

**本文亮点:**

- (1) 阐述了中性粒细胞在烧伤脓毒症病理生理过程中扮演的重要角色。
- (2) 总结了有望成为烧伤脓毒症预警指标的中性粒细胞相关标志物。

**Highlights:**

- (1) The important role of neutrophils in the pathophysiological process of burn sepsis was discussed.
- (2) The neutrophil-related markers which are expected to be early warning indicators of burn sepsis were summarized.



## 中性粒细胞与烧伤脓毒症

孙炳伟 王逸凡 杨云稀

南京医科大学附属苏州医院烧伤整形科, 苏州 215002

通信作者: 孙炳伟, Email: sunbinwe@hotmail.com

**【摘要】** 脓毒症是严重烧伤最常见的并发症,也是危害危重烧伤患者生命的首要因素。烧伤脓毒症患者的病死率高达 75%。中性粒细胞是先天性免疫细胞之一,也是感染部位募集最早、最多的免疫细胞,在局部感染的清除和损伤组织修复方面发挥关键作用。众多研究已深入揭示了烧伤脓毒症的发病和进展机制,中性粒细胞在其中的作用逐渐明朗。该文详细阐述了中性粒细胞在烧伤脓毒症发生、发展中的关键机制,并基于中性粒细胞在烧伤脓毒症中的独特生物学行为,探讨了其在烧伤脓毒症预警与预后判断方面的价值以及烧伤脓毒症的潜在治疗手段。

**【关键词】** 烧伤; 脓毒症; 中性粒细胞; 机制; 预警

**基金项目:** 国家自然科学基金联合基金重点项目 (U21A20370); 国家自然科学基金面上项目 (82072217, 81772135)

### Neutrophil and burn sepsis

Sun Bingwei, Wang Yifan, Yang Yunxi

Department of Burn and Plastic Surgery, Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University, Suzhou 215002, China

Corresponding author: Sun Bingwei, Email: sunbinwe@hotmail.com

**【Abstract】** Sepsis is the most common

complication of severe burns and a primary risk factor for endangering the lives of critically severe burn patients. The mortality rate of burn sepsis patients was up to 75%. Neutrophils are one of the innate immune cells and are the earliest and most recruited immune cells at the site of infection, which play a key role in the removal of local infection and the repair of damaged tissue. Many studies have deeply revealed the pathogenesis and progression mechanism of burn sepsis, in which the role of neutrophils has gradually become clear. This paper elaborated on the key mechanisms of neutrophils in the occurrence and evolution of burn sepsis, explored the value of neutrophils in the early warning and prognosis judgement, and the potential therapeutic methods of burn sepsis based on the unique biological behavior of neutrophils in burn sepsis.

**【Key words】** Burns; Sepsis; Neutrophil; Mechanism; Early warning

**Fund program:** Key Program of Joint Fund of National Natural Science Foundation of China (U21A20370); General Program of National Natural Science Foundation of China (82072217, 81772135)

烧伤后大面积皮肤缺损引起的创面感染、体液流失、高代谢状态和全身炎症反应等可导致患者多系统功能障碍,从而诱发全身感染,甚至脓毒症。目前,烧伤脓毒症依然是严重烧伤患者死亡的首要

DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20240329-00109

本文引用格式: 孙炳伟, 王逸凡, 杨云稀. 中性粒细胞与烧伤脓毒症[J]. 中华烧伤与创面修复杂志, 2024, 40(7): 618-624. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20240329-00109.

Sun BW, Wang YF, Yang YX. Neutrophil and burn sepsis[J]. Chin J Burns Wounds, 2024, 40(7): 618-624.

DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20240329-00109.



