

李昌奇,李昕洋,陈波,等. 脓毒症小鼠模型制备及免疫抑制状态评价的研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2026, 34(3): 424-431.

LI C Q, LI X Y, CHEN B, et al. Research progress on the establishment of septic mouse models and evaluation of immunosuppressive status [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2026, 34(3): 424-431.

Doi: 10.3969/j.issn.1005-4847.2026.03.010

脓毒症小鼠模型制备及免疫抑制状态 评价的研究进展

李昌奇¹, 李昕洋¹, 陈波^{1,2*}, 张靖宇¹, 王婧文¹, 匡小冰³,
李柠岑¹, 傅丽媛³, 马培宏³

(1. 天津中医药大学针灸推拿学院, 天津 301617; 2. 国家中医针灸临床医学研究中心,
天津 300381; 3. 天津中医药大学医学技术学院, 天津 301617)

【摘要】 脓毒症是临床中死亡率较高的危重疾病, 后期的免疫抑制状态与患者不良预后密切相关。建立可靠的动物模型对于深入剖析脓毒症免疫抑制的机制及治疗策略至关重要。目前, 现有模型多用于脓毒症过度炎症的研究, 在脓毒症免疫抑制的相关研究中使用较少, 并且相关研究的评估标准也不尽相同。盲肠结扎穿孔 (CLP) 和脂多糖 (LPS) 注射是常用模型, 其中 CLP 能较好模拟临床病理过程, 但模型稳定性较差; LPS 操作简单, 但与实际感染存在差异。对于动物模型免疫抑制程度, 可通过检测免疫细胞数量、细胞因子水平及免疫器官等指标进行有效地评估。本文通过系统查阅分析近年文献, 总结脓毒症动物模型免疫抑制状态的构建方法与评估指标, 分析不同模型的优缺点, 以期为脓毒症模型设计提供前期实验依据。

【关键词】 脓毒症; 免疫抑制; 动物模型; 评估指标

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2026) 03-0424-08

Research progress on the establishment of septic mouse models and evaluation of immunosuppressive status

LI Changqi¹, LI Xinyang¹, CHEN Bo^{1,2*}, ZHANG Jingyu¹, WANG Jingwen¹, KUANG Xiaobing³,
LI Ningcen¹, FU Liyuan³, MA Peihong³

(1. School of Acupuncture-Moxibustion and Tuina, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine,
Tianjin 301617, China; 2. National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and
Moxibustion, Tianjin 300381, China; 3. School of Medicine Technology, Tianjin University of
Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China)

Corresponding author: CHEN Bo. E-mail: tjutcmchenbo@163.com

【Abstract】 Sepsis is a life-threatening condition associated with high mortality rates in clinical settings. The subsequent immunosuppressive state is strongly correlated with adverse patient outcomes. Establishing robust animal models is therefore essential for elucidating the pathophysiological mechanisms of sepsis-induced immunosuppression and developing therapeutic interventions. Current models, however, are predominantly employed in sepsis

【基金项目】 国家自然科学基金 (82575215, 82374563), 天津市科技计划项目 (25YDTPJC00430)。

Funded by National Natural Science Foundation of China (82575215, 82374563), Tianjin Science and Technology Program Project (25YDTPJC00430).

【作者简介】 李昌奇, 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 针刺的作用机理。Email: 17713040363@163.com

【通信作者】 陈波, 男, 博士, 副教授, 博士生导师, 研究方向: 针刺免疫调节的作用与机制。Email: tjutcmchenbo@163.com

hyperinflammation studies, while their utilization specifically for the immunosuppression phase remains limited. In addition, standardized assessment criteria for immunosuppression are lacking across different investigations. Commonly employed models include cecal ligation and puncture (CLP) and lipopolysaccharide (LPS) administration. Although cecal ligation and puncture effectively recapitulates the clinical pathology, it suffers from significant outcome variability. Conversely, although lipopolysaccharide administration is technically straightforward, its artificial nature fails to replicate the polymicrobial pathogenesis of natural infection. Quantitative analysis of immune cell populations, cytokine profiles, and immune organ status provides a reliable assessment of immunosuppression severity in animal models. By synthesizing recent literature, this review consolidates the methodologies and assessment parameters for establishing immunosuppressive sepsis models. By critically evaluating the strengths and limitations of each approach, the review aims to establish a standardized experimental framework for the future development of optimized sepsis models.

