

mHLA-DR在脓毒症免疫抑制中的作用

杨金花¹, 夏洪韬^{2*}

¹成都中医药大学医学与生命科学学院, 四川 成都

²遂宁市中心医院重症医学科, 四川 遂宁

收稿日期: 2024年11月27日; 录用日期: 2024年12月21日; 发布日期: 2024年12月27日

摘要

脓毒症是宿主对感染的反应失调而引起器官功能障碍的临床综合征, 其发病率和死亡率在全球范围内居高不下。免疫抑制是造成脓毒症患者预后不良的关键阶段, 导致患者继发感染易感性增加, ICU入住时间及总住院时间增加。免疫状态的评估是识别脓毒症患者免疫抑制和明确免疫调理治疗时机的重要前提, mHLA-DR是免疫功能监测的最佳生物标志物之一。本文就mHLA-DR对脓毒症免疫状态评估的作用, 脓毒症免疫抑制机制及治疗方案进行综述。

关键词

脓毒症, 免疫抑制, 免疫监测, 单核细胞HLA-DR, 免疫治疗

The Role of mHLA-DR in Sepsis Immunosuppression

Jinhua Yang¹, Hongtao Xia^{2*}

¹College of Medicine and Life Sciences, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

²Department of Critical Care Medicine, Suining Central Hospital, Suining Sichuan

Received: Nov. 27th, 2024; accepted: Dec. 21st, 2024; published: Dec. 27th, 2024

Abstract

Sepsis is a clinical syndrome of organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection, with high morbidity and mortality worldwide. Immunosuppression is a critical stage contributing to the poor prognosis of sepsis patients, leading to increased susceptibility to secondary infections and increased ICU stay and total hospitalization time. Assessing immune status is an important prerequisite for identifying immunosuppression and clarifying the timing of immunome-

*通讯作者。

文章引用: 杨金花, 夏洪韬. mHLA-DR在脓毒症免疫抑制中的作用[J]. 临床医学进展, 2024, 14(12): 1318-1325.
DOI: 10.12677/acm.2024.14123221

odulatory therapy in sepsis patients. mHLA-DR is one of the best biomarkers for monitoring immune function. In this article, we review the role of mHLA-DR in assessing immune status in sepsis and the mechanism and treatment options of sepsis immunosuppression.

Keywords

Sepsis, Immunosuppression, Immunomonitoring, Monocyte Human Leukocyte Antigen-DR, Immunotherapy

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

脓毒症(Sepsis)是全球重症监护室(Intensive Care Unit, ICU)患者常见的死因, 其治疗使患者面临巨大的经济负担[1]。脓毒症的最新定义为宿主对感染的免疫反应失调而引起的危及生命的器官功能障碍, 其具有发病率高、病情凶险、疾病进展迅猛、病死率高等特点, 现已成为全球范围内重症学者关注的焦点[2]-[4]。

严重脓毒症的发病机制以免疫反应失控为特征, 导致过度炎症反应和免疫抑制, 并且免疫抑制在感染已经被治疗之后也可以持续存在[5]。脓毒症引起的免疫抑制显著增加了患者出现继发感染、多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)的机率, 同时免疫抑制与再入院率和长期病死率的增加也密切相关[6]。因此, 寻找评估脓毒症免疫状态的理想生物标志物对脓毒症患者免疫抑制的识别、动态监测、明确免疫治疗时机具有重要价值。脓毒症免疫监测和治疗相关的专家共识指出单核细胞人白细胞抗原-DR (Monocyte human leukocyte antigen-DR, mHLA-DR)是目前脓毒症免疫监测的理想标志物[7] [8]之一。综上, 本文将重点介绍 mHLA-DR 对于脓毒症患者免疫功能的评估, 并描述脓毒症免疫抑制机制及治疗方案。