原因。

## 1 烧伤脓毒症的病理生理特点

严重烧伤可导致机体组织释放损伤相关分子模式和病原体相关分子模式<sup>[1]</sup>。病原体相关分子模式可导致血管通透性增加、免疫炎症反应和能量代谢变化。组织结构受损、炎症介质大量释放导致血管渗漏,引起组织水肿,甚至低血容量性休克,继而引起器官灌注不足,增加患者全身细菌感染的风险<sup>[2]</sup>。在脓毒症早期,机体的免疫系统被过度激活,以多形核中性粒细胞的过度激活和炎症级联反应为主要特征。中性粒细胞释放的炎症介质可以激活包括中性粒细胞在内的多种免疫细胞,进一步扩大炎症反应,加速脓毒症的进展<sup>[3]</sup>。随后出现的中性粒细胞功能障碍、淋巴细胞凋亡增加等免疫细胞的异常反应被称为免疫抑制<sup>[4-5]</sup>。脓毒症早期出现免疫过度激活,晚期出现免疫抑制的现象被称为免疫失调。此外,重度烧伤引起的严重代谢亢进会增加糖酵解、脂肪分解和蛋白水解的速率<sup>[6]</sup>,同时伴有胰岛素抵抗<sup>[7]</sup>,导致肌肉萎缩和体重减轻,引起继发感染,延迟创面愈合。以上因素增加了烧伤患者脓毒症和 MODS 的易感性。此外,肠黏膜屏障功能受损、凝血和纤维溶解功能障碍、神经-内分泌系统的应激反应、重要细胞器功能异常改变等因素也参与严重烧伤后的病理生理反应过程,推动烧伤向脓毒症和 MODS 的方向进展。

## 2 烧伤脓毒症时中性粒细胞的生物学行为

在人类免疫系统中,中性粒细胞是数量最多的循环白细胞群,占成人循环白细胞总量的 50%~70%,它们是最早从血液迁移到炎症部位的吞噬细胞,是宿主抵御各种感染性病原体的第 1 道防线<sup>[8]</sup>。

烧伤脓毒症时机体表现为过度炎症反应和免疫失调,中性粒细胞在其中发挥了关键作用。它通过趋化、吞噬、释放活性氧、脱颗粒及形成中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular trap, NET)等机制清除病原微生物。在脓毒症早期阶段,中性粒细胞吞噬病原微生物后,通过还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸酶(reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)依赖机制释放活性氧,同时将抗菌蛋白释放到吞噬体中或胞外,从而分别作用于细胞内外的病原微生物。高度活化的中性粒细胞释放 NET, NET 利用其网状结构捕获病

原体,通过组蛋白和蛋白酶直接杀死病原体。但随着脓毒症的进展,中性粒细胞会出现一系列异常生物学行为,如动员异常、凋亡延迟、趋化异常等<sup>[9]</sup>。Patel 等<sup>[10]</sup>研究表明,中性粒细胞生物学行为的异常程度与脓毒症的严重程度呈正比。

### 2.1 烧伤脓毒症早期未成熟中性粒细胞从骨髓中释放急剧增加

成熟的中性粒细胞展现出良好的免疫响应能力。未成熟中性粒细胞的判定依据在于其分化抗原 10(cluster of differentiation 10, CD10)和 CD16 的低表达及其表现出的免疫抑制特性<sup>[11]</sup>。在烧伤脓毒症中,严重的全身感染导致循环中性粒细胞被大量消耗,引起骨髓粒细胞紧急生成,此时成熟及未成熟中性粒细胞均从骨髓释放至外周循环以满足机体需求,且循环中未成熟中性粒细胞比例持续升高<sup>[12]</sup>。然而,与成熟中性粒细胞相比,未成熟中性粒细胞的抗菌能力较弱,且这些细胞比例的升高与脓症患者早期高病死率呈正相关<sup>[11]</sup>。

### 2.2 烧伤脓毒症时中性粒细胞凋亡延迟

正常情况下,中性粒细胞的寿命为 3~5 d,是公认的短寿命细胞。烧伤脓毒症时,大多数免疫细胞趋向于凋亡,形成免疫抑制环境。然而中性粒细胞的凋亡出现延迟,导致炎症反应持续时间延长,这主要归因于抗凋亡因子的激活。在外周循环中,促炎介质如补体成分 5a 和 LPS 可通过多条信号转导通路上调抗凋亡蛋白如 B 细胞超大量淋巴瘤、骨髓细胞白血病序列 1 的表达,从而诱导中性粒细胞的延迟凋亡<sup>[13]</sup>。抗凋亡环境的形成以及中性粒细胞凋亡的延迟共同维持了炎症反应,最终导致烧伤脓毒症引发的全身性炎症损伤和 MODS<sup>[14]</sup>。

