

脓毒症免疫抑制中B淋巴细胞亚群的变化与预后关系的研究进展

陈卓越, 许峰*

重庆医科大学附属儿童医院重症医学科, 重庆

收稿日期: 2026年3月8日; 录用日期: 2026年4月2日; 发布日期: 2026年4月9日

摘要

脓毒症是感染引起的机体反应失调而导致的严重的危及生命的器官功能障碍, 其病理机制复杂, 免疫抑制已成为影响患者预后的关键因素。B淋巴细胞作为适应性免疫的重要组成部分, 在脓毒症免疫抑制过程中表现出了显著的数量减少和功能改变, 但其具体变化规律及临床意义尚待系统阐明。本文综述了脓毒症免疫抑制的概念演进与病理机制, 重点阐述了B淋巴细胞及各亚群(包括过渡性B细胞、初始B细胞、记忆B细胞、抗体分泌细胞、双阴性B细胞及调节性B细胞等)在脓毒症中的数量与比例变化规律, 并分析这些变化背后可能的病理生理机制。在此基础上, 本文尝试探寻B细胞亚群变化与脓症患者预后的关联, 探讨了其在预后预测中的潜在价值。最后, 本文对B细胞免疫监测的研究方向进行了展望, 以期脓毒症预后监测提供新的思考。

关键词

脓毒症, 免疫抑制, B淋巴细胞亚群, 预后

Research Progress on Changes of B Lymphocyte Subsets and Their Relationship with Prognosis in Sepsis-Induced Immunosuppression

Zhuoyue Chen, Feng Xu*

Department of Critical Care Medicine, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

*通讯作者。

文章引用: 陈卓越, 许峰. 脓毒症免疫抑制中 B 淋巴细胞亚群的变化与预后关系的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 2224-2232. DOI: 10.12677/acm.2026.1641470

Abstract

Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection. With a complex pathological mechanism, immunosuppression has become a key factor affecting the prognosis of patients. As a vital component of adaptive immunity, B lymphocytes exhibit significant quantitative reduction and functional alterations during the immunosuppressive process of sepsis, whereas their specific changing patterns and clinical significance remain to be systematically elucidated. This article reviews the conceptual evolution and pathological mechanisms of sepsis-induced immunosuppression, and focuses on elaborating the changing patterns of quantity and proportion of B lymphocytes and their various subsets (including transitional B cells, naïve B cells, memory B cells, antibody-secreting cells, double-negative B cells, regulatory B cells, etc.) in sepsis, as well as the potential pathophysiological mechanisms underlying these changes. On this basis, this article attempts to explore the association between changes in B-cell subsets and the prognosis of septic patients, and discusses their potential value in prognostic prediction. Finally, the research directions of B-cell immune monitoring are prospected, aiming to provide new insights for the prognostic monitoring of sepsis.

Keywords

Sepsis, Immunosuppression, B Lymphocyte Subsets, Prognosis

Copyright © 2026 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

脓毒症被定义为由感染引起宿主反应失调而导致的严重的危及生命的器官功能障碍, 其病死率和医疗资源量均较高, 且预后差异显著[1]。据统计, 2017 年全球约有 4890 万脓毒症病例, 其中 1100 万患者死亡, 占全球死亡人数的 19.7% [2]。尽管近年来脓毒症的诊疗技术不断进步, 但其病死率仍居高不下, 且存活患者常遗留长期的免疫功能障碍[3]。长期以来, 脓毒症的病理生理研究主要聚焦于过度的炎症反应和细胞因子风暴。Sepsis-3 共识将脓毒症的定义修正为宿主对感染的反应失调, 强调应超越单纯的炎症视角, 全面认识免疫系统的复杂变化[1]。在此背景下, 脓毒症诱导的免疫抑制逐渐成为研究热点。大量相关证据表明, 免疫抑制是导致脓症患者继发感染、病原体清除障碍及远期死亡的重要原因[4]-[6]。例如美国国家卫生研究院的一项针对脓毒症患儿的观察性研究就发现, 入院后 0~5 天内持续淋巴细胞减少与更差预后显著相关[7]。

B 淋巴细胞作为适应性免疫的核心成分, 不仅通过产生抗体介导体液免疫, 还参与抗原提呈、细胞因子分泌和免疫调节等多种功能[8] [9]。近年来, B 细胞在脓毒症免疫抑制中的作用日益受到关注。研究发现, 脓症患者外周血 B 细胞数量显著减少, 且不同 B 细胞亚群呈现差异性改变, 这些变化与患者的病情严重程度和临床预后密切相关[10] [11]。然而, 相较于 T 淋巴细胞, B 淋巴细胞在脓毒症免疫抑制中的研究仍相对薄弱, 其亚群变化的规律、机制及临床意义有待系统梳理。