【Keywords】 sepsis; immunosuppression; animal model; evaluation indicator

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

脓毒症是一种由宿主对感染反应失调而引起的危及生命的器官功能障碍^[1],是危重症患者常见的死亡原因之一,具有高发生率、高病死率、多并发症、愈后差等临床特点^[2]。脓毒症的发生虽然是由感染所引起,但其核心机制是宿主免疫系统对感染反应的失调,其主要表现为早期的过度炎症反应和后期的免疫抑制^[3]。在免疫抑制阶段,因机体防御功能衰竭导致继发感染风险升高,成为患者不良预后和生存的重要影响因素^[4]。

动物模型是基础研究向临床转化的重要工具。建立科学合理的脓毒症免疫抑制模型是深入剖析脓毒症免疫抑制机制、评估治疗方法、制定相关预防与治疗策略的关键。盲肠结扎穿刺法(cecal ligation and puncture, CLP)通过破坏动物肠道完整性,使粪便溢漏引发的多微生物感染可重现脓毒症的临床过程^[5];脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)注射法则通过向动物注射 LPS,通过激活 Toll 样受体通路而诱发细胞因子风暴^[6-7],可诱导脓毒症早期的过度炎症。脓毒症动物模型的研究在一定程度上揭示了脓毒症的机制^[8],但目前的脓毒症模型多数围绕于过度炎症展开,而对于脓毒症免疫抑制的研究较少,相关研究的评估标准也不尽相同。因此,本文将围绕脓毒症小鼠模型的构建方法及免疫抑制状态的评估指标展开,以期对脓毒症免疫抑制模型设计提供理论依据和实践参考。

1 脓毒症免疫抑制概述

脓毒症作为由感染所诱发的疾病,其病理进

程与宿主的免疫能力密切相关。当病原体入侵机体后,机体通过模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)识别病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)成分以及损伤组织所产生的损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)成分,启动固有免疫反应,分泌多种炎症细胞因子,如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)等^[6],增强对病原体的杀伤能力。然而随着疾病的发展,机体由早期的过度炎症反应逐步转变为免疫低反应状态。具体表现为 T 细胞亚群稳态失衡、调节性 T 细胞(regulatory T cells, Tregs)比例升高、巨噬细胞向 M2 型极化以及髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)的异常扩增等,这些变化导致病原体清除能力下降和器官功能障碍的加剧^[9-12]。

T 细胞作为适应性免疫的核心组成部分,在脓毒症晚期表现出免疫低反应性和凋亡,这种现象可能与线粒体功能异常所导致的 ATP 合成不足密切相关^[13]。另外有研究发现,在脓毒症诱导的免疫抑制中,T 细胞表面抑制性受体如 PD-1 和 TIM-3 的表达显著升高,这些分子通过与配体结合传递抑制信号,能够直接削弱 T 细胞对病原体的攻击能力^[14]。巨噬细胞作为固有免疫的重要防线,功能状态依托于细胞的分化,免疫抑制期间表现为经典活化的 M1 型巨噬细胞数量锐减,而具有抗炎特性的 M2 型巨噬细胞则大量增加,

这种极化失衡导致吞噬病原体的能力下降,同时过量分泌白介素-10(interleukin-10, IL-10)等抗炎因子加剧免疫抑制^[10,15]。树突状细胞作为连接固有免疫与适应性免疫的桥梁,在脓毒症环境下成熟受阻,表面共刺激分子 CD80/CD86 的表达量减少,导致 T 细胞活化所需的第二信号缺失。相关动物实验表明,脓毒症小鼠脾树突状细胞的焦亡会导致诱导 T 细胞增殖的能力下降^[16]。另外,在脓毒症后期抑制性免疫细胞亚群出现代偿性扩增,例如 Tregs、MDSCs 等,这类细胞通过分泌转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)等因子进一步抑制效应 T 细胞功能^[17]。还有研究发现,在脓毒症期间,中性粒细胞的数量虽然会维持在正常或升高的水平,但其胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)形成能力减弱,同时表面程序性死亡配体 1(programmed cell death ligand 1, PD-L1)分子过表达,通过诱导 T 细胞凋亡参与免疫抑制^[18]。

在分子水平上,初期大量产生的促炎物质如 TNF- α 和 IL-6 等会迅速减少,与之相反的是 IL-10、TGF- β 等抗炎物质持续保持高水平^[19-21],这种变化直接抑制 T 细胞功能——CD4⁺ T 细胞的增殖能力下降,以及 Treg 细胞比例升高^[12]。在这种环境下,MDSCs 也大量扩增,并通过抑制 T 淋巴细胞的增殖、促进 M2 型巨噬细胞转化、抑制树突状细胞成熟等,进一步加剧免疫抑制^[22-23]。另外,巨噬细胞向 M2 型极化后,会分泌大量 IL-10 形成恶性循环^[24]。

2 常见的脓毒症小鼠模型构建方法

目前关于脓毒症模型构建主要分为两大类:一种是通过破坏肠道完整性,以使肠道微生物溢漏至腹腔而诱发的细菌性腹膜炎模型,主要包括盲肠结扎与穿刺(cecal ligation and puncture, CLP)、升结肠支架腹膜炎(colon ascendens stent peritonitis, CASP)、盲肠结扎与切口(cecal ligation and incision, CLI)等方法;另一种是通过腹腔、鼻腔、静脉注射病原体(如大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌和链球菌)或毒性药物(脂多糖、酵母聚糖、肽聚糖等)诱发的脓毒症模型。然而,并非所有的脓毒症模型均适合用于脓毒症免疫抑制的研究,下

