

脓毒症所致急性肾损伤过程中的免疫调节机制研究进展

莫文仲 汤林艳 彭相虹 杨智超 宋志

深圳大学总医院重症医学科,广东深圳 518055

摘要 脓毒症是一种全身性炎症反应综合征,常导致多器官功能障碍。脓毒症诱导的急性肾损伤(SAKI)是其最常见的并发症之一,会较大增加患者死亡率。SAKI 的发病机制复杂,主要涉及免疫炎症反应、血流动力学变化、微血管功能障碍、氧化应激和代谢重组等方面。先天免疫系统中的中性粒细胞、单核/巨噬细胞、树突细胞和自然杀伤细胞在响应病原体感染时发挥关键作用。适应性免疫系统中的 T 细胞和 B 细胞通过调节炎症反应和免疫平衡,影响肾功能恢复和预后。此外,神经免疫调节也在 SAKI 进展过程中发挥一定的功能。本文对 SAKI 发生发展中的免疫调节机制作一综述,旨在为 SAKI 的治疗提供新的思路和方法。

关键词 脓毒症;急性肾损伤;免疫调节;炎症级联反应;免疫细胞

中图分类号 R459.7;R692

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20260119

Research progress on immune regulation mechanism in acute kidney injury induced by sepsis MO Wen-zhong, TANG Lin-yan, PENG Xiang-hong, YANG Zhi-chao, SONG Zhi. Department of Intensive Care Unit, Shenzhen University General Hospital, Shenzhen 518055, China

Corresponding author: MO Wen-zhong, E-mail: songzhi76@163.com

Abstract Sepsis is a systemic inflammatory response syndrome that often leads to multiple organ dysfunction, with acute kidney injury (AKI) being one of its common complications, referred to as sepsis-induced acute kidney injury (SAKI). The pathophysiological mechanisms of SAKI are complex, primarily involving immune-inflammatory responses, hemodynamic changes, microvascular dysfunction, oxidative stress, and metabolic reprogramming. Innate immune cells, such as neutrophils, monocytes/macrophages, dendritic cells, and natural killer cells, play key roles in responding to pathogen infections but can exacerbate inflammation and cause kidney damage when overactivated. Adaptive immune cells, including T cells and B cells, influence kidney function recovery and prognosis by modulating inflammatory responses and immune balance. This review summarizes the known immune mechanisms involved in the development and progression of SAKI, aiming to provide new insights and approaches for the treatment of SAKI.

Key words Sepsis; Acute kidney injury; Immune regulation; Inflammatory cascade; Immune cells

脓毒症是一种全身性炎症反应综合征,常导致多器官功能障碍,其中急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是其常见并发症之一,称为脓毒症诱导的急性肾损伤(sepsis-induced acute kidney injury, SAKI)^[1]。研究显示,SAKI 占有 AKI 的 26% ~ 50%,且 AKI 本身是脓毒症患者死亡风险增加的独立危险因素^[2]。SAKI 患者后期发展为慢性肾病的风险也显著增加。目前,脓毒症和 SAKI 之间的复杂病理机制尚未完全阐明,没有特效的临床药物用于防治 SAKI^[3,4]。SAKI 的病理生理特征主要涉及免疫炎症反应、血流动力学变化、微血管功能障碍、氧化应激和代谢重组等方面。其中,免疫炎症相关机制是目前 SAKI 预防和治疗研究的热点。

在脓毒症状态下,机体对病原微生物感染会产

生过度的炎症反应。在内毒素或类内毒素物质的作用下,中性粒细胞、单核细胞和血管内皮细胞参与免疫网络反应,释放大量的内源性炎症介质(包括血管活性物质、细胞因子、趋化因子、氧自由基、急性相反应物、生物活性脂类、血浆酶系统产物、血液纤维蛋白溶解物等),导致炎症反应的扩大和失控。这些炎症介质和炎症细胞的大量渗透会导致肾小球滤过率和滤过分数下降、肾小管上皮细胞和肾血管内皮细胞的凋亡、肾髓质血流重分布及一系列病理变化,最终引起 AKI^[5,6]。

