

# 血小板外泌体介导的PD-1/PD-L1通路在脓毒症中调控免疫细胞的作用机制

李伟大<sup>1</sup>, 周建亮<sup>2\*</sup>, 胡爱民<sup>1</sup>

<sup>1</sup>吉首大学医学院, 湖南 吉首

<sup>2</sup>吉首大学第四临床医学院, 湖南 怀化

收稿日期: 2025年6月17日; 录用日期: 2025年7月9日; 发布日期: 2025年7月17日

## 摘要

脓毒症是由于感染导致宿主反应失调, 从而引发的可能危及生命的器官功能障碍。从临床来看, 无论是发病率还是病死率都是很高的。目前脓毒症的发病机制极其复杂, 且发病机制仍不明确, 目前未发现有效手段完全治愈, 是重症监护病房(ICU)患者死亡的主要原因, 这是当前危重症医学所研究的热门话题。同时, 通过研究发现显示, 免疫抑制是脓毒症最重要的病理生理改变, 通过PD-1/PD-L1轴调控免疫细胞, 从而进一步加剧免疫抑制程度。其中程序性死亡受体-1 (programmed death-1, PD-1)/程序性死亡受体-1配体(programmed death-1 ligand, PD-L1)分别为分化簇家族中的CD279和CD274, PD-1/PD-L1通路可通过调节T淋巴细胞活化及细胞耐受性在免疫调节中发挥关键作用。本文主要探讨脓毒症中血小板外泌体介导的PD-1/PD-L1对于各类免疫细胞的功能调控, 从而为临床进一步提供证据。

## 关键词

程序性死亡受体-1配体, 脓毒症, 单核细胞

## The Mechanism of Platelet Exosome-Mediated PD-1/PD-L1 Pathway in Regulating Immune Cells in Sepsis

Weida Li<sup>1</sup>, Jianliang Zhou<sup>2\*</sup>, Aimin Hu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medical College of Jishou University, Jishou Hunan

<sup>2</sup>The Fourth Clinical College of Jishou University, Huaihua Hunan

Received: Jun. 17<sup>th</sup>, 2025; accepted: Jul. 9<sup>th</sup>, 2025; published: Jul. 17<sup>th</sup>, 2025

\*通讯作者。

文章引用: 李伟大, 周建亮, 胡爱民. 血小板外泌体介导的 PD-1/PD-L1 通路在脓毒症中调控免疫细胞的作用机制[J]. 临床医学进展, 2025, 15(7): 1053-1058. DOI: 10.12677/acm.2025.1572091

## Abstract

Sepsis is a potentially life-threatening organ dysfunction caused by the dysregulation of the host response due to infection. Clinically speaking, both the incidence rate and the fatality rate are very high. At present, the pathogenesis of sepsis is extremely complex and remains unclear. No effective means for a complete cure have been found so far. It is the main cause of death for patients in the intensive care unit (ICU), which is a hot topic currently studied in critical care medicine. Meanwhile, research findings show that immunosuppression is the most important pathophysiological change in sepsis. It regulates immune cells through the PD-1/PD-L1 axis, thereby further intensifying the degree of immunosuppression. Among them, programmed death-1 (PD-1)/programmed death-1 ligand (PD-L1) are CD279 and CD274 in the differentiation cluster family, respectively. The PD-1/PD-L1 pathway can play a key role in immune regulation by regulating the activation of T lymphocytes and cell tolerance. This article mainly explores the functional regulation of PD-1/PD-L1 mediated by platelet exosomes in septic blood on various immune cells, thereby providing further evidence for clinical practice.

## Keywords

Programmed Death Receptor-1 Ligand, Sepsis, Monocyte

Copyright © 2025 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. 脓毒症的病理生理机制

根据脓毒症最新定义 3.0 标准为由宿主对感染的反应失调引起的危及生命的器官功能障碍[1]。几十年来,它仍然是一种高度致命的疾病,可靠的诊断和治疗决策远远不是最佳的。根据相关研究,每 10 万人中出现 270 例发生脓毒症,其死亡率约为 26%,这对重症患者构成了严重生命威胁[2]。其病理生理机制复杂且动态演变,主要包括免疫失调和过度炎症反应。淋巴细胞凋亡目前被认为是脓症患者发生免疫抑制的关键步骤,尤其以 T 淋巴细胞减少为主要因素。在脓毒症中,目前  $\text{TNF-}\alpha$  和  $\text{IL-1}$  仍是被广泛研究的细胞因子,它们能够激活靶细胞,进而产生更多的炎症介质[3]。因此,脓毒性免疫抑制或“免疫麻痹”的特征主要体现在抗炎细胞因子的释放[4]。在多种抗炎细胞因子的共同作用下, $\text{TNF-}\alpha$  水平持续升高导致炎症进一步恶化,这也使得加重器官损伤,导致脓症患者死亡率增加。由于这一作用机制,可将  $\text{TNF-}\alpha$  视为脓毒症的生物标志物。因此,脓毒症不只是引起全身炎症反应或免疫障碍的过程,它还涉及体内多个脏器功能的变化[5]。