2. 脓毒症免疫抑制的机制

机体抵御病原体入侵的免疫反应可分为固有免疫和获得性免疫, 两者均由免疫细胞和免疫分子组成。固有免疫细胞和获得性免疫细胞的激活及浸润是组织炎症的关键特征。固有免疫系统是机体对抗病原体的第一道防线, 其中固有免疫细胞被危险信号激活, 包括病原体和病原体相关的分子模式以及代谢物相关的危险信号。固有免疫激活可以通过吞噬病原体和分泌生物活性分子直接引发局部的促炎及抗炎反应, 或间接通过抗原呈递细胞(Antigen-presenting cells, APC)激活介导的获得性免疫反应[9]。在生理状态下, 机体通过促炎反应和抗炎反应之间的动态平衡来维持免疫稳态。但在脓毒症患者, 促炎反应和抗炎反应之间的动态平衡被打破, 炎性细胞释放的促炎性细胞因子的上调表达以及补体和凝血系统的激活, 导致过度炎症反应, 进而导致细胞因子风暴和 MODS。在此期间, 抗炎细胞因子和共抑制分子释放增加, 单核细胞表面 HLA-DR 的表达下调, 免疫细胞凋亡, 调节型细胞扩增导致了免疫抑制[10]。

3. mHLA-DR 对脓毒症免疫状态评估的作用

单核细胞表面表达的 HLA-DR 是单核巨噬细胞和抗原特异性 T 淋巴细胞之间的桥梁, 低 mHLA-DR 水平导致抗原提呈减少和获得性免疫激活减少[11]。由此可见 mHLA-DR 足够的表达对于固有免疫和获

得性免疫系统功能都具有重要的临床意义。

3.1. 脓毒症免疫抑制患者的识别

关于脓毒症免疫监测及治疗的专家共识[7]表示 mHLA-DR 是脓毒症患者免疫功能监测的高价值指标。多项研究发现脓毒症患者的 mHLA-DR 水平在死亡人群组显著低于存活和健康人群组[12][13]。有临床研究将 mHLA-DR 表达率为 30%作为脓毒症患者出现免疫麻痹的界限值[14]。Monneret 等人[12]研究发现脓毒症患者诊断后第 3~4 天死亡的 mHLA-DR 表达较存活者显著降低, 并且第 3~4 天的 mHLA-DR 表达率<30%对死亡率的预测具有较大价值。同时该研究建议 mHLA-DR 水平可作为脓毒症免疫抑制患者开始进行免疫调理治疗依据。

3.2. 脓毒症免疫抑制的分级

多项临床研究提示, 正常情况下, mHLA-DR 的水平范围为 15,000 单克隆抗体/细胞(Ab/c)至 60,000 Ab/c, 健康受试者中 mHLA-DR 的下限为 15,000 Ab/c, 对应 mHLA-DR 的表达率为 60% [15]-[17]。多数学者采用 mHLA-DR 为 8000 Ab/c 对应 mHLA-DR 的表达率为 45%表示中度免疫抑制, mHLA-DR 为 5000 Ab/c 对应 mHLA-DR 的表达率为 30%表示免疫麻痹[18] [19]。因此, 当 mHLA-DR 大于 60%或者 15000 Ab/c 提示当前免疫状态正常, mHLA-DR 处于 45%到 60%或者 8000 Ab/c 到 15000Ab/c 提示患者出现轻度免疫抑制, mHLA-DR 处于 30%到 45%或者 5000 Ab/c 到 8000 Ab/c 提示患者处于中度免疫抑制状态, 当 mHLA-DR 小于 30%或者 5000 Ab/c 提示患者免疫功能严重受损, 处于免疫麻痹状态。

3.3. 脓毒症免疫抑制患者预后的评估

mHLA-DR 表达水平降低对脓毒症患者病情严重程度及预后的评估具有良好的鉴别能力和临床价值[20]。Leijte 等人[13]研究发现: 随着时间的推移 mHLA-DR 表达下降的患者继发感染的风险和死亡率显著升高。mHLA-DR 表达下调的持续存在提示脓毒症患者的免疫麻痹恢复缓慢或没有恢复[12][21]。一项前瞻性观察研究[22]选取脓毒症患者收治的第 0、3、7 三个时间点, 监测 mHLA-DR 表达水平, 提示脓毒症患者第 3 天及第 7 天的 mHLA-DR 表达率与第 0 天的差值在预测严重脓毒症患者 28 天死亡风险具有良好的准确度和特异度(AUC 分别为 0.919, 0.938), 是可靠的预测因子。因此, 连续监测 mHLA-DR 的动态变化比单个时间点监测 mHLA-DR 能更好地预测死亡风险, 对评估脓毒症患者的预后具有重要的指导意义。

