

综 述

脓毒症相关性淋巴细胞减少症研究进展

陆奕然 李楠 唐婉春 左祥荣

南京医科大学第一附属医院重症医学科, 江苏南京 210029

摘要 脓毒症是一种由感染导致器官功能障碍的免疫反应失调, 免疫抑制在脓毒症的发生发展中扮演着重要角色。其中, 淋巴细胞减少作为免疫抑制的表现之一, 与脓毒症疾病进展、多器官功能障碍、二次感染、不良预后等密切相关。本文就脓毒症相关淋巴细胞减少症定义、流行病学及其对脓毒症的影响和治疗进展等方面进行综述, 以期以淋巴细胞为靶点深入理解脓毒症免疫抑制和开发个体化治疗提供参考, 改善脓毒症患者预后。

关键词 脓毒症; 淋巴细胞减少症; 免疫抑制; 预后

中图分类号 R631; R557⁺.4

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20260216

Research progress on sepsis associated lymphopenia LU Yi-ran, LI Nan, TANG Wan-chun, ZUO Xiang-rong. Department of Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Nanjing 210029, China
Corresponding author: ZUO Xiang-rong, E-mail: 13913979197@139.com

Abstract Sepsis is a dysregulated host response to infection that leads to life-threatening organ dysfunction, in which immunosuppression plays a critical role in the onset and progression of the disease. Lymphopenia, a key manifestation of immunosuppression in sepsis, is closely associated with disease progression, multiple organ dysfunction, secondary infections and poor prognosis. This review summarizes the definition and epidemiology of sepsis-associated lymphopenia, as well as its impact on sepsis and recent advances in therapeutic approaches, aiming to provide a reference for targeting lymphocytes to deepen the understanding of immunosuppression in sepsis and to facilitate the development of individualized therapies, thereby improving the prognosis of patients with sepsis.

Key words Sepsis; Lymphopenia; Immunosuppression; Prognosis

脓毒症是一种由感染导致器官功能障碍的免疫反应失调, 最终以持续过度炎症及免疫抑制为特点^[1]。脓毒症在引起过度炎症的同时, 机体先天性和适应性免疫系统受到不同程度抑制^[2]。淋巴细胞是机体抵抗感染和疾病入侵的“卫士”, 而脓毒症相关免疫抑制的主要表现之一就是淋巴细胞的耗竭及凋亡导致的淋巴细胞计数减少^[3]。约半数脓毒症患者会出现淋巴细胞减少, 死亡率可高达 65.4%^[4, 5]。淋巴细胞减少贯穿脓毒症进程, 与其早期诊断、严重程度、二次感染及预后均密切相关。因此, 深入探索脓毒症淋巴细胞减少的机制与疗法对改善预后至关重要^[6]。本文综述脓毒症淋巴细胞减少相关进展, 旨在为理解脓毒症免疫抑制、临床个体免疫调节治疗提供新思路。

一、脓毒症相关性淋巴细胞减少症诊断

淋巴细胞减少症是外周血淋巴细胞数量下降的一种病理状态。临床上常用血液分析仪生成细胞群

体数据对淋巴细胞计数进行初步粗略检测; 随后可利用流式细胞术检测淋巴细胞亚群提供更详细的免疫状态评估^[7]。脓毒症患者外周血绝对淋巴细胞计数 (absolute lymphocyte count, ALC) 少于 $1.0 \times 10^9/L$ 通常被诊断为脓毒症相关性淋巴细胞减少症^[8, 9]。迄今为止, 关于持续性淋巴细胞减少症尚无准确定义。有的定义为脓毒症发病连续 7 d 内或直到死亡淋巴细胞计数低于正常下限 ($1.0 \times 10^9/L$)^[10], 有的定义为入重症监护病房后 5 d 淋巴细胞绝对计数持续 $\leq 0.7 \times 10^9/L$ ^[11], 亦有研究认为 ≥ 2 d 淋巴细胞减少症状为持续性淋巴细胞减少^[12]。

现临床多进行相对固定时间的淋巴细胞计数分析, 忽略了其动态性。有研究利用基于群体的轨迹建模 (group-based trajectory model, GBTM) 来识别脓毒症患者淋巴细胞计数变化轨迹^[13]。“快速-缓慢下降”型为炎症性表型, 其特征是淋巴细胞计数在

前三天迅速下降,随后下降速度较慢,该类患者可能会从抗炎药物如皮质类固醇或乌司他丁治疗中受益,“稳定”型淋巴细胞计数相对稳定,“快速-缓慢增加”型淋巴细胞轨迹为前三天快速增加,随后在较低水平缓慢上升,这类型患者住院时间最长,28 d 死亡率最高,此种免疫抑制表型使用免疫刺激疗法如胸腺肽 $\alpha 1$ 或白细胞介素-7(interleukin-7, IL-7)治疗效果更好。另有回顾性研究将淋巴细胞计数变化情况归纳为四种轨迹模型,其中持续性淋巴细胞减少者($\leq 0.7 \times 10^9/L$)预后最差^[11]。该类轨迹患者有高炎症和高代谢的表现,被认为可能是持续性炎症-免疫抑制-分解代谢综合征(persistent inflammation immunosuppression catabolism syndrome, PICS)的早期预测指标,脓毒症和急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)发生率最高^[11]。动态淋巴细胞轨迹相较于静态淋巴细胞计数有着显著优势。首先,动态轨迹对于揭示脓毒症发生发展的潜在机制能力更强,它可以反映病程中动态的病理变化状态,而不是某一个时间点的病理状况;其次,动态轨迹有着更高的预测准确性,相较于静态数据,淋巴细胞轨迹融合时间维度信息有利于分析患者疾病随时间变化趋势;最后,临床医师可以根据患者病情随时间的变化调整治疗方案,减少治疗延误的发生。动态淋巴细胞轨迹或有未来临床广泛应用趋势。