一、脓毒症与 AKI 之间的相互影响

脓毒血症与 AKI 之间病理生理机制尚未明确^[7]。

(一)脓毒症所致 SAKI 的流行病学

脓毒血症会显著增加 AKI 的风险。研究表明,在危重病患者中,SAKI 的发病率在 47.1% ~ 54%^[8,9]。脓毒血症也是 AKI 患者死亡的主要原因。AKI 增加患者感染的风险,并与脓毒血症的进展密切相关。研究显示,与未发生 AKI 的患者相比,恢复期 AKI 患者在出院后 30 d 内感染的风险增加了 4.5 倍^[10]。需要肾脏替代治疗的严重 AKI 患者,在首次住院期间发展为严重脓毒血症的风险约为非 AKI 患者的 3 倍^[11]。而这种增加的风险在脱离透析后仍然存在,表明 AKI 患者的免疫功能障碍可能会持续较长时间^[12]。脓毒症与 AKI 之间相互影响,早期诊断和干预非常重要。

(二)SAKI 的病理生理学机制

传统上,肾脏低灌注和缺血被认为是 SAKI 的主要病因,但脓毒症期间肾脏血流并不总是减少,反而可能增加,且肾小管损伤并非与血流量直接相关^[13,14]。SAKI 的发生与炎症反应、血管功能障碍、以及细胞应激反应失调密切相关。脓毒症引发的大血管功能障碍主要表现为肾内血流分流,导致髓质灌注不足,进一步加剧肾脏功能受损^[3,14]。微血管功能障碍由于促炎细胞因子的作用,导致肾毛细血管内微血栓的形成,限制了血流供应,从而进一步影响肾脏功能^[15]。细胞周期阻滞和凋亡也是 SAKI 进展的重要因素^[7,14]。

(三)AKI 诱发脓毒血症的病理生理学机制

AKI 诱发脓毒血症的机制复杂,涉及液体超负荷、炎症反应和免疫抑制等因素。首先,AKI 引起的液体超负荷可导致组织水肿,进而引发肠道屏障功能障碍,增加感染的风险^[16]。其次,AKI 引发的全

身炎症状态通过细胞因子清除减少和炎症因子,如白细胞介素(IL)-6 和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF- α)水平升高,进一步加重肾脏损伤^[17]。在一些研究中,AKI 患者表现出免疫功能抑制,如中性粒细胞功能减弱,导致细菌杀伤能力下降,进一步增加感染风险^[18]。医院获得性血流感染的风险在需要肾脏替代治疗的 AKI 患者中显著增加,这也成为 AKI 后脓毒血症的重要病理机制之一^[18]。

二、SAKI 过程中的先天免疫反应过程

先天免疫反应作为宿主在外周及淋巴组织对入侵病原体的初步防御,由细胞的模式识别受体触发。这些受体识别病原体相关分子并激活信号传递,引发 I 型干扰素和促炎细胞因子的产生,从而抑制病原体增殖、清除感染细胞,并促进适应性免疫反应。先天免疫中主要参与的细胞有树突细胞(dendritic cells, DCs)、自然杀伤细胞(natural killer cells, NKs)、单核/巨噬细胞、中性粒细胞以及肥大细胞,见图 1。

1. DCs:DCs 作为机体中最强大的抗原呈递细胞,在 SAKI 的进展过程中扮演着关键角色。DCs 在成熟过程中上调主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)及其他共刺激分子的表达,从而增强其捕捉、处理和呈递抗原的能力。在系统性细菌感染模型中,肾脏驻留的 DCs 能够有效摄取血管内的病原体,并将其呈递给效应 T 细胞,促进 T 细胞向肾脏迁移,从而在免疫应答中发挥核心作用^[19]。然而,脓毒血症会导致 DCs 功能受损。例如,II 类 MHC 抗原 HLA-DR 的表达下降,以及促炎细胞因子分泌的减少,均影响了 DCs 呈递抗原的