### 2.3 烧伤脓毒症时中性粒细胞趋化异常

中性粒细胞由于其高效的趋化功能,被认为是炎症的第 1 响应细胞。在烧伤脓毒症早期阶段, LPS 是中性粒细胞趋化的有效停止信号<sup>[15]</sup>,表达 C-X-C 基序趋化因子受体 2(C-X-C motif chemokine receptor-2, CXCR2)的中性粒细胞从血液中被募集到感染部位,通过释放活性氧、NET 等杀死病原微生物。然而,在烧伤脓毒症期间,中性粒细胞向感染病灶的定向趋化出现异常<sup>[16]</sup>,甚至出现逆迁移。

烧伤脓毒症时大量病原体衍生的配体显著激活了中性粒细胞膜表面表达的 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR),包括 TLR2、TLR4 和 TLR9。此激活过程导致 G 蛋白偶联受体激酶 2 的

上调,进而促使膜表面的 CXCR2 内化,从而阻碍中性粒细胞的定向迁移<sup>[17]</sup>。同时,TLR 的激活还促进中性粒细胞膜上 C-C 基序趋化因子受体 2 的表达,这驱动中性粒细胞逆迁移到产生 C-C 基序趋化因子配体 2 的远端器官,最终加剧肺、肝、肾等器官的组织损伤<sup>[18]</sup>。异常的趋化行为将严重影响中性粒细胞靶向狙击病原微生物的方向性与动能,甚至协助炎症的扩散,进一步加重烧伤脓毒症患者远端脏器的损伤<sup>[3]</sup>。

#### 2.4 烧伤脓毒症时中性粒细胞释放大量活性氧与颗粒蛋白

正常情况下,中性粒细胞通过释放大量的活性氧(也被称为呼吸氧爆发)以及颗粒蛋白,如髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)、组织蛋白酶 G、中性粒细胞弹性蛋白酶(neutrophil elastase, NE)、肝素结合蛋白(heparin-binding protein, HBP)等,能够迅速杀灭细胞周围微生物。在中性粒细胞吞噬病原微生物、释放杀菌蛋白的同时,NADPH 由一组膜结合的黄细胞色素组装而成。NADPH 氧化酶的激活导致氧自由基及其反应产物的产生,这些产物被统称为活性氧。烧伤脓毒症时,过量中性粒细胞在重要脏器中募集、浸润,产生过量的活性氧以及颗粒蛋白。大量生成的活性氧能够诱导多不饱和脂肪酸的脂质过氧化,引起细胞膜和线粒体损伤<sup>[19]</sup>;活性氧与部分颗粒蛋白,如 MPO、HBP<sup>[20]</sup>,也会损伤血管内皮细胞,导致血管通透性增加、组织充血水肿及氧化损伤。

#### 2.5 烧伤脓毒症时 NET 过度产生

NET 是一种以浓缩染色质为支架,由组蛋白组装形成的黏性胞外网状结构,其主要功能是捕获并杀死病原体。中性粒细胞通过其特有的程序性细胞死亡过程,即 NETosis,产生 NET。NET 的形成主要依赖于组蛋白水平、NADPH 氧化酶和 MPO 的激活、血小板和中性粒细胞之间的相互作用、NET 成分蛋白的表达和中性粒细胞自噬。脓毒症时,大量炎症介质、细胞因子、氧自由基、补体、病原微生物等激活 NET 形成的相关信号分子或通路,包括肽基精氨酸脱亚胺酶 4(peptidylarginine deiminase-4, PAD4)、Raf 蛋白激酶-MAPK 激酶-胞外信号调节激酶通路、一氧化氮、TLR4、高迁移率族蛋白 B1 等,使 NET 过度产生<sup>[21]</sup>。过多的 NET 通过 IL-1 $\alpha$  和组织蛋白酶 G 的协同作用激活血管内皮并与活化的血小板相互作用,一些附着在 DNA 链上的分子,如

