

调节性T细胞在脓毒症相关性脑病中的作用机制及治疗策略研究进展

梁淑铃¹, 佟琳², 夏雪艳¹, 黄宪图¹, 张标^{1*}

¹广东医科大学基础医学院组织学与胚胎学教研室, 524023; ²广东湛江, 广东医科大学附属第一医院重症医学科, 524023 广东湛江

[中图分类号] R392 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2333.2026.0507

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 梁淑铃, 佟琳, 夏雪艳等. 调节性T细胞在脓毒症相关性脑病中的作用机制及治疗策略研究进展[J]. 解放军医学杂志, DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2333.2026.0507.

[收稿日期] 2025-11-13 [录用日期] 2025-12-07 [上线日期] 2026-05-07

[摘要] 脓毒症相关性脑病(SAE)是由脓毒症引起的弥漫性脑功能障碍, 不伴有中枢神经系统直接感染、结构异常或其他类型脑病, 主要临床表现为意识改变、认知障碍、嗜睡及昏迷。调节性T细胞(Tregs)作为机体免疫稳态的核心调控者, 并非单纯依赖免疫抑制功能, 而是通过靶向神经炎症、氧化应激、血脑屏障完整性、补体系统及神经递质平衡等关键环节参与SAE的病理调控, 在SAE发生发展过程中发挥重要作用。本文系统综述Treg在SAE病理生理学过程中的作用机制及治疗策略, 旨在深化对Treg调控SAE的理解, 为SAE的免疫靶向治疗提供理论基础及新的研究方向。

[关键词] 调节性T细胞; 脓毒症相关性脑病; 脓毒症

Research progress on the mechanism and therapeutic strategies of regulatory T cells in sepsis-associated encephalopathy

Liang Shu-Ling¹, Tong Lin², Xia Xue-Yan¹, Huang Xian-Tu¹, Zhang Biao^{1*}

¹Department of Histology and Embryology, School of Basic Medicine, Guangdong Medical University, Zhanjiang, Guangdong 524023, China

²Department of Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang, Guangdong 524023, China

*Corresponding author, E-mail: zhangbiao@gdmu.edu.cn

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81873885)

[Abstract] Sepsis-associated encephalopathy (SAE) is a diffuse cerebral dysfunction induced by sepsis, without direct infection of the central nervous system (CNS), structural abnormality, or other types of encephalopathy. Its main clinical manifestations include altered consciousness, cognitive impairment, somnolence and coma. The pathogenic mechanisms of SAE involve neuroinflammation, oxidative stress, blood brain barrier (BBB) disruption, complement system activation, and neurotransmitter imbalance. Regulatory T cells (Tregs) act as key regulators of systemic immune homeostasis. They do not rely solely on immunosuppressive functions; instead, they participate in the pathological regulation of SAE by targeting key pathological processes, including neuroinflammation, oxidative stress, BBB integrity, complement system activity, and neurotransmitter balance. They play a pivotal role in the development of SAE. This review systematically summarizes the mechanisms and therapeutic strategies of Tregs in the pathophysiological processes of SAE, aiming to deepen the understanding of SAE modulation by Tregs and provide a theoretical basis as well as novel research directions for the immunotargeted therapy of SAE.

[Key words] regulatory T cells; sepsis-associated encephalopathy; sepsis

脓毒症是宿主对感染反应失调引起的危及生命的器官功能障碍, 中枢神经系统(central nervous system, CNS)是最易受累的器官之一^[1-2]。由脓毒症引起的弥漫性脑功能障碍称为脓毒症相关性脑病

[基金项目] 国家自然科学基金(81873885)

[作者简介] 梁淑铃, 硕士研究生, 主要从事调节性T细胞在脓毒症相关性脑病机制方面的研究

[通信作者] 张标, E-mail: zhangbiao@gdmu.edu.cn

(sepsis-associated encephalopathy, SAE), 其诊断需排除颅内直接感染或其他类型脑病。SAE的临床表现可从谵妄到昏迷不等, 严重时可导致死亡。SAE的发生始于外周病原体侵袭, 激活机体免疫细胞及补体系统, 从而引发炎症因子风暴; 随后, 炎症介质破坏血脑屏障(blood-brain barrier, BBB), 诱发神经炎症与氧化应激反应、破坏神经递质的平衡, 最终导致神经元功能障碍及意识障碍等核心症状^[3]。尽管近年来对SAE的病理机制研究逐步深入, 但临床仍缺乏针对性治疗手段, 患者的远期认知障碍发生率高, 给医疗系统带来沉重负担。因此, 系统解析SAE的核心病理环节, 挖掘新型潜在治疗靶点, 已成为亟待解决的临床难题。

调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)作为免疫调节活性的重要细胞亚群, 在维持机体免疫稳态中发挥着重要作用。临床研究发现, 脓毒症患者外周血Treg的数量动态及功能状态均与疾病严重程度密切相关, 其异常激活或功能失衡是导致全身免疫紊乱及器官损伤的重要因素^[4]。而在SAE小鼠模型中, 脑组织及外周血Treg浸润数量明显增多, 且其富集程度与神经炎症减轻、脑功能恢复呈正相关^[5], 提示Treg在SAE的病理调控中发挥重要的保护作用。基于此, 本文系统梳理了Treg在SAE发生发展中的核心作用, 重点解析其在神经炎症、氧化应激、BBB保护、补体系统调控及神经递质平衡中的分子机制, 以期为SAE的免疫靶向治疗提供理论依据和新的研究方向。

1 Treg概述

Treg是在生理和病理条件下免疫调节的关键参与者, 其核心表型标志物为CD4、CD25及转录因子叉头蛋白P3(forkhead box protein P3, Foxp3), 其中Foxp3作为关键调控分子, 可直接决定Treg的分化成熟及免疫抑制功能。这些细胞具有负免疫调节功能, 对于维持外周免疫耐受、预防自身免疫和限制慢性炎症性疾病至关重要^[6-9]。