## 2. 血小板来源外泌体

外泌体是许多体液中存在的所有细胞所产生的微小细胞外囊泡的子集[6]。目前已成为细胞通讯中的关键介质,协调功能蛋白质、代谢物和核酸向受体细胞的转移[7]。一些研究发现肿瘤来源的外泌体调节免疫活性,也影响肿瘤恶性程度,这表明在肿瘤环境中的细胞和免疫细胞之间的相互作用中起着关键作用[8]。这不仅仅体现在肿瘤疾病中,尤其是在脓毒症中,这些囊泡作为蛋白质、DNA 和微小 RNA (miRNAs) 等各种信号分子的天然载体,特别是在调控基因表达中占据关键位置的小的非编码 RNA (ncRNAs)。并且,在与组织和脏器功能损伤、炎症反应和免疫反应相关的过程中是关键的[9]。

### 3. 关于 PD-1 与 PD-L1

程序性死亡受体 1 (PD-1) 是一种参与免疫调节的共抑制受体分子, 是 CD 28 免疫球蛋白超家族的成员, 作为 55 kD 的 I 型跨膜蛋白, 主要表达于活化的 T 细胞、B 细胞和单核细胞的表面, 其配体 PD-L1 和 PD-L2 同属 B7-CD 28 家族的成员[10]。PD-1 广泛分布于树突状细胞、自然杀伤细胞和单核细胞等免疫细胞表面, 发挥共刺激分子的作用, PD-1 与 PD-L 的结合, 可诱导 T 效应细胞耗竭, 促使 T 效应细胞转化为调节性 T 细胞而抑制 T 细胞活化和细胞因子产生[11]。而在脓毒症中, PD-1 在 T 淋巴细胞上上调, 而 PD-L1 在单核细胞上调。脓毒症患者 28 天的病死率与单核细胞上 PD-L1 的表达水平有明显的相关性。这些结果强有力地支持了 PD-1/PD-L1 通路的异常激活是脓毒症患者免疫瘫痪的主要原因的观点[11]。当前发展成熟的脓毒症模型已通过研究证明 PD-1/PD-L1 路径在免疫机制中的重要性已在小鼠中验证, Huang 等人已经证明, 在盲肠结扎和穿刺程序诱导的脓毒症小鼠模型中, PD-1 基因敲除小鼠的存活率得到改善, 盲肠结扎和穿刺程序引起细菌性全腹膜炎, 导致脓毒症。通过研究发现, 所建立的脓毒症模型或脓毒症患者中, 发现在晚期脓毒症期间在脾脏和肠腔中的 T 细胞显著上调[12] [13]。