3.4. 脓毒症免疫治疗反应性的监测

mHLA-DR 是脓毒症治疗过程中监测患者免疫系统功能的重要指标[23]。在一项前瞻性、随机双盲对照的多中心临床研究[24]中选取连续 2 天 mHLA-DR < 8000 Ab/c, 存在免疫抑制的脓毒症患者, 予以粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)进行免疫调节治疗或安慰剂治疗 8 天, 治疗的目标设定为 mHLA-DR $\geq$ 15,000 Ab/c, 期间动态检测两组的 mHLA-DR 表达水平。此研究发现使用 GM-CSF 的研究组在 24 小时后 mHLA-DR 表达率显著升高, 并且缩短了机械通气时间(较安慰剂组平均缩短 59.3 小时)、ICU 入住时间及总住院时间。因此, mHLA-DR 对于监测脓毒症抑制患者免疫调理治疗的反应性具有较高价值。

4. 脓毒症相关免疫调理治疗

免疫刺激疗法目的是恢复免疫细胞功能, 使其清除引起脓毒症的感染, 以及预防继发感染, 从而降低脓毒症的晚期死亡率[25]。接下来从增强固有免疫、获得性免疫及免疫刺激联合抗炎治疗阐述脓毒症患者免疫抑制的治疗进展。

4.1. 增强固有免疫

4.1.1. 干扰素 γ

干扰素 γ (interferon γ , INF- γ)通过提高巨噬细胞的吞噬和杀菌能力, 进而增强机体清除病原体的能力[26]。有研究表明[27]使用 IFN- γ 治疗脓毒症小鼠可以上调树突状细胞(dendritic cells, DC)表面 CD 86 的表达, 减少 DC 的凋亡, 从而逆转脓毒症引起的免疫抑制。另一项临床研究[28]招募了 9 名 mHLA-DR 低表达的患者, 给予 IFN- γ 治疗后显著上调了 mHLA-DR 的表达水平, 并且刺激单核细胞分泌肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), 从而帮助消除致病菌。但是, IFN- γ 同时是一种促炎的细胞因子, 其临床应用方案和治疗结果仍有待进一步研究验证。

4.1.2. 粒细胞 - 巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)

粒细胞 - 巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) 是一种刺激免疫细胞进行增殖和分化的生长因子, 可以通过增强中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞在脓毒症期间的吞噬和杀菌能力来改善免疫功能[29]。已有研究证明[30]给予 GM-CSF 可促进内毒素刺激单核细胞 HLA-DR 的表达和 TNF- α 的产生, 提示 GM-CSF 是增强机体免疫力和逆转免疫麻痹的潜在因子。一项临床试验[31]报道, 合并 MODS 的脓毒症患者接受 GM-CSF 治疗后, TNF- α 增加, 医院继发性感染的风险降低。因此, GM-CSF 有利于增强中性粒细胞的吞噬能力, 从而减少继发感染的发生。但是, 目前常规使用 GM-CSF 治疗脓毒症患者, 尚没有直接的临床证据支持其作为标准治疗, 还需进一步临床试验证实。

4.2. 增强获得性免疫

4.2.1. 白细胞介素-7

白细胞介素-7 (interleukin-7, IL-7) IL-7 是淋巴细胞存活和扩增所需的有效抗凋亡细胞因子, 有研究显示出其对脓毒症患者的潜在益处[32]。该II期研究纳入了 27 例伴有严重淋巴细胞减少的脓毒性休克患者, 主要目的是确定重组人 IL-7 在脓毒症患者中使用的安全性及其逆转淋巴细胞减少的能力。结果显示接受 IL-7 治疗的患者较对照组淋巴细胞绝对计数以及 CD4⁺和 CD8⁺ T 细胞计数均显著增加[32]。综上可知, IL-7 可以通过刺激淋巴细胞的增殖, 进而增加外周血淋巴细胞的数量, 但是否能够逆转脓毒症引起的免疫抑制和降低病死率还需进一步研究证实。

