

· 综 述 ·

脓毒症免疫细胞凋亡研究进展

吴宗盛¹, 卢中秋^{1*}, 姚咏明^{2*}

(¹温州医学院附属第一医院急诊中心, 温州 325000; ²解放军总医院第一附属医院全军烧伤研究所, 北京 100048)

【摘 要】 尽管有关脓毒症基础和临床研究均取得一定进展, 脓毒症发病率和死亡率依然居高不下, 临床脓毒症的诊治面临极大的困难, 成为威胁人类健康的主要原因之一。近十年来, 大量有关脓毒症病理生理过程中细胞凋亡的研究使人们逐渐认识到, 树突状细胞、巨噬细胞、T 淋巴细胞等免疫效应细胞过度凋亡是导致脓毒症免疫功能紊乱的关键环节, 抑制上述细胞凋亡能够显著改善机体免疫状态, 提高脓毒症动物的生存率。因此, 明确脓毒症状态下, 免疫细胞发生凋亡的诱导因素和信号传导途径就显得尤为重要, 本文就免疫细胞凋亡在脓毒症发病机制中的地位及新的干预手段进行综述。

【关键词】 脓毒症; 免疫细胞; 细胞凋亡; 治疗手段

【中图分类号】 R631⁺.2

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2012.00246

Apoptosis of immune cells in sepsis: an update review

WU Zongsheng¹, LU Zhongqiu^{1*}, YAO Yongming^{2*}

(¹Emergency Center, First Affiliated Hospital, Wenzhou Medical College, Wenzhou 325000, China; ²Institute of Burns, First Hospital Affiliated to Chinese PLA General Hospital, Beijing 100048, China)

【Abstract】 Nowadays, sepsis is associated with high morbidity and mortality, despite certain achievement has been made in its basic and clinical research. Because of its difficulty in the diagnosis and treatment, it is one of the most common health-threatening diseases. Over the past decade, many studies on septic animals and patients have highlighted immune cell apoptosis in the pathophysiological process of aggravating sepsis. Excessive apoptosis of dendritic cells, macrophages, T lymphocytes and other immune effector cells is the key aspect of immune dysfunction. In addition, accumulated evidence demonstrates that prevention of cell apoptosis can significantly improve the immune status and the survival rate in clinically relevant animal models of sepsis. Therefore, it is quite important to confirm the inducing factors and signaling pathways in the immune cell apoptosis. In this paper, we summarized the role of immune cell apoptosis in pathophysiology of sepsis, and the novel therapeutic strategies based on prevention of apoptosis.

【Key words】 sepsis; immune cells; apoptosis; treatment

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.81071593; No.81071545).

严重创伤、休克及外科大手术应激后易罹患脓毒症, 随之而来的高死亡率使得脓毒症的治疗已成为危重病急救医学亟待解决的世界性难题。资料显示, 大多数脓症患者死亡发生在病程的中晚期, 此时机体正处于免疫抑制或麻痹的状态, 表现为淋巴细胞的增殖能力下降, 呈现以辅助性T淋巴细胞(Th)2型反应为主的免疫反应和大量免疫细胞的凋亡, 其中免疫效应细胞凋亡在机体免疫抑制状态形成过程中扮演了重要角色^[1,2]。本文就近年来脓毒症免疫细胞凋亡及其干预措施研究进展作一综述。

1 脓毒症中免疫细胞的凋亡

盲肠结扎穿孔(cecal ligation and puncture, CLP)术是目前公认最接近临床脓症患者病理状态的模型, Unsinger等^[3]设计了免疫功能与人类极其相似的“拟人化”小鼠, 在以此为基础的CLP模型上观察到免疫细胞的过度凋亡。重症监护病房(intensive care unit, ICU)由脓毒症导致死亡的患者中可见广泛性淋巴细胞和胃肠上皮细胞凋亡, 然而在非脓毒症致死患者中并未观察到这一现象, 提示淋巴细胞凋亡是脓毒症有别于其他危重疾病所特有的征象。Le Tulzo等^[4]