根据起源差异, Treg可分为两大亚群: 胸腺来源的Treg[tTreg, 又称为自然发生的Treg(nTreg)]及外周来源的Treg(pTreg)。tTreg由胸腺内未成熟CD4⁺T细胞发育而来, 分化过程中需通过表面T细胞受体(T cell receptor, TCR)与先天免疫细胞表达的主要组织相容性复合体II(MHC II)结合, 同时在白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)介导的信号通路调控下完成功能成熟, 其TCR与MHC II/自身肽配体的亲和力明显高于普通T细胞, 是维持中枢免疫耐受的核心力量^[10-11]。pTreg则由外周血初始CD4⁺T细胞在抗原刺激下, 与IL-2、转化生长因子- β (transforming

growth factor- β , TGF- β)等细胞因子的协同作用后分化产生的, 主要参与外周局部炎症微环境的调控, 其分化稳定性依赖持续的细胞因子信号支持^[12]。

CNS作为特殊免疫豁免器官, 存在独特的驻留型Treg亚群。研究表明, 正常大鼠脑内特异性Treg以记忆型T细胞为主, 其在脑内T细胞池中的占比明显高于外周, 且通过高表达IL-10、IL-35等抗炎细胞因子及Foxp3、细胞毒性T淋巴细胞抗原-4(cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)、CD39、CD73等免疫抑制分子, 发挥控制神经胶质细胞过度活化、调控脑内局部炎症的关键作用^[13]。在小鼠实验性缺血性卒中模型中, Treg于发病后1~5周持续浸润脑组织, 通过分泌骨桥蛋白与小胶质细胞表面整合素受体结合, 形成细胞间调控网络, 这一交互作用对于促进神经功能恢复、脑组织修复及改善长期预后至关重要^[14]。此外, 脑内驻留Treg还可表达CC类趋化因子受体6(C-C motif chemokine receptor 6, CCR6)、血清素受体7等CNS特异性分子, 进一步发挥其在脑内微环境中的免疫调节功能。

2 Treg在SAE中的作用

2.1 调控神经炎症反应 神经炎症是SAE病理生理进程的核心驱动因素, 其持续激活不仅直接损伤神经元, 还可加剧BBB破坏及氧化应激, 形成级联损伤。脓毒症发生时, 全身炎症反应被剧烈激活, 促炎细胞因子如IL-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)大量释放, 这些细胞因子可通过受损的BBB浸润CNS, 或通过间接诱导脑内胶质细胞活化, 最终引发神经炎症^[15]。Treg作为中枢及外周炎症的关键负调控者, 主要通过分泌抗炎因子和调控胶质细胞功能这两条核心路径来介导抗炎效应。其中, Treg可分泌IL-10、TGF- β 等抗炎细胞因子, 直接中和局部的促炎信号; 此外, Treg还可通过细胞间直接接触或旁分泌信号, 抑制小胶质细胞向促炎M1表型极化、星形胶质细胞向神经毒性A1表型转化, 减少促炎细胞因子的持续释放^[16-17]。

在盲肠浆液诱导的SAE小鼠模型中, 在脓毒症第10天时, 脑组织内浸润的Treg可明显抑制神经胶质细胞释放IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等核心促炎细胞因子; 为验证Treg的特异性作用, 在造模后第5天起间断给予SAE小鼠芬戈莫德(一种抑制T细胞从淋巴结向外周及脑组织迁移的药物), 结果显示第30天时, 给予芬戈莫德的脓毒症小鼠脑组织Treg浸润量明显减少, 且IL-1 β 、TNF- α 表达水平较单纯脓毒症组明显升高, 进一步证实SAE病程中Treg的脑内浸润是减轻神经炎症的关键保护性机制^[18]。

从分子机制来看, Treg对SAE神经炎症的调控

具有明确的信号通路特异性。Treg分泌的IL-10可通过两种方式抑制炎症放大：一是通过抑制核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)通路活化,减少TNF- α 、IL-1 β 的转录及释放^[18]；二是通过激活信号转导和转录激活因子3(signal transducers and activators transcription 3, STAT3)信号通路,抑制NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)炎症小体的转录表达,阻断其组装及活化^[19]。NLRP3炎症小体的抑制可直接减少IL-1 β 、IL-18的成熟及分泌,进而从炎症级联反应的关键节点削弱SAE的神经炎症强度^[20]。此外,Treg分泌的TGF- β 可通过上调Smad7抑制TGF- β /Smad通路的过度激活,阻断下游NADPH氧化酶4(NADPH oxidase 4, NOX4)介导的NLRP3炎症小体活化,从而减轻神经炎症^[21]。

2.2 调控氧化应激 氧化应激是SAE病理进程中与神经炎症、BBB损伤相互交织的关键病理环节,其介导的氧化损伤是导致神经元凋亡、突触功能障碍及长期认知缺陷的核心诱因之一^[22]。氧化应激的核心特征是活性氧(reactive oxygen species, ROS)、活性氮(reactive nitrogen species, RNS)等氧化分子的爆发式生成,同时细胞内源性抗氧化系统功能被抑制或耗竭,导致氧化/抗氧化失衡,进而引发脂质过氧化、蛋白质损伤及核酸断裂^[23]。尤其值得关注的是,ROS水平的异常升高已被证实是SAE患者认知功能障碍发生发展的决定性因素^[24],而线粒体作为ROS生成的主要亚细胞结构,在脓毒症状态下因电子传递链紊乱、线粒体膜电位崩解,其功能严重受损,从而进一步加剧ROS的释放,启动线粒体依赖的凋亡通路,最终形成恶性循环^[25]。

SAE发生后,过量的ROS不仅可直接攻击神经元,还可破坏免疫细胞稳态。ROS水平异常升高可导致T细胞线粒体膜损伤、细胞内氧化还原反应的失衡及功能衰竭^[26]。为抵御氧化损伤,T细胞可表达超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、硫醇、硫氧还蛋白、谷胱甘肽等抗氧化分子,通过清除过量ROS来维持细胞内氧化还原平衡^[27]。而Treg作为对氧化应激具有独特耐受能力的T细胞亚群,其调控SAE氧化应激的核心机制在于增强自身抗氧化能力及调控靶细胞氧化还原反应代谢两方面:一方面,Treg细胞表面高表达硫醇及硫氧还蛋白-1,前者作为关键还原剂可提升胞内抗氧化储备,后者可直接清除胞内及微环境中的ROS,降低氧化应激诱导的凋亡敏感性^[28];另一方面,Treg可通过分泌IL-10等抗炎因子,上调神经元及胶质细胞中的SOD、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)表达活性,增强靶细胞的自身抗氧化能力^[29]。