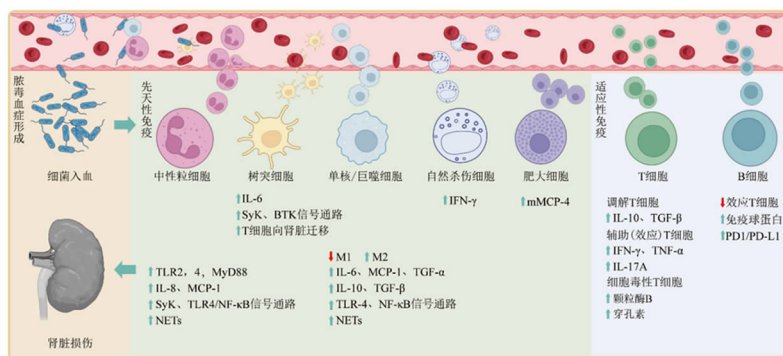


图 1 SAKI 过程中的先天免疫和适应性免疫过程[感染因素(以细菌示例)或非感染因素通过激活免疫系统,引发免疫细胞(中性粒细胞、单核细胞、树突细胞、自然杀伤细胞、肥大细胞、B 细胞和 T 细胞)的招募及激活,启动免疫反应,并向肾脏组织浸润,释放多种细胞因子和趋化因子,进一步加剧肾脏的免疫炎症反应,并影响肾脏功能的修复过程。TLR 为 Toll 样受体;IL 为白细胞介素;MCP 为单核细胞趋化蛋白;SyK 为脾酪氨酸激酶;NET 为中性粒细胞胞外陷阱;TGF 为肿瘤坏死因子;BTK 为 Bruton's 酪氨酸激酶;IFN- γ 为干扰素 γ ;PD1 为程序性细胞死亡受体 1;PD-L1 和程序性死亡配体 1]

能力,进而导致 T 细胞分化异常,增加 SAKI 的风险^[20]。研究还发现,Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4,TLR4) 的激活可上调 DCs 中 Bruton's 酪氨酸激酶 (Bruton's tyrosine kinase,BTK) 的信号,从而进一步激发炎症反应。而 BTK 抑制剂的应用则能够减轻 SAKI 中的氧化应激和炎症反应^[21]。此外,脾酪氨酸激酶 (spleen tyrosine kinase,Syk) 信号通路在 DCs 中的表达增强,与 IL-6 和单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1,MCP-1) 的过表达相关。这些细胞因子通过吸引 DCs 和其他免疫细胞的浸润,导致肾小管上皮细胞损伤,加剧肾功能损害^[22]。这些发现提供了潜在的靶向治疗方向,但仍需要更多的临床试验来验证抑制 Syk 和 BTK 的实际治疗效果,特别是在 SAKI 患者中。

2. NK 细胞:NK 细胞是先天免疫系统的重要组成部分,不仅参与抗肿瘤和抗病毒的免疫反应,还参与过敏和自身免疫疾病的调节^[23]。在脓毒症的不同阶段,NK 细胞通过分泌多种细胞因子和趋化因子积极响应感染,调节免疫反应。其数量及功能的变化与脓毒症患者早期死亡率高度相关^[23]。NK 细胞的功能由激活和抑制受体共同调控,这些受体能够感知受损细胞表面 MHC I 类分子的变化^[24]。当受到细胞因子或脂多糖等刺激时,NK 细胞释放穿孔素和颗粒酶等细胞毒素,或产生干扰素 γ (interferon- γ ,IFN- γ) 等促炎因子,从而发挥其细胞毒性作用^[25,26]。健康肾脏中存在大量的 CD56 阳性 NK 细胞,特别是 CD56 亮型 NK 细胞,可能在抵抗肾脏感染中起到一定作用^[25]。

3. 中性粒细胞:中性粒细胞是机体先天免疫系统中最先响应的细胞类型之一。它们能够迅速迁移到炎症部位,吞噬并杀灭病原体,从而有效抑制感染扩散并防止全身性炎症的进一步发展^[27]。在脓毒症引发的 AKI 过程中,中性粒细胞通过 TLRs 的激活,释放趋化因子如 IL-8 和 MCP-1,吸引更多中性粒细胞迁移至肾脏参与局部炎症反应^[22]。研究显示,中性粒细胞在 SAKI 患者的肾组织中显著积聚,并与肾功能的进一步恶化密切相关^[28]。此外,中性粒细胞能够释放中性粒细胞胞外陷阱 (neutrophil extracellular traps,NETs),这一机制在宿主防御中起到了重要作用,但过度的 NETs 释放可能加剧组织损伤和炎症反应^[29]。在脓毒症模型中,肽精氨酸脱氨酶的激活导致组蛋白的瓜氨酸化,促使 NETs 形成并加重脓毒症进展^[30]。中性粒细胞的活化通过 TLR2、TLR4 和 MyD88 信号通路,可能导致肾小球

和肾小管损伤,进一步影响肾脏的血流动力学及功能^[31]。研究表明,通过抑制 Syk 及 TLR4/NF- κ B 信号通路可以显著减少中性粒细胞在肾组织中的积聚,并缓解 SAKI 的病理表现^[22,31]。因此,调控中性粒细胞的功能和抑制其过度浸润肾组织,可能成为保护肾脏免受 SAKI 伤害的有效治疗策略。