2. 脓毒症免疫抑制的概念

2.1. 从炎症风暴到免疫抑制

脓毒症的免疫病理过程并非简单的炎症和抗炎反应依次出现, 而是表现为复杂、动态的免疫状态演变。传统观点认为, 脓毒症早期以失控的促炎反应为主导, 后期则进入代偿性抗炎反应综合征阶段。然而, 临床证据表明, 炎症与免疫抑制过程往往同时存在并相互作用, 许多患者从疾病早期即表现出明显的免疫抑制特征[12]。

脓毒症免疫抑制期是指在初始高炎症反应后出现的以免疫功能低下为特征的临床阶段, 表现为对病原体清除能力下降、继发感染风险增加及多器官功能障碍持续时间延长。该阶段通常在脓毒症发病后 48 小时内即可出现, 并可持续数天至数周[13]。目前尚无统一的免疫抑制期分期标准, 但多项研究通过免疫细胞数量减少、功能抑制及相关生物标志物变化来判定免疫抑制状态。尸检研究显示, 因脓毒症死亡的患者, 其脾脏中存在显著的淋巴细胞耗竭, 且程序性死亡配体 1 表达上调, 为脓毒症免疫抑制的存在提供了确凿的组织病理学证据[14]。

2.2. 免疫抑制中的淋巴细胞耗竭及其可能的机制

脓毒症诱导的免疫抑制涉及先天性免疫和适应性免疫的多重改变, 免疫效应细胞的减少与功能障碍是脓毒症免疫抑制的特征之一。CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞、B 细胞、自然杀伤细胞(NK 细胞)及滤泡树突状细胞(FDC)在脓毒症急性期均显著减少, 其机制涉及多种程序性细胞死亡方式[15] [16]。细胞凋亡是淋巴细胞耗竭的主要途径, 脓症患者淋巴细胞中 caspase-3、caspase-8、caspase-9 活性升高, 而抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达下调[17]。此外, 焦亡在脓毒症免疫抑制中的作用也受到关注, caspase-1 介导的 GSDMD 裂解可导致细胞膜孔形成和促炎因子释放, 进一步加剧免疫紊乱[18] [19]。免疫抑制细胞的增殖在脓毒症免疫抑制中也发挥着重要的作用。骨髓来源的抑制性免疫细胞、调节性 T 细胞(Treg)和调节性 B 细胞(Breg)在脓症患者机体中显著扩增, 通过分泌 IL-4、IL-10、IL-37 等抑制性细胞因子或表达共抑制分子, 抑制效应 T 细胞功能[20]-[22]。共抑制分子表达上调同样是重要机制之一。程序性死亡受体 1 (PD-1)、细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (CTLA-4)等在脓毒症淋巴细胞表面表达升高, 与其配体相互作用导致淋巴细胞的耗竭[23] [24]。

2.3. B 淋巴细胞在脓毒症免疫抑制中的地位

B 细胞在脓毒症免疫抑制中的作用长期被低估。既往研究多聚焦于 T 细胞和单核细胞, 而对 B 细胞的关注相对有限。事实上, B 细胞不仅是抗体的来源, 还通过抗原提呈、细胞因子分泌和免疫调节等多种途径参与免疫应答的调控[9] [10]。脓毒症中 B 细胞的数量减少和功能改变可能通过以下途径加剧免疫抑制: 抗体产生减少, 对病原体的体液免疫能力降低; IL-10 产生性调节性 B 细胞扩增, 抑制 T 细胞介导的免疫应答[20]; B 细胞抗原提呈功能受损, 影响 T 细胞活化; B 细胞与其他免疫细胞如 T 滤泡辅助细胞(Tfh)、中性粒细胞的相互作用失调[25] [26]。因此, 重点关注 B 细胞亚群在脓毒症中的变化规律及其病理意义, 对于全面理解脓毒症免疫抑制具有重要意义。

3. 脓毒症中 B 淋巴细胞及其亚群的变化

3.1. 总 B 细胞

脓症患者外周血总 B 细胞数量显著减少是多项研究的一致发现。也有研究指出, 与健康对照对比, 感染性休克患者在免疫抑制阶段, 循环 B 细胞绝对数量显著减少但其占总淋巴细胞比例却有所升高[27]。