多项研究证实Treg在氧化应激调控中的关键作用。例如,在SAE相关动物模型中,Treg耗竭后,外周血及脑组织中ROS、丙二醛含量明显增加,而SOD、GSH-Px活性明显降低,氧化应激损伤进一步加重;反之,通过过继转移或药物诱导Treg扩增后,体内氧化应激水平得到有效控制,神经元凋亡率明显降低^[28]。在癫痫持续状态(与SAE具有相似的脑内氧化应激特征)模型中,Treg缺失可诱导海马区(认知功能关键脑区)发生更严重的氧化应激损伤,而Treg扩增则可通过清除局部ROS、抑制脂质过氧化,明显减少海马神经元的丢失^[29]。以上证据表明,Treg可通过直接抗氧化及间接调控靶细胞抗氧化功能的双重机制,减轻SAE中的氧化应激损伤,进而发挥神经保护作用,为改善患者认知障碍提供潜在靶点。

2.3 调控BBB完整性 BBB是维持CNS免疫豁免与稳态的核心结构,主要由毛细血管内皮细胞、细胞间紧密连接蛋白[如闭合蛋白(occluding)、紧密连接蛋白-5(claudin-5)、闭锁连接蛋白-1(ZO-1)等]、基膜、星形胶质细胞足突及周细胞构成^[30]。在正常生理状态下,BBB通过物理屏障作用限制病原体、促炎细胞因子及神经毒性物质的跨膜转运,为CNS提供稳定的微环境^[31]。而脓毒症状态下,BBB的结构及功能完整性遭到多重破坏:周细胞与血管内皮细胞形态受损,可直接导致BBB的通透性增高^[32];促炎细胞因子(IL-1 β 、TNF- α 等)通过破坏内皮细胞间紧密连接或直接损伤内皮细胞,可引发微血管渗漏及组织水肿^[33];同时,促炎信号可激活下游ROS生成,而ROS则可通过诱导线粒体功能障碍进一步激活基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9),后者可降解BBB血管内皮细胞外基质及紧密连接蛋白^[34]。这种BBB功能障碍可加剧促炎因子及ROS向脑内浸润,继续加重SAE进展^[35]。

随着脓毒症诱导的BBB通透性增加,外周Treg可通过受损的BBB进入脑组织,并通过多重靶向机制调控BBB完整性,发挥神经保护作用。Treg表面高表达的程序性死亡配体-1(programmed death-ligand 1, PD-L1)可与外周中性粒细胞表面程序性死亡受体-1(programmed death-1, PD-1)结合,通过抑制NF- κ B信号通路直接减少中性粒细胞来源的MMP-9分泌,而MMP-9作为降解BBB紧密连接蛋白与基底膜的关键酶,其活性受抑可显著减轻屏障结构破坏,从而维持BBB的物理完整性^[36]。同时,Treg分泌的IL-10和TGF- β 可通过双重作用保护BBB:一方面直接拮抗TNF- α 、IL-1 β 等促炎因子对内皮细胞的损伤;另一方面通过激活TGF- β 介导的Smad信号通路和IL-10介导的STAT3信号通路,促进细胞间紧密连接蛋

白(如 occludin、claudin-5 和 ZO-1 等)的转录上调、膜定位重构及去磷酸化修饰,这些紧密连接蛋白是封闭内皮细胞间隙的核心组件,其功能修复可直接降低 BBB 通透性^[37-38]。此外,效应 T 细胞(尤其是 Th17 细胞)分泌的 IL-17 是加剧 SAE 中 BBB 破坏的关键因子,可直接诱导内皮细胞紧密连接蛋白降解并促进炎症细胞浸润,而 Treg 通过抑制 Th17 细胞分化及 IL-17 分泌,能够阻断 IL-17/IL-17R 通路介导的内皮细胞损伤,减轻 BBB 渗漏^[39]。同时,脓毒症后脑内浸润的 NK 细胞可通过分泌 C-X-C 基序趋化因子配体 2(C-X-C chemokine ligand 2, CXCL2)趋化中性粒细胞募集,进一步加重 BBB 破坏^[40], CD8⁺ 细胞毒性 T 细胞也可直接损伤内皮细胞,而 Treg 可通过颗粒酶 B 和穿孔素依赖的细胞毒性作用,特异性诱导致病性 NK 细胞及 CD8⁺ 细胞毒性 T 细胞凋亡,从而减轻 NK 细胞及 CD8⁺ 细胞毒性 T 细胞对 BBB 的直接及间接损伤^[41]。

2.4 调控补体系统激活 补体系统作为先天免疫系统的核心组成部分,通过经典途径、凝集素途径及旁路途径激活,可发挥防御病原体、清除免疫复合物及调控适应性免疫应答的关键作用^[42]。在 SAE 病理进程中,补体系统的过度激活是加剧脑损伤的重要推手,动物实验及临床研究均证实,SAE 患者外周血及脑组织中 C3a、C4a、C5a 等补体活化片段表达显著上调^[43-44],这些片段可通过结合免疫细胞及神经细胞表面的相应受体(C3aR、C5aR),激活下游炎症信号通路,从而促进促炎因子释放、诱导神经元凋亡及加重 BBB 破坏。