脓毒症相关性淋巴细胞减少症的发生率尚不清楚。Andreu-Ballester 等^[5]发现西班牙住院患者中 56.8% 脓毒症患者(3 528/6 208)发生淋巴细胞减少症。有研究发现儿童脓毒症患者淋巴细胞减少症发生率大约为 65%^[14],而老年脓毒症患者淋巴细胞减少症的发生率可高达 74.1%,且持续时间长^[15]。Adigbli 等^[4]发现持续性淋巴细胞减少症在脓毒症患者中发生率为 49.1%,严重淋巴细胞减少症($ALC < 0.75 \times 10^9/L$)发生率分别为 32.9% 和 18.4%。Jing 等^[12]的一项回顾性研究发现 1 306 例脓毒症患者中有 913 名(69.91%)患者发生持续性淋巴细胞减少症(≥ 2 d)。脓毒症相关性淋巴细胞减少症的发生率各项研究报道不一,究其原因与这些研究多为单中心、回顾性研究、淋巴细胞减少的定义和统计的时间点不统一、脓毒症定义发生改变等有关,后继还需要开展大规模多中心前瞻性临床研究来探索。

二、脓毒症淋巴细胞减少可能病理生理机制

1. 细胞死亡:现有研究多认为细胞凋亡是脓毒症淋巴细胞死亡的重要原因之一。凋亡共分为外源

性和内源性路径。在外源性路径中,半胱天冬酶(caspase)8 被 Fas/Fas 配体(factor associated suicide/factor associated suicide ligand, Fas/FasL)通路激活,激活的 caspase8 继续激活 caspase3,开启凋亡程序。在内源性途径中,线粒体释放细胞色素 C 至细胞质中,与凋亡蛋白酶激活因子-1 结合形成凋亡小体。凋亡小体激活 caspase9,激活的 caspase9 会激活 caspase3 引起细胞凋亡^[16]。内源性途径主要由 B 细胞淋巴瘤/白血病-2 家族调控。脓毒症时 B 细胞淋巴瘤/白血病-2(B-cell lymphoma/leukemia-2, Bcl-2)家族作为抗凋亡蛋白,表达受到抑制,而 caspase8、9、3,细胞色素 C, Fas 及促凋亡蛋白 Bcl-2 相互作用细胞死亡中介物(Bcl-2 interacting mediator of cell death, Bim)表达增加,加剧免疫细胞凋亡。另一种免疫细胞死亡形式是细胞焦亡,该过程由半胱天冬酶依赖性消皮素调控(caspase-dependent gasdermin regulation, GSDM)介导。在该形式经典途径中,炎症小体激活半胱天冬酶-1(caspase-1),被激活的 caspase-1 加重炎症反应,识别并清除消皮素 D(gasdermin D, GSDMD),被清除的 GSDMD 在细胞膜上形成孔隙,引起细胞膜解体、细胞膨胀和破裂。在非经典途径中,细胞质内的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)在人体中与 caspase-4/5 结合,激活气管素 D,进而导致细胞焦亡。GSDMD 的切割和活性受到谷胱甘肽过氧化物酶 4 抑制的脂质过氧化的精细调控。此外还有自噬、铁死亡、免疫原性细胞死亡及有丝分裂灾难等新细胞死亡方式的提出^[16],推动探索脓毒症中 T 细胞死亡背后可能存在更复杂的调控机制。见图 1。

2. 代谢重编程:细菌感染所致脓毒症中, LPS 刺激精氨酸酶-2(arginase-2, ARG2)在 C-X-C 趋化因子受体 2(C-X-C motif chemokine receptor 2, CXCR2)高表达的髓系来源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)中特异性富集,同时增加 p38-丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38-MAPK)信号通路抑制 ARG2 的降解,通过 ARG2 介导的精氨酸耗竭使 $CD4^+$ T 增殖受抑。特异性 ARG2 抑制剂如达马莫德可使精氨酸浓度升高、 $CD4^+$ T 细胞增殖恢复^[17]。脓毒症相关性贫血会导致机体缺氧,抑制脯氨酸羟化酶,使缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 alpha, HIF-1 α)的脯氨酸残基不被羟化,继而脓毒症时在体内堆积。淋巴细胞依赖氧化磷酸化来维持其正常的能量代谢,而 HIF-1 α 可激活葡萄糖转运蛋白 1、己糖激酶 2