一项纳入 9 项研究共 992 例患者的 Meta 分析结果显示, 脓毒症患者循环 B 细胞较非脓毒症患者减少[25]。另一项前瞻性队列研究量化了这一变化, 研究报告脓毒症患者外周血总 B 细胞中位数为 $0.133 \times 10^9/L$ (四分位间距 0.093~0.277), 显著低于正常范围[28]。这种 B 细胞减少不仅存在于一般脓毒症患者中, 在脓毒症休克患者中更为突出。研究显示, 脓毒症休克患者的外周血 B 细胞数量显著减少, 且在非存活者中减少程度更严重[18]。有研究进一步通过受试者工作特征曲线分析显示, B 细胞绝对计数预测 30 天死亡风险具有预测意义[29]。值得关注的是, B 细胞的减少并非均匀分布于所有亚群, 而是呈现选择性耗竭的特征。与非幸存者相比, 幸存者的 B 细胞亚群分布更接近健康对照, 提示 B 细胞亚群稳态不能维持也与不良预后相关[18]。

3.2. 过渡性 B 细胞(Transitional B Cells, TrB)

过渡性 B 细胞表面标记为 $CD19^+CD24^{hi}CD38^{hi}$, 是骨髓中未成熟 B 细胞向外周成熟 B 细胞发育过程中的关键中间阶段, CD24 高表达和 CD38 高表达是识别过渡性 B 细胞最常用的标记。过渡 B 细胞可能具有免疫调节潜能, 研究指出, 新生儿脓毒症患者外周血调节性 B 细胞比例较健康对照组显著升高, 这些 B 细胞产生 IL-10 的比例更高, 对 T 细胞的抑制作用更强[30]。另一项在新生儿晚发型脓毒症中的研究也进一步证实, 预后良好的患儿外周血中过渡性 B 细胞显著增加[31]。类似的, 一项儿童脓毒症中的研究也显示, 与死亡患儿相比, 存活患儿在入院第 1 天和第 7 天时均表现为过渡 B 细胞比例和绝对计数升高[32], 提示这类细胞可能通过分泌 IL-10 参与抑制过度炎症反应, 可能具备潜在预后预测价值。

3.3. 初始 B 细胞(Naïve B Cells)

初始 B 细胞的表面标记为 $CD19^+CD27^-IgD^+$, 是从骨髓发育而来、尚未接触抗原的成熟 B 淋巴细胞, 主要存在于外周血和次级淋巴器官, 负责识别新抗原并分化为浆细胞或记忆 B 细胞。其在脓毒症中表现出显著的数量减少、功能障碍及表型改变, 这些变化与免疫抑制、疾病严重程度和不良预后密切相关。一项系统评价指出, 脓毒症发病 24 小时内, 预后不良患者初始 B 细胞数量显著更低[25]。此外, 在儿童脓毒症患者中, 单细胞 RNA 测序也观察到初始 B 细胞亚群(如 MHC II naïve B 细胞)的丢失[33]。功能障碍方面, 有研究指出炎症因子如 IL-6 和 TNF- α 也被证实可介导初始 B 细胞功能障碍, 削弱其免疫应答能力[27]。因此, 其数量减少可能与不良预后相关。

3.4. 记忆 B 细胞(Memory B Cells)

记忆 B 细胞表面标记为 $CD19^+CD27^+$, 是受到抗原刺激后长期存活在机体中的细胞, 可在再次感染时快速分化为抗体分泌细胞, CD27⁺是其关键表面标记[34]。记忆 B 细胞的耗竭是脓毒症时 B 细胞改变的重要特征, 一项针对重症监护病房脓毒症患者的观察性研究显示, 入院时大多数患者存在淋巴细胞减少, B 细胞绝对计数显著降低, 其中记忆 B 细胞呈现选择性耗竭。具体数据显示, 在脓毒症发作时及 24 小时后, 非存活者的记忆 B 细胞比例均显著低于存活者[26]。一项来自越南的脓毒症队列研究同样提示了非存活者存在记忆与初始 B 细胞亚群耗竭[35]。儿童脓毒症研究中也表明, 记忆 B 细胞相关亚群在重症脓毒症患儿中有显著丢失, 并伴随转录重编程[33]。相关研究发现, 记忆 B 细胞的减少与 ERK 磷酸化通路相关, 提示活化诱导的细胞凋亡可能参与其中[28], 还有研究发现, 记忆 B 细胞 PD-1 表达显著上调, 提示其处于功能耗竭或免疫检查点抑制状态[23], 因此, 其耗竭对不良预后可能具有预测价值。

3.5. 抗体分泌细胞(Antibody-Secreting Cells, ASCs)