Treg 作为免疫稳态的核心调控者,通过多层面、靶向性机制负向调控补体系统激活。首先, Treg 通过分泌 IL-10、TGF- β 等抗炎细胞因子,直接抑制免疫细胞(如巨噬细胞、小胶质细胞等)表面补体成分 3a 受体(C3aR)、C5aR 的转录与表达^[45],进而削弱 C3a/C5a 介导的 NF- κ B 通路激活及 ROS 生成,减少补体活化引发的促炎因子(TNF- α 、IL-1 β)释放,减轻补体系统对脑组织的炎症损伤^[46]。其次, Treg 在静息及激活状态下均高表达补体调节蛋白 CD55(衰变加速因子),该蛋白可直接结合补体 C3/C5 转化酶,加速其结构衰变并抑制其活性,从而阻断 C3、C5 的裂解及后续补体级联反应放大,减少膜攻击复合物的形成,避免神经细胞及脑微血管内皮细胞遭受补体介导的溶细胞损伤^[47]。最后, Treg 内存在独特的胞内 C3a-CD46-CD46 胞内结构域 1(CD46 cytoplasmic tail 1, CYT-1)轴调控机制。胞内合成的 C3a 与 CD46 胞内结构域(CYT-1)结合并解离,可激活 STAT3 信号通路,锁定 Treg 的 Foxp3 高表达状态,强化其抗炎表型及免疫抑制功能,间接增强对补体

过度激活的抑制效应^[48-49]。Treg 可表达膜辅因子蛋白(MCP/CD46),该蛋白作为辅因子可促进补体活化片段 C3b、C4b 的蛋白酶降解,并阻止其进一步形成 C3 转化酶、C5 转化酶,从补体级联反应的关键节点抑制信号放大,从而减少补体活化产物对 CNS 的损伤^[50]。

2.5 调控神经递质变化 神经递质稳态是维持 CNS 信号转导、认知功能及意识状态的核心基础,而在 SAE 状态下,炎症反应、氧化应激及代谢紊乱的协同作用可显著干扰神经递质的合成、释放及再摄取过程,导致乙酰胆碱、谷氨酸等关键递质失衡,这也是 SAE 患者谵妄、注意力障碍及长期认知缺陷的重要病理基础^[51]。其中,乙酰胆碱与谷氨酸的调控失衡是脓毒症介导的脑功能障碍研究热点, Treg 通过靶向调控这两种递质的代谢平衡,成为了 SAE 神经功能保护的关键环节。

乙酰胆碱作为中枢胆碱能通路的核心神经递质,其水平下降与 SAE 患者的注意力、记忆力缺陷直接相关^[52]。临床研究发现, SAE 患者体内的乙酰胆碱酯酶活性明显增高,从而加速乙酰胆碱降解,导致胆碱能信号通路抑制,进而引发认知功能障碍^[53]。Treg 可通过双重机制调控乙酰胆碱平衡:一方面, Treg 表面高表达 α 7 烟碱型乙酰胆碱受体(α 7 nicotinic acetylcholine receptor, α 7nAChR),该受体激活后可启动 α 7nAChR/磷酸化细胞外信号调节激酶(phosphorylated extracellular signal-regulated kinase, p-ERK)/Foxp3 信号通路,不仅可增加 Treg 的数量,还可强化其免疫抑制及神经保护功能^[54];另一方面, Treg 可通过自分泌或旁分泌方式直接合成并释放乙酰胆碱,补充 SAE 状态下被过度分解的内源性乙酰胆碱,改善胆碱能神经元功能,进而缓解患者的认知症状^[55]。

谷氨酸是 CNS 主要的兴奋性神经递质,对维持正常的神经功能至关重要^[56],但 SAE 期间谷氨酸的异常积累可引发兴奋性毒性,加重脑损伤。Treg 表面表达代谢型谷氨酸受体,该受体的功能状态与 Treg 的神经保护作用密切相关,已有研究证实,增强 Treg 表面的代谢型谷氨酸受体活性可发挥机体保护作用^[57]。因此推测在 SAE 期间, Treg 可通过上调自身表面代谢型谷氨酸受体的表达或活性,参与调控谷氨酸的代谢过程,减少其胞外积累,从而降低谷氨酸介导的神经元兴奋性毒性,减轻脑损伤。

综上所述, Treg 并非仅依赖免疫抑制功能发挥作用,还可通过靶向神经炎症、氧化应激、血脑屏障破坏、补体系统异常激活、神经递质紊乱等核心病理环节,以多种机制参与 SAE 的病理生理过程,为 SAE 发病机制的精准干预提供了重要方向(图 1)。