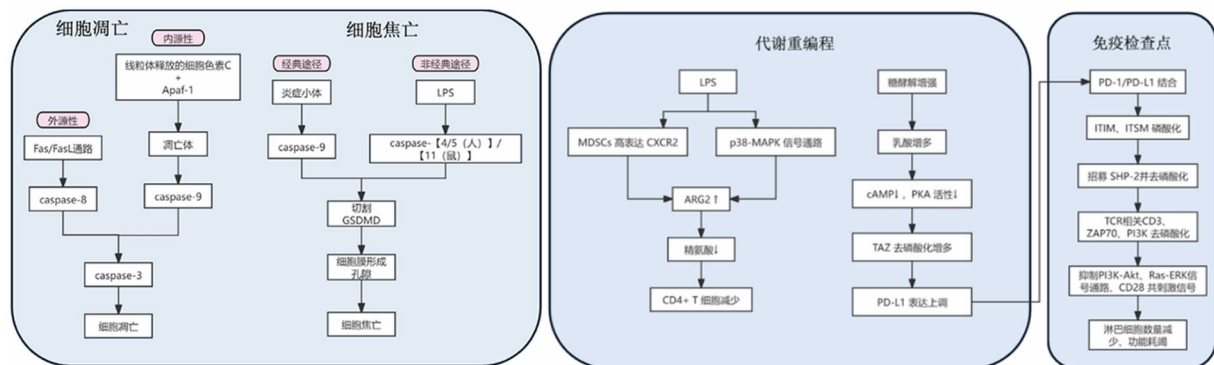


图1 脓毒症淋巴细胞减少可能病理生理机制

等糖酵解相关基因表达,诱导糖酵解重编程,扰乱淋巴细胞的能量代谢,最终淋巴细胞数量减少、功能耗竭^[18]。脓毒症患者常有乳酸水平的升高,乳酸诱导的程序性细胞死亡蛋白-1 (programmed cell death protein 1, PD-1) 上调由其受体 G 蛋白偶联受体 81 (G protein-coupled receptor 81, GPR81) 介导, GPR81 的激活降低了细胞内环磷酸腺苷水平并抑制了蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 活性,从而增强含有 PDZ 结合基序的转录共激活因子 (transcriptional co-activator with PDZ-binding motif, TAZ) 的去磷酸化诱导 PD-L1 表达。该机制主要在肿瘤模型中确立,在脓毒症中的推论尚需临床验证。随后, PD-1/程序性死亡配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 信号通路可抑制 T 细胞糖酵解过程,致使 CD8⁺ T 细胞耗竭^[19]。见图 1。

3. 免疫检查点分子:免疫检查点分子是免疫细胞功能调节的关键性分子,其受体主要(但不限于)位于 T 淋巴细胞,当配体与受体结合时会向 T 细胞发送负向信号,抑制 T 细胞活动^[20]。PD-1 与 PD-L1 结合后,细胞内结构域招募含 Src 同源 2 结构域的蛋白酪氨酸磷酸酶 2 (Src homology 2 domain-containing phosphatase 2, SHP-2),抑制磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 的活性,减少磷脂酰肌醇 3,4,5-三磷酸 (phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate, PIP3) 的生成,从而阻断蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 的激活。Akt 信号通路的抑制导致 B 细胞淋巴瘤-超大型 (B-cell lymphoma-extra large, Bcl-xL) 的表达减少,细胞凋亡的关键蛋白活性不再受到抑制,细胞色素 C 从线粒体释放,激活 caspase 级联反应,最终导致淋巴细胞凋亡减少^[21]。见图 1。

三、淋巴细胞减少症对脓毒症的影响

1. 早期诊断:早期明确诊断脓毒症至关重要,

然而达到明确诊断目的的道路并不一帆风顺,一方面受肠道微生物群影响,肠道低灌注可引起组织灌注的改变,微生物易位可激活免疫系统;另一方面病原体触发的病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) 和非感染事件中由受损宿主细胞释放的损伤相关分子模式 (damage-associated molecular patterns, DAMPs) 可通过相同的模式识别受体,触发几乎相同的炎症级联反应。这种感染与非感染因素导致的相似临床表现,极大干扰了脓毒症早期的准确鉴别^[22]。在脓毒症免疫治疗的临床研究中,淋巴细胞数目减少 (常定义在 $0.6 \times 10^9/L \sim 1.0 \times 10^9/L$) 已经成为选择受试者的标准^[23]。淋巴细胞计数由于在脓毒症早期即有变化且成本低、快速易得、诊断效率高^[6, 24]、敏感性好^[25],适合作为初筛指标提高诊断效能。见图 2。

2. 疾病进展:淋巴细胞持续降低提示脓毒症病情恶化及休克风险增加^[26]。早期持续性淋巴细胞减少 ($<1.0 \times 10^9/L$) 脓毒症患者接受机械通气、血管活性药物和肾脏替代治疗可能性更大,机械通气时间更长^[4, 12]。多器官功能障碍是脓毒症疾病进展的重要表现。持续性淋巴细胞减少症是脓毒症患者发生长时间多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS) 或重症监护病房内死亡的独立危险因素^[8]。该症不仅易并发多脏器损伤^[27],还与 AKI 病情严重程度及预后密切相关^[28],是脓毒症患者发生 AKI 的独立危险因素,并可有效预测脓毒症所致 AKI^[29]。另有研究认为外周 T 淋巴细胞减少与脓毒症相关脑病发展独立相关,会加剧脑神经炎症和缺血性损伤^[30]。见图 2。

3. 二次感染:脓毒性休克患者晚期死亡率高达 62.7%^[31],晚期血培养及组织培养获得的病原体,近半数真菌及其他条件致病菌,提示二次感染的发生^[32]。二次感染是继难以控制的多器官功能衰