### 4. PD-1/PD-L1 在脓毒症中的应用

目前发现, PD-1/PD-L1 在肿瘤领域有极大的研究意义, 通过该途径去增强 T 细胞对肿瘤细胞的杀伤作用, 从而抑制肿瘤的生长及扩散。然而, PD-1/PD-L1 通路在其他免疫相关疾病的治疗中也同样展示了潜在的应用机会。例如, 在治疗感染性疾病时, 通过阻断 PD-1/PD-L1 通路可以增强机体的免疫应答, 从而提升抗感染能力。PD-1/PD-L1 诱导的 T 细胞抑制是脓毒症期间研究的主要抑制性受体-配体相互作用之一, 研究发现 PD-1 通常在活化的 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> T 细胞中呈现升高情况, 从而避免机体发生失控性炎症反应, 值得关注的是, 在脓毒症病理状态下 PD-1 的持续上调会导致免疫细胞的进一步受损[14]。在过去的十几年中, 许多研究显示, PD-1 和 PD-L1 在各种免疫细胞上的表达在脓毒症期间显著升高。当 T 细胞表达的 PD-1 与 PD-L2 相互结合, 从而引起免疫细胞的抑制诱导宿主的感染; 在引起脓毒症时, 由于病原体负荷增加、多脏器损伤、死亡率等原因, PD-1/PD-L1 途径的刺激导致 T 细胞功能异常和凋亡[14]。为了阐明抗 PD-L1 抗体对 CLP 诱导的脓毒症模型中经典单核细胞比例的影响, 在 CLP 诱导的脓毒症模型外周血中, 单核细胞的比例在 24 h 显著增加, 利用 SOFA 序贯器官衰竭评估、CRP、血沉等各种炎症指标发现与对照组相比, 两者存在显著差异, 在脓毒症模型中上升更为明显。因此, 我们通过这一发现, 运用 PD-L1 阻断剂来改善单核细胞的生存率, 显著降低动物死亡率[15]。PD-1/PD-L1 通路在脓毒症引起的免疫抑制中仍然为关键因素。特别是在脓毒症进展至晚期阶段, T 细胞上的 PD-1 和巨噬细胞和内皮细胞上的 PD-L1 均出现显著的表达上调现象, 利用干预该通路的方法可以恢复 T 细胞活性。

## 5. PD-1/PD-L1 与免疫细胞之间的关系

### 5.1. PD-1/PD-L1 与单核细胞的关系

巨噬细胞在脓毒血症的初期, 依靠表面的模式识别受体, 对病原体所表达的与病原体有关的分子模式进行特异性识别和结合, 从而激发机体免疫反应的级联作用。在脓毒症患者和模型中发现, 单核细胞在外周血中的表达水平随着时间的推移而明显增加。这进一步表明 PD-1/PD-L1 的调节机制在脓毒症的病理变化中具有重要作用。研究者 Zhang 等人发现, 通过与假手术对照组相比较, PD-1/PD-L1 在脓毒症小鼠单核细胞上的表达呈现上调[16]。Teng 等人发现, 在脓毒症患者中检测到 T 细胞上的高水平 PD-1 [17]。当 PD-L1 与 T 细胞表面上的 PD-1 结合能够抑制 T 细胞增殖、存活及细胞因子的分泌。单核细胞上 PD-1/PD-L1 表达上调或致其功能障碍, 引发脓毒症继发感染, 从而增加患者死亡风险。

## 5.2. PD-1/PD-L1 与中性粒细胞的关系

中性粒细胞是先天免疫的基本组成部分,是体内常见且数量最多的免疫细胞。其作用机制主要包括细菌裂解、弹性蛋白酶降解细胞外基质、促进上皮细胞释放炎症因子等。中性粒细胞作为炎症反应的核心因子,在感染继发的炎症以及无菌性炎症中发挥着重要的免疫调节作用[18]。近期研究显示,中性粒细胞表面的 PD-L1 表达有助于其存活,并且与脓毒症的疾病严重程度有关。当脓毒症患者的 sPD-L1 水平明显升高, sPD-L1 与中性粒细胞呈现出正相关,而与淋巴细胞标志物呈负相关[19]。研究通过构建 CLP 模型并结合流式细胞术分析发现,相较于假手术组, CLP 组在 48、72 及 96 小时血液中 PD-L1 阳性中性粒细胞比例显著升高,揭示血液中中性粒细胞的 PD-L1 表达在脓毒症过程中呈时间依赖性上升趋势;同样,在骨髓内中性粒细胞 PD-L1 表达水平同样表现为 CLP 组高于对照组。由此表明,脓毒症状态下血液及骨髓中性粒细胞均出现 PD-L1 表达增强,这一变化或与疾病引发的免疫抑制密切相关[20]。

## 5.3. PD-1/PD-L1 与淋巴细胞的关系

NK 细胞是一组源自骨髓的大颗粒淋巴细胞,是先天性免疫应答的基本成分。在人体中,约 5%~15% 的淋巴细胞被定义为外周血中的 NK 细胞,并且在脾、肝和肺中发现了组织特异性亚群。在盲肠结扎穿孔(CLP)小鼠模型中,除了其积极的调节作用外, NK 细胞还具有限制抗菌反应的能力。NK 细胞来源的 IL-10 对宿主抵抗侵入性病原体表现出有害作用,而它可以通过减少全身炎症来保护宿主免受鼠巨细胞病毒感染或 CLP 诱导的脓毒症[21]。PD-1 在多种免疫细胞上表达,在 NK 细胞系中 PD-1 过表达会导致脱颗粒减少,表明其不仅对 T 细胞有抑制作用,对 NK 细胞也有抑制作用。相关数据研究发现,推测 PD-L1 + NK 细胞百分比增加可能导致免疫功能紊乱,局部感染可能容易侵入血液循环,从而导致临床预后不良[22]。因此预测 NK 细胞是否可作为脓症患者预后的预测指标,具体机制仍需要进一步研究和佐证[23]。