MPO<sup>[22]</sup>或组蛋白,可以对血管内皮造成损伤,进而通过多种途径促进血管内凝血,增加血栓的形成。NET 中的组蛋白直接表现出细胞毒性,诱导组织损伤。此外,NET 的降解产物 NE<sup>[23]</sup>可水解细胞骨架,破坏细胞间连接,进而加剧组织器官的损害。

### 3 中性粒细胞相关烧伤脓毒症预警指标

近年来,研究者们对中性粒细胞的关注颇高,相关的研究也越来越多,寻找烧伤脓毒症的预警指标,提示脓毒症发生的风险,并及时采取预防措施,将成为降低烧伤脓毒症的发生率与减少其并发症的重要手段。目前可用于脓毒症早期诊断的资源有限。中性粒细胞相关烧伤脓毒症的预警指标及意义<sup>[24-38]</sup>见表 1。

### 4 中性粒细胞相关烧伤脓毒症的潜在治疗手段

#### 4.1 改善严重烧伤早期血管渗漏及全身水肿

严重烧伤后,中性粒细胞被激活并分泌 HBP 与 MPO,引起中性粒细胞黏附和血管渗漏增加,导致患者全身水肿和休克。HBP 可显著上调人微血管内皮细胞-1 中促凋亡蛋白胱天蛋白酶 9 的转录,增加血管内皮的通透性,引起血管渗漏,而抑肽酶可以显著拮抗这种作用。MPO 催化产物次氯酸会触发 CD44 细胞外结构域从血管内皮细胞脱落,进而损伤糖萼,导致血管屏障受损和微血管通透性升高。AZD5904(MPO 抑制剂)在小鼠严重烧伤后的早期阶段对其血管内皮细胞的糖萼具有保护作用,可以有效减轻小鼠血管渗漏和中性粒细胞黏附,而抑肽酶和 AZD5904 的联合使用可减轻小鼠的血管渗漏和全身水肿<sup>[20]</sup>。此外,中性粒细胞分泌的基质金属蛋白酶 9 已被证实可在烧伤小鼠模型中通过破坏内皮黏附连接来增加血管通透性,抗基质金属蛋白酶 9 药物如多西环素、褪黑素可减轻这一效应<sup>[39]</sup>。

#### 4.2 改善中性粒细胞趋化异常

在烧伤脓毒症患者的中性粒细胞中,CXCR2 的脱敏和内化现象是导致中性粒细胞趋化功能异常的关键因素。研究显示,中药成分黄芪甲苷能够提高中性粒细胞 CXCR2 的表达水平,进而强化中性粒细胞趋化效能,明显延长盲肠结扎穿孔脓毒症小鼠的存活时间<sup>[40]</sup>。本课题组研究表明,红色诺卡菌细胞壁骨架能够恢复感染状态下的中性粒细胞的趋化功能,降低感染状态下中性粒细胞的



表 1 中性粒细胞相关烧伤脓毒症预警指标的定义和意义

Table 1 Definition and significance of neutrophil-related early warning indicators of burn sepsis