类别	研究发现	关键指标/临界值	主要结论/意义
诊断价值	Liu B 等 ^[28]	ALC<0.84×10 ⁹ /L	对肺源性脓毒症诊断敏感度最高（90.5%）
	Jiang J 等 ^[24]	ALC<0.76×10 ⁹ /L	对脓毒症的诊断效能显著高于白细胞、中性粒细胞比率和降钙素原
疾病进展	Tang Y 等 ^[26]	CD8 ⁺ T细胞计数低	是脓毒症进展的危险因素，并可预测进展情况
	Adigbili D 等 ^[4]	ALC<1.0×10 ⁹ /L（持续）	机械通气可能性和时间、血管活性药及RRT使用率更高
	Podd BS 等 ^[36]	淋巴细胞减少（持续）	病原体检出率高（86.7%），SOFA评分更高，机械通气概率翻倍
	Jing J 等 ^[32]	ALC减少（持续）	是脓毒症患儿发生长时间MODS或ICU死亡的独立危险因素
	唐荣 等 ^[28]	CD4 ⁺ T细胞减少，CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 比值降低	与脓毒症AKI的病情严重程度和预后密切相关
	GUO X L 等 ^[29]	CD3 ⁺ 、CD3 ⁺ CD8 ⁺ T细胞减少	是脓症患者发生AKI的独立危险因素，并可预测其发生
继发感染	Aldewereld Z 等 ^[14]	淋巴细胞减少（持续）	显著增加脓症患者前4周内发生二次感染的风险
预后判断	Rico-Feijoo J 等 ^[18]	淋巴细胞减少症	死亡风险增加4倍；使早期（28 d）死亡风险增加3倍，合并中性粒细胞增多症晚期（2年）
	Drewry AM 等 ^[36]	第4天淋巴细胞减少（持续）	可预测28 d 及1年高死亡率，是免疫抑制的生物标志物
	杨宏富 等 ^[37]	淋巴细胞、CD3 ⁺ 、CD3 ⁺ CD4 ⁺ 、CD19 ⁺ 计数	死亡组患者上述指标均显著低于存活组
	Suri T M 等 ^[38]	CD8 ⁺ CD25 ⁺ T细胞比例低；第5天淋巴细胞数下降	均与院内死亡密切相关
	Jia X 等 ^[39]	ALC<0.435×10 ⁹ /L； CD8 ⁺ T细胞<0.093×10 ⁹ /L	预测脓毒症死亡的AUC极高，分别为0.940和0.956

图 2 淋巴细胞减少症对脓毒症的影响各研究主要结论

竭致严重脓毒症和脓毒性休克患者晚期死亡的第二大原因,其发生可归因于炎症反应与免疫抑制失衡^[16]。持续性淋巴细胞减少与二次感染显著相关^[14,33]。有研究报道成熟 CD4⁺ Th 细胞受局部环境中可溶性介质如细胞因子或代谢物刺激后会分化为 Th17 亚群^[34]。Th17 T 细胞产生细胞因子 IL-17 增强宿主对细菌和真菌感染的抵抗力。脓症患者 CD4⁺ T 细胞显著降低意味着 Th17 产生减少,这可能增加了真菌易感性。并且脓毒症会改变负责清除感染的 CD8⁺ T 细胞组成,直接影响宿主对二次感染的反应能力^[35]。见图 2。

4. 预后:淋巴细胞减少与脓症患者不良预后密切相关。多项回顾性观察性研究均发现脓毒症相关性淋巴细胞减少症会增加早期和晚期死亡风险^[15, 36],并可作为脓毒症诱导的免疫抑制的生物标志物预测早期和晚期死亡率^[36]。此外,淋巴细胞亚群减少也能预测脓毒症预后。脓症患者多项淋巴细胞亚群指标(如 CD3⁺、CD4⁺、CD19⁺及 CD8⁺ CD25⁺)的下降与死亡风险增加密切相关^[37, 38]。Jia 等^[39]发现脓毒症死亡组 ALC、绝对 T 细胞计数(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺)以及 CD4⁺ T 细胞比例显著下降,ALC(0.435×10⁹/L)和 CD8⁺ T 细胞比例(0.093×10⁹/L)预测脓毒症死亡的受试者工作特征曲线下面积最大,分别是 0.940 和 0.956。见图 2。