收稿日期: 2012-03-26; 修回日期: 2012-11-12

基金项目: 国家自然科学基金(No. 81071593; No. 81071545)

通讯作者: 卢中秋, Tel: 0577-88863375, E-mail: lzq640815@163.com; 姚咏明, Tel: 010-88867394, E-mail: c_ff@sina.com

明确脓毒症和脓毒性休克患者外周血淋巴细胞凋亡较之非脓毒症患者和健康志愿者明显增多,并推测由凋亡所引起的淋巴细胞显著减少与脓毒症患者不良预后有关,类似的结果在此后更大规模的病例分析中得到验证^[5]。不仅如此,在脓毒症患儿及新生儿的研究中再次证实了上述发现^[6]。综上,无论是在动物模型中,还是在不同年龄阶段的临床患者中,亦或是组织器官和外周血中的研究结果均说明了免疫细胞过度凋亡参与了脓毒症的发病过程。

应用免疫组化技术对尸检的脓毒症患者脾脏分析以进一步明确免疫细胞凋亡的特定亚群,脓毒症组B淋巴细胞、CD4⁺ T细胞、滤泡树突状细胞较对照组显著减少^[7]。虽然尸检结果提示脓毒症患者巨噬细胞在数量上的变化并不明显,但是,在脓毒症大鼠早期还是观察到了由于细菌侵袭所致巨噬细胞和T细胞的大量凋亡。近期有文献报道,脓毒症早期即有T淋巴细胞凋亡征象以及未成熟巨噬细胞数量的急剧下降^[8,9]。而在脓毒症患者外周血中CD4⁺ T细胞、CD8⁺ T细胞、B淋巴细胞(CD20)和NK细胞(CD56)较之非脓毒症者凋亡更为明显^[5]。这种特定的髓系细胞过度凋亡与其生理状况下自身更新速度快有关,而脓毒症则加速了这一过程。

2 免疫细胞凋亡与免疫抑制

2.1 免疫应答功能受损

人类免疫应答系统主要有固有免疫应答和适应性免疫两种形式。生理情况下,机体有效清除病原体有赖于适宜的免疫应答,脓毒症时参与固有免疫反应的细胞如巨噬细胞、树突状细胞(dendritic cell, DC)和NK细胞以及执行适应性免疫细胞T/B淋巴细胞发生凋亡,它们绝对数量的减少势必会破坏正常的免疫应答,这也是脓毒症患者晚期细菌易感性增加的原因所在。有资料证实,将凋亡细胞过继转移给脓毒症小鼠,体内凋亡细胞增多会通过破坏机体免疫应答造成实验动物死亡率升高近1倍^[10]。以上结果说明凋亡不仅引起细胞数量减少,具有凋亡特征表现的免疫细胞在功能上也产生了显著变化,两者共同促进免疫抑制状态的形成。

2.2 抗原呈递能力减弱

DC、巨噬细胞和B淋巴细胞都是体内具备抗原呈递能力的免疫细胞,一方面它们大量凋亡直接损害了机体抗原提呈能力,另一方面,DC和巨噬细胞在摄取凋亡细胞后将不会诱导其表面共刺激分子表达,与这类抗原呈递细胞接触的T细胞将会变得无反应性。缺乏DC的小鼠在CLP术后伴有死亡率明显上升,

反之,为小鼠补充一定量DC则有助于脓毒症小鼠的存活。临床脓毒症病例分析结果同样提示,血液循环中DC数量的大幅度降低是脓毒性休克预后差的关键因素^[11]。抗原呈递细胞作为适应性免疫应答的启动者,是联系固有免疫系统与适应性免疫系统的纽带,机体抗原呈递能力的减弱以及T细胞无反应是脓毒症免疫功能障碍的机制之一。