面主要介绍最为常用的 CLP 诱导模型和 LPS 诱导模型。各种造模方法的优缺点具体见表 1。

2.1 CLP

CLP 模型是研究脓毒症最常用的动物模型之一。该方法主要是通过肠道穿孔造漏,模拟肠道细菌移位引发的全身性感染,可重现临床脓毒症患者从局部感染发展为多器官功能障碍的病理过程^[8]。由于 CLP 模型中病原体的复杂性及感染的进程与人类脓毒症相似,诱导的免疫抑制状态更贴近临床实际,例如 T 细胞凋亡增加和巨噬细胞吞噬功能下降等现象均可在模型中得到观察^[8]。然而,CLP 模型在稳定性方面却会受到多种因素影响,例如结扎位置、穿孔数量、穿孔直径以及粪便遗漏量等。相关实验表明,结扎盲肠中段较远端可产生更高死亡率^[25-26];而单孔穿刺通常可诱导中度脓毒症,多孔穿刺或使用大口径针头会诱发更严重的炎症反应和免疫抑制^[27]。因此,该方法的主要优势在于能够模拟临床脓毒症的动态发展过程,以及后期免疫抑制阶段的特征,如调节性 T 细胞扩增和细胞因子失衡^[8]。然而其操作的复杂性,结扎位置和粪便遗漏量多少的偏差导致模型的不均一,以及手术本身对模型造成的创伤都可能会干扰模型的成功率和免疫指标检测。

操作流程:提前给小鼠腹部剃毛。首先将小鼠麻醉(小鼠术前 12 h 禁食不禁水),麻醉成功后将动物仰卧位固定于手术台上,并对腹部消毒,沿腹部正中线作长 3 ~ 4 cm 切口,游离肠系膜和盲肠,避免损伤回盲肠动脉分支引起出血,在回盲瓣与盲肠末端连线的 3/4 处结扎,用 20 G 针头于盲肠末端穿孔,挤出少许内容物,将盲肠放回腹腔内(肠道内容物一同放置腹腔内),逐层关腹^[28]。

2.2 LPS 注射法

LPS 注射法通过模拟革兰阴性菌感染诱导脓毒症。LPS 是细菌外膜的主要成分,进入血液后与免疫细胞表面 Toll 样受体 4(toll-like receptor 4, TLR4)受体结合,触发核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)等信号通路激活,导致 TNF- α 、IL-6 等促炎因子大量释放^[6]。这种剧烈炎症反应会过度消耗免疫细胞能量储备,使细胞代谢转向抑制性状态,最终导致淋巴细胞凋亡和免疫功

表 1 常见的脓毒症模型及优缺点

Table 1 Advantages and disadvantages of common sepsis models

类型 Type	方法 Method	优势 Strengths	局限性 Limitations
破坏肠道完整性 Destroys intestinal integrity	CLP	脓毒症造模“金标准”;早期高动力期(如高细胞因子水平)与后期低动力期(免疫抑制)可模拟脓毒症不同阶段;可模拟人类腹腔感染后的脓毒症病理过程(如低血压、器官衰竭);广泛应用,操作标准化程度较高 “Gold standard” for sepsis modeling; the early hyperdynamic phase (e.g., high cytokine levels) and the later hypodynamic phase (immunosuppression) can simulate different stages of sepsis, it can simulate the pathological process of sepsis following human abdominal infection (e.g., hypotension, organ failure), widely used, with a high degree of standardized operation	结扎位置、粪便遗漏量多少、针孔大小等技术细节易导致实验间差异;易形成腹腔脓肿 Technical details such as ligation position, amount of fecal leakage, and needle hole size can easily lead to variations between experiments, abdominal abscess are prone to from
	CASP	可模拟人类腹腔感染后的脓毒症病理过程;可控制脓毒症严重程度(支架移除);可重复性高 Can imitate the pathological process of sepsis after human abdominal infection, can control the severity of sepsis (stent removal), high reproducibility	手术难度大、操作复杂;支架材料可能对宿主生理病理存在影响;现有研究有限 High surgical difficulty and complex operation, stent materials may potentially impact host physiological and pathological conditions, limited research available
	CLI	感染更重;操作较 CASP 和 CLP 简单 More severe infection, simpler operation than CASP and CLP	存活率低;感染程度可控;研究较少;可重复性低 Low survival rate, controlled degree of infection, limited studies, low repeatability
植入病原体/毒性药物 Inoculation of pathogen/toxic drugs	腹腔注射 Intraperitoneal injection	操作简便且易标准化;通过腹膜吸收进入体循环,吸收较快且较均匀 Simple to operate and easy to standardize, enters the systemic circulation through peritoneal absorption, with rapid and uniform absorption	单菌种/单毒性药物感染的局限性;宿主反应差异显著;缺乏持续感染焦点;虽可诱导内毒耐受现象,但不稳定
	静脉注射 Intravenous injection	操作简便且易标准化;直接注入血液循环,可快速引发全身性感染 Simple to operate and easy to standardize, direct injection into the bloodstream can rapidly cause systemic infection	Limitations of single-strain/single-toxic drug infection, significant host response differences, lack of persistent infection focus, although capable of inducing endotoxin tolerance, the effect is unstable
	鼻腔滴注 Intranasal instillation	操作简便且易标准化;主要建立肺部局部感染或炎症模型,可模拟肺炎继发脓毒症 Simple to operate and easy to standardize, primarily establishes local lung infection or inflammation models, and can simulate sepsis secondary to pneumonia	