指标	定义	意义
CD64	一种跨膜糖蛋白, IgG 的 Fc 段受体之一, 仅在静息中性粒细胞中低表达	免疫反应的早期阶段 CD64 即在中性粒细胞膜表面表达, 其对脓毒症患者的早期诊断及预后评价具有重要意义 <sup>[24-25]</sup> 。
CD177/CD10	中性粒细胞异质性表达的膜表面蛋白	脓毒症患者的中性粒细胞 CD177 表达升高, CD10 表达降低, 2 种蛋白的水平呈负相关 <sup>[26]</sup> 。
嗅素蛋白 4	一种由外泌体分泌的中性粒细胞特异性颗粒蛋白	在烧伤脓毒症患者中嗅素蛋白 4 阳性中性粒细胞的比例升高, 其比例升高与不良预后相关 <sup>[27-28]</sup> 。
PD-L1	一种在免疫细胞中表达的共抑制分子	脓毒症时, 中性粒细胞 PD-L1 高表达并通过直接接触机制诱导淋巴细胞凋亡。PD-L1 的水平与脓毒症的发生、发展密切相关 <sup>[29-30]</sup> 。
肝素结合蛋白	来源于中性粒细胞的颗粒蛋白, 由活化的中性粒细胞脱颗粒后释放	脓毒症时, 中性粒细胞等大量释放肝素结合蛋白。肝素结合蛋白在早期识别脓毒症方面具有较强的敏感性和特异性 <sup>[20, 31]</sup> 。
MDSC	粒细胞样骨髓来源的抑制性细胞	脓毒症状态下, 外周循环 MDSC 水平升高, 从而抑制 T 细胞增殖和活化 <sup>[32]</sup> 。
钙卫蛋白	由 2 个亚基 S100A8 和 S100A9 组成, 约占中性粒细胞胞质蛋白的 40%	脓毒症时, 血清钙卫蛋白浓度明显升高, 提示患者预后不良。S100A8 在严重烧伤患者的外周血中高表达, 提示患者具有更高的死亡风险 <sup>[33-35]</sup> 。
sTREM-1	表达于中性粒细胞等细胞表面的跨膜糖蛋白	在脓毒症患者中, 外周循环的 sTREM-1 水平升高, 且 sTREM-1 水平升高与脓毒症休克患者的病死率升高有关 <sup>[36-37]</sup> 。
TLR4	表达于中性粒细胞等细胞中的一种 I 型跨膜蛋白	脓毒症患者体内 TLR4 的表达急剧增加, 且 TLR4 可通过相关信号转导通路的激活来推动脓毒症的进展 <sup>[38]</sup> 。

注: CD 为分化抗原, PD-L1 为程序性死亡受体配体 1, MDSC 为髓源性抑制细胞, sTREM-1 为可溶性髓样细胞触发受体-1, TLR4 为 Toll 样受体 4

活性氧、颗粒蛋白表达以及炎症因子水平<sup>[41]</sup>。

### 4.3 抑制 NET 形成和促进 NET 的清除

烧伤脓毒症时, NET 在抵抗外来病原体入侵的同时, 可促进机体的炎症反应, 加重组织和器官的损伤。因此, 抑制 NET 的释放或形成、促进 NET 的清除可作为烧伤脓毒症治疗的一个研究方向。

PAD4 在染色质去浓缩过程中起关键作用。PAD4 的过表达促进 NET 释放增加, 诱导内皮细胞上细胞间黏附分子 1 和血管细胞黏附分子 1 的表达, 导致严重的血管损伤。在小鼠脓毒症模型中, PAD4 抑制剂氯脒可以有效阻止 NET 的形成并提高小鼠总生存率<sup>[42]</sup>。GSK484 (PAD4 抑制剂) 通过与 PAD4 的活性位点结合, 使其中部分位点被重新排序以形成  $\beta$  发夹, 进而抑制 PAD4 的活性, 破坏小鼠和人中性粒细胞 NET 的形成<sup>[43]</sup>。有研究表明, 在 LPS 小鼠模型中, GSK484 显著抑制了小鼠肝脏中性粒细胞中 NET 的形成, 并下调肝脏 TNF- $\alpha$  的 mRNA 水平、减轻因中性粒细胞浸润引起的肝损伤, 显著改善小鼠的肝坏死<sup>[44]</sup>。新生儿 NET 抑制因子 (neonatal neutrophil extracellular trap inhibitory factor, nNIF) 可以抑制 PAD4 活性, 有研究证明, 在小鼠感染和全身性炎症模型中, nNIF 和 nNIF 相关肽可以阻断 NET 的形成<sup>[45-46]</sup>。因此, 使用 PAD4 抑制剂可以阻止 NET 的形成, 避免内皮细胞功能