2.3 Th2 型免疫反应和抗炎细胞因子的释放

凋亡细胞通过对DC和巨噬细胞的影响,诱导以Th2型反应为主的免疫反应和抗炎因子释放是脓毒症的另一重要特征。Albert^[12]报道巨噬细胞和DC在摄取凋亡细胞后引发了抗炎细胞因子转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)和白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)释放的现象。众所周知,IL-10是诱导免疫抑制强有力的细胞因子,其在循环中的浓度蓄积是脓毒症致命因素。最近的证据表明,脓毒症患者的T淋巴细胞凋亡伴随着功能抑制类分子如CTLA4、TIM-3 和LAG-3的大量表达,降低血浆Th1型细胞因子干扰素- γ 水平并减弱Th2型反应^[13]。未成熟DC细胞在摄取凋亡细胞后会分化为耐受型DC,诱导T细胞向调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)分化^[14]。业已明确,Treg不仅自身具有抑制免疫反应的能力,而且是抗炎细胞因子的主要来源之一,Treg比例的上升无疑会加剧脓毒症的免疫失衡。

目前的观点认为,机体免疫抑制状态是脓毒症死亡率居高不下的主要原因,而免疫低下状态的形成又与免疫细胞凋亡息息相关^[15]。据此,免疫细胞凋亡在脓毒症发病过程中的关键地位已毋庸置疑。

3 脓毒症免疫细胞凋亡途径

探寻脓毒症免疫细胞凋亡的信号通路、明确可能影响凋亡的因素,将为开展干预措施提供新靶点,对于减轻过度细胞凋亡以及脓毒症防治有极其重要的意义。业已明确,细胞凋亡由复杂而又精细的信号转导通路所调控,主要包括三条信号转导通路:外源性(死亡受体)途径、内源性(线粒体)途径和内质网信号途径;所有的凋亡信号最终将激活凋亡执行者——胱天蛋白酶(caspase)-3,它通过水解多种细胞成分使细胞发生凋亡。越来越多实验提示,以上三条凋亡通路可能均参与了脓毒症免疫细胞凋亡的进程。

早期的资料显示,脓毒症患者脾脏组织有显著的活化caspase-3和caspase-9表达,外周血淋巴细胞促凋亡基因Bim、Bid和Bak表达上调的同时伴随抑凋亡基因Bcl-2和Bcl-xl的表达下调,提示内源性凋亡途径介

导了脓毒症时免疫细胞凋亡^[4]。进一步分析发现,脓毒症患者凋亡的淋巴细胞不仅存在caspase-9活化,而且外源性凋亡途径的特异性酶caspase-8同样被激活^[5]。需要指出的是,外源性凋亡途径与内源性凋亡途径之间存在交互对话,譬如,caspase-8可通过切割而激活促凋亡蛋白Bid,被切割的Bid(Bid的活性形式,tBid)会转移至线粒体上触发线粒体凋亡通路。此后,大量tBid在脓毒症小鼠胸腺、脾脏、Peyer 淋巴结和肝脏线粒体碎片被发现,部分证实了上述猜想^[16]。Chang等^[17]利用转基因技术对外源性和内源性凋亡途径中关键分子进行逐个敲除后发现,FADD-DN、Bid^{-/-}和Bim^{-/-}小鼠均可不同程度地减少脓毒症状态下过度T淋巴细胞凋亡,说明脓毒症加速的细胞凋亡过程中,外源性和内源性凋亡途径极有可能均参与其中。

内质网通路作为新发现的细胞凋亡路径,在脓毒症免疫细胞中的意义日益受到重视。细胞内外环境变化会引起内质网腔内未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)的发生,诱发内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS),ERS的持续存在或过强可导致细胞功能障碍和caspase-12激活,caspase-12进一步活化caspase-3引发细胞凋亡。有资料证实,小鼠caspase-12基因敲除后能提高其在脓毒症模型中的生存率及清除病原菌的能力^[18]。另据报道,CLP术后淋巴细胞凋亡的同时会诱导与ERS相关的重要基因GRP78和XBP1 mRNA表达,CHOP蛋白和基因水平也显著升高,证实脓毒症时体内存在UPR及ERS,由此推测ERS介导了脓毒症细胞凋亡的过程^[19]。