能瘫痪^[18,29]。相关研究显示小鼠连续 7 d 腹腔注射 10 mg/kg LPS 后 MDSCs 细胞显著增加,且对 CD4⁺ T 细胞增殖有着明显的抑制作用^[30]。低剂量多次注射(如 5 μg/d 连续 5 d)可导致脾中 CD4⁺、CD8⁺、CD3⁺ 和 CD19⁺ 细胞显著减少, MDSCs、CD25⁺ 和 Foxp3⁺ 细胞增加^[31]。该方法优势在于操作简便且重复性好,但存在过度依赖单

一病原组分的问题,无法反映临床混合感染时复杂的免疫交互作用。

操作流程:制备合适浓度的 LPS 溶液。

腹腔注射:取小鼠,使其头部稍后仰,腹部朝上,用碘伏消毒注射部位,用 1 mL 无菌注射器抽取适量 LPS 溶液,将注射器针头斜面向上,在腹部左下或右下象限(避开膀胱,通常在腹股沟线

上方)与皮肤呈 45° 夹角刺入皮下,回抽无血液、尿液或肠内容物后缓慢将 LPS 溶液注射到小鼠腹腔内,注射完毕后轻轻旋转针头,缓慢拔出注射器。

静脉注射:将鼠尾浸入约 40 ~ 45 °C 的温水中(或用温热的湿纱布包裹)3 ~ 5 min,使其尾静脉扩张,清晰地暴露于尾部两侧皮下。拉直固定尾部,于尾中下 1/3 或 1/2 处进行消毒。将针头几乎平行于尾部皮肤,斜面向上,用针尖轻轻挑起皮肤,然后顺着静脉走向平稳地刺入血管(成功刺入静脉时会有落空感,可见回血)。缓慢平稳地注入适量 LPS 溶液(过快可导致血管损伤)。注射完毕后,快速平稳地拔出针头,并用干棉球按压止血 1 min 左右。

鼻腔滴注:首先将小鼠麻醉,用手掌拖住小鼠背部,用拇指和食指轻轻固定其头部,使其处于垂直或接近垂直的姿势。使用微量移液器吸取所需体积 LPS 溶液(单侧滴注体积通常不超过 30 ~ 50 μL ,总滴注体积不超过 50 ~ 80 μL ,以免堵塞气道)。将枪头尖端轻轻靠近小鼠一侧鼻孔(插入过深易阻塞鼻孔或损伤鼻黏膜)。观察其胸廓起伏,在小鼠吸气时,缓慢、逐滴地将液体滴加到鼻孔边缘(确保吸入后再滴下一滴),让动物自主吸入。滴注完成后,保持小鼠在垂直或头高尾低位姿势约 1 min 左右,确保液体充分吸入肺部。

2.3 其他模型构建方法

CASP 模型:通过外科手术在盲肠部位植入支架以模拟脓毒症免疫抑制的动物模型。操作过程中,首先通过腹部切口暴露盲肠,使用无菌丝线在盲肠末端进行部分结扎,结扎位置通常距离回盲瓣约 1.5 cm 处。随后将特定尺寸的医用支架(例如直径 1 mm 的硅胶管)插入结扎段盲肠内,支架长度约为盲肠周长的 1/3,最后缝合腹壁完成手术^[32]。这种方法的优势体现在支架的持续开放特性,使得肠道内容物可控地渗入腹腔。但该模型操作复杂,难度较大,支架材料的生物相容性可能会影响局部炎症反应,这些因素限制了其在普通实验室的推广应用。

免疫抑制药物预处理与细菌感染结合模型:例如环磷酰胺联合细菌攻击^[33]。虽然这种模型可以模拟免疫麻痹后继发感染,但这种模型存在

较大缺陷:(1)药物本身会干扰实验动物的基础代谢状态,对动物造成伤害;(2)通过药物处理使其达到免疫抑制状态再给予细菌打击并不能模拟脓毒症所致的免疫抑制。

总之,不同模型具有各自特性:CLP 模型虽可模拟脓毒症早期高动力期与后期低动力期等不同阶段,但须手术操作且细节问题会产生实验差异;CASP 通过控制支架位置实现感染过程的可控性,但手术操作难度较大;病原体/毒性药物注射虽然能模拟特定感染途径,但对菌株选择敏感度较高;药物诱导模型可调节免疫抑制程度,但存在药物毒性干扰。这些特性提示研究者需要根据具体实验目的进行模型选择,同时注意控制变量以保障实验结果的可靠性。