4. 单核/巨噬细胞:单核细胞和巨噬细胞通过分泌促炎因子(如 TNF- α 、IL-6 和 MCP-1)和细胞粘附分子(如 ICAM-1),参与 SAKI 进展^[32]。这些细胞在脓毒症中经历了显著的代谢和表观遗传重编程,导致其基因表达谱的变化,诱发并维持脓毒症相关的免疫抑制状态。研究显示,M1 型巨噬细胞与炎症反应和组织破坏密切相关,而 M2 型巨噬细胞则主要参与抗炎反应及组织修复^[33,34]。在 SAKI 的发展过程中,单核/巨噬细胞表现出引发损伤和促进修复。M1 型巨噬细胞的激活通过释放促炎因子加重肾脏损伤,而 M2 型巨噬细胞则有助于减少炎症、促进组织修复^[35]。研究表明,单核/巨噬细胞通过释放如 IL-10 和 TGF- β 等抗炎细胞因子促进 M2 型巨噬细胞的极化,并通过释放 NETs 和其它促炎因子在 SAKI 中起到关键作用。这种 M1 向 M2 的转化在脓毒症的不同阶段可能自发发生,并对肾脏恢复具有重要意义^[36]。此外,单核/巨噬细胞的 TLR4 和 NF- κ B 信号通路响应细菌脂多糖的刺激,会迅速引发炎症因子的释放,导致局部及全身的炎症扩散^[37]。因此,调节巨噬细胞的极化,尤其是通过抑制 M1 型巨噬细胞的活性并促进 M2 型巨噬细胞的功能,可能成为有效的治疗策略。

5. 肥大细胞:肥大细胞是先天免疫系统的重要组成部分,源自骨髓干细胞,广泛存在于皮肤、呼吸道和胃肠道的黏膜下结缔组织中。这些细胞通过多种模式识别受体识别病原体,并通过释放细胞因子、趋化因子以及其他生物活性介质在免疫调节中发挥关键作用^[38,39]。肥大细胞不仅在过敏反应中发挥重要功能,在病原体感染中的作用近年来也逐渐受到关注。在脓毒血症病理过程中,肥大细胞展现出双重效应:首先,在轻度至中度感染中,肥大细胞通过增强中性粒细胞的募集、促进细菌清除及直接释放抗菌蛋白酶来发挥保护作用。但在重度脓毒症中,肥大细胞的过度激活会加剧全身的炎症反应,增加死亡率。部分机制包括 IL-4 介导的巨噬细胞吞噬功能抑制及淋巴细胞凋亡的增加^[40]。肥大细胞释放的炎症介质不仅会影响肾脏局部的炎症反应,还会通过促进全身性炎症加重肾损伤。肥大细胞相

关的蛋白酶-4 已被发现能够调节中性粒细胞的反应、减少 TNF- α 的产生,并抑制肾素-血管紧张素系统,进而减轻肾脏损伤,提示肥大细胞可能成为治疗 SAKI 的新靶点。研究表明,通过使用稳定肥大细胞的药物如克罗米林和多沙氯唑,可以有效抑制肥大细胞释放炎症介质,从而降低系统性炎症反应,改善 SAKI 患者的预后^[41]。这些药物通过减少细胞因子的释放,减轻炎症级联反应,为 SAKI 患者提供了一种潜在的免疫调节治疗策略^[42]。

三、SAKI 过程中的适应性免疫应答反应过程

适应性免疫系统是对抗感染并维持长期免疫记忆的关键,其主要由 T 细胞和 B 细胞组成,见图 1。在 SAKI 进展过程当中,适应性免疫的紊乱加剧了病理变化,影响患者的预后。

1. T 淋巴细胞:脓毒血症引起的免疫系统功能障碍通过激活多种先天和适应性免疫细胞,释放促炎细胞因子如 IL-6、IFN- γ 和活性氧等代谢物,进一步加剧肾脏炎症^[43]。T 细胞不仅是适应性免疫反应的效应细胞,也是先天免疫反应中的重要参与者。在脓毒血症中,Th1 和 Th17 细胞被激活,是效应 T 细胞中的主要促炎细胞类型^[44]。Th1 通过分泌 IFN- γ 和 TNF- α 来增强机体对细胞内病原体的免疫反应^[45]。Th17 则通过分泌 IL-17A 等细胞因子促进对细胞外病原体的免疫反应^[46]。研究表明,Th1 和 Th17 及其相关细胞因子会促进 AKI 的进展,并在小鼠 AKI 模型中被发现浸润肾实质^[47]。这些促炎细胞因子的持续激活不仅加剧了局部的炎症反应,还导致免疫失衡。