四、脓毒症相关淋巴细胞减少症治疗方法探索

1. IL-7:IL-7 是人类 T 细胞从干细胞分化的必需细胞因子,并作为循环 T 细胞的稳态生长因子持

续发挥作用,对维持淋巴细胞的正常功能和数量具有重要作用^[40]。IL-7 通过上调 Bcl-2,特别是髓样细胞白血病 1 蛋白(myeloid cell leukemia-1,MCL-1)和 Bcl-2 蛋白的表达水平来促进 T 细胞存活。此外,IL-7 可在体外促进葡萄糖代谢以防止 T 细胞萎缩,通过调节糖酵解促进 T 细胞存活^[41]。早期一项探索研究重组人 IL-7(recombinant human interleukin-7,CYT107)在脓毒症治疗的安全性及逆转淋巴细胞减少症能力的多中心前瞻性研究结果表明,CYT107 增加了 T 细胞的增殖和活化,有利于免疫抑制的长期改善^[42]。最近一项前瞻性、多中心、随机双盲安慰剂对照临床研究对 15 例脓毒症休克患者静脉应用 IL-7,探索其逆转淋巴细胞减少症效果。结果表明,与安慰剂组相比,静脉注射 CYT107(10 g/kg)后 ALC(包括 CD4⁺和 CD8⁺ T 细胞,*P*均<0.05)增加 2~3 倍。静脉与肌肉注射药物对于淋巴细胞增加效果相当。15 例接受静脉注射 CYT107 的患者中有 3 例在给药后约 5~8 h 出现发热和呼吸窘迫,这可能与静脉注射血药浓度更高有关,该研究也因此提前终止^[43]。IL-7 在提升循环淋巴细胞数量同时亦可增加其活化。新型冠状病毒肺炎(corona virus disease-19,COVID-19)患者早期且普遍的宿主免疫缺陷之一就是淋巴细胞减少症,其特征不仅是数量减少更伴随功能下降,如产生 γ-干扰素功能受损,增加了 COVID-19 患者的不良预后。与安慰剂对照组相比,109 例给予 CYT107 治疗的 COVID-19 患者淋巴细胞数量增加 43%,院内获得性感染发生率下降 44%(*P*=0.014),相关紧急不良事件

发生率显著降低($P < 0.001$)。该研究仅有 1 例患者在给予第二剂 CYT107 后出现发热、呼吸窘迫加重症状^[44]。

2. 免疫检查点分子:脓毒症患者细胞毒性 T 淋巴细胞抗原-4(cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4,CTLA-4)、PD-1 和 V 结构域免疫球蛋白抑制 T 细胞激活因子等免疫检查点分子与淋巴细胞减少症的发生密切相关^[20]。现已有抗 PD-1、抗 PD-L1 抗体相关药物治疗脓毒症正进行临床试验,如纳武利尤单抗(Nivolumab),一种针对 PD-1 受体的人源化单克隆抗体,主要用于非小细胞肺癌、晚期黑色素瘤等治疗。Watanabe 等^[45]研究发现早期应用不同剂量 Nivolumab 治疗脓毒症患者,其 ALC 均呈随时间增加的趋势,延迟使用对淋巴细胞数量改善效果欠佳,预后较差。研究中仅低剂量组(480 mg)1 例患者发生纳武利尤单抗药物相关不良事件:机化性肺炎(2 级,未缓解)、皮疹(第 26 天缓解)及甲状腺功能减退(第 200 天缓解);其中甲状腺功能减退为免疫介导。单次给予高剂量纳武利尤单抗后,PD-1 抑制持续时间一般超过 90 d。但高剂量给药导致的长期 PD-1 抑制可能会引发不必要的长期免疫相关副作用。药代动力学模型显示单次 20 mg 纳武利尤单抗 PD-1 受体占有率 $> 90\%$ 的中位持续时间为 23 d,足以覆盖大多数脓毒症重症患者免疫抑制发作期^[46]。

3. β 受体阻断剂:儿茶酚胺可在 24 ~ 48h 内诱导淋巴细胞凋亡,而脓毒症患者血浆中儿茶酚胺类物质水平常有升高^[6]。存在于适应性免疫细胞上的 β 受体持续受到刺激,对免疫细胞产生抑制作用,并增强抗炎细胞因子(如 IL-10)、抑制促炎因子(如 IL-1 β ,TNF- α)的产生,导致免疫功能障碍^[47]。 β -肾上腺素能阻断剂可改善脓毒症相关免疫抑制症状。有动物实验表明低剂量 β 受体阻断剂艾司洛尔 5 mg/(kg · h)可增加脾脏 CD4⁺T 淋巴细胞中蛋白激酶 B(Akt)的磷酸化和 Bcl-2 的表达,并减少裂解的半胱天冬氨酸蛋白酶-3(Caspase-3),通过调节 Akt/Bcl-2/Caspase-3 通路,在不减慢心率的情况下减少脓毒症休克中 T 淋巴细胞凋亡^[48]。 β_1 -肾上腺素能受体阻断剂干预的脓毒症小鼠脾脏中会同时出现调节性 T 细胞的减少与 CD4⁺T 细胞的增加,有助于逆转脓毒症免疫抑制^[49]。目前各亚型 β 受体阻断剂对脓毒症所致免疫抑制作用的改善效果仍不明确。此外,有研究证实早期输注艾司洛尔可通过降低血乳酸水平,抑制心肌细胞的焦亡,从而改善脓毒

症心肌病预后^[50]。

4. 其他:重组人粒细胞集落刺激因子(recombinant human granulocyte colony-stimulating factor,rhG-CSF)可迅速恢复淋巴细胞及其亚群计数。接受 rhG-CSF 治疗后第 5 天的 98 名 COVID-19 患者淋巴细胞计数显著升高($0.9 \times 10^9/L \sim 1.2 \times 10^9/L$),主要为 CD8⁺T 细胞。该组呼吸衰竭、急性呼吸窘迫综合征、脓毒症和脓毒性休克发生率低于常规治疗组,显著降低向重症发展的可能性^[51],对脓毒症淋巴细胞减少患者具治疗前景。微小 RNA 223(microRNA 223,miR-223)被发现可阻止 Fas 介导的细胞凋亡,还可通过与激活下游凋亡基因的转录因子 Foxo1 相互作用,减少淋巴细胞的凋亡并增强细胞增殖^[52]。介导素(肾上腺髓质素-2)在适应性免疫反应中可通过调节细胞外调节蛋白激酶激活 T 或 B 细胞增殖与分化而在脓毒症中发挥保护作用^[53]。表皮生长因子受体抑制剂厄洛替尼可通过下调瓦伯格效应有效减轻脓毒症患者中 CD4⁺T 淋巴细胞的耗竭^[54]。