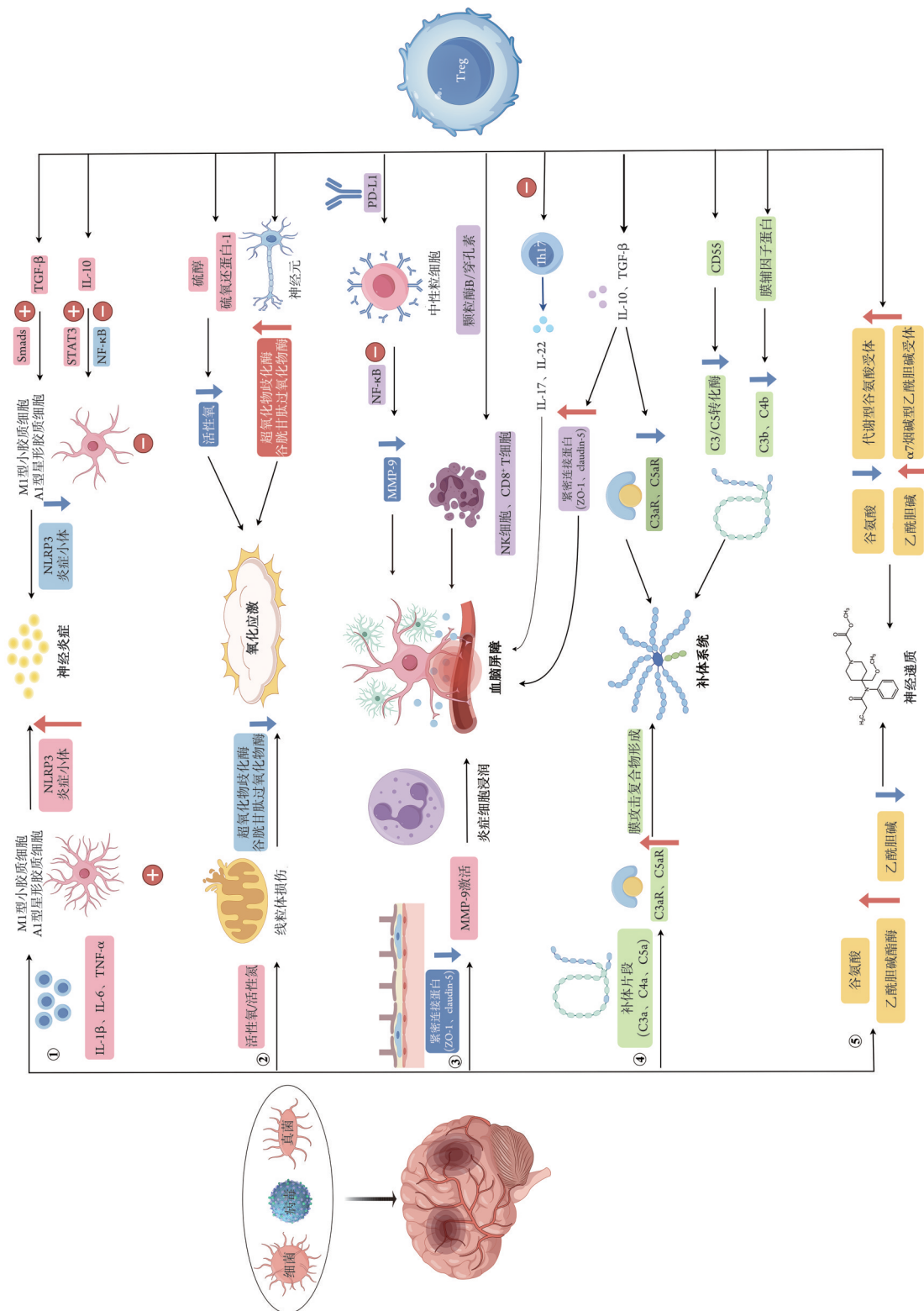


图1 Treg 调控SAE的分子机制

Fig.1 Molecular mechanisms of Tregs in regulating SAE

Treg, 调节性T细胞; IL-1, 白细胞介素; TNF-α, 肿瘤坏死因子-α; Smads, Smads蛋白家族; STAT3, 信号转导和转录激活因子3; NF-κB, 核因子-κB; TGF-β, 转化生长因子-β; claudin-5, 紧密连接蛋白-5; ZO-1, 闭锁连接蛋白-1; MMP-9, 基质金属蛋白酶-9; PD-L1, 程序性死亡配体-1; CD55, 衰变加速因子; C3a, 补体成分3a; C3b, 补体成分3b; C3aR, 补体成分3a受体

3 Treg 治疗 SAE 的策略和前景

基于 Treg 在 SAE 中的作用, 靶向调控 Treg 已成为 SAE 治疗的潜在方向。当前治疗策略的核心目标是通过多种手段扩增体内 Treg 数量、强化其免疫抑制功能, 从而恢复机体免疫平衡, 阻断 SAE 的病理进展。以下从诱导 Treg 扩增、细胞移植调控等方面, 系统阐述 Treg 在 SAE 中的治疗潜力与应用前景。

3.1 低剂量 IL-2 扩增 Treg Treg 表面特异性表达高亲和力 IL-2 受体(IL-2R), 该受体由 CD25、CD122 和 CD132 组成, 是其区别于其他 T 细胞亚群的关键特征^[58]。当 IL-2 与 IL-2R 结合后, 可启动特异性信号传导, 首先激活 Janus 激酶 1(Janus kinase-1, JAK1) 和 JAK3, 进而介导 STAT5 的磷酸化。活化后的 STAT5 可特异性结合 *Foxp3* 基因的启动子区域, 不仅能启动 Treg 的增殖与分化, 还能维持 *Foxp3* 的稳定表达, 持续强化 Treg 的免疫抑制功能^[58]。

由于 IL-2 对 Treg 的增殖分化具有高度的依赖性和特异性, 低剂量 IL-2 治疗已在临床试验中被证实可选择性扩增和激活 Treg, 通过重塑免疫平衡有效控制自身免疫性疾病和慢性炎症的进展^[59]。在脂多糖诱导的小鼠炎症模型中, 低剂量 IL-2 治疗可明显提高 Treg 的比例及 IL-10、TGF- β 的分泌水平, 增强其对促炎因子释放的抑制作用, 从而减轻全身及局部组织的炎症损伤^[60]。

3.2 经雷帕霉素处理 Treg 雷帕霉素是一种经典的免疫调节药物, 其核心作用机制是特异性抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1(mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1) 的活性^[61]。mTORC1 信号通路在 Treg 的分化成熟及功能维持中发挥关键的调控作用, 该通路的过度激活会抑制 *Foxp3* 的稳定表达, 削弱 Treg 的免疫抑制能力; 雷帕霉素通过直接抑制 mTORC1 活性, 可明显上调 *Foxp3* 的表达水平, 不仅可促进 Treg 的分化, 还可增强其分泌 IL-10、TGF- β 等抗炎因子的能力, 强化免疫抑制功能^[61]。

在脓毒症动物模型中, 与单纯脓毒症组相比, 脓毒症联合雷帕霉素组小鼠体内 mTORC1 的表达水平明显降低, 同时认知功能得到明显改善, 提示雷帕霉素可能通过调控 Treg 功能缓解脓毒症介导的脑损伤^[62]。进一步研究证实, 抑制 mTORC1 活性可明显提高 Treg 对促炎细胞因子的抑制效率, 增强其在炎症微环境中的存活能力^[63]。值得注意的是, 雷帕霉素已在器官移植术后抗排异等临床试验中广泛应用, 积累了一定的有效性和安全性数据^[64]。但目前尚无针对 SAE 患者使用雷帕霉素的直接临床证据, 其在 SAE 中的给药剂量、治疗时机及长期安全性仍