## 5.4. PD-1/PD-L1 与免疫麻痹

通过众多相关性研究发现, CD4<sup>+</sup> T 细胞是感染后细胞和体液免疫应答发展中的重要免疫细胞, CD4<sup>+</sup> T 细胞的丢失通常伴随着免疫抑制。发生在脓症患者中表现出 CD4<sup>+</sup> T 细胞的数量和功能下降,然而,脓毒症中 CD4<sup>+</sup> T 细胞功能障碍的潜在机制仍然需要进一步研究[24]。随着脓毒症进展至晚期阶段, T 细胞上的 PD-1 和巨噬细胞和内皮细胞上的 PD-L1 的表达有所增加,而阻断这种途径可以一定程度上恢复 T 细胞活性。不仅仅在 CD4<sup>+</sup> T 细胞,由于炎症细胞因子表达增加,中性粒细胞中 PD-L1 表达升高与脓毒症相关死亡率风险升高相关。研究显示,在脓毒症期间,脓毒症时中性粒细胞上的 PD-L1 通过 p38 a-MSK 1/-MK-2 途径增多,中性粒细胞从骨髓转移至血液及腹腔。同时 Patera 等人也发现,在脓毒症发生期间, PD-L1 表达上调的同时,脓毒症期间中性粒细胞的 PD-L1 表达上调伴随其细菌吞噬能力降低, TNF- $\alpha$  的产生减少,这可能也与免疫麻痹有关[25]。免疫抑制存在于各类细胞上表达,比如 T 和 B 细胞凋亡增加、T 细胞耗竭和活化细胞表面分子表达减少[26]。

Oana Coman 等人研究发现,在第 1 天 Tc CD8<sup>+</sup>细胞与 PD-1 和 PD-L1 细胞之间存在相关性,以及在第 5 天 Th CD4<sup>+</sup>和 Tc CD8<sup>+</sup>淋巴细胞与 PD-L1 之间存在相关性,这证明脓毒症中 PD-1/PD-L1 轴的表达增强通过消耗淋巴细胞亚群诱导免疫抑制[26]。

目前 PD-1 与配体的相互作用导致 T 细胞功能受损已证实, PD-1 通常在活化的 CD4<sup>+</sup> T 细胞与 CD8<sup>+</sup> T 细胞表面表达上调,以限制其过度激活和炎症失控[27]。我们发现了在脓毒症发展过程中,通过 PD-1/PD-L1 机制调控,进一步引起免疫细胞功能障碍,发挥负性调节作用。这主要表现在中性粒细胞的吞噬功能下降; DC 抗原提呈能力下降; T、B 细胞的凋亡等,这均与疾病的严重程度相关[28]。



有部分研究发现, 可以通过 CLP 脓毒症造模实验发现, 我们可以使用 IL-6/PD-1 双重阻断通过减少小鼠肝和肺中的中性粒细胞浸润、减少脾中的淋巴细胞凋亡和改善组织完整性在脓毒症中提供保护作用 [29]。

## 6. 结语

综上所述, 在脓毒症早期, 当  $CD4^+$  T 细胞可呈现轻度减少或因免疫激活无明显变化, 随着病情进展到晚期, 机体免疫功能可能出现紊乱和抑制,  $CD4^+$  T 细胞减少更为明显, PD-1/PD-L1 在脓毒症早期或者晚期也可持续高表达, 两者的结合会抑制 T 细胞的活化, 从而引发对机体免疫应答的负性调控。这也不仅仅出现在淋巴细胞中, 在中性粒细胞、NK 细胞同样可见, 这也证实可能与免疫细胞的过度消耗、凋亡增加以及炎症介质对免疫细胞的抑制作用等多种因素有关。因此, 后续研究可聚焦于血浆来源外泌体介导的 PD-L1 表达、淋巴细胞耗竭相关生物标志物的预后及治疗指导价值。当脓毒症时循环外泌体中的 PD-L1 水平升高, 从而与 T 细胞表达的 PD-1 结合导致细胞功能障碍, 引起免疫麻痹, 通过这一相关机制我们可以找到治疗的切入点。通过去除外泌体 PD-L1 可以提高抗 PD-L1 阻断的反应率, 从而在抗 PD-L1 抗体治疗的疗效中发挥关键作用。