3 脓毒症小鼠模型免疫抑制状态的评估指标

3.1 生存率和载菌量

生存率和载菌量能够直观的观测到模型的免疫状态,以及对细菌机体对细菌的耐受性和抗打击能力。模型构建成功后,使用低毒力菌对模型进行二次打击。持续观察并记录实验动物在不同时间点的存活数量,以及感染灶和血液等部位细菌数量。与正常对照组相比,有效的脓毒症免疫抑制模型通常会呈现出显著降低的生存率和明显升高的载菌量^[17,34-35]。

3.2 免疫细胞

T 淋巴细胞亚群:T 细胞数量和亚群分布在极大程度上反映了机体的免疫状态。CD4⁺ T 细胞可分化为不同的亚群,如 Th1、Th2、Th17 和 Treg 等,在抗感染、免疫调节等方面发挥着重要作用。CD8⁺ T 细胞则主要通过识别并杀死被病原体感染的细胞,发挥细胞毒性作用。相应的动物研究结果表明,脓毒症可促使 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞计数降低,CD4⁺/CD8⁺ 比值下降,以及免疫抑制受体 PD-L1 表达增加^[36]。另外,脓毒症还可诱导 Tregs 的扩增^[37]。

巨噬细胞:巨噬细胞表型极化(M1/M2 比例)及吞噬能力是固有免疫状态的重要指标。在脓毒症早期,巨噬细胞会迅速被招募到感染部位,其数量明显增加,能够高效地吞噬和杀灭病原

体。同时,会产生和释放大量的促炎性细胞因子。随着脓毒症的发展,巨噬细胞逐渐从促炎性的 M1 型极化为抗炎性的 M2 型,分泌大量的抗炎性细胞因子抑制 T 细胞的增殖和活化。相关基础研究指出,CLP 模型会导致巨噬细胞功能障碍,呈现出清除细菌能力减弱、促炎因子表达水平降低、细胞表型向 M2 极化等表现^[38]。

MDSCs 是一组起源于骨髓造血干细胞的异质性未成熟髓系细胞,正常状态下在体内的存在量极少,在脓毒症期间异常扩增,并具有免疫抑制功能^[23]。研究发现,在脓毒症模型中,MDSCs 可抑制骨髓中 T 细胞的增殖,并迁移到淋巴结 (lymph node, LNs) 以发挥其抑制功能^[39]。随着脓毒症的进展,MDSCs 持续扩增,到脓毒症晚期时达到高峰,并高表达 IL-10 和 TGF- β 等抗炎因子^[40]。因此,MDSCs 的数量变化也可反映免疫状态转变。

3.3 细胞因子水平

细胞因子分为促炎因子和抗炎因子两类,前者如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等,后者如 IL-10、TGF- β 等,两者动态平衡维持免疫稳态。而在脓毒症免疫抑制阶段中,由于多种因素的影响,使得促炎因子水平下降,而抗炎因子持续高表达^[41-42]。

3.4 免疫器官

胸腺是 T 淋巴细胞发育、成熟的中枢免疫器官。在脓毒症模型中会表现出胸腺指数显著降低、组织结构受损,皮质与髓质淋巴细胞减少, T 淋巴细胞凋亡率上升等现象^[43]。因此,通过测量胸腺指数(胸腺质量与体质量之比),并结合组织病理学检查,如苏木素-伊红(HE)染色观察胸腺组织的形态学变化,能够评估胸腺的损伤程度,进而反映机体细胞免疫功能的受损情况。

脾是重要的外周免疫器官,具有过滤血液、免疫应答等功能。在脓毒症模型中,存活的小鼠会表现出持续的脾肿大,脾质量增加,但 T 细胞数量却并未增加^[44]。通过对脓毒症小鼠脾 T 细胞的研究发现^[45],脾 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞数量下降,而 Treg 细胞比例却上升。因此,检测脾指数,运用免疫组织化学技术观察脾中各类免疫细胞的分布和数量变化,可以了解脾的免疫功能状态,可为脓毒症模型免疫抑制状态的评价提供依据。

淋巴结是 T 细胞及 B 细胞集居的场所,具有过滤淋巴液、清除病原体、产生淋巴细胞和抗体等功能。KHOSROJERDI 等^[46]在 CLP 48 h 后观察到肠系膜淋巴结中 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞比例显著降低、Treg 细胞比例上升,与脾 T 细胞趋势相同。YEH 等^[47]在主动脉旁淋巴结中观察到了相似的结果。另外,在脓毒症相关脑病的研究中,不仅观察到了脓毒症会导致脾和外周血中 T 细胞的显著性降低,还导致了大脑皮层中 T 细胞的积累,进一步检测结果显示其可能来自于颈部淋巴结^[48]。因此,淋巴结作为外周免疫器官,其结构和免疫细胞组成的变化同样可作为评估免疫状态的重要指标。