4.2.2. 免疫球蛋白

免疫球蛋白(Immunoglobulin, Ig)由 B 细胞分泌的天然蛋白质, 在中和内毒素、增强单核细胞和巨噬细胞吞噬能力中发挥关键作用。Akatsuka 等人[33]的研究表明, 与 IgG (Immunoglobulin G)水平正常的患者相比, IgG 水平低的脓毒症患者的死亡率明显增高, 且脓毒症患者的 IgG 水平低下与更高的 28 天死亡率相关。这表明静脉注射免疫球蛋白(IVIG)可能是一种有价值的免疫增强疗法。最近一项包含 31 个随机对照试验的荟萃分析[34]发现, IVIG 可显著改善脓毒症患者的急性生理与慢性健康II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II, APACHE II)评分, 缩短住院时间, 降低死亡率, 尤其在降低成人脓症患者死亡率方面发挥关键作用。尽管荟萃分析中纳入的临床试验存在显著的异质性, 包括人群特征、给药方案、抗体制剂类型和对照干预措施的差异, 以及研究质量的差异, 但总体而言, IVIG 治疗已显示可降低脓毒症患者的死亡率。

4.2.3. 胸腺肽 $\alpha 1$

胸腺肽 $\alpha 1$ (T $\alpha 1$)是胸腺中发现的高度保守肽, 在 T 细胞成熟和分化中起关键作用。一项多中心、单盲、随机对照试验[23]报道, T $\alpha 1$ 治疗严重脓毒症患者可上调 mHLA-DR 的表达水平, 改善序贯器官衰竭

评估评分(Sequential Organ Failure Assessment, SOFA)评分, 28 天死亡率从 35.0%降至 26.0%, 表明 Tα1 可增强严重脓毒症患者的免疫功能, 降低 28 天全因死亡率。Li 等人[35]对 12 项与 Tα1 相关的临床试验进行了系统回顾, 表明 Tα1 治疗可以降低脓毒症患者的全因死亡率。但是, 考虑到纳入研究的质量较差以及样本数量较少, 其临床应用需谨慎。

4.2.4. 抗 PD-L1 抗体/PD-1 抗体

PD-1 受体系统代表一种关键的检查点调节机制, 目前已有多项研究将其作为脓毒症患者的潜在治疗靶点进行了试验。有研究用抗 PD-1 抗体治疗脓毒症患者, 发现其 CD8⁺ T 细胞的细胞凋亡减少和 IFN-γ 产生增加[36]。此外, 有两项研究[37] [38]初步证实了 Nivolumab (一种 PD-1 抑制剂)的安全性和耐受性。并且在抗 PD-L1 治疗期间, 出现淋巴细胞绝对计数和单核细胞 HLA-DR 表达水平随时间推移而不断增加。具体来说, 此研究[38]中 480 mg Nivolumab 组的绝对淋巴细胞计数和单核细胞 HLA-DR 表达水平的均值, 从基线至第 28 天, 分别增加 574/μL 和 17,652 Ab/c, 960 mg 组分别增加 672/μL 和 6516 Ab/c。目前, 抗 PD-1/PD-L1 治疗是否会影响脓毒症患者继发感染和死亡率等主要临床结局仍有待验证。

4.3. 免疫调节治疗

过度的炎症反应和免疫抑制两者并非独立发生的, 它们通常在脓毒症的病理生理过程中共存。因此, 一些研究人员提出了抗炎和免疫调理相结合的治疗方案。一项基于 6 项临床试验的荟萃分析[39], 表明联合使用抗炎和免疫增强剂可显著改善严重脓毒症的结局。另一项对 8 项随机临床试验的荟萃分析[40]证实, 使用乌司他丁联合 Tα1 的免疫调节治疗可改善脓毒症患者的器官功能并降低死亡率。

5. 总结与展望

脓毒症患者的临床过程不仅是病原体与机体免疫功能之间的“斗争”, 同时也是宿主自身炎症反应的异常激活与随后的抗炎反应之间的“战斗”。病原体感染是脓毒症发病的触发因素, 而宿主免疫反应的失控和紊乱是驱动脓毒症进展的关键机制。诸多研究表明, 免疫抑制是增加脓毒症患者出现继发感染和晚期死亡率的一个重要因素。然而, 大多数的研究都是观察性的, 缺乏免疫抑制与脓毒症患者发生继发感染之间因果关系的确切证据, 这需要大样本对照临床试验进一步证实。

目前, 越来越多的证据提示, mHLA-DR 的低表达可作为预测脓毒症免疫麻痹或预后不良的生物标志物。早期许多研究支持使用 CD14⁺单核细胞表面的 HLA-DR 的实际数量作为临床上识别脓毒症患者存在免疫抑制的生物标志物。此外, 脓毒症免疫抑制的严重程度可以通过住院期间监测 mHLA-DR 的水平进行评估。尽管如此, 虽然脓毒症免疫抑制可以通过 mHLA-DR 表达下调而识别, 但迄今为止仍缺乏已经验证的测试或批准的治疗来纠正脓毒症患者的免疫抑制, 这阻碍了 mHLA-DR 等生物标志物的广泛采用。