## 基金项目

2023 年度湖南省自然科学基金项目(2023JJ50448)。

## 参考文献

- [1] Giza, D.E., Fuentes-Mattei, E., Bullock, M.D., Tudor, S., Goblirsch, M.J., Fabbri, M., et al. (2016) Cellular and Viral Micrnas in Sepsis: Mechanisms of Action and Clinical Applications. *Cell Death & Differentiation*, **23**, 1906-1918. <https://doi.org/10.1038/cdd.2016.94>
- [2] Raeven, P., Zipperle, J. and Drechsler, S. (2018) Extracellular Vesicles as Markers and Mediators in Sepsis. *Theranostics*, **8**, 3348-3365. <https://doi.org/10.7150/thno.23453>
- [3] Wiersinga, W.J. (2011) Current Insights in Sepsis. *Current Opinion in Critical Care*, **17**, 480-486. <https://doi.org/10.1097/mcc.0b013e32834a4aeb>
- [4] Huttunen, R. and Aittoniemi, J. (2011) New Concepts in the Pathogenesis, Diagnosis and Treatment of Bacteremia and Sepsis. *Journal of Infection*, **63**, 407-419. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2011.08.004>
- [5] Huang, M., Cai, S. and Su, J. (2019) The Pathogenesis of Sepsis and Potential Therapeutic Targets. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 5376. <https://doi.org/10.3390/ijms20215376>
- [6] Kok, V.C. and Yu, C. (2020) Cancer-Derived Exosomes: Their Role in Cancer Biology and Biomarker Development. *International Journal of Nanomedicine*, **15**, 8019-8036. <https://doi.org/10.2147/ijn.s272378>
- [7] Al-Madhagi, H. (2024) The Landscape of Exosomes Biogenesis to Clinical Applications. *International Journal of Nanomedicine*, **19**, 3657-3675. <https://doi.org/10.2147/ijn.s463296>
- [8] Xu, Z., Chen, Y., Ma, L., Chen, Y., Liu, J., Guo, Y., et al. (2022) Role of Exosomal Non-Coding RNAs from Tumor Cells and Tumor-Associated Macrophages in the Tumor Microenvironment. *Molecular Therapy*, **30**, 3133-3154. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2022.01.046>
- [9] Gong, T., Liu, Y. and Fan, J. (2024) Exosomal Mediators in Sepsis and Inflammatory Organ Injury: Unraveling the Role of Exosomes in Intercellular Crosstalk and Organ Dysfunction. *Military Medical Research*, **11**, Article No. 24. <https://doi.org/10.1186/s40779-024-00527-6>
- [10] Chen, R. and Zhou, L. (2021) PD-1 Signaling Pathway in Sepsis: Does It Have a Future? *Clinical Immunology*, **229**, Article ID: 108742. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2021.108742>
- [11] Nakamori, Y., Park, E.J. and Shimaoka, M. (2021) Immune Deregulation in Sepsis and Septic Shock: Reversing Immune Paralysis by Targeting PD-1/PD-L1 Pathway. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 624279. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.624279>
- [12] Rossi, A., Le, M., Chung, C., Chen, Y., Fallon, E.A., Matoso, A., et al. (2019) A Novel Role for Programmed Cell Death Receptor Ligand 2 in Sepsis-Induced Hepatic Dysfunction. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **316**, G106-G114. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00204.2018>