此外,细胞内信号通路存在复杂的交互联系,凋亡的发生可能由多个上游分子的活化所引起。有证据表明,干扰素调节因子-1(interferon regulatory factor 1, IRF-1)以激活免疫细胞表面Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)的方式,活化下游TLR4与死亡受体共有的信号通路介导了CD4⁺ T细胞和抗原呈递细胞的凋亡,Pène等^[20]和Zhang等^[21]研究证实一部分DC凋亡确为TLR信号而引发的。

4 基于脓毒症免疫细胞凋亡的干预措施

如上所述,既然免疫细胞凋亡是脓毒症重要的发病机制,那么减少脓毒症免疫细胞凋亡势必成为脓毒症治疗的有效手段。目前拮抗细胞凋亡的策略主要包括3个方面:(1)阻断凋亡信号的传导;(2)促进抗凋亡分子的表达;(3)应用特异性的效应剂。

4.1 阻断凋亡信号的传导

胞膜上Fas/FasL受体是外源性凋亡信号活化的

“门户”,给小鼠CLP术后12h注射Fas受体融合蛋白(FasFP)可阻断Fas/FasL凋亡信号通路,并减少Kupffer细胞的死亡。无论是阻断凋亡信号通路的上游受体,还是其下游的caspase家族,均可显著减轻脓毒症免疫细胞的凋亡。应用广谱的caspase抑制剂z-VAD/VX-166或者选择性caspase-3抑制剂均可以明显降低淋巴细胞的凋亡程度,而敲除caspase-7基因同样可以通过减少淋巴细胞凋亡为动物提供一定的保护^[22]。

siRNA作为一种新的分子生物学实验工具,利用具有同源性的双链RNA(dsRNA)诱导序列特异的目标基因沉默,可以达到迅速阻断目的基因活化的目的。将该技术运用于脓毒症动物治疗收到了良好效果,Wesche-Soldato等^[23]采用siRNA技术对CLP模型小鼠Fas和caspase-8表达进行干扰,有效地提高脓毒症动物生存率。以促凋亡基因Bim和PUMA为靶标的特异性干扰,可明显阻止脾脏CD4⁺ T细胞和B细胞的凋亡,小鼠CLP术后7d存活率达到90%^[24]。新近,一种在HIV患者身上发现免疫细胞蛋白——PD-1(programmer death 1)因在脓毒症发生48h后异常升高而受到关注。PD-1被定义为表达在免疫细胞上具有负向调节作用的共刺激分子,应用PD-1抗体不但减少了免疫细胞凋亡,而且有助于机体免疫应答功能的恢复^[25,26]。

需要指出的是,并非所有能够减少淋巴细胞凋亡的手段都可以降低脓毒症的死亡率,比如,MyD88缺失虽然能显著减少脓毒症所致T细胞和B细胞凋亡,但最终增加了实验动物的死亡率^[27]。提示我们在阻断凋亡信号的同时还可能阻碍体内其他信号的正常传导,而这些信号通路可能是机体其他生理活动所必需的。