T 细胞通过其表面受体响应多种局部和远端产生的分子信号,激活 TLRs、补体级联反应和 NF- κ B 途径,导致强烈的局部炎症反应,进一步加重肾脏损伤^[44]。调节性 T 细胞(regulatory T cells, Tregs)通过分泌抑制性细胞因子(如 TGF- β 和 IL-10),抑制 Th1 和 Th17 的活性,并减少 T 细胞增殖,从而发挥抗炎作用^[48]。在脓毒血症中,Tregs 的增加与免疫抑制的加剧密切相关,可能导致多器官功能障碍^[49]。研究表明,减少 Tregs 的相对扩增可以显著改善脓毒症患者生存率^[50]。然而,Tregs 在免疫反应中的作用具有复杂性。在 SAKI 中,Tregs 的过度增殖可能导致免疫抑制,进一步加剧肾损伤,尤其是在缺乏有效免疫反应的情况下。而在其他情形下,Tregs 的功能增强也可能通过调节免疫反应,减轻局部炎症和损伤。最新的研究发现,通过靶向非受体酪氨酸激酶的信号通路,能够有效抑制 Th1/Th17 的激活,同

时增强 Tregs 的功能,从而减轻 SAKI 症状^[38]。此外,重组人可溶性血栓调节蛋白通过调节免疫反应,降低肾脏中促炎细胞因子的水平,减少白细胞浸润,从而改善肾损伤^[51]。Tregs 与效应 T 细胞之间的平衡对 SAKI 的发生和发展具有重要影响,如何调节这种平衡状态可能为 SAKI 的免疫治疗提供新的治疗策略。

2. B 淋巴细胞:B 淋巴细胞作为适应性免疫中的体液免疫主要效应细胞。B 细胞在抗原刺激下可分化为浆细胞,后者能够合成和分泌抗体(免疫球蛋白),主要执行体液免疫功能。在 AKI 患者的尿液中,免疫细胞表型主要由中性粒细胞、单核吞噬细胞和 B 细胞组成。研究表明,在 AKI 早期若降低 B 细胞的比例,可有助于肾功能的恢复^[52]。谷氨酰胺的早期或晚期给药则通过调节 B 细胞的比例来平衡免疫反应,减少炎症反应,从而减轻 SAKI 的严重程度^[53]。在 B 细胞缺陷的小鼠模型中,AKI 后肾脏功能得恢复速度也会明显加快^[53,54],提示 B 细胞的激活可能对 SAKI 患者的肾功能恢复产生阻碍作用。然而,除了在体液免疫中的作用,B 细胞在 SAKI 进展过程中还可以通过调节 T 细胞活性发挥免疫调节功能,并展现出功能的两面性。脓毒血症会增加 B 细胞上程序性细胞死亡受体 1 和程序性死亡配体 1 的表达,而这些分子通常与 T 细胞衰竭相关,能够进一步抑制效应 T 细胞,尤其是 Th1 和 Th17 细胞的活性,从而减轻炎症反应并限制肾脏损伤^[38]。因此,深入研究 B 细胞与 T 细胞相互作用及其在免疫平衡中的调控,能够为未来 SAKI 的免疫治疗提供新的视角和潜在靶点。此外,探索 B 细胞在脓毒血症引发的免疫失衡中的复杂作用,有助于制定更精准的治疗策略,促进肾脏损伤的修复。

四、SAKI 过程中的神经免疫调节

在 SAKI 的进展过程中,神经免疫调节也发挥着重要的作用。迷走神经通过其传递的反射信号调控免疫系统的功能,这一过程被称为胆碱能抗炎反射途径(cholinergic anti-inflammatory pathway, CAP)^[55]。CAP 的激活始于迷走神经的传入信号,这些信号通过交感神经传递至脾脏,并激活脾脏中的 Ths^[56]。激活后的 Ths 分泌乙酰胆碱,进一步刺激脾脏巨噬细胞上的 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体,通过这一途径抑制促炎细胞因子的释放,如 TNF- α ,从而减少炎症反应,缓解脓毒血症引起的全身性免疫激活^[56,57]。研究表明,通过电刺激迷走神经或非侵入性脾脏脉冲超声等方法,可以有效激活 CAP,减轻