抗体分泌细胞的表面标记为 $CD27^{hi}CD38^{hi}$, 是体液免疫的关键细胞亚群, 包括浆母细胞(Plasmablasts, PBs)和浆细胞(plasma cells, PCs)。Duan 等人的研究发现, 非存活脓毒症患者较存活患者循环中 ASCs 的

比例更低[26]。然而, 在一项针对老年脓毒症患者的研究中发现, 在普通脓毒症患者中 ASCs 的水平无统计学差异, 但在脓毒症休克组患者中, 幸存者与非幸存者之间的 ASCs 水平却存在显著差异, 且循环 ASCs 水平也是脓毒症休克患者 28 天死亡的独立预测因素[36]。一项在脓毒症小鼠模型的研究中发现, 脓毒症后 CD39^{hi} 浆母细胞亚群显著扩增, 这些细胞通过产生 ATP 并将其转化为腺苷抑制巨噬细胞的抗菌活性, 从而加重免疫抑制[37]。Gossez 等在近期研究发现, 脓毒症患者外周血中 CD138⁺PD-L1⁺CD38⁺ 浆细胞显著升高, 该浆细胞在脓毒症小鼠模型中被证明具有免疫调节功能, 是脓毒症 T 细胞免疫抑制的关键介质[38]。由于相关研究较少, 尚不能判定 ASCs 在脓毒症中的具体变化, 其耗竭可能预示不良预后, 但仍有待更多研究跟进。

免疫球蛋白是抗体分泌细胞分泌的免疫活性物质, 是免疫系统的重要组成部分。在一项包括 332 名患者的大型研究中发现, 与健康对照组相比, 脓毒症休克患者确诊后 24 h 内的外周血 IgM 水平显著降低, 但与普通脓毒症患者无显著差异, 且脓毒症患者在进行为脓毒症休克时其 IgM 水平有特征性下降[39]。此外, 两项 Meta 分析也表明, 外周血 IgM 水平降低与脓毒症不良预后有关[25][40]。还有研究发现, 入院时低 IgG 水平与 28 天死亡率显著相关, 是不良预后的独立预测因素[41]。进一步地, 近期一项来自印度儿童的相关研究表明, 入院后 24 h 内重症脓毒症患儿的 IgM 呈现早期激增, 而 IgG 和 IgA 却呈现显著降低, 且研究也发现 IgG 低水平是儿童重症脓毒症患儿死亡的独立预测因素[42]。

3.6. 双阴性 B 细胞(Double Negative B Cells, DN)

双阴性 B 细胞表面标记为 CD19⁺CD27⁻IgD⁻, 其特征为缺乏 CD27 及 IgD 表型, 故得名为双阴性, 其在健康人外周血中的比例较低, 而在自身免疫病和慢性感染性疾病中则显著增加, 因此近年来在脓毒症中也受到了关注。研究发现, DN B 细胞绝对数量在幸存者与非幸存者之间无显著差异, 但在脓毒症死亡患者中 DN B 细胞的比例有显著升高, 且 DN B 细胞比例持续升高是脓毒症相关死亡率的独立风险因素[32]。目前来说, DN B 细胞在脓毒症中的研究尚少, 其效应及对预后的影响尚不完全清楚, 近期研究提示其可能具有免疫调节功能。

3.7. 调节性 B 细胞(Regulatory B Cells, Bregs)

调节性 B 细胞是具有免疫调节功能的 B 细胞亚群, 几乎所有 B 细胞亚群都可以分化为 Bregs, 它们能通过产生抗炎细胞因子和抑制炎症反应在维持免疫稳态和耐受性方面发挥重要调控作用[43]。尽管学界已就 Breg 细胞的效应功能达成部分共识, 但该研究领域尚未就其表型形成统一观点[44], 这一现状导致其整体数量及比例的统计分析面临挑战。鉴于前文已对其部分亚群特征进行相关阐述, 本文不再对其分类展开详细赘述。

4. 讨论

4.1. 研究争议

目前各 B 淋巴细胞亚群的定义尚未形成明确统一的标准。有研究指出, 传统以 CD27 表达联合 IgD 缺失用于区分人类幼稚 B 细胞和记忆 B 细胞的方法存在局限性: 健康成人中约有 5% 的 CD27⁻ B 细胞具备记忆 B 细胞的特征, 且该细胞亚群在机体衰老、自身免疫病及病毒感染状态下比例显著上升[45]。还比如, 部分研究将 IgD⁻CD27⁻ B 细胞归类为双阴性 B 细胞, 认为其代表耗竭或自身反应性亚群[32], 而其他研究则依据 CD21、CD11c 或 CD95 表达进一步细分 DN 亚群。调节性 B 细胞的分类更显复杂, 有研究采用 CD19⁺CD24^{hi}CD38^{hi} 表型[30], 亦有使用 CD1d^{hi}CD5⁺或 IL-10 分泌功能作为判定依据[46]。这种分类异质性导致不同研究间结果难以直接比较, 限制了 B 细胞亚群作为标准化生物标志物的临床应用。例

