠证据^[16-17]。随着免疫麻痹病理生理学的研究进展, 出现了包括抑制性受体的表达, 如程序性死亡-1 (PD-1) 及其配体 PD-L1、细胞毒性 T 淋巴细胞抗原-4 (CTLA-4)、B 和 T 淋巴细胞衰减剂 (BTLA) 等其他几种免疫麻痹标志物^[18]。在免疫麻痹患者中还发现了几种免疫抑制淋巴细胞亚群 (包括 T 调节细胞)^[19]。全身炎症反应综合征 (SIRS) 患者抗炎细胞因子、单核细胞 HLA-DR 表达持续降低提示预后不良^[20]。有研究表明, 表观遗传变化也与免疫麻痹有关^[16]。此外, 负性 Toll 样受体 (TLR) 调节因子如 IL-1 受体相关激酶 M (IRAK-M) 和包含 Src 同源结构域 2 的肌醇-5-磷酸酶 1 (SHIP-1) 也可能参与了免疫麻痹的发展^[21]。然而, 最近发现的这些机制在免疫麻痹发病中的作用目前尚不清楚, 作为生物标志物尚不可行。无论是高炎症反应还是免疫麻痹, 使用单一标志物指导免疫调节治疗可能性不大, 因此使用一组标志物也许能更准确地反映脓毒症患者的免疫状态。

3 区域化和区域间的免疫应答

目前常使用血浆标志物或表达于循环中免疫细胞内及表面的分子来识别脓毒症患者的免疫状态。然而, 由于免疫反应存在区域化和区域间免疫应答的时间差异, 血液中白细胞表型并不总能反映当时的免疫状态。白细胞减少症与脓毒症动物模型中更显著的细胞因子反应有关, 表明血液中免疫细胞对宿主防御反应中致炎症介质的产生重要性有限^[22]。研究表明, 在 LPS 介导免疫反应中观察到许多脓毒症的特征性表现, 包括免疫抑制阶段, 而免疫耐受阶段被称为内毒素耐受性, 其特征为体内及体外对后续的 LPS 刺激呈低反应性^[23]。内毒素耐受与脓毒症诱导的免疫麻痹之间有许多相似之处, 包括白细胞产生的细胞因子减少以及单核细胞 HLA-DR (mHLA-DR) 表达降低^[18, 24]。人体内毒素血症模型已证实, 体外和体内内毒素耐受动力学存在显著差异。给予内毒素 1 h, mHLA-DR 表达及白细胞受刺激产生的体外细胞因子被迅速抑制^[25], 然后这些标志物迅速恢复, 并在给药 24 h 内恢复正常。相反, 在第 1 次给药 1~2 周, 体内促炎细胞因子水平仍减少约 60%^[26-27]。表明, 循环测量结

果可能不能反映整个免疫状态, 其他部位的免疫细胞或许更能反映特定时刻机体的免疫状态。目前, 尚不清楚循环系统及体内免疫系统差异在临床脓毒症患者中是否具有重要性, 但组织中巨噬细胞和非循环免疫细胞可能主要介导脓毒症的先天免疫反应。

在脓毒症中, 肺组织是具有高度代表性的器官。肺脏过度的炎症反应可能导致急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 从而危及生命, 免疫抑制可增加继发性肺部感染的概率。医院获得性肺炎属于继发感染, 在脓毒症恢复的患者中发病率最高。肺泡巨噬细胞 (AMs) 作为肺部的第一道防线, 在宿主防御中起着关键作用。研究表明, AMs 在健康志愿者 LPS 给药后 1.5~6 h 表现为活化而不是耐受型^[28]。研究显示, 对脓毒症患者 AMs 表现为耐受型^[29]。提示, 随着疾病的发展, 脓毒症后期 AMs 从最初的活化型转变为免疫抑制型。

大脑被视为免疫特权器官。小神经胶质细胞是脑内常驻巨噬细胞群。全身炎症反应是激活大脑小胶质细胞的触发因素。有研究表明, 内毒素给药 3 h 健康受试者体内小胶质细胞活化增加 30%~60%^[30]。有研究通过持续注射 LPS 复制全身炎症反应小鼠模型, 结果显示, LPS 最初会引起大脑急性免疫训练, 随后连续刺激导致大脑的免疫应答降低 (免疫耐受)。这些结果均表明, 颅脑中先天免疫反应出现免疫麻痹的迹象, 这与体内外的外周免疫麻痹相吻合。