4.2 促进抗凋亡分子的表达

Bcl-2作为Bcl-2家族中著名的抗凋亡成员,人们发现无论是过表达Bcl-2的转基因小鼠还是将过表达Bcl-2的T细胞过继转移至小鼠体内,都可有效地抑制脓毒症引起的免疫细胞凋亡并改善动物预后;亦有人发现在髓系细胞中广泛地增加Bcl-2的表达,可恢复体内中性粒细胞数目,增强清除病原菌的能力^[8]。除了利用传统的转基因方式提高抗凋亡分子表达水平外,Hotchkiss等^[28]将肿瘤治疗中TAT-结合肽引入脓毒症治疗中,TAT-是一种可以被体内各种细胞快速摄取的具有运输分子结构的载体,他们观察到TAT-BH4和TAT-Bcl-xl被输入小鼠体内后的确能够发挥抗凋亡效应,使脓毒症小鼠的生存率提高近3倍。令人意外的是,直接将重组的Bcl-2蛋白腹腔注射到小鼠体内亦能达到类似目的^[29]。

当然,除了Bcl-2家族促存活蛋白外,体内还有许多其他抑制凋亡的关键分子。比如,肿瘤坏死因子受体超家族成员CD40,调节淋巴细胞增殖和死亡的关键因子Akt(PKB,丝氨酸-苏氨酸激酶)以及免疫细胞核内的NF- κ B。调控上述分子的活性,可显著增加外周循环和免疫器官的效应细胞数目,促进免疫功能的恢复,从而减轻脓毒症对自身的打击^[1,15]。

4.3 特异性效应剂

相对于前两种遏制免疫细胞凋亡的方法,抗凋亡效应的细胞因子在脓毒症领域研究还比较少。目前已明确具有抗凋亡作用的效应分子有IL-7和IL-15, Unsinger等^[30]着重研究了重组人类IL-7(rhIL-7)在腹膜炎和脓毒症“二次打击”模型中的作用与机制,发现rhIL-7具有多重生物学活性,它一方面增加了白细胞黏附分子标志LFA-1和VLA-4的表达,促进白细胞功能及其迁移至感染部位的能力;另一方面,阻断CD4⁺和CD8⁺T细胞的凋亡有助于干扰素- γ 的合成与分泌,并使机体恢复了迟发型超敏反应的能力。无独有偶,文献报道,在实验中采用完全析因设计明确了IL-15在两种不同脓毒症模型均可阻断NK细胞、DC、CD8⁺T细胞及肠上皮细胞的凋亡,提升循环中干扰素- γ 水平。IL-7和IL-15等细胞因子能够在一定程度上减少脓毒症状态下免疫细胞凋亡,同时具有免疫调理效果,展现了良好的应用前景^[31]。一旦后续临床试验验证了它们的安全性,那么这类特异性效应因子将成为临床上治疗脓毒症的潜在手段。

国内的科研人员以中药方剂学为基础,在阻断脓毒症免疫细胞凋亡为导向的探索中同样取得了一定成果。从传统医学的角度来看,脓毒症的基本病机为正虚毒损、瘀血阻滞,而复方汤剂补气还五汤具有益气活血、扶正固本的功效,在CLP术后半小时后予以补气还五汤灌胃可明显减少大鼠脾脏的CD4⁺T、B淋巴细胞凋亡,若改为术前给药则效果更为显著^[32]。补气还五汤的君药为黄芪,经提纯后的黄芪苷(Baicalin)是其主要成分,Zhu等^[33]通过腹腔注射方式连续多次将黄芪苷注入脓毒症小鼠体内发现,黄芪苷可增强胸腺CD3⁺T细胞抵御凋亡刺激的能力,外周的T细胞和DC的凋亡相对减少,更为重要的是黄芪苷治疗组的Treg亚群的比例下调,说明它兼有改善免疫抑制的调理作用。中成药因其副作用少,安全性较高,临床适用性好,该方向的深入研究预期可为脓毒症免疫细胞凋亡方面的治疗带来新的曙光。