4 结语

脓毒症免疫抑制机制复杂,涉及免疫细胞功能障碍、细胞因子失衡及免疫器官损伤等多个层面。现有动物模型(如 CLP 和 LPS 模型)虽能部分模拟脓毒症免疫抑制的特征,但各有局限性:CLP 模型虽然在模拟脓毒症不同阶段方面具有一定优势,如能够贴合临床脓毒症的生理病理过程,包括早期高动力期与后期低动力期,但该模型极易受操作细节的影响,结扎位置和粪便遗漏量的微小偏差都可导致模型稳定性降低。而 LPS 注射法虽然操作简便,但多用于模拟内毒素血症,无法体现多病原体的协同作用,且重复注射单一致病成分所诱发的“免疫疲惫”与临床脓毒症的免疫抑制机制可能存在较大的差异。CASP 模型虽然在 CLP 模型的基础上进行了一定的改良,但多次手术干预,会产生更多不可控因素的发生,影响模型的稳定性及生存状况。其他模型(如粪液注射、免疫抑制药物预处理与细菌感染结合模型)虽在机制研究中展现出潜力,但相应研究较少,仍需进一步验证。另外,当前评估体系通过生存率、免疫细胞亚群、细胞因子谱及免疫器官病理等指标可系统性评价模型效能,但多数为终点结局所检测的指标,缺乏生存期间的动态监测技术及相应的评估标准。因此,需进一步地开发脓毒症免疫抑制动物模型的构建以及相关的监测技术。

参 考 文 献(References)

[1] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al.