最近有研究表明, 微生物可以通过造血干细胞和祖细胞 (HSPCs) 上表达的 TLRs 直接与骨髓中 HSPCs 相互作用^[31]。感染期间 HSPCs 识别微生物后可能影响造血干细胞的分裂和分化^[31], 最终可能影响宿主的防御效果。此外, 脓毒症患者骨髓谱系中 HLA-DR 表达水平降低^[32]。目前, 尚不清楚 HSPC 在全身炎症反应中的作用。

4 治疗方法

过去脓毒症的治疗主要集中在控制早期炎症反应, 但有相当大比例的患者并非死于过度的炎症反应, 且对所有脓毒症患者抑制免疫系统的治疗也不是有效手段。如果能根据患者的免疫状态进行针对性的免疫抑制治疗, 则可能使患者获益。

在过去的 10 年中, 免疫刺激治疗在临床前期试验及一些小型临床研究中显示出一定前景。粒-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF)^[33]和 γ 干扰素 (IFN- γ) 是脓毒症中研究较广泛的免疫刺激剂, 这些化合物是刺激骨髓细胞的有效物质, 通过增加 mHLA-DR 表达和促炎症细胞因子的产生来增加抗原转导能力^[34]。有研究表明, 对健康成人反复多次注射 LPS 可诱导免疫抑制, IFN- γ 可增强外周 mHLA-DR 表达, 恢复 TNF- α 的分泌, 使 IL-10 分泌明显减少^[35]。最近一项研究表明, 应用淋巴细胞减少来鉴定免疫抑制患者, 结果显示, 抗细胞凋亡和淋巴细胞功能增强细胞因子 IL-7 在这些患者中具有好的耐受性, 且可逆转脓毒症导致的淋巴细胞减少^[36]。另一个理想的免疫刺激靶标为 PD-1 抑制剂或 PD-L1, 且脓毒症患者中 PD-1 系统表达上调, 抑制 PD-1 与其配体之间的相互作用可促进免疫应答和抗原特异性 T 细胞应答^[37]。近年来抗 PD-L1 在肿瘤治疗方面取得

一定进展,且肿瘤和脓毒症免疫抑制之间存在这相似之处,有望使用抗 PD-L1 治疗脓毒症诱导的免疫麻痹。

5 总结

目前,目前脓毒症的治疗面临许多挑战,尚无单一辅助疗法,仍需要一些工具来明确特定患者主要的免疫功能障碍类型是免疫抑制还是高炎症反应,尚未从血液中找到能指导临床实践的循环生物标志物。因此,找到可靠的生物标志物来鉴别和检测脓毒症患者的免疫状态,并指导个性化治疗十分关键。