越来越多的临床试验尝试调节机体免疫系统的组成和功能, 以促进免疫稳态的恢复, 但这些试验的结果差异很大。到目前为止, 在临床中还没有普遍公认的有效或批准用于治疗脓毒症的免疫疗法。我们仍然面临诸多挑战, 包括但不限于: 1) 确定合适的分子靶标及其相应的生物标志物, 开发工程化分子制剂, 并找到监测患者免疫功能的工具; 2) 确定相关制剂的安全有效剂量, 包括拮抗剂, 抗体, 细胞因子和间充质干细胞; 3) 确定免疫治疗的干预方式, 包括皮下、静脉和吸入给药途径; 4) 免疫调节药物的采购和临床管理, 以确保人体安全有效地使用。

基金项目

四川省医学科研项目(S17069)。

参考文献

- [1] Bauer, M., Gerlach, H., Vogelmann, T., Preissing, F., Stiefel, J. and Adam, D. (2020) Mortality in Sepsis and Septic Shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019—Results from a Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical Care*, **24**, Article No. 239. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02950-2>
- [2] Singer, M., Deutschman, C.S., Seymour, C.W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., *et al.* (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Journal of the American Medical Association*, **315**, 801-810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- [3] Rudd, K.E., Johnson, S.C., Agesa, K.M., Shackelford, K.A., Tsoi, D., Kievlan, D.R., *et al.* (2020) Global, Regional, and National Sepsis Incidence and Mortality, 1990-2017: Analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*, **395**, 200-211. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32989-7)
- [4] Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W., Antonelli, M., Coopersmith, C.M., French, C., *et al.* (2021) Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Intensive Care Medicine*, **47**, 1181-1247. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>
- [5] Gotts, J.E. and Matthay, M.A. (2016) Sepsis: Pathophysiology and Clinical Management. *British Medical Journal*, **353**, i1585. <https://doi.org/10.1136/bmj.i1585>
- [6] Chang, D.W., Tseng, C. and Shapiro, M.F. (2015) Rehospitalizations Following Sepsis. *Critical Care Medicine*, **43**, 2085-2093. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000001159>
- [7] Pei, F., Yao, R., Ren, C., Bahrami, S., Billiar, T.R., Chaudry, I.H., *et al.* (2022) Expert Consensus on the Monitoring and Treatment of Sepsis-Induced Immunosuppression. *Military Medical Research*, **9**, Article No. 74. <https://doi.org/10.1186/s40779-022-00430-y>
- [8] 中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会, 中国人民解放军重症医学专业委员会, 重症免疫研究协作组, 等. 脓毒症免疫抑制诊治专家共识[J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32(11): 1281-1289.
- [9] Sun, L., Wang, X., Saredy, J., Yuan, Z., Yang, X. and Wang, H. (2020) Innate-Adaptive Immunity Interplay and Redox Regulation in Immune Response. *Redox Biology*, **37**, Article 101759. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101759>
- [10] Liu, D., Huang, S., Sun, J., Zhang, H., Cai, Q., Gao, C., *et al.* (2022) Sepsis-Induced Immunosuppression: Mechanisms, Diagnosis and Current Treatment Options. *Military Medical Research*, **9**, Article No. 56. <https://doi.org/10.1186/s40779-022-00422-y>