障碍。

在严重脓毒症期间, 血小板 TLR4 通过感知高水平的循环 LPS, 诱导血小板与肺、肝的毛细血管中黏附的中性粒细胞结合, 不仅导致血小板减少, 更引起中性粒细胞的强烈激活和 NET 的过度形成。NET 的过度形成会破坏微循环, 促进免疫血栓形成, 导致弥散性血管内凝血<sup>[47]</sup>。C34 是一种新型 TLR4 抑制剂, 其在体内和体外均能有效抑制血小板 TLR4 信号通路的转导<sup>[48]</sup>。目前关于 C34 在脓毒症中作用的相关研究较少, 使用 C34 抑制血小板 TLR4 的表达, 从而抑制中性粒细胞 NET 的生成, 或许是一种有效治疗脓毒症的手段。

NE 是一种储存在中性粒细胞嗜天青颗粒中的蛋白水解酶。中性粒细胞活化后, NE 脱颗粒进入细胞核, 在细胞核中降解组蛋白以促进 NET 形成所需的染色质解聚, 同时 NE 作为 NET 的重要成分修饰在 NET 的 DNA 骨架上<sup>[49]</sup>, 在 NET 的形成中起重要作用。西维来司他能够在炎症状态下与中性粒细胞紧密接触, 避免被超氧化物快速灭活, 通过竞争性抑制 NE 的活性来减少 NET 的形成, 降低 NET 相关的细胞毒性和炎症反应, 提高脓毒症小鼠的生存率<sup>[50]</sup>。

### 4.4 维持活性氧产生与清除间的平衡

活性氧的产生与清除之间的平衡对中性粒细

胞的氧化还原稳态至关重要。中性粒细胞的功能受到氧化还原状态的巨大影响<sup>[51]</sup>。脓毒症期间,中性粒细胞产生过量的活性氧,影响中性粒细胞的吞噬功能与氧爆发能力,影响中性粒细胞的正常迁移<sup>[52]</sup>,同时也导致血管内皮细胞功能障碍。谷胱甘肽或 n-乙酰半胱氨酸(谷胱甘肽的前体)可在体外显著减少脓症患者血浆中血管内皮细胞的死亡和活性氧的产生,使 NET 的形成受损。白蛋白具有与巯基有关的抗氧化作用。人血清白蛋白能够减少活性氧和活性氮的产生,进一步防止内皮细胞功能障碍<sup>[13]</sup>。