五、总结与展望

淋巴细胞减少作为脓毒症患者免疫功能障碍的生物标志物,与该疾病进展、多器官功能衰竭、二次感染及死亡风险密切相关,早期干预至关重要。当前,临床对于淋巴细胞减少症的发现不够敏锐、重视度不足,其治疗药物的选择、药物最优剂量的选择缺少样本量更大、设计更全面且严谨的临床研究;因此,全过程探索脓毒症相关性淋巴细胞减少症对阐明脓毒症发生发展的病理生理机制、探究以淋巴细胞为靶点改善淋巴细胞减少症的治疗方法,改善脓毒症患者的预后有着非常重要的意义和价值。

参考文献

- 1 van der Poll T,van de Veerdonk FL,Sciucuna BP,et al. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets[J]. Nat Rev Immunol,2017,17(7):407-420.
- 2 Meyer NJ,Hardin CC,Prescott HC. Sepsis and septic shock[J]. N Engl J Med,2024,391(22):2133-2146.
- 3 Wei X,Tu Y,Bu S,et al. Unraveling the intricate web: Complement activation shapes the pathogenesis of sepsis-induced coagulopathy[J]. J Innate Immun,2024,16(1):337-353.
- 4 Adigbli D,Liu R,Meyer J,et al. Early persistent lymphopenia and risk of death in critically ill patients with and without sepsis[J]. Shock,2024,61(2):197-203.
- 5 Andreu-Ballester JC,Pons-Castillo A,Gonzalez-Sanchez A,et al. Lymphopenia in hospitalized patients and its relationship with severity of illness and mortality[J]. PLoS One,2021,16(8):e0256205.
- 6 Wang Z,Zhang W,Chen L,et al. Lymphopenia in sepsis: A narrative