- The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801-810.
- [2] WU Y, WANG L, LI Y, et al. Immunotherapy in the context of sepsis-induced immunological dysregulation [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1391395.
- [3] GAO X, CAI S, LI X, et al. Sepsis-induced immunosuppression: mechanisms, biomarkers and immunotherapy [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1577105.
- [4] FU X, LIU Z, WANG Y. Advances in the study of immunosuppressive mechanisms in sepsis [J]. *J Inflamm Res*, 2023, 16: 3967-3981.
- [5] CAI L, RODGERS E, SCHOENMANN N, et al. Advances in rodent experimental models of sepsis [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(11): 9578.
- [6] VIRZÌ G M, MATTIOTTI M, DE CAL M, et al. Endotoxin in sepsis: methods for LPS detection and the use of omics techniques [J]. *Diagnostics*, 2022, 13(1): 79.
- [7] KELLUM J A, RONCO C. The role of endotoxin in septic shock [J]. *Crit Care*, 2023, 27(1): 400.
- [8] WANG N, LU Y, ZHENG J, et al. Of mice and men: laboratory murine models for recapitulating the immunosuppression of human sepsis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 956448.
- [9] 张文科, 王志斌. 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 [J]. *中华危重病急救医学*, 2022, 34(1): 95-99.
- ZHANG W Z, WANG Z B. Research progress on the dyshomeostasis of effector T cell subsets related to immunosuppression in sepsis [J]. *Chin Crit Care Med*, 2022, 34(1): 95-99.
- [10] 陈浪, 郇轩, 余武汉, 等. 巨噬细胞功能障碍在脓毒症中的研究进展 [J]. *生命的化学*, 2022, 42(5): 1010-1017.
- CHEN L, HUAN X, YU W H, et al. Research progress of macrophage dysfunction in sepsis [J]. *Chem Life*, 2022, 42(5): 1010-1017.
- [11] 陈泓旭, 古丽米热·阿布力米提, 马海梅. 免疫细胞在脓毒症免疫抑制中的作用 [J]. *山东医药*, 2025, 65(1): 134-138.
- CHEN H X, GULMIRE A B L M T, MA H M. Role of immunocytes in sepsis-induced immunosuppression [J]. *Shandong Med J*, 2025, 65(1): 134-138.
- [12] LIU D, HUANG S Y, SUN J H, et al. Sepsis-induced immunosuppression: mechanisms, diagnosis and current treatment options [J]. *Mil Med Res*, 2022, 9(1): 56.
- [13] YUAN Y, HUA L, ZHOU J, et al. The effect of artesunate to reverse CLP-induced sepsis immunosuppression mice with secondary infection is tightly related to reducing the apoptosis of T cells via decreasing the inhibiting receptors and activating MAPK/ERK pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 124: 110917.
- [14] HUANG S, LIU D, SUN J, et al. Tim-3 regulates sepsis-induced immunosuppression by inhibiting the NF- κ B signaling pathway in CD4 T cells [J]. *Mol Ther*, 2022, 30(3): 1227-1238.
- [15] 杨慧慧, 蒋政宇, 李斌, 等. M2 巨噬细胞代谢重编程在脓毒症治疗的研究进展 [J]. *海军军医大学学报*, 2025, 46(4): 511-517.
- YANG J H, JIANG Z Y, LI B, et al. M2 macrophage metabolism reprogramming in treating sepsis: research progress [J]. *Acad J Nav Med Univ*, 2025, 46(4): 511-517.
- [16] 贺鹏翼, 董宁, 吴瑶, 等. 脓毒症小鼠脾脏树突状细胞焦亡及其对炎症反应和免疫功能的影响 [J]. *解放军医学杂志*, 2023, 48(5): 537-544.
- HE P Y, DONG N, WU Y, et al. Pyroptosis of splenic dendritic cells in septic mice and its effect on inflammatory response and immune function [J]. *Med J Chin People's Liberation Army*, 2023, 48(5): 537-544.
- [17] DE LIMA M H F, HIROKI C H, DE FÁTIMA BORGES V, et al. Sepsis-induced immunosuppression is marked by an expansion of a highly suppressive repertoire of FOXP3⁺ T-regulatory cells expressing TIGIT [J]. *J Infect Dis*, 2022, 225(3): 531-541.
- [18] LIU J, SONG K, LIN B, et al. HMGB1 promotes neutrophil PD-L1 expression through TLR2 and mediates T cell apoptosis leading to immunosuppression in sepsis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 133: 112130.
- [19] 陈怡慧, 董鹏, 张喜洋. 促炎细胞因子在脓毒症中作用的研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2023, 35(2): 212-216.
- CHEN Y H, DONG P, ZHANG X Y. Research advance on the role of pro-inflammatory cytokines in sepsis [J]. *Chin Crit Care Med*, 2023, 35(2): 212-216.
- [20] 权震, 温良鹤, 郑俊波, 等. 脓毒症免疫抑制机制及治疗策略 [J]. *中国急救医学*, 2024, 44(1): 25-29.
- QUAN Z, WEN L H, ZHENG J B, et al. Mechanisms of immune suppression in sepsis and therapeutic strategies [J]. *Chin J Crit Care Med*, 2024, 44(1): 25-29.
- [21] WANG X, LI D, QIN Y Y, et al. Toll-like receptor 2 deficiency relieves splenic immunosuppression during sepsis [J]. *Immunobiology*, 2023, 228(3): 152374.
- [22] DERIVE M, BOUAZZA Y, ALAUZET C, et al. Myeloid-derived suppressor cells control microbial sepsis [J]. *Intensive Care Med*, 2012, 38(6): 1040-1049.
- [23] ZHANG W, FANG X, GAO C, et al. MDSCs in sepsis-induced immunosuppression and its potential therapeutic targets [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2023, 69: 90-103.
- [24] CHEN X, LIU Y, GAO Y, et al. The roles of macrophage polarization in the host immune response to sepsis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 96: 107791.
- [25] SIEMPOS I I, LAM H C, DING Y, et al. Cecal ligation and puncture-induced sepsis as a model to study autophagy in mice [J]. *J Vis Exp*, 2014(84): 51066.
- [26] 孙成栋, 张淑文, 李真, 等. 不同盲肠结扎穿孔术模型对病死率与调节性 T 细胞比例的影响研究 [J]. *中华医院*