脓毒症引起的肾脏损伤和系统性炎症反应^[58-60]。脾脏在 VNS 引发的免疫调节效应中起到了核心作用。VNS 通过激活脾脏中的 Ths, 尤其是合成乙酰胆碱的记忆型 T 细胞, 进一步通过 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体在巨噬细胞上的激活来抑制 TNF- α 的产生, 减轻脓毒症及其相关 AKI 的免疫反应^[57,58]。此外, 脾脏脉冲超声通过直接作用于脾脏及其神经系统, 调节免疫反应, 减少促炎细胞因子的释放, 从而减轻肾脏损伤。小鼠实验表明, 超声波治疗前的应用可以显著缓解肾脏缺血再灌注损伤和 SAKI^[61]。因此, 神经免疫调节, 尤其是胆碱能抗炎反射途径的激活, 为未来非侵入性治疗方法的发展提供了潜在的临床应用前景。

五、SAKI 的免疫治疗现状

免疫失调是 SAKI 发生和进展中的关键因素。研究表明, 免疫抑制与促炎反应的不平衡是 SAKI 的重要机制, 调节免疫功能有望改善患者预后。

1. 靶向 Tregs: Tregs 在脓毒症患者中的数量通常增加, 且其功能与病情的严重程度呈正相关。研究发现, Tregs 能够有效减少脓毒症引发的炎症反应, 抑制肾损伤的进展^[62]。Salubrinal 是一种小分子药物, 能够通过抑制 eIF2- α 去磷酸化, 减轻内质网应激引发的细胞损伤。研究表明, Salubrinal 可以保护肾脏细胞免受内质网应激损伤, 增强 Tregs 的抗炎作用, 缓解免疫失衡, 从而对 SAKI 有潜在的治疗作用^[63]。然而, 在脓毒症的不同阶段, Tregs 的数量和功能可能需要平衡调节, 以避免过度免疫抑制。

2. 清除细胞因子: 脓毒症诱发的炎症反应通过大量的促炎细胞因子释放, 如 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β , 进一步恶化肾脏损伤。清除过量的细胞因子, 避免“细胞因子风暴”被认为是 SAKI 治疗中的一个重要环节^[64]。近年来, 体外血液净化技术(如多聚甲基丙烯酸酯吸附器和合成树脂)已经被用于减少炎症因子的积累, 从而减轻肾脏损伤和炎症。基于抗体的细胞因子清除疗法(如抗 TNF- α 和抗 IL-6 抗体)也在研究阶段。研究发现通过药物干预调节细胞因子的合成与释放, 例如抑制 NF- κ B 信号通路, 能够显著减少促炎因子的生成, 并减轻 SAKI 的临床症状^[65]。这些策略为 SAKI 提供了新的治疗靶点, 并可能在未来的临床实践中为患者带来更有效的免疫调节方案。

3. 肾素-血管紧张素-醛固酮系统调节: 脓毒症导致 RAAS 失调, 尤其是血管紧张素 II (Angiotensin II, Ang II) 和其受体 AT-1R 的功能异常, 进而加剧肾

脏损伤。此外, RAAS 的激活会促进促炎细胞因子的释放(如 IL-6 和 TNF- α), 进一步激发炎症反应, 加剧肾脏的损害。RAAS 的异常激活也可以通过影响 Tregs 的活性来加剧炎症。研究表明, 在 SAKI 患者中, 血浆肾素水平升高, 血管扩张性休克恶化^[66]。补充 Ang II 可恢复部分患者的肾脏血流动力学, 从而减轻急性肾损伤的程度^[67]。

六、结语与展望

综上所述, SAKI 的病理生理机制涉及复杂的免疫调节网络, 包括先天免疫和适应性免疫的多种细胞和信号通路。中性粒细胞、单核/巨噬细胞、DC 细胞、NK 细胞等先天免疫细胞, 通过释放促炎细胞因子和趋化因子, 迅速响应病原体感染, 起到重要的防御作用; 然而, 其过度活化也可能引发不受控的炎症反应, 加剧肾脏损伤。T 细胞和 B 细胞等适应性免疫细胞在 SAKI 的发展中同样扮演关键角色, 通过调节炎症反应和免疫平衡, 影响肾功能的恢复与预后。尽管目前对 SAKI 的免疫机制已有一定了解, 但具体的细胞和分子调控仍需深入研究。未来, 通过探索 SAKI 的免疫病理机制, 开发新的免疫调节疗法, 有望为临床预防和治疗 SAKI 提供有效策略, 减少患者死亡率和慢性肾病发生率。