- review[J]. Crit Care,2024,28(1):315.
- 7 Agnello L,Giglio RV,Bivona G,et al. The value of a complete blood count for sepsis diagnosis and prognosis[J]. Diagnostics (Basel), 2021,11(10):1881.
- 8 Podd BS,Banks RK,Reeder R,et al. Early,persistent lymphopenia is associated with prolonged multiple organ failure and mortality in septic children[J]. Crit Care Med,2023,51(12):1766-1776.
- 9 Cilloniz C,Peroni HJ,Gabarrús A,et al. Lymphopenia is associated with poor outcomes of patients with community-acquired pneumonia and sepsis[J]. Open Forum Infect Dis,2021,8(6):ofab169.
- 10 Vulliamy PE,Perkins ZB,Brohi K,et al. Persistent lymphopenia is an independent predictor of mortality in critically ill emergency general surgical patients[J]. Eur J Trauma Emerg Surg,2016,42(6):755-760.
- 11 Pei F,Song W,Wang L,et al. Lymphocyte trajectories are associated with prognosis in critically ill patients:A convenient way to monitor immune status[J]. Front Med (Lausanne),2022,9:953103.
- 12 Jing J,Wei Y,Dong X,et al. Characteristics and clinical prognosis of septic patients with persistent lymphopenia[J]. J Intensive Care Med,2024,39(8):733-741.
- 13 Yang J,Ma B,Tong H. Lymphocyte count trajectories are associated with the prognosis of sepsis patients[J]. Crit Care,2024,28(1):399.
- 14 Aldewereld Z,Connolly B,Banks RK,et al. Risk factors for prolonged infection and secondary infection in pediatric severe sepsis[J]. Infection,2025,53(1):241-251.
- 15 Rico-Feijoo J,Bernejo JF,Perez-Gonzalez A,et al. Influence of lymphopenia on long-term mortality in septic shock,a retrospective observational study[J]. Rev Esp Anestesiol Reanim (Engl Ed),2024,71(5):368-378.
- 16 Liu D,Huang SY,Sun JH,et al. Sepsis-induced immunosuppression: Mechanisms,diagnosis and current treatment options[J]. Mil Med Res,2022,9(1):56.
- 17 Long Q,Song S,Li J,et al. Pharmacological and genetic inhibition of ARG2 in CXCR2^{Hi} myeloid-derived suppressor cells combats sepsis-induced lymphopenia[J]. Theranostics,2025,15(16):7990-8011.
- 18 Ruan H,Zhang Q,Zhang YP,et al. Unraveling the role of HIF-1alpha in sepsis: From pathophysiology to potential therapeutics-a narrative review[J]. Crit Care,2024,28(1):100.
- 19 Feng J,Yang H,Zhang Y,et al. Tumor cell-derived lactate induces taz-dependent upregulation of PD-L1 through GPR81 in human lung cancer cells[J]. Oncogene,2017,36(42):5829-5839.
- 20 Hensler E,Petros H,Gray CC,et al. The neonatal innate immune response to sepsis: Checkpoint proteins as novel mediators of this response and as possible therapeutic/diagnostic levers[J]. Front Immunol,2022,13:940930.
- 21 Lin X,Kang K,Chen P,et al. Regulatory mechanisms of PD-1/PD-L1 in cancers[J]. Mol Cancer,2024,23(1):108.
- 22 Vincent JL. The clinical challenge of sepsis identification and monitoring[J]. PLoS Med,2016,13(5):e1002022.
- 23 裴飞,吴健锋. 评价脓毒症免疫抑制生物标志物的 4 个标准[J]. 中华检验医学杂志,2023,46(10):992-996.
- 24 Jiang J,Du H,Su Y,et al. Nonviral infection-related lymphocytopenia for the prediction of adult sepsis and its persistence indicates a higher mortality[J]. Medicine (Baltimore),2019,98(29):e16535.
- 25 Liu B,Du H,Zhang J,et al. Developing a new sepsis screening tool based on lymphocyte count,international normalized ratio and procalcitonin (lip score)[J]. Sci Rep,2022,12(1):20002.
- 26 Tang Y,Wu J,Tian Y,et al. Predictive value of peripheral lymphocyte subsets for the disease progression in patients with sepsis[J]. Int Immunopharmacol,2023,117.
- 27 Fan G,Yang W,Wang D,et al. Prolonged lymphopenia and prognoses among inpatients with different respiratory virus infections: A retrospective cohort study[J]. Heliyon,2024,10(11):e31733.
- 28 唐荣,钟永,肖舟,等. 脓毒症急性肾损伤患者外周血 T 淋巴细胞亚群变化及意义[J]. 中国医师杂志,2015,17(3):4.
- 29 Guo XL,Lu CX,Luo Y,et al. Circulating T-lymphocyte subsets as promising biomarkers for the identification of sepsis-induced acute kidney injury[J]. J Chin Med Assoc,2024,87(12):1068-1077.
- 30 Ren C,Yao RQ,Zhang H,et al. Sepsis-associated encephalopathy: A vicious cycle of immunosuppression[J]. J Neuroinflammation,2020,17(1):14.
- 31 Zhao G J,Li D,Zhao Q,et al. Incidence,risk factors and impact on outcomes of secondary infection in patients with septic shock: An 8-year retrospective study[J]. Sci Rep,2016,6:38361.
- 32 赵光举,卢中秋. 重视脓毒症二次感染的免疫机制和调理策略研究[J]. 中华医学杂志,2017,97(46):3601-3603.
- 33 Elcioglu ZC,Errington L,Metes B,et al. Pooled prevalence of lymphopenia in all-cause hospitalisations and association with infection: A systematic review and meta-analysis[J]. BMC Infect Dis,2023,23(1):848.
- 34 Brummelman J,Pilipow K,Lugli E. The single-cell phenotypic identity of human CD8⁺ and CD4⁺ T cells[J]. Int Rev Cell Mol Biol,2018,341:63-124.
- 35 Santacroce E,D'Angerio M,Ciobanu AL,et al. Advances and challenges in sepsis management: Modern tools and future directions[J]. Cells,2024,13(5):439.
- 36 Drewry AM,Samra N,Skrupky LP,et al. Persistent lymphopenia after diagnosis of sepsis predicts mortality[J]. Shock,2014,42(5):383-391.
- 37 杨宏富,李平娜,崔秋敏,等. 脓毒症患者淋巴细胞亚群分析及其对预后的影响[J]. 中华危重病急救医学,2023,35(7):702-706.
- 38 Suri TM,Hadda V,Ali S,et al. Association of leukocyte subpopulations identified by flow cytometry with outcomes of sepsis in a respiratory intensive care unit: An observational study[J]. J Intensive Care Med,2024,39(2):125-135.
- 39 Jia X,Li X,Miao L,et al. The predictive value of absolute lymphocyte count and T cell subpopulations for sepsis prognosis[J]. Infect Drug Resist,2024,17:5215-5227.
- 40 Fu C,Zhang X,Zhang X,et al. Advances in IL-7 research on tumour therapy[J]. Pharmaceuticals (Basel),2024,17(4):415.
- 41 Chen D,Tang TX,Deng H,et al. Interleukin-7 biology and its effects on immune cells: Mediator of generation,differentiation,survival,and homeostasis[J]. Front Immunol,2021,12:747324.

造影同时进行;③AAD 术后临床疗效随着时间的推移而改善^[1],快速手术修复是 AAD 患者的标准治疗^[14]。④在诊疗过程中,除患者主要症状以外,还应重视患者在病情进展过程中发生的各项变化,避免误诊^[15]。因此,多维度考虑临床问题,综合分析,打破固有单一致病思维,认识到多种疾病在同一患者身上出现,导致不典型症状。

参考文献

1 Czerny M, Grabenwöger M, Berger T, et al. EACTS/STS Guidelines for diagnosing and treating acute and chronic syndromes of the aortic organ[J]. Eur J Cardiothoracic Surg, 2024, 65(2): ead426.

2 Bayamin K, Power A, Chu M, et al. Malperfusion syndrome in acute type A aortic dissection: Thinking beyond the proximal repair[J]. Card Surg, 2022, 37(11): 3827-3834.