参考文献

- [1] 薄禄龙, 卞金俊, 邓小明. 2016 年脓毒症最新定义与诊断标准: 回归本质重新出发 [J]. 中华麻醉学杂志, 2016, 36 (3): 259-262. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2016.03.002.
- [2] Bo LL, Bian JJ, Deng XM. New definition and clinical criteria for sepsis and septic shock in 2016: back to the nature, head for the future [J]. Chin J Anesthesiol, 2016, 36 (3): 259-262. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1416.2016.03.002.
- [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] 贺小丽, 李德渊, 乔莉娜, 等. 脓毒症流行病学及预后的研究进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30 (5): 486-489. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.05.019.
- [5] He XL, Li DY, Qiao LN, et al. Progress of epidemiology and outcome for sepsis [J]. Chin Crit Care Med, 2018, 30 (5): 486-489. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.05.019.
- [6] Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care [J]. Crit Care Med, 2001, 29 (7): 1303-1310. DOI: 10.1097/00003246-200107000-00002.
- [7] Delano MJ, Ward PA. Sepsis-induced immune dysfunction: can immune therapies reduce mortality? [J]. J Clin Invest, 2016, 126 (1): 23-31. DOI: 10.1172/JCI82224.
- [8] Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock [J]. N Engl J Med, 2013, 369 (9): 840-851. DOI: 10.1056/NEJMr1208623.
- [9] Patil NK, Bohannon JK, Sherwood ER. Immunotherapy: a promising approach to reverse sepsis-induced immunosuppression [J]. Pharmacol Res, 2016, 111: 688-702. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.07.019.
- [10] Wesche DE, Lomas-Neira JL, Perl M, et al. Leukocyte apoptosis and its significance in sepsis and shock [J]. J Leukoc Biol, 2005, 78 (2): 325-337. DOI: 10.1189/jlb.0105017.
- [11] Drewry AM, Samra N, Skrupky LP, et al. Persistent lymphopenia after diagnosis of sepsis predicts mortality [J]. Shock, 2014, 42 (5): 383-391. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000234.
- [12] Otto GP, Sossdorf M, Claus RA, et al. The late phase of sepsis is characterized by an increased microbiological burden and death rate [J]. Crit Care, 2011, 15 (4): R183. DOI: 10.1186/cc10332.
- [13] Faix JD. Biomarkers of sepsis [J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2013, 50 (1): 23-36. DOI: 10.3109/10408363.2013.764490.
- [14] 曾文美, 毛璞, 黄勇波, 等. 脓毒症预后影响因素分析及预后价值评估 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22 (2): 118-123. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.02.003.
- [15] Zeng WM, Mao P, Huang YB, et al. Analyses of factors affecting prognosis of patients with sepsis and evaluation of their predicting values [J]. Chin J CTM WM Crit Care, 2015, 22 (2): 118-123. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.02.003.
- [16] Stryjewski GR, Nylen ES, Bell MJ, et al. Interleukin-6, interleukin-8, and a rapid and sensitive assay for calcitonin precursors for the determination of bacterial sepsis in febrile neutropenic children [J]. Pediatr Crit Care Med, 2005, 6 (2): 129-135. DOI: 10.1097/01.PCC.0000149317.15274.48.
- [17] 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. DOI: 10.1186/cc5783.
- [18] Bopp C, Hofer S, Weitz J, et al. sRAGE is elevated in septic patients and associated with patients outcome [J]. J Surg Res, 2008, 147 (1): 79-83. DOI: 10.1016/j.jss.2007.07.014.
- [19] Carson WF, Cavassani KA, Dou Y, et al. Epigenetic regulation of immune cell functions during post-septic immunosuppression [J]. Epigenetics, 2011, 6 (3): 273-283. DOI: 10.4161/epi.6.3.14017.
- [20] Lukaszewicz AC, Grienay M, Resche-Rigon M, et al. Monocytic HLA-DR expression in intensive care patients: interest for prognosis and secondary infection prediction [J]. Crit Care Med, 2009, 37 (10): 2746-2752. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181ab858a.
- [21] Leentjens J, Kox M, van der Hoeven JG, et al. Immunotherapy for the adjunctive treatment of sepsis: from immunosuppression to immunostimulation. Time for a paradigm change? [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187 (12): 1287-1293. DOI: 10.1164/rccm.201301-0036CP.
- [22] Kessel A, Bamberger E, Masalha M, et al. The role of T regulatory cells in human sepsis [J]. J Autoimmun, 2009, 32 (3-4): 211-215. DOI: 10.1016/j.jaut.2009.02.014.
- [23] 梅雪, 李春盛, 王烁. 全身炎症反应综合征患者血清细胞因子动态变化的研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2006, 18 (2): 85-88. DOI: 10.3760/j.issn.1003-0603.2006.02.007.