需进一步的临床研究验证。

3.3 经间充质干细胞(MSCs)移植诱导 Treg MSCs 是一类具有多向分化潜能和免疫调节活性的多能干细胞, 在炎症反应调控中发挥重要作用^[65]。多项脓毒症动物模型的临床前研究证实, MSCs 移植对脓毒症具有明显的保护作用, 可显著改善脓毒症小鼠的存活率, 减轻多器官损伤程度^[66-68]。MSCs 分泌的外泌体可上调微管相关蛋白 1 轻链 3 的表达, 同时介导 JAK3 和 STAT5 的磷酸化, 通过稳定 *Foxp3* 的表达提高 Treg 的存活率和功能稳定性^[69]; 此外, MSCs 还可通过释放前列腺素 E2, 诱导 M1 型巨噬细胞向抗炎的 M2 型巨噬细胞转化, 增加 IL-10 的产生, 从而间接为 Treg 的增殖分化营造有利的炎症微环境^[70]。在两项针对脓毒症和脓毒症休克患者的小型 I 期临床试验中, MSCs 移植未引发严重的临床或生理安全事件, 证实了其治疗危重患者的可行性^[71-72]。

3.4 Treg 过继转移 Treg 过继转移疗法是通过体外扩增获得足量功能稳定的 Treg, 再将其输注到患者体内, 以快速恢复 Treg 与效应免疫细胞之间的平衡, 增强机体对炎症的免疫耐受^[73]。在脓毒症小鼠实验中, 研究人员将体外扩增的 Treg 回输到模型小鼠体内后, 可明显改善脓毒症小鼠的存活率, 证实了 Treg 过继转移在治疗脓毒症免疫失衡时的可行性^[74]。

此外, 联合治疗策略的探索为该疗法的优化提供了重要方向。在 I 期临床试验中, Treg 过继转移与低剂量 IL-2 联合使用时, 低剂量 IL-2 可通过激活 STAT5 信号通路, 有效刺激过继转移的 Treg 在体内的进一步扩增, 提高其存活时间及功能稳定性^[75], 该联合方案为增强 SAE 治疗效果提供了新的优化思路。

4 总结与展望

本文总结近年来 Treg 在 SAE 发病机制中的核心作用, 以及基于 Treg 在 SAE 中的治疗前景, 为深入理解 SAE 的病理机制、探索新型治疗策略提供了理论依据。目前, Treg 调控 SAE 的机制与临床应用仍存在诸多待明确的问题, 未来可在机制深化、技术突破、临床转化等层面开展深入研究, 具体包括: (1)明确 Treg 在 SAE 不同病程阶段(如急性期、亚急性期、慢性期)的功能调控机制与表型异质性; (2)阐明临床合并糖尿病、高血压等基础疾病的 SAE 患者中 Treg 的调控特性, 为患者的个体化治疗提供理论支撑; (3)优化 Treg 在体外扩增的稳定性与功能活性, 维持其免疫抑制表型的稳定性; (4)开发 BBB 穿透性强、靶向性高的递送载体(如病毒载体、纳米载体等), 提高 Treg 在 SAE 不同病程阶段中靶向颅内递送效率; (5)开展大样本、多中心的临床研究, 验证

Treg 免疫疗法的有效性与安全性, 明确 SAE 不同病程阶段和不同人群的最佳给药时机与个体化剂量方案, 避免其负向调控作用(如过度的免疫抑制导致感染加重、免疫麻痹等)。随着该领域研究的深入和技术的进步, 有望提高 SAE 患者的生存率, 并改善其认知功能障碍、预后及生活质量。