3 Stanford B 型主动脉夹层诊断和治疗中国专家共识(2022 版)[J]. 中国血管外科杂志, 2022, 14(2): 119-130.

4 胡文娥, 陈蕾, 李子付, 等. 以神经系统症状起病的无痛性主动脉夹层四例[J]. 中国脑血管病杂志, 2015, 12(1): 37-39.

5 Moffat A, Formisano F, Routledge H, et al. Dual-processing theory helps to explain delay in diagnosis of Stanford type A aortic dissection[J]. BMJ Case Rep, 2022, 15(4): e242036.

6 张丽萍, 唐秉航, 何亚奇, 等. 头颈部夹层动脉瘤致急性脑卒中的 CT 血管造影特征[J]. 中国医学影像学杂志, 2020, 28(4): 317-320.

7 弓文清, 刘艳, 周玲, 等. Stanford A 型急性主动脉夹层合并新发脑梗死的影像学特征及预后[J]. 中国医学影像学杂志, 2020, 28(1): 22-25.

8 “D-二聚体检测”急诊临床应用专家共识[J]. 中华急诊医学杂志, 2013, 22(8): 1-14.

9 Nazerian P, Mueller C, Soeiro AM, et al. Diagnostic accuracy of the aortic dissection detection risk score plus Ddimer for acute aortic syndromes: the ADVISED prospective multicenter study[J]. Circulation, 2018, 137(3): 250258.

10 王一, 罗庆明, 张志民, 等. 急性缺血性脑卒中影响因素分析[J]. 临床军医杂志, 2018, 46(12): 1488-1489.

11 中华医学会心血管病分会. 成人四肢血压测量的中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2021, 49(10): 963-971.

12 刘畅, 薛云星, 陈杨, 等. 急性 A 型主动脉夹层术前合并脑缺血患者的手术治疗效果分析[J]. 中国体外循环杂志, 2021, 19(3): 131-135.

13 朱文浩, 孟祺, 左成超, 等. 急性主动脉夹层合并急性缺血性卒中 10 例临床特点分析[J]. 内科急危重症杂志, 2016, 22(3): 176-179.

14 Jensen CW, Chen EP. Management of brain malperfusion in acute type A aortic dissection[J]. Asian Cardiovasc Thorac Ann, 2022, 30(3): 364-370.

15 徐鹏, 邵碧波. 主动脉夹层引起的急性脑梗死 1 例诊治体会[J]. 内科急危重症杂志, 2023, 29(6): 527-528.

(2024-06-23 收稿 2026-02-13 修回)

(上接第 187 页)

42 Francois B, Jeannet R, Daix T, et al. Interleukin-7 restores lymphocytes in septic shock: The iris-7 randomized clinical trial[J]. JCI Insight, 2018, 3(5): e98960.

43 Daix T, Mathonnet A, Brakenridge S, et al. Intravenously administered interleukin-7 to reverse lymphopenia in patients with septic shock: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. Ann Intensive Care, 2023, 13(1): 17.

44 Shankar-Hari M, Francois B, Remy KE, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of IL-7 in critically ill patients with COVID-19[J]. JCI Insight, 2025, 10(6): e189150.

45 Watanabe E, Nishida O, Kakihana Y, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of nivolumab in patients with sepsis-induced immunosuppression: A multicenter, open-label phase 1/2 study[J]. Shock, 2020, 53(6): 686-694.

46 van den Haak DAC, Otten LS, Koenen H, et al. Evidence-based rationale for low dose nivolumab in critically ill patients with sepsis-induced immunosuppression[J]. Clin Transl Sci, 2023, 16(6): 978-986.

47 Eraky AM, Yerramalla Y, Khan A, et al. Beta-blockers as an immunologic and autonomic manipulator in critically ill patients: A review of the recent literature[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(15): 8058.

48 Ma Y, Cheng Z, Zheng Y, et al. Low dose of esmolol attenuates sepsis-induced immunosuppression via modulating T-lymphocyte apoptosis

and differentiation[J]. Shock, 2023, 59(5): 771-778.

49 Durand M, Hagimont E, Louis H, et al. The β_1 -adrenergic receptor contributes to sepsis-induced immunosuppression through modulation of regulatory T-cell inhibitory function[J]. Crit Care Med, 2022, 50(9): e707-e718.

50 温良鹤, 权震, 李云龙, 等. 早期输注艾司洛尔通过降低血乳酸抑制心肌细胞焦亡改善脓毒症心肌病[J]. 内科急危重症杂志, 2024, 30(6): 501-507.

51 Cheng LL, Guan WJ, Duan CY, et al. Effect of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor for patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and lymphopenia: A randomized clinical trial[J]. JAMA Intern Med, 2021, 181(1): 71-78.

52 Liu D, Wang Z, Wang H, et al. The protective role of miR-223 in sepsis-induced mortality[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 17691.

53 Feng Z, Li M, Ma A, et al. Intermedin (adrenomedullin 2) plays a protective role in sepsis by regulating T- and B-cell proliferation and activity[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 121: 110488.

54 Huang L, Zhang X, Fan J, et al. EGFR promotes the apoptosis of CD4⁺ T lymphocytes through TBK1/Glut1 induced Warburg effect in sepsis[J]. J Adv Res, 2023, 44: 39-51.

(2025-08-15 收稿 2026-01-29 修回)