- 感染学杂志, 2016, 26(10): 2302–2304.
- SUN C D, ZHANG S W, LI Z, et al. Influence of cecal ligation and puncture models on mortality rate and proportion of regulatory T cells of patients [J]. Chin J Nosocomiology, 2016, 26(10): 2302–2304.
- [27] NEWHAM P, ROSS D, CEUPPENS P, et al. Determination of the safety and efficacy of therapeutic neutralization of tumor necrosis factor- α (TNF- α) using AZD9773, an anti-TNF- α immune Fab, in murine CLP sepsis [J]. Inflamm Res, 2014, 63(2): 149–160.
- [28] RITTIRSCH D, HUBER-LANG M S, FLIERL M A, et al. Immunodesign of experimental sepsis by cecal ligation and puncture [J]. Nat Protoc, 2009, 4(1): 31–36.
- [29] 李茹, 孙文长. 内毒素耐受分子机制及临床意义 [J]. 生命的化学, 2022, 42(3): 545–549.
- LI R, SUN W C. Molecular mechanisms and clinical significance of endotoxin tolerance [J]. Chem Life, 2022, 42(3): 545–549.
- [30] 王蓓蓓, 贾蓓, 曾辉. 脂多糖腹腔重复注射诱导脓毒症小鼠髓系抑制细胞的生成 [J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2013, 7(3): 13–16.
- WANG B B, JIA B, ZENG H. Generation of myeloid-derived suppressor cells induced by repeated lipopolysaccharides intraperitoneal injection in mice with sepsis [J]. Chin J Exp Clin Infect Dis (Electron Ed), 2013, 7(3): 13–16.
- [31] KYVELIDOU C, SOTIRIOU D, ZERVA I, et al. Protection against lipopolysaccharide-induced immunosuppression by IgG and IgM [J]. Shock, 2018, 49(4): 474–482.
- [32] HERMINGHAUS A, PICKER O. Colon ascendens stent peritonitis (CASP) [J]. Methods Mol Biol, 2021, 2321: 9–15.
- [33] XIN H, MOHIUDDIN F, TRAN J, et al. Experimental mouse models of disseminated *Candida auris* infection [J]. mSphere, 2019, 4(5): e00339-e00419.
- [34] NASCIMENTO D C, VIACAVA P R, FERREIRA R G, et al. Sepsis expands a CD39⁺ plasmablast population that promotes immunosuppression via adenosine-mediated inhibition of macrophage antimicrobial activity [J]. Immunity, 2021, 54(9): 2024–2041.
- [35] XU J, GAO C, HE Y, et al. NLR3 expression in macrophage impairs glycolysis and host immune defense by modulating the NF- κ B-NFAT5 complex during septic immunosuppression [J]. Mol Ther, 2023, 31(1): 154–173.
- [36] LIAO C, LUO S, LIU X, et al. Siglec-F⁺ neutrophils in the spleen induce immunosuppression following acute infection [J]. Theranostics, 2024, 14(6): 2589–2604.
- [37] REIZINE F, GRÉGOIRE M, LESOUHAITIER M, et al. Beneficial effects of citrulline enteral administration on sepsis-induced T cell mitochondrial dysfunction [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2022, 119(8): e2115139119.
- [38] GONG D, LIU X, WU P, et al. Rab26 alleviates sepsis-induced immunosuppression as a master regulator of macrophage ferroptosis and polarization shift [J]. Free Radic Biol Med, 2024, 212: 271–283.
- [39] LANDONI V I, MARTIRE-GRECO D, RODRIGUEZ-RODRIGUES N, et al. Immature myeloid Gr-1⁺ CD11b⁺ cells from lipopolysaccharide-immunosuppressed mice acquire inhibitory activity in the bone marrow and migrate to lymph nodes to exert their suppressive function [J]. Clin Sci, 2016, 130(4): 259–271.
- [40] WANG Y, ZHANG C, LIU T, et al. Malat1 regulates PMN-MDSC expansion and immunosuppression through p-STAT3 ubiquitination in sepsis [J]. Int J Biol Sci, 2024, 20(4): 1529–1546.
- [41] NIU R, GAO H, ZHOU Y, et al. Ouabain attenuates sepsis-induced immunosuppression in mice by activation and anti-apoptosis of T cells [J]. Med Sci Monit, 2018, 24: 2720–2727.
- [42] CHEN W, LIU J, GE F, et al. Long noncoding RNA HOTAIRM1 promotes immunosuppression in sepsis by inducing T cell exhaustion [J]. J Immunol, 2022, 208(3): 618–632.
- [43] LIU M W, SU M X, ZHANG W, et al. *Rhodiola rosea* suppresses thymus T-lymphocyte apoptosis by downregulating tumor necrosis factor- α -induced protein 8-like-2 in septic rats [J]. Int J Mol Med, 2015, 36(2): 386–398.
- [44] VALDÉS-FERRER S I, ROSAS-BALLINA M, OLOFSSON P S, et al. HMGB1 mediates splenomegaly and expansion of splenic CD11b⁺ Ly-6C^{high} inflammatory monocytes in murine sepsis survivors [J]. J Intern Med, 2013, 274(4): 381–390.
- [45] ZHU X, JI W, GUO S, et al. Glycolytic and lipid oxidative metabolic programs are essential for freshly-isolated regulatory T cells in mice with sepsis [J]. RSC Adv, 2020, 10(35): 21000–21008.
- [46] KHOSROJERDI A, SOUDI S, HOSSEINI A Z, et al. The combination of mesenchymal stem cell- and hepatocyte-derived exosomes, along with imipenem, ameliorates inflammatory responses and liver damage in a sepsis mouse model [J]. Life Sci, 2023, 326: 121813.
- [47] YEH C L, TANUSEPUTERO S A, WU J M, et al. Intravenous arginine administration benefits CD4⁺ T-cell homeostasis and attenuates liver inflammation in mice with polymicrobial sepsis [J]. Nutrients, 2020, 12(4): 1047.
- [48] SAITO M, FUJINAMI Y, ONO Y, et al. Infiltrated regulatory T cells and Th2 cells in the brain contribute to attenuation of sepsis-associated encephalopathy and alleviation of mental impairments in mice with polymicrobial sepsis [J]. Brain Behav Immun, 2021, 92: 25–38.

[收稿日期] 2025-06-28