5 小结与展望

随着免疫细胞凋亡在脓毒症发生与发展过程研

究的逐渐深入,利用干预免疫细胞凋亡的手段来防治脓毒症日益受到重视。尽管新的抗凋亡制剂和手段不断涌现,然而许多棘手的问题也随之暴露。譬如,细胞凋亡本质上是机体必需的生理过程,在抑制凋亡发生的同时也破坏了这一正常生理过程,功能障碍的细胞不能被及时代谢也将对患者造成不利影响;其次,有资料显示,caspase家族还具有除凋亡之外的其他生理功能。对caspase家族进行广泛的抑制,虽然可以有效减轻凋亡的发生,但也阻碍了它们其他功能的发挥;再次,人类和小鼠的免疫系统有着明显的区别,许多在动物模型上行之有效的治疗手段在应用于临床时却遭受失败,能够模拟人类免疫系统的脓毒症小鼠模型亟待建立;尤其值得说明的是,脓毒症合并癌症的情况下,实施拮抗淋巴细胞凋亡治疗反而不利于动物的存活^[34],对脓毒症细胞凋亡进行干预研究大多停留在实验动物阶段,对临床患者的有效性及其干预时机亦有待探讨。诚然,新的问题不断显露和解决,将有助于这些基础研究更加贴近临床实际应用。

【参考文献】

- [1] Hotchkiss RS, Nicholson DW. Apoptosis and caspases regulate death and inflammation in sepsis[J]. *Nat Rev Immunol*, 2006, 6(11): 813-822.
- [2] Boomer JS, To K, Chang KC, *et al.* Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure[J]. *JAMA*, 2011, 306(23): 2594-605.
- [3] Unsinger J, McDonough JS, Shultz LD, *et al.* Sepsis-induced human lymphocyte apoptosis and cytokine production in “humanized” mice[J]. *J Leukoc Biol*, 2009, 86(2): 219-227.
- [4] Le Tulzo Y, Pangault C, Gacouin A, *et al.* Early circulating lymphocyte apoptosis in human septic shock is associated with poor outcome[J]. *Shock*, 2002, 18(6): 487-494.
- [5] 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.
- [6] Lawrence K. Pediatric sepsis and multiorgan dysfunction syndrome: progress and continued challenges[J]. *Crit Care Nurs Clin North Am*, 2011, 23(2): 323-337.
- [7] Tinsley KW, Grayson MH, Swanson PE, *et al.* Sepsis induces apoptosis and profound depletion of splenic interdigitating and follicular dendritic cells[J]. *J Immunol*, 2003, 171(2): 909-914.
- [8] Peck-Palmer OM, Unsinger J, Chang KC, *et al.* Modulation of the Bcl-2 family blocks sepsis-induced depletion of dendritic cells and macrophages[J]. *Shock*, 2009, 31(4): 359-366.
- [9] Roger PM, Hyvern H, Ticchioni M, *et al.* The early phase of human sepsis is characterized by a combination of apoptosis and proliferation of T cells[J]. *J Crit Care*, 2012, 27(4): 384-393.