- [11] Pfortmueller, C.A., Meisel, C., Fux, M. and Schefold, J.C. (2017) Assessment of Immune Organ Dysfunction in Critical Illness: Utility of Innate Immune Response Markers. *Intensive Care Medicine Experimental*, **5**, Article No. 49. <https://doi.org/10.1186/s40635-017-0163-0>
- [12] Monneret, G., Lepape, A., Voirin, N., Bohé, J., Venet, F., Debard, A., *et al.* (2006) Persisting Low Monocyte Human Leukocyte Antigen-Dr Expression Predicts Mortality in Septic Shock. *Intensive Care Medicine*, **32**, 1175-1183. <https://doi.org/10.1007/s00134-006-0204-8>
- [13] Leijte, G.P., Rimmelé, T., Kox, M., Bruse, N., Monard, C., Gossez, M., *et al.* (2020) Monocytic HLA-DR Expression Kinetics in Septic Shock Patients with Different Pathogens, Sites of Infection and Adverse Outcomes. *Critical Care*, **24**, Article No. 110. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2830-x>
- [14] Landelle, C., Lepape, A., Voirin, N., Tognet, E., Venet, F., Bohé, J., *et al.* (2010) Low Monocyte Human Leukocyte Antigen-Dr Is Independently Associated with Nosocomial Infections after Septic Shock. *Intensive Care Medicine*, **36**, 1859-1866. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-1962-x>
- [15] Hagedoorn, N.N., Kolukirik, P., Nagtzaam, N.M.A., Nieboer, D., Verbruggen, S., Joosten, K.F., *et al.* (2021) Association of Monocyte HLA-DR Expression over Time with Secondary Infection in Critically Ill Children: A Prospective Observational Study. *European Journal of Pediatrics*, **181**, 1133-1142. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04313-7>
- [16] Cajander, S., Tina, E., Bäckman, A., Magnuson, A., Strålin, K., Söderquist, B., *et al.* (2016) Quantitative Real-Time Polymerase Chain Reaction Measurement of HLA-DRA Gene Expression in Whole Blood Is Highly Reproducible and Shows Changes That Reflect Dynamic Shifts in Monocyte Surface HLA-DR Expression during the Course of Sepsis. *PLOS ONE*, **11**, e0154690. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154690>
- [17] Zorio, V., Venet, F., Delwarde, B., Floccard, B., Marcotte, G., Textoris, J., *et al.* (2017) Assessment of Sepsis-Induced Immunosuppression at ICU Discharge and 6 Months after ICU Discharge. *Annals of Intensive Care*, **7**, Article No. 80. <https://doi.org/10.1186/s13613-017-0304-3>
- [18] Pfortmueller, C.A., Meisel, C., Fux, M. and Schefold, J.C. (2017) Assessment of Immune Organ Dysfunction in Critical Illness: Utility of Innate Immune Response Markers. *Intensive Care Medicine Experimental*, **5**, Article No. 49. <https://doi.org/10.1186/s40635-017-0163-0>
- [19] Döcke, W.D., Höflich, C., Davis, K.A., *et al.* (2005) Monitoring Temporary Immuno-Depression by Flow Cytometric Measurement of Monocytic HLA-DR Expression: A Multi-Center Standardized Study.