如, 一项纳入 585 例成人脓毒症患者的转录组数据分析发现, 初始 B 细胞的比例升高与 28 天累积死亡率显著相关, 是脓毒症预后不良的独立危险因素, 而记忆 B 细胞比例未展示出显著的预后关联[47], 就与主流研究结论不符, 这可能与该研究未采用主流的流式细胞学进行亚群分类相关。

4.2. 研究不足

现有研究仍存在诸多不足: 一是多聚焦于 B 细胞亚群的数量变化, 而细胞亚群的分类尚无统一标准, 对不同表型的淋巴细胞亚群功能改变的评估相对不足, 难以形成统一的研究结论; 二是对 B 细胞与其他免疫细胞的相互作用讨论不充分, 仅对其对 T 滤泡辅助细胞的作用研究较为深入, 对其余免疫效应细胞与 B 细胞的协同调控机制研究不足; 最为重要的是, 目前尚无统一的亚群监测方案, 不同研究采样时间有所不同, 且各研究间提出的阈值差异较大, 难以建立适用于临床的标准化监测体系。

此外, 大量研究表明, 不同年龄段人群的淋巴细胞特质存在显著差异, 这些差异体现在淋巴细胞亚群的数量、比例、表型、功能以及对刺激或疾病的反应等多个方面[48]-[50]。而目前关于脓毒症 B 淋巴细胞亚群的研究多聚焦于成人中, 针对新生儿、儿童及老年患者的大样本、多维度研究极为匮乏, 对不同年龄阶段 B 细胞动态变化规律及其机制的分析存在明显空缺。

4.3. 研究展望

基于现有研究进展, 未来研究应聚焦以下核心方向: 其一, 脓毒症中 B 细胞亚群选择性耗竭的分子机制, 特别是不同亚群对凋亡、焦亡等死亡途径的敏感性差异; 其二, B 细胞亚群与其他免疫细胞的相互作用网络及其在免疫抑制中的协同效应; 其三, B 细胞亚群动态变化与脓毒症不同病理生理阶段的对应关系; 其四, 新生儿、儿童及老年等特殊人群的 B 细胞亚群改变特征及其临床意义。

5. 结论

虽然 B 淋巴细胞在脓症患者免疫抑制中的研究较为薄弱, 但我们依然能够发现, B 淋巴细胞亚群的变化是影响患者预后的关键因素。现有证据表明, 脓症患者呈现总 B 细胞减少、过渡性 B 细胞升高, 记忆 B 细胞选择性耗竭、抗体分泌细胞比例下降、DN B 细胞比例升高等特征。部分 B 淋巴细胞亚群变化如记忆 B 细胞的持续耗竭、过渡 B 细胞(TrB)的早期升高、DN B 细胞比例的持续增加, 以及外周血中 IgG、IgM 水平降低与脓毒症患者的不良预后独立相关, 且其联合临床评分后可提高预后预测效能, 提示 B 细胞亚群具备作为预后相关生物标志物的潜力。

然而, 当前研究仍存在重要局限, 未来研究应进一步整合多组学技术和标准化的功能评估, 揭示 B 细胞亚群改变的分子机制及与其他免疫细胞的协同调控作用, 同时通过开展多中心、大样本且纳入特殊年龄人群的研究, 验证 B 淋巴细胞亚群标志物的预后价值, 进而推动其临床应用。

参考文献

- [1] 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). *JAMA*, **315**, 801-810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- [2] 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)
- [3] Liu, A.C., Patel, K., Vunikili, R.D., Johnson, K.W., Abdu, F., Belman, S.K., *et al.* (2020) Sepsis in the Era of Data-Driven Medicine: Personalizing Risks, Diagnoses, Treatments and Prognoses. *Briefings in Bioinformatics*, **21**, 1182-1195. <https://doi.org/10.1093/bib/bbz059>
- [4] van der Poll, T., van de Veerdonk, F.L., Scicluna, B.P. and Netea, M.G. (2017) The Immunopathology of Sepsis and Potential Therapeutic Targets. *Nature Reviews Immunology*, **17**, 407-420. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.36>