参考文献

- 1 Kercherberger VE, Ware LB. The role of circulating cell-free hemoglobin in sepsis-associated acute kidney injury[J]. Semin Nephrol, 2020, 40(2):148-159.
- 2 谢静宜, 赵兴阳, 姚颖, 等. 急性肾损伤患者的流行病学特征研究现状[J]. 内科急危重症杂志, 2025, 31(4):304-310, 315.
- 3 Chang YM, Chou YT, Kan WC, et al. Sepsis and acute kidney injury: a review focusing on the bidirectional interplay [J]. Int J Molecul Sci, 2022, 23(16):9159.
- 4 Xu X, Nie S, Liu Z, et al. Epidemiology and clinical correlates of AKI in Chinese hospitalized adults[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2015, 10(9):1510-1518.
- 5 宋训君, 徐俊. 脓毒性急性肾损伤患者死亡预测模型的建立[J]. 内科急危重症杂志, 2025, 31(4):348-350, 360.
- 6 Griffin BR, You Z, Holmen J, et al. Incident infection following acute kidney injury with recovery to baseline creatinine: A propensity score matched analysis[J]. PLoS One, 2019, 14(6):e0217935.
- 7 Maiden MJ, Otto S, Brealey JK, et al. Structure and function of the kidney in septic shock. A prospective controlled experimental study [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 194(6):692-700.
- 8 Singbartl K, Miller L, Ruiz-Velasco V, et al. Reversal of acute kidney injury-induced neutrophil dysfunction: a critical role for resistin[J]. Crit Care Med, 2016, 44(7):e492-e501.
- 9 Nadeem A, Ahmad SF, Al-harbi NO, et al. Bruton's tyrosine kinase inhibition attenuates oxidative stress in systemic immune cells and renal

compartment during sepsis-induced acute kidney injury in mice[J]. *Int Immunopharmacol*,2021 ,90 :107123.

- 10 Al-Harbi NO,Nadeem A,Ahmad SF,et al. Amelioration of sepsis-induced acute kidney injury through inhibition of inflammatory cytokines and oxidative stress in dendritic cells and neutrophils respectively in mice;Role of spleen tyrosine kinase signaling [J]. *Biochimie*,2019 ,158 :102-110.
- 11 Feng T,Liao X,Yang X,et al. A shift toward inhibitory receptors and impaired effector functions on NK cells contribute to immunosuppression during sepsis[J]. *J Leukoc Biol*,2020 ,107 (1) :57-67.
- 12 Vall s PG,Gil Lorenzo AF,Garcia RD,et al. Toll-like receptor 4 in acute kidney injury[J]. *Int J Molecul Sci*,2023 ,24 (2) :1415.
- 13 He J,Zhao S,Duan M. The response of macrophages in sepsis-induced acute kidney injury[J]. *J Clin Med*,2023 ,12 (3) :1101.
- 14 Peng Y,Fang Y,Li Z,et al. Saa3 promotes pro-inflammatory macrophage differentiation and contributes to sepsis-induced AKI[J]. *Int Immunopharmacol*,2024 ,127 :111417.
- 15 Piliponsky AM,Acharyam,Shubin NJ. Mast cells in viral bacterial and fungal infection immunity [J]. *Int J Molecul Sci*,2019 ,20 (12) :2851.
- 16 Caughey GH. Mast cell tryptases and chymases in inflammation and host defense[J]. *Immunol Rev*,2007 ,217 :141-154.
- 17 ZHOU L,HE X,CAI P,et al. Induced regulatory T cells suppress Tc1 cells through TGF-  signaling to ameliorate STZ-induced type 1 diabetes mellitus[J]. *Cell Mol Immunol*,2021 ,18 (3) :698-710.
- 18 Yang XY,Song J,Hou SK,et al. Ulinastatin ameliorates acute kidney injury induced by crush syndrome inflammation by modulating Th17/Treg cells[J]. *Int Immunopharmacol*,2020 ,81 :106265.
- 19 Sun S,Chen R,Dou X,et al. Immunoregulatory mechanism of acute kidney injury in sepsis:A narrative review[J]. *Biomed Pharmacother*,2023 ,159 :114202.
- 20 Schunk SJ,Triem S,Schmit D,et al. Interleukin-1  is a central regulator of leukocyte-endothelial adhesion in myocardial infarction and in chronic kidney disease[J]. *Circulation*,2021 ,144 (11) :893-908.
- 21 Li X,Zhou X,Liu X,et al. Spermidine protects against acute kidney injury by modulating macrophage NLRP3 inflammasome activation and mitochondrial respiration in an eIF5A hypusination-related pathway [J]. *Mol Med*,2022 ,28 (1) :103.
- 22 Coelho S,Cabral MG,Salvador R,et al. Urinary immune cell phenotype of severe AKI in critically ill patients[J]. *Int Urol Nephrol*,2022 ,54 (8) :2047-2055.
- 23 Kuwabara S,Goggins E,Okusa MD. The pathophysiology of sepsis-associated AKI [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*,2022 ,17 (7) :1050-1069.
- 24 Ding X,Wang H,Qian X,et al. Panicle-shaped sympathetic architecture in the spleen parenchyma modulates antibacterial innate immunity[J]. *Cell Rep*,2019 ,27 (13) :3799-3801.
- 25 Inoue T,Abe C,Sung SS J,et al. Vagus nerve stimulation mediates protection from kidney ischemia-reperfusion injury through  7nAChR + splenocytes [J]. *J Clin Invest*,2016 ,126 (5) :1939-1952.
- 26 Elias EE,Lyons B,Muruve DA. Gasdermins and pyroptosis in the kidney[J]. *Nat Rev Nephrol*,2023 ,19 (5) :337-350.
- 27 王婷婷,秦海东. 脓毒症相关细胞因子风暴的机制与治疗策略[J]. *基础医学与临床*,2025 ,45 (2) :263-267.
- 28 何洋,安天志,李成,等. 树突状细胞来源外泌体通过 NF- B 通路影响内皮细胞致促炎因子的变化[J]. *贵州医科大学学报*,2022 ,47 (6) :654-660.
- 29 Garcia B,Zarbock A,Bellomo R,et al. The role of renin-angiotensin system in sepsis-associated acute kidney injury:mechanisms and therapeutic implications[J]. *Curr Opin Crit Care*,2023 ,29 (6) :607-613.