## 5 总结和展望

随着重症监护技术的进步,烧伤脓症患者病死率不断下降,但烧伤脓毒症仍是严重烧伤患者预后不佳的主要原因。关于脓毒症发病机制的研究不断深入,但目前仍缺乏特效的治疗脓毒症的手段或药物。在生理状态下,中性粒细胞在对抗病原体和感染过程中扮演着核心角色。而在烧伤脓毒症时,中性粒细胞的生物学行为异常,异常的迁移和延迟凋亡会导致炎症的扩散与持久存在,活性氧、颗粒蛋白的释放以及 NET 的产生会进一步破坏血管内皮,加重微循环的损伤与体液的渗漏,进而造成组织与器官的二次损伤。针对这些病理过程的特定抑制剂以及中性粒细胞的同种异体移植<sup>[53]</sup>等手段可能成为探索脓毒症治疗策略的新方向。因此,深入探究烧伤脓毒症中中性粒细胞功能障碍的机制及其潜在治疗靶点具有重要的临床应用前景。在临床实践中,通常需要结合多种指标、多项实验室检查,并综合临床数据进行深入分析,以做出准确的诊断。本文为烧伤脓毒症的早期识别提供了新的视角,但未来还需要更多前瞻性研究来探讨与中性粒细胞相关的烧伤脓毒症预警指标的敏感性和特异性,以及可能的烧伤脓毒症干预策略。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Zhang P,Zou B,Liou YC,et al.The pathogenesis and diagnosis of sepsis post burn injury[J/OL]. Burns Trauma, 2021, 9: tkaa047[2024-03-29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33654698/>.DOI:10.1093/burnst/tkaa047.
- [2] Arbuthnot MK, Garcia AV. Early resuscitation and management of severe pediatric burns[J]. Semin Pediatr Surg, 2019, 28(1): 73-78. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2019.01.013.
- [3] Ji J,Fan J.Neutrophil in reverse migration: role in sepsis[J]. Front Immunol,2021,12:656039.DOI:10.3389/fimmu.2021.656039.
- [4] Lee MJ, Bae J, Lee JH, et al. Serial change of endotoxin tolerance in a polymicrobial sepsis model[J]. Int J Mol Sci, 2022,23(12):6581. DOI: 10.3390/ijms23126581.
- [5] Zhang YY, Ning BT. Signaling pathways and intervention therapies in sepsis [J].Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 407.DOI: 10.1038/s41392-021-00816-9.
- [6] 刘馨竹,李大伟,蒋敏,等.严重烧伤小鼠肠-胰岛轴功能的变化及其作用[J].中华烧伤与创面修复杂志,2024,40(7):625-633. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20240520-00189.
- [7] 邹文,韩春茂,金荣华,等.不同代谢分期下重症烧伤患者静息能量消耗值的计算公式选择与分析[J].中华烧伤与创面修复杂志,2024,40(7):634-642. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20240229-00080.
- [8] Burn GL, Foti A, Marsman G, et al. The neutrophil[J]. Immunity, 2021, 54(7): 1377-1391. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.06.006.
- [9] Chen Y,Guo DZ,Zhu CL,et al.The implication of targeting PD-1: PD-L1 pathway in treating sepsis through immunostimulatory and anti-inflammatory pathways[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1323797. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1323797.
- [10] Patel JM, Sapey E, Parekh D, et al. Sepsis induces a dysregulated neutrophil phenotype that is associated with increased mortality[J]. Mediators Inflamm, 2018, 2018: 4065362.DOI:10.1155/2018/4065362.
- [11] Venet F, Monneret G. Advances in the understanding and treatment of sepsis-induced immunosuppression[J]. Nat Rev Nephrol, 2018, 14(2): 121-137. DOI: 10.1038/nrneph.2017.165.
- [12] Demaret J, Venet F, Friggeri A, et al. Marked alterations of neutrophil functions during sepsis-induced immunosuppression[J]. J Leukoc Biol, 2015, 98(6): 1081-1090.DOI:10.1189/jlb.4A0415-168RR.
- [13] Zhang H, Wang Y, Qu M, et al. Neutrophil, neutrophil extracellular traps and endothelial cell dysfunction in sepsis[J]. Clin Transl Med, 2023, 13(1): e1170. DOI: 10.1002/ctm2.1170.
- [14] Zhu CL, Wang Y, Liu Q, et al. Dysregulation of neutrophil death in sepsis[J]. Front Immunol, 2022, 13: 963955. DOI: 10.3389/fimmu.2022.963955.
- [15] Wang X, Qin W, Xu X, et al. Endotoxin-induced autocrine ATP signaling inhibits neutrophil chemotaxis through enhancing myosin light chain phosphorylation[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017, 114(17): 4483-4488. DOI: 10.1073/pnas.1616752114.
- [16] 戚欣欣,杨云稀,孙炳伟.严重烧伤患者早期外周血中性粒细胞趋化功能变化及影响因素[J].中华烧伤杂志,2020,36(3):204-209.DOI:10.3760/cma.j.cn501120-20190801-00329.
- [17] Shen XF, Cao K, Jiang JP, et al. Neutrophil dysregulation during sepsis: an overview and update[J]. J Cell Mol Med, 2017, 21(9): 1687-1697. DOI: 10.1111/jcmm.13112.
- [18] Souto FO, Alves-Filho JC, Turato WM, et al. Essential role of CCR2 in neutrophil tissue infiltration and multiple organ dysfunction in sepsis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(2): 234-242. DOI: 10.1164/rccm.201003-0416OC.
- [19] Tang G, Yang H, Chen J, et al. Metformin ameliorates sepsis-induced brain injury by inhibiting apoptosis, oxidative stress and neuroinflammation via the PI3K/Akt signaling pathway[J]. Oncotarget, 2017, 8