- [5] Venet, F. and Monneret, G. (2017) Advances in the Understanding and Treatment of Sepsis-Induced Immunosuppression. *Nature Reviews Nephrology*, **14**, 121-137. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.165>
- [6] 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>
- [7] Podd, B.S., Banks, R.K., Reeder, R., Telford, R., Holubkov, R., Carcillo, J., *et al.* (2023) Early, Persistent Lymphopenia Is Associated with Prolonged Multiple Organ Failure and Mortality in Septic Children. *Critical Care Medicine*, **51**, 1766-1776. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000005993>
- [8] Ma, C., Liu, H., Yang, S., Li, H., Liao, X. and Kang, Y. (2022) The Emerging Roles and Therapeutic Potential of B Cells in Sepsis. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article ID: 1034667. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1034667>
- [9] Dong, X., Tu, H., Qin, S., Bai, X., Yang, F. and Li, Z. (2023) Insights into the Roles of B Cells in Patients with Sepsis. *Journal of Immunology Research*, **2023**, Article ID: 7408967. <https://doi.org/10.1155/2023/7408967>
- [10] Yang, J., Zhu, X. and Feng, J. (2024) The Changes in the Quantity of Lymphocyte Subpopulations during the Process of Sepsis. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article No. 1902. <https://doi.org/10.3390/ijms25031902>
- [11] Davies, K. and McLaren, J.E. (2024) Destabilisation of T Cell-Dependent Humoral Immunity in Sepsis. *Clinical Science*, **138**, 65-85. <https://doi.org/10.1042/cs20230517>
- [12] van der Poll, T., Shankar-Hari, M. and Wiersinga, W.J. (2021) The Immunology of Sepsis. *Immunity*, **54**, 2450-2464. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.10.012>
- [13] Muszynski, J.A., Nofziger, R., Moore-Clingenpeel, M., Greathouse, K., Anglim, L., Steele, L., *et al.* (2018) Early Immune Function and Duration of Organ Dysfunction in Critically Ill Children with Sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **198**, 361-369. <https://doi.org/10.1164/rccm.201710-2006oc>
- [14] Boomer, J.S., To, K., Chang, K.C., Takasu, O., Osborne, D.F., Walton, A.H., *et al.* (2011) Immunosuppression in Patients Who Die of Sepsis and Multiple Organ Failure. *JAMA*, **306**, 2594-2605. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1829>
- [15] Chen, R., Qin, S., Zhu, H., Chang, G., Li, M., Lu, H., *et al.* (2022) Dynamic Monitoring of Circulating CD8⁺ T and NK Cell Function in Patients with Septic Shock. *Immunology Letters*, **243**, 61-68. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2022.02.004>
- [16] Martin, M.D., Badovinac, V.P. and Griffith, T.S. (2020) CD4 T Cell Responses and the Sepsis-Induced Immunoparalysis State. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article No. 1364. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01364>
- [17] Hotchkiss, R.S., Swanson, P.E., Freeman, B.D., Tinsley, K.W., Cobb, J.P., Matuschak, G.M., *et al.* (1999) Apoptotic Cell Death in Patients with Sepsis, Shock, and Multiple Organ Dysfunction. *Critical Care Medicine*, **27**, 1230-1251. <https://doi.org/10.1097/00003246-199907000-00002>
- [18] Dong, X., Liu, Q., Zheng, Q., Liu, X., Wang, Y., Xie, Z., *et al.* (2020) Alterations of B Cells in Immunosuppressive Phase of Septic Shock Patients. *Critical Care Medicine*, **48**, 815-821. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000004309>
- [19] Gao, X., Cai, S., Li, X. and Wu, G. (2025) Sepsis-Induced Immunosuppression: Mechanisms, Biomarkers and Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article ID: 1577105. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1577105>
- [20] Gustave, C., Gossez, M., Demaret, J., Rimmelé, T., Lepape, A., Malcus, C., *et al.* (2018) Septic Shock Shapes B Cell Response toward an Exhausted-Like/Immunoregulatory Profile in Patients. *The Journal of Immunology*, **200**, 2418-2425. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1700929>
- [21] Suzuki, K., Inoue, S., Kametani, Y., Komori, Y., Chiba, S., Sato, T., *et al.* (2016) Reduced Immunocompetent B Cells and Increased Secondary Infection in Elderly Patients with Severe Sepsis. *Shock*, **46**, 270-278. <https://doi.org/10.1097/shk.0000000000000619>
- [22] Wang, Y., Weng, G., Liu, J., Li, L. and Cheng, Q. (2019) Elevated Serum IL-37 Concentrations in Patients with Sepsis. *Medicine*, **98**, e14756. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000014756>
- [23] Wilson, J.K., Zhao, Y., Singer, M., Spencer, J. and Shankar-Hari, M. (2018) Lymphocyte Subset Expression and Serum Concentrations of PD-1/PD-L1 in Sepsis—Pilot Study. *Critical Care*, **22**, Article No. 95. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2020-2>
- [24] Liu, Y., Shou, S. and Chai, Y. (2022) Immune Checkpoints in Sepsis: New Hopes and Challenges. *International Reviews of Immunology*, **41**, 207-216. <https://doi.org/10.1080/08830185.2021.1884247>
- [25] Krautz, C., Maier, S.L., Brunner, M., Langheinrich, M., Giamarellos-Bourboulis, E.J., Gogos, C., *et al.* (2018) Reduced Circulating B Cells and Plasma IgM Levels Are Associated with Decreased Survival in Sepsis—A Meta-Analysis. *Journal of Critical Care*, **45**, 71-75. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.01.013>
- [26] Duan, S., Jiao, Y., Wang, J., Tang, D., Xu, S., Wang, R., *et al.* (2020) Impaired B-Cell Maturation Contributes to Reduced B Cell Numbers and Poor Prognosis in Sepsis. *Shock*, **54**, 70-77. <https://doi.org/10.1097/shk.0000000000001478>