- [20] Chen, Y. (2017) Dynamic Monitoring of Monocyte HLA-DR Expression for the Diagnosis Prognosis and Prediction of Sepsis. *Frontiers in Bioscience*, **22**, 1344-1354. <https://doi.org/10.2741/4547>
- [21] Joshi, I., Carney, W.P. and Rock, E.P. (2023) Utility of Monocyte HLA-DR and Rationale for Therapeutic GM-CSF in Sepsis Immunoparalysis. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1130214. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1130214>
- [22] Wu, J., Ma, J., Chen, J., Ou-Yang, B., Chen, M., Li, L., et al. (2011) Changes of Monocyte Human Leukocyte Antigen-Dr Expression as a Reliable Predictor of Mortality in Severe Sepsis. *Critical Care*, **15**, Article No. R220. <https://doi.org/10.1186/cc10457>
- [23] Wu, J., Zhou, L., Liu, J., Ma, G., Kou, Q., He, Z., et al. (2013) The Efficacy of Thymosin Alpha 1 for Severe Sepsis (ETASS): A Multicenter, Single-Blind, Randomized and Controlled Trial. *Critical Care*, **17**, Article No. R8. <https://doi.org/10.1186/cc11932>
- [24] Meisel, C., Schefold, J.C., Pschowski, R., Baumann, T., Hetzger, K., Gregor, J., et al. (2009) Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor to Reverse Sepsis-Associated Immunosuppression. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **180**, 640-648. <https://doi.org/10.1164/rccm.200903-0363oc>
- [25] Hotchkiss, R.S., Monneret, G. and Payen, D. (2013) Sepsis-Induced Immunosuppression: From Cellular Dysfunctions to Immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*, **13**, 862-874. <https://doi.org/10.1038/nri3552>
- [26] Guo, Y., Patil, N.K., Luan, L., Bohannon, J.K. and Sherwood, E.R. (2017) The Biology of Natural Killer Cells during Sepsis. *Immunology*, **153**, 190-202. <https://doi.org/10.1111/imm.12854>
- [27] Fu, X. and Wang, Y. (2023) Interferon- γ Regulates Immunosuppression in Septic Mice by Promoting the Warburg Effect through the PI3K/Akt/mTOR Pathway. *Molecular Medicine*, **29**, Article No. 95. <https://doi.org/10.1186/s10020-023-00690-x>
- [28] Döcke, W., Randow, F., Syrbe, U., Krausch, D., Asadullah, K., Reinke, P., et al. (1997) Monocyte Deactivation in Septic Patients: Restoration by IFN- γ Treatment. *Nature Medicine*, **3**, 678-681. <https://doi.org/10.1038/nm0697-678>
- [29] Borriello, F., Galdiero, M.R., Varricchi, G., Loffredo, S., Spadaro, G. and Marone, G. (2019) Innate Immune Modulation by GM-CSF and IL-3 in Health and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 834. <https://doi.org/10.3390/ijms20040834>
- [30] Flohé, S., Lendemanns, S., Selbach, C., Waydhas, C., Ackermann, M., Schade, F.U., et al. (2003) Effect of Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor on the Immune Response of Circulating Monocytes after Severe Trauma. *Critical Care Medicine*, **31**, 2462-2469. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000089640.17523.57>
- [31] Hall, M.W., Knatz, N.L., Vetterly, C., Tomarello, S., Wewers, M.D., Volk, H.D., et al. (2010) Immunoparalysis and Nosocomial Infection in Children with Multiple Organ Dysfunction Syndrome. *Intensive Care Medicine*, **37**, 525-532. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-2088-x>
- [32] Francois, B., Jeannet, R., Daix, T., Walton, A.H., Shotwell, M.S., Unsinger, J., et al. (2018) Interleukin-7 Restores Lymphocytes in Septic Shock: The IRIS-7 Randomized Clinical Trial. *JCI Insight*, **3**, e98960. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.98960>
- [33] Akatsuka, M., Tatsumi, H., Sonoda, T. and Masuda, Y. (2021) Low Immunoglobulin G Level Is Associated with Poor Outcomes in Patients with Sepsis and Septic Shock. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, **54**, 728-732. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.08.013>
- [34] Pan, B., Sun, P., Pei, R., Lin, F. and Cao, H. (2023) Efficacy of IVIG Therapy for Patients with Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Translational Medicine*, **21**, Article No. 765. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04592-8>
- [35] Li, C., Bo, L., Liu, Q. and Jin, F. (2015) Thymosin Alpha1 Based Immunomodulatory Therapy for Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Infectious Diseases*, **33**, 90-96. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.12.032>
- [36] Chang, K., Svabek, C., Vazquez-Guillamet, C., Sato, B., Rasche, D., Wilson, S., et al. (2014) Targeting the Programmed Cell Death 1: Programmed Cell Death Ligand 1 Pathway Reverses T Cell Exhaustion in Patients with Sepsis. *Critical Care*, **18**, R3. <https://doi.org/10.1186/cc13176>
- [37] Hotchkiss, R.S., Colston, E., Yende, S., Crouser, E.D., Martin, G.S., Albertson, T., et al. (2019) Immune Checkpoint Inhibition in Sepsis: A Phase 1b Randomized Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Nivolumab. *Intensive Care Medicine*, **45**, 1360-1371. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05704-z>
- [38] Watanabe, E., Nishida, O., Kakihana, Y., Odani, M., Okamura, T., Harada, T., et al. (2019) Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Nivolumab in Patients with Sepsis-Induced Immunosuppression: A Multicenter, Open-Label Phase 1/2 Study. *Shock*, **53**, 686-694. <https://doi.org/10.1097/shk.0000000000001443>
- [39] Han, D., Shang, W., Wang, G., Sun, L., Zhang, Y., Wen, H., et al. (2015) Ulinastatin and Thymosin A1-Based Immunomodulatory Strategy for Sepsis: A Meta-Analysis. *International Immunopharmacology*, **29**, 377-382. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2015.10.026>

- [40] Liu, D., Yu, Z., Yin, J., Chen, Y., Zhang, H., Xin, F., *et al.* (2017) Effect of Ulinastatin Combined with Thymosin Alpha1 on Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Chinese and Indian Patients. *Journal of Critical Care*, **39**, 259-266. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.12.013>