(2025-01-10 收稿,2025-11-30 修回)

(上接第 60 页)

- 15 Regiroli G,Loi B,Pezza L,et al. Continuous venovenous hemofiltration performed by neonatologists with cardio-renal pediatric dialysis emergency machine to treat fluid overload during multiple organ dysfunction syndrome: A case series[J]. *Pediatr Crit Care Med*,2023 ,24 (4) :196-201.
- 16 彭全友. 右美托咪定对小儿重度颅脑损伤患者七氟醚全身麻醉后血浆 S 蛋白 100B 及炎性细胞因子的影响[J]. *首都食品与医药*,2022 ,29 (3) :76-77.
- 17 Bouvier D,Oris C,Brailova M,et al. Interest of blood biomarkers to predict lesions in medical imaging in the context of mild traumatic brain injury[J]. *Clin Biochem*,2020 ,21 (36) :5-11.
- 18 喻国平,钟涛,陈秋. 丙泊酚联合盐酸羟考酮对颅脑创伤急诊手术患者的麻醉效果及相关蛋白表达的影响[J]. *临床和实验医学杂志*,2019 ,18 (12) :1339-1343.
- 19 Ahmad-Molaei L,Pourhamzeh M,Ahadi R,et al. Time-dependent changes in the serum levels of neurobiochemical factors after acute methadone overdose in adolescent male rat[J]. *Cell Mol Neurobiol*,2021 ,41 (8) :1635-1649.
- 20 Zhang F,Zhang T,Yang S,et al. Sacubitril-valsartan increases ultrafiltration in patients undergoing peritoneal dialysis: A short-term retrospective self-controlled study[J]. *Front Med (Lausanne)*,2022 ,3 (9) :546-552.
- 21 胡浪涛,魏佳莉. NF- B 信号通路与肾间质纤维化的研究进展[J]. *内科急危重症杂志*,2025 ,31 (4) :379-381,384.
- 22 张莲,张娟,查冬青,等. 2024KDIGO 慢性肾脏病评估和管理指南要点解读[J]. *内科急危重症杂志*,2024 ,30 (4) :297-302.
- 23 Li Z,Gao W,Liu G,et al. Prediction of serum-free and cerebrospinal fluid valproic acid levels in patients with hypoalbuminemia after craniotomy[J]. *Ther Drug Monit*,2020 ,42 (4) :610-616.

(2024-09-03 收稿 2025-12-26 修回)