【参考文献】

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, *et al.* The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801-810.
- [2] Mazeraud A, Pascal Q, Verdonk F, *et al.* Neuroanatomy and physiology of brain dysfunction in sepsis[J]. *Clin Chest Med*, 2016, 37(2): 333-345.
- [3] Czempik PF, Pluta MP, Krzych ŁJ. Sepsis-associated brain dysfunction: a review of current literature[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(16): 5852.
- [4] Huang LF, Yao YM, Dong N, *et al.* Association between regulatory T cell activity and sepsis and outcome of severely burned patients: a prospective, observational study[J]. *Crit Care*, 2010, 14(1): R3.
- [5] 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.
- [6] Cortez JT, Montauti E, Shifrut E, *et al.* CRISPR screen in regulatory T cells reveals modulators of Foxp3[J]. *Nature*, 2020, 582(7812): 416-420.
- [7] von Knethen A, Heinicke U, Weigert A, *et al.* Histone deacetylation inhibitors as modulators of regulatory T cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(7): 2356.
- [8] Gao Y, Wang C, Wang Z, *et al.* Semaphorin 3A contributes to sepsis-induced immunosuppression by impairing CD4⁺ T cell anergy[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(4): 302.
- [9] Ramsdell F, Rudensky AY. Foxp3: a genetic foundation for regulatory T cell differentiation and function[J]. *Nat Immunol*, 2020, 21(7): 708-709.
- [10] Hsieh CS, Liang Y, Tyznik AJ, *et al.* Recognition of the peripheral self by naturally arising CD25⁺ CD4⁺ T cell receptors[J]. *Immunity*, 2004, 21(2): 267-277.
- [11] Liu Y, Chen S, Liu S, *et al.* T-cell receptor signaling modulated by the co-receptors: potential targets for stroke treatment[J]. *Pharmacol Res*, 2023, 192: 106797.
- [12] Kanamori M, Nakatsukasa H, Okada M, *et al.* Induced regulatory T cells: their development, stability, and applications[J]. *Trends Immunol*, 2016, 37(11): 803-811.
- [13] Xie L, Choudhury GR, Winters A, *et al.* Cerebral regulatory T cells restrain microglia/macrophage-mediated inflammatory responses via IL-10[J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45(1): 180-191.
- [14] Shi L, Sun Z, Su W, *et al.* Treg cell-derived osteopontin promotes microglia-mediated white matter repair after ischemic stroke[J]. *Immunity*, 2021, 54(7): 1527-1542.e8.
- [15] Gong H, Xia Y, Jing G, *et al.* Berberine alleviates neuroinflammation by downregulating NFκB/LCN2 pathway in sepsis-associated encephalopathy: network pharmacology, bioinformatics, and experimental validation[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 133: 112036.
- [16] Joller N, Lozano E, Burkett PR, *et al.* Treg cells expressing the coinhibitory molecule TIGIT selectively inhibit proinflammatory Th1 and Th17 cell responses[J]. *Immunity*, 2014, 40(4): 569-581.
- [17] Ito M, Komai K, Mise-Omata S, *et al.* Brain regulatory T cells suppress astrogliosis and potentiate neurological recovery[J]. *Nature*, 2019, 565(7738): 246-250.
- [18] Zhang ZT, Zhang DY, Xie K, *et al.* Luteolin activates Tregs to promote IL-10 expression and alleviating caspase-11-dependent pyroptosis in sepsis-induced lung injury[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 99: 107914.
- [19] Zhang A, Niu L, Ni Y, *et al.* STAT3 inhibition mitigates experimental autoimmune gastritis by restoring Th17/Treg immune balance[J]. *Immunol Res*, 2025, 73(1): 90.
- [20] Liu B, Wang Z, He R, *et al.* Bufornin alleviates sepsis-induced acute lung injury via inhibiting NLRP3-mediated pyroptosis through an AMPK-dependent pathway[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2022, 136(4): 273-289.
- [21] Han W, Chen S, Ma B, *et al.* Cordycepin ameliorates high glucose-induced proliferation, inflammation, and extracellular matrix deposition in glomerular mesangial cells through Smad7-dependent manner[J]. *Mol Immunol*, 2025, 183: 156-171.
- [22] Gao J, Wang Y, Ma S, *et al.* Secukinumab alleviates cognitive impairment by attenuating oxidative stress and neuronal apoptosis via the IL-17RA/AKT/ERK1/2 pathway in a rat model of sepsis[J]. *Exp Neurol*, 2023, 359: 114263.
- [23] Catalão CHR, Santos-Júnior NN, da Costa LHA, *et al.* Brain oxidative stress during experimental sepsis is attenuated by simvastatin administration[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(9): 7008-7018.
- [24] Hernandez MS, D'Avila JC, Trevelin SC, *et al.* The role of Nox2-derived ROS in the development of cognitive impairment after sepsis[J]. *J Neuroinflammation*, 2014, 11: 36.
- [25] Preau S, Vodovar D, Jung B, *et al.* Energetic dysfunction in sepsis: a narrative review[J]. *Ann Intensive Care*, 2021, 11(1): 104.
- [26] Liu H, Zhang T, Zhang L, *et al.* Neuroinflammatory mechanisms of adult sepsis-associated encephalopathy: implications for blood-brain barrier disruption and oxidative stress[J]. *Diagnostics*, 2025, 15(7): 873.
- [27] Kesarwani P, Murali AK, Al-Khami AA, *et al.* Redox regulation of T-cell function: from molecular mechanisms to significance in human health and disease[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2013, 18(12): 1497-1534.
- [28] Yue J, Xu R, Yin C, *et al.* Negative effects of brain regulatory T cells depletion on epilepsy[J]. *Prog Neurobiol*, 2022, 217: 102335.
- [29] Maj T, Wang W, Crespo J, *et al.* Oxidative stress controls regulatory T cell apoptosis and suppressor activity and PD-L1-blockade resistance in tumor[J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(12): 1332-1341.
- [30] Serlin Y, Shelef I, Knyazer B, *et al.* Anatomy and physiology of the blood-brain barrier[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2015, 38: 2-6.
- [31] Daneman R, Prat A. The blood-brain barrier[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015, 7(1): a020412.
- [32] Zeng H, He X, Tuo Q, *et al.* LPS causes pericyte loss and microvascular dysfunction via disruption of Sirt3/angiopoietins/Tie-2 and HIF-2α/Notch3 pathways[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 20931.
- [33] Barichello T, Generoso JS, Silvestre C, *et al.* Circulating concentrations, cerebral output of the CINC-1 and blood-brain