- [24] Mei X, Li CS, Wang S. Dynamic changes in serum levels of cytokines in patients with systemic inflammatory response syndrome [J]. Chin Crit Care Med, 2006, 18 (2): 85-88. DOI: 10.3760/j.issn.1003-0603.2006.02.007.
- [25] Xiong Y, Medvedev AE. Induction of endotoxin tolerance in vivo inhibits activation of IRAK4 and increases negative regulators IRAK-M, SHIP-1, and A20 [J]. J Leukoc Biol, 2011, 90 (6): 1141-1148. DOI: 10.1189/jlb.0611273.
- [26] Netea MG, Kullberg BJ, Blok WL, et al. The role of hyperuricemia in the increased cytokine production after lipopolysaccharide challenge in neutropenic mice [J]. Blood, 1997, 89 (2): 577-582.
- [27] Biswas SK, Lopez-Collazo E. Lopez-Collazo, Endotoxin tolerance: new mechanisms, molecules and clinical significance [J]. Trends Immunol, 2009, 30 (10): 475-487. DOI: 10.1016/j.it.2009.07.009.
- [28] Hamers L, Kox M, Pickkers P. Sepsis-induced immunoparalysis: mechanisms, markers, and treatment options [J]. Minerva Anesthesiol, 2015, 81 (4): 426-439. DOI: http://dx.doi.org/.
- [29] Kox M, de Kleijn S, Pompe JC, et al. Differential ex vivo and in vivo endotoxin tolerance kinetics following human endotoxemia [J]. Crit Care Med, 2011, 39 (8): 1866-1870. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182190d5d.
- [30] Leentjens J, Kox M, Koch RM, et al. Reversal of immunoparalysis in humans in vivo: a double-blind, placebo-controlled, randomized pilot study [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 186 (9): 838-845. DOI: 10.1164/rccm.201204-06450C.
- [31] Kox M, de Kleijn S, Pompe JC, et al. Differential ex vivo and in vivo endotoxin tolerance kinetics following human endotoxemia [J]. Crit Care Med, 2011, 39 (8): 1866-1870. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182190d5d.
- [32] Smith PD, Suffredini AF, Allen JB, et al. Endotoxin administration to humans primes alveolar macrophages for increased production of inflammatory mediators [J]. J Clin Immunol, 1994, 14 (2): 141-148. DOI: 10.1007/BF01541347.
- [33] Mokart D, Guery BP, Bouabdallah R, et al. Deactivation of alveolar macrophages in septic neutropenic ARDS [J]. Chest, 2003, 124 (2): 644-652. DOI: 10.1378/chest.124.2.644.
- [34] Sandiego CM, Gallezot JD, Pittman B, et al. Imaging robust microglial activation after lipopolysaccharide administration in humans with PET [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2015, 112 (40): 12468-12473. DOI: 10.1073/pnas.1511003112.
- [35] Nagai Y, Garrett KP, Ohta S, et al. Toll-like receptors on hematopoietic progenitor cells stimulate innate immune system replenishment [J]. Immunity, 2006, 24 (6): 801-812. DOI: 10.1016/j.immuni.2006.04.008.
- [36] Faivre V, Lukaszewicz AC, Payen D. Downregulation of blood monocyte HLA-DR in ICU patients is also present in bone marrow cells [J]. PLoS One, 2016, 11 (11): e0164489. DOI: 10.1371/journal.pone.0164489.
- [37] 宋菲, 刘雅莉, 杨克虎, 等. 粒细胞-单核细胞集落刺激因子治疗脓毒症疗效的系统评价 [J]. 中华危重病急救医学, 2011, 23 (5): 294-298. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2011.05.012.
- [38] Song F, Liu YL, Yang KH, et al. Granulocyte-monocyte colony-stimulating factor for the treatment of sepsis: a Meta analysis [J]. Chin Crit Care Med, 2011, 23 (5): 294-298. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2011.05.012.
- [39] 何雪梅, 薄禄龙, 姜春玲. 脓毒症免疫抑制与免疫刺激治疗的研究进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30 (12): 1202-1205. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.12.020.
- [40] He XM, Bo LL, Jiang CL. Advances in sepsis induced immunosuppression and immunomodulation therapy [J]. Chin Crit Care Med, 2018, 30 (12): 1202-1205. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.12.020.
- [41] Leentjens J, Kox M, Koch RM, et al. Reversal of immunoparalysis in humans in vivo: a double-blind, placebo-controlled, randomized pilot study [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 186 (9): 838-845. DOI: 10.1164/rccm.201204-06450C.
- [42] Francois B, Jeannot R, Daix T, et al. Interleukin-7 restores lymphocytes in septic shock: the IRIS-7 randomized clinical trial [J]. JCI Insight, 2018, 3: 98960. DOI: 10.1172/jci.insight.98960.
- [43] 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.

(收稿日期: 2019-04-29)