- [10] Hotchkiss RS, Chang KC, Grayson MH, *et al.* Adoptive transfer of apoptotic splenocytes worsens survival, whereas adoptive transfer of necrotic splenocytes improves survival in sepsis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(11): 6724-6729.
- [11] Guisset O, Dilhuydy MS, Thiébaud R, *et al.* Decrease in circulating dendritic cells predicts fatal outcome in septic shock[J]. *Intensive Care Med*, 2007, 33(1): 148-152.
- [12] Albert ML. Death-defying immunity: do apoptotic cells influence antigen processing and presentation[J]? *Nature Rev Immunol*, 2004, 4(3): 223-231.
- [13] Boomer JS, Shuherk-Shaffer J, Hotchkiss RS, *et al.* A prospective analysis of lymphocyte phenotype and function over the course of acute sepsis[J]. *Crit Care*, 2012, 16(3): R112.
- [14] Kushwah R, Wu J, Oliver JR, *et al.* Uptake of apoptotic DC converts immature DC into tolerogenic DC that induce differentiation of Foxp3⁺ Treg[J]. *Eur J Immunol*, 2010, 40(4): 1022-1035.
- [15] Skrupky LP, Kerby PW, Hotchkiss RS. Advances in the management of sepsis and the understanding of key immunologic defects[J]. *Anesthesiology*, 2011, 115(6): 1349-1362.
- [16] Chung CS, Venet F, Chen Y, *et al.* Deficiency of Bid protein reduces sepsis-induced apoptosis and inflammation, while improving septic survival[J]. *Shock*, 2010, 34(2): 150-161.
- [17] 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.
- [18] Saleh M, Mathison JC, Wolinski MK, *et al.* Enhanced bacterial clearance and sepsis resistance in caspase-12-deficient mice[J]. *Nature*, 2006, 440(7087): 1064-1068.
- [19] 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.
- [20] Pène F, Courtine E, Ouaz F, *et al.* Toll-like receptors 2 and 4 contribute to sepsis-induced depletion of spleen dendritic cells[J]. *Infect Immun*, 2009, 77(12): 5651-5658.
- [21] Zhang L, Cardinal JS, Pan P, *et al.* Splenocyte apoptosis and autophagy is mediated by interferon regulatory factor 1 during murine endotoxemia[J]. *Shock*, 2012, 37(5): 511-517.
- [22] Lamkanfi M, Moreira LO, Makena P, *et al.* Caspase-7 deficiency protects from endotoxin-induced lymphocyte apoptosis and improves survival[J]. *Blood*, 2009, 113(12): 2742-2745.
- [23] Wesche-Soldato DE, Chung CS, Lomas-Neira J, *et al.* *In vivo* delivery of caspase-8 or Fas siRNA improves the survival of septic mice[J]. *Blood*, 2005, 106(7): 2295-2301.
- [24] Brahmamdam P, Watanabe E, Unsinger J, *et al.* Targeted delivery of siRNA to cell death proteins in sepsis[J]. *Shock*, 2009, 32(2): 131-139.
- [25] Brahmamdam 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.
- [26] 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.
- [27] Peck-Palmer OM, Unsinger J, Chang KC, *et al.* Deletion of MyD88 markedly attenuates sepsis-induced T and B lymphocyte apoptosis but worsens survival[J]. *J Leukoc Biol*, 2008, 83(4): 1009-1018.
- [28] Hotchkiss RS, McConnell KW, Bullock K, *et al.* TAT-BH4 and TAT-Bcl-xL peptides protect against sepsis-induced lymphocyte apoptosis *in vivo*[J]. *J Immunol*, 2006, 176(9): 5471-5477.
- [29] Iwata A, de Claro RA, Morgan-Stevenson VL, *et al.* Extracellular administration of BCL2 protein reduces apoptosis and improves survival in a murine model of sepsis[J]. *PLoS One*, 2011, 6(2): e14729.
- [30] Unsinger J, Burnham CA, McDonough J, *et al.* Interleukin-7 ameliorates immune dysfunction and improves survival in a 2-hit model of fungal sepsis[J]. *J Infect Dis*, 2012, 206(4): 606-616.
- [31] Inoue S, Unsinger J, Davis CG, *et al.* IL-15 prevents apoptosis, reverses innate and adaptive immune dysfunction, and improves survival in sepsis[J]. *J Immunol*, 2010, 184(3): 1401-1409.
- [32] 张 畔, 郭聪芳, 骆 宁, 等. 补阳还五汤对脓毒症大鼠脾细胞凋亡的实验研究[J]. *中国危重病急救医学*, 2011, 23(8): 486-489.
- [33] Zhu J, Wang J, Sheng Y, *et al.* Baicalin improves survival in a murine model of polymicrobial sepsis *via* suppressing inflammatory response and lymphocyte apoptosis[J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e35523.
- [34] Fox AC, Breed ER, Liang Z, *et al.* Prevention of lymphocyte apoptosis in septic mice with cancer increases mortality[J]. *J Immunol*, 2011, 187(4): 1950-1956.

(编辑: 王雪萍)