- barrier disruption in Wistar rats after pneumococcal meningitis induction[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2012, 31(8): 2005-2009.
- [34] Xin Y, Guan T, Wang G, *et al*. Monotropein alleviates sepsis-associated encephalopathy by targeting matrix metalloproteinase-9[J]. *Neuropharmacology*, 2025, 279: 110636.
- [35] Barichello T, Generoso JS, Collodel A, *et al*. The blood-brain barrier dysfunction in sepsis[J]. *Tissue Barriers*, 2021, 9(1): 1840912.
- [36] Li P, Gan Y, Sun BL, *et al*. Adoptive regulatory T-cell therapy protects against cerebral ischemia[J]. *Ann Neurol*, 2013, 74(3): 458-471.
- [37] Verreycken J, Baeten P, Broux B. Regulatory T cell therapy for multiple sclerosis: breaching (blood-brain) barriers[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2022, 18(7): 2153534.
- [38] Huang X, Hussain B, Chang J. Peripheral inflammation and blood-brain barrier disruption: effects and mechanisms[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2021, 27(1): 36-47.
- [39] Liesz A, Hu X, Kleinschnitz C, *et al*. Functional role of regulatory lymphocytes in stroke: facts and controversies[J]. *Stroke*, 2015, 46(5): 1422-1430.
- [40] He H, Geng T, Chen P, *et al*. NK cells promote neutrophil recruitment in the brain during sepsis-induced neuroinflammation[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 27711.
- [41] Cao X, Cai SF, Fehniger TA, *et al*. Granzyme B and perforin are important for regulatory T cell-mediated suppression of tumor clearance[J]. *Immunity*, 2007, 27(4): 635-646.
- [42] Yang R, Fu D, Liao A. The role of complement in tumor immune tolerance and drug resistance: a double-edged sword[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1529184.
- [43] Zetoune FS, Ward PA. Role of complement and histones in sepsis[J]. *Front Med*, 2020, 7: 616957.
- [44] Ward PA. The dark side of C5a in sepsis[J]. *Nat Rev Immunol*, 2004, 4(2): 133-142.
- [45] Carney EF. Hypertension: role of C3aR and C5aR in T_{reg} cells[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14(4): 214.
- [46] Sahu SK, Kulkarni DH, Ozanturk AN, *et al*. Emerging roles of the complement system in host-pathogen interactions[J]. *Trends Microbiol*, 2022, 30(4): 390-402.
- [47] Detsika MG, Sakkou M, Triantafyllidou V, *et al*. CD55 upregulation in T cells of COVID-19 patients suppresses type-I interferon responses[J]. *Commun Biol*, 2025, 8(1): 690.
- [48] Liszewski MK, Elvington M, Kulkarni HS, *et al*. Complement's hidden arsenal: new insights and novel functions inside the cell[J]. *Mol Immunol*, 2017, 84: 2-9.
- [49] Elvington M, Liszewski MK, Atkinson JP. CD46 and oncologic interactions: friendly fire against cancer[J]. *Antibodies*, 2020, 9(4): 59.
- [50] West EE, Kolev M, Kemper C. Complement and the regulation of T cell responses[J]. *Annu Rev Immunol*, 2018, 36: 309-338.
- [51] Li Y, Ji M, Yang J. Current understanding of long-term cognitive impairment after sepsis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 855006.
- [52] Zujalovic B, Mayer B, Hafner S, *et al*. AChE-activity in critically ill patients with suspected septic encephalopathy: a prospective, single-centre study[J]. *BMC Anesthesiol*, 2020, 20(1): 287.
- [53] Maldonado JR. Delirium pathophysiology: an updated hypothesis of the etiology of acute brain failure[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2018, 33(11): 1428-1457.
- [54] Jiang Y, Ma H, Wang X, *et al*. Protective effect of the $\alpha 7$ nicotinic receptor agonist PNU-282987 on dopaminergic neurons against 6-hydroxydopamine, regulating anti-neuroinflammatory and the immune balance pathways in rat[J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 12: 606927.
- [55] Ren C, Tong YL, Li JC, *et al*. The protective effect of alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor activation on critical illness and its mechanism[J]. *Int J Biol Sci*, 2017, 13(1): 46-56.
- [56] McGrath T, Baskerville R, Rogero M, *et al*. Emerging evidence for the widespread role of glutamatergic dysfunction in neuropsychiatric diseases[J]. *Nutrients*, 2022, 14(5): 917.
- [57] Long Y, Tao H, Karachi A, *et al*. Dysregulation of glutamate transport enhances Treg function that promotes VEGF blockade resistance in glioblastoma[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(3): 499-509.
- [58] Dashwood A, Ali Ghodinia A, Dooley J, *et al*. Cytokine couture: designer IL2 molecules for the treatment of disease[J]. *Immunotargets Ther*, 2025, 14: 403-431.
- [59] Zhang R, Zhao Y, Chen X, *et al*. Low-dose IL-2 therapy in autoimmune diseases: an update review[J]. *Int Rev Immunol*, 2024, 43(3): 113-137.
- [60] Hsiung S, Moro A, Ban Y, *et al*. Acute lipopolysaccharide-induced inflammation lowers IL-2R signaling and the proliferative potential of regulatory T cells[J]. *Immunohorizons*, 2020, 4(12): 809-824.
- [61] Chapman NM, Chi H. mTOR signaling, Tregs and immune modulation[J]. *Immunotherapy*, 2014, 6(12): 1295-1311.
- [62] Liu W, Guo J, Mu J, *et al*. Rapamycin protects sepsis-induced cognitive impairment in mouse hippocampus by enhancing autophagy[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2017, 37(7): 1195-1205.
- [63] Wang Z, Xu Z, Zong M, *et al*. Metabolic regulation of Th17 and Treg cell balance by the mTOR signaling[J]. *Metabol Open*, 2025, 26: 100369.
- [64] Hamdani S, Thiolat A, Naserian S, *et al*. Delayed and short course of rapamycin prevents organ rejection after allogeneic liver transplantation in rats[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(38): 6962-6972.
- [65] Eldaly AS, Mashaly SM, Fouda E, *et al*. Systemic anti-inflammatory effects of mesenchymal stem cells in burn: a systematic review of animal studies[J]. *J Clin Transl Res*, 2022, 8(4): 276-291.
- [66] Sun XY, Ding XF, Liang HY, *et al*. Efficacy of mesenchymal stem cell therapy for sepsis: a meta-analysis of preclinical studies[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 214.
- [67] Ou H, Zhao S, Peng Y, *et al*. Comparison of bone marrow tissue- and adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in the treatment of sepsis in a murine model of lipopolysaccharide-induced sepsis[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(4): 3862-3870.
- [68] Chao YH, Wu HP, Wu KH, *et al*. An increase in CD3⁺CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells after administration of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells during sepsis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e110338.
- [69] Zhang J, Ma X, Cao L, *et al*. Enhancing and stabilization of cord blood regulatory T-cell suppressive function by human mesenchymal stem cell (MSC)-derived exosomes[J]. *Clin Exp Immunol*, 2022, 208(3): 255-267.
- [70] Luo C, Luo F, Che L, *et al*. Mesenchymal stem cells protect against sepsis-associated acute kidney injury by inducing Gal-9/Tim-3 to remodel immune homeostasis[J]. *Ren Fail*, 2023, 45(1): 2187229.
- [71] He X, Ai S, Guo W, *et al*. Umbilical cord-derived mesenchymal stem

- (stromal) cells for treatment of severe sepsis: aphase 1 clinical trial [J]. *Transl Res*, 2018, 199: 52-61.
- [72] Schlosser K, Wang JP, Dos Santos C, *et al.* Effects of mesenchymal stem cell treatment on systemic cytokine levels in a phase 1 dose escalation safety trial of septic shock patients[J]. *Crit Care Med*, 2019, 47(7): 918-925.
- [73] Ghobadinezhad F, Ebrahimi N, Mozaffari F, *et al.* The emerging role of regulatory cell-based therapy in autoimmune disease[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1075813.
- [74] Heuer JG, Zhang T, Zhao J, *et al.* Adoptive transfer of in vitro-stimulated CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells increases bacterial clearance and improves survival in polymicrobial sepsis[J]. *J Immunol*, 2005, 174(11): 7141-7146.
- [75] Dong S, Hiam-Galvez KJ, Mowery CT, *et al.* The effect of low-dose IL-2 and Treg adoptive cell therapy in patients with type 1 diabetes [J]. *JCI Insight*, 2021, 6(18): e147474.

(责任编辑: 张小利)