- [27] Shin, B., An, G. and Cockrell, R.C. (2024) Examining B-Cell Dynamics and Responsiveness in Different Inflammatory Milieus Using an Agent-Based Model. *PLOS Computational Biology*, **20**, e1011776. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1011776>
- [28] Shankar-Hari, M., Fear, D., Lavender, P., Mare, T., Beale, R., Swanson, C., *et al.* (2017) Activation-Associated Accelerated Apoptosis of Memory B Cells in Critically Ill Patients with Sepsis. *Critical Care Medicine*, **45**, 875-882. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000002380>
- [29] Feng, J., Yin, H., Bayindala, D., Yu, G., Peng, D. and Wang, J. (2025) Predictive Value of Lymphocyte Subsets for Nonviral Infection-Induced Early Sepsis in Adults. *Shock*, **64**, 479-486. <https://doi.org/10.1097/shk.0000000000002619>
- [30] Pan, X., Ji, Z. and Xue, J. (2016) Percentage of Peripheral CD19⁺CD24^{hi}CD38^{hi} Regulatory B Cells in Neonatal Sepsis Patients and Its Functional Implication. *Medical Science Monitor*, **22**, 2374-2378. <https://doi.org/10.12659/msm.895421>
- [31] Li, S., Ma, F., Hao, H., Wang, D., Gao, Y., Zhou, J., *et al.* (2018) Marked Elevation of Circulating CD19⁺CD38^{hi}CD24^{hi} Transitional B Cells Give Protection against Neonatal Sepsis. *Pediatrics & Neonatology*, **59**, 296-304. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2017.10.005>
- [32] Sun, Y., Lu, Y., Pan, X., Zhang, C., Wang, L. and Zhang, L. (2024) Early B Lymphocyte Subsets in Blood Predict Prognosis in Sepsis. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article ID: 1437864. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1437864>
- [33] Alhamdan, F., Gianoli, S., Yuki, K. and Koutsogiannaki, S. (2025) Single-Cell Analysis of B Cell Dysregulation in Pediatric Sepsis Stratified by Disease Severity. *Scientific Reports*, **16**, Article No. 3987. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-34126-9>
- [34] Agematsu, K., Nagumo, H., Yang, F., Nakazawa, T., Fukushima, K., Ito, S., *et al.* (1997) B Cell Subpopulations Separated by CD27 and Crucial Collaboration of Cd27⁺ B Cells and Helper T Cells in Immunoglobulin Production. *European Journal of Immunology*, **27**, 2073-2079. <https://doi.org/10.1002/eji.1830270835>
- [35] Huynh, C.D., Nguyen, P.M., Ngo, T.D., Nguyen, H.X., Nguyen, T.D., Mai, H.T., *et al.* (2025) Molecular Analysis of Immune Cell Subsets and Cytokine Profiles in Septic Vietnamese Patients. *Clinical and Experimental Medicine*, **26**, Article No. 54. <https://doi.org/10.1007/s10238-025-01862-1>
- [36] Xu, H., Li, T., Zhang, X., Li, H., Lv, D., Wang, Y., *et al.* (2022) Impaired Circulating Antibody-Secreting Cells Generation Predicts the Dismal Outcome in the Elderly Septic Shock Patients. *Journal of Inflammation Research*, **15**, 5293-5308. <https://doi.org/10.2147/jir.s376962>
- [37] Nascimento, D.C., Viacava, P.R., Ferreira, R.G., Damasceno, M.A., Piñeros, A.R., Melo, P.H., *et al.* (2021) Sepsis Expands a CD39⁺ Plasmablast Population That Promotes Immunosuppression via Adenosine-Mediated Inhibition of Macrophage Antimicrobial Activity. *Immunity*, **54**, 2024-2041.e8. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.08.005>
- [38] Gossez, M., Vigneron, C., Vandermoeten, A., Lepage, M., Courcol, L., Coudereau, R., *et al.* (2025) PD-L1⁺ Plasma Cells Suppress T Lymphocyte Responses in Patients with Sepsis and Mouse Sepsis Models. *Nature Communications*, **16**, Article No. 3030. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-57706-9>
- [39] Giamarellos-Bourboulis, E.J., Apostolidou, E., Lada, M., Perdios, I., Gatselis, N.K., Tsangaris, I., *et al.* (2013) Kinetics of Circulating Immunoglobulin M in Sepsis: Relationship with Final Outcome. *Critical Care*, **17**, R247. <https://doi.org/10.1186/cc13073>
- [40] Tian, L., Zhu, J., Jin, J., *et al.* (2019) Prognostic Value of Circulating Lymphocyte B and Plasma Immunoglobulin M on Septic Shock and Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Translational Research*, **11**, 7223-7232.
- [41] 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>
- [42] Das, G., Jayashree, M., Rawat, A., Banday, A. and Gupta, A. (2026) Prognostic Significance of Immune Abnormalities in Children with Severe Sepsis. *Indian Journal of Pediatrics*, **93**, 247-252. <https://doi.org/10.1007/s12098-025-05872-5>
- [43] Umakoshi, K., Choudhury, M.E., Nishioka, R., Matsumoto, H., Abe, N., Nishikawa, Y., *et al.* (2020) B Lymphocytopenia and Bregs in a Not-to-Die Murine Sepsis Model. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **523**, 202-207. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.12.041>
- [44] Rosser, E.C. and Mauri, C. (2015) Regulatory B Cells: Origin, Phenotype, and Function. *Immunity*, **42**, 607-612. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.04.005>
- [45] Koers, J., Pollastro, S., Tol, S., Pico-Knijnenburg, I., Derksen, N.I.L., van Schouwenburg, P.A., *et al.* (2022) CD45RB Glycosylation and Ig Isotype Define Maturation of Functionally Distinct B Cell Subsets in Human Peripheral Blood. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 891316. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.891316>
- [46] Brinkhoff, A., Zeng, Y., Sieberichs, A., Dolff, S., Shilei, X., Sun, M., *et al.* (2019) B-Cell Dynamics during Experimental Endotoxemia in Humans. *Bioscience Reports*, **39**, BSR20182347. <https://doi.org/10.1042/bsr20182347>