- [13] Ruan, W., Feng, M., Xu, J., Xu, Y., Song, C., Lin, L., *et al.* (2020) Early Activation of Myeloid-Derived Suppressor Cells Participate in Sepsis-Induced Immune Suppression via PD-L1/PD-1 Axis. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 1299. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01299>
- [14] Patil, N., Guo, Y., Luan, L. and Sherwood, E. (2017) Targeting Immune Cell Checkpoints during Sepsis. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, Article 2413. <https://doi.org/10.3390/ijms18112413>
- [15] Yang, L., Gao, Q., Li, Q. and Guo, S. (2023) PD-L1 Blockade Improves Survival in Sepsis by Reversing Monocyte Dysfunction and Immune Disorder. *Inflammation*, **47**, 114-128. <https://doi.org/10.1007/s10753-023-01897-0>
- [16] Zhang, Y., Li, J., Lou, J., Zhou, Y., Bo, L., Zhu, J., *et al.* (2011) Upregulation of Programmed Death-1 on T Cells and Programmed Death Ligand-1 on Monocytes in Septic Shock Patients. *Critical Care*, **15**, Article No. R70. <https://doi.org/10.1186/cc10059>
- [17] Zhang, T., Yu-Jing, L. and Ma, T. (2023) Role of Regulation of PD-1 and PD-L1 Expression in Sepsis. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1029438. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1029438>
- [18] Liu, J., Song, K., Lin, B., Chen, Z., Zuo, Z., Fang, Y., *et al.* (2024) HMGB1 Promotes Neutrophil PD-L1 Expression through TLR2 and Mediates T Cell Apoptosis Leading to Immunosuppression in Sepsis. *International Immunopharmacology*, **133**, Article ID: 112130. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.112130>
- [19] Derigs, M., Heers, H., Lingelbach, S., Hofmann, R. and Hänze, J. (2022) Soluble PD-L1 in Blood Correlates Positively with Neutrophil and Negatively with Lymphocyte mRNA Markers and Implies Adverse Sepsis Outcome. *Immunologic Research*, **70**, 698-707. <https://doi.org/10.1007/s12026-022-09302-y>
- [20] Chen, J., Chen, R., Huang, S., Zu, B. and Zhang, S. (2020) Atezolizumab Alleviates the Immunosuppression Induced by Pd-L1-Positive Neutrophils and Improves the Survival of Mice during Sepsis. *Molecular Medicine Reports*, **23**, Article No. 144. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11783>
- [21] Wang, F., Cui, Y., He, D., Gong, L. and Liang, H. (2023) Natural Killer Cells in Sepsis: Friends or Foes? *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1101918. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1101918>
- [22] Jiang, W., Li, X., Wen, M., Liu, X., Wang, K., Wang, Q., *et al.* (2020) Increased Percentage of PD-L1<sup>+</sup> Natural Killer Cells Predicts Poor Prognosis in Sepsis Patients: A Prospective Observational Cohort Study. *Critical Care*, **24**, Article No. 617. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03329-z>
- [23] Tang, J., Shang, C., Chang, Y., Jiang, W., Xu, J., Zhang, L., *et al.* (2024) Peripheral PD-1<sup>+</sup>NK Cells Could Predict the 28-Day Mortality in Sepsis Patients. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article 1426064. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1426064>
- [24] Chen, D., Li, K., Pan, L., Wu, Y., Chen, M., Zhang, X., *et al.* (2023) TCF7 and LEF-1 Downregulation in Sepsis Promotes Immune Suppression by Inhibiting CD4<sup>+</sup> T Cell Proliferation. *Microbial Pathogenesis*, **184**, Article ID: 106362. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2023.106362>
- [25] Chen, Y., Guo, D., Zhu, C., Ren, S., Sun, C., Wang, Y., *et al.* (2023) The Implication of Targeting PD-1:PD-L1 Pathway in Treating Sepsis through Immunostimulatory and Anti-Inflammatory Pathways. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1323797. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1323797>
- [26] Coman, O., Grigorescu, B., Huțanu, A., Bacărea, A., Văsieșiu, A.M., Fodor, R.Ș., *et al.* (2024) The Role of Programmed Cell Death 1/Programmed Death Ligand 1 (PD-1/PD-L1) Axis in Sepsis-Induced Apoptosis. *Medicina*, **60**, Article 1174. <https://doi.org/10.3390/medicina60071174>
- [27] 丁烨, 戴璐, 向雅婷, 等. 程序性死亡蛋白 1 (PD-1)及其配体 PD-L1 在脓毒症免疫细胞功能障碍中的作用及其应用 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2020, 36(9): 843-848.
- [28] 王宗培, 汪松, 喻安永, 等. PD-1/PD-L1 对脓毒症患者免疫细胞影响的研究进展 [J]. 现代免疫学, 2019, 39(6): 518-521.
- [29] Lee, S.I., Kim, N.Y., Chung, C., Park, D., Kang, D.H., Kim, D.K., *et al.* (2025) IL-6 and PD-1 Antibody Blockade Combination Therapy Regulate Inflammation and T Lymphocyte Apoptosis in Murine Model of Sepsis. *BMC Immunology*, **26**, Article No. 3. <https://doi.org/10.1186/s12865-024-00679-z>