- [47] Zhang, S., Wu, Z., Chang, W., Liu, F., Xie, J., Yang, Y., *et al.* (2020) Classification of Patients with Sepsis According to Immune Cell Characteristics: A Bioinformatic Analysis of Two Cohort Studies. *Frontiers in Medicine*, **7**, Article ID: 598652. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.598652>
- [48] Wang, T., Chen, R., Ouyang, R., Wang, Y., Wei, W., Wang, F., *et al.* (2025) Peripheral Lymphocyte Phenotypic Characteristics in Healthy Populations across the Lifespan, from Infancy to Older Adults. *Laboratory Medicine*, **56**, 460-468. <https://doi.org/10.1093/labmed/lmae117>
- [49] Lin, Y., Kim, J., Metter, E.J., Nguyen, H., Truong, T., Lustig, A., *et al.* (2016) Changes in Blood Lymphocyte Numbers with Age *in Vivo* and Their Association with the Levels of Cytokines/Cytokine Receptors. *Immunity & Ageing*, **13**, Article No. 24. <https://doi.org/10.1186/s12979-016-0079-7>
- [50] Bulati, M., Caruso, C. and Colonna-Romano, G. (2017) From Lymphopoiesis to Plasma Cells Differentiation, the Age-Related Modifications of B Cell Compartment Are Influenced by “Inflammageing”. *Ageing Research Reviews*, **36**, 125-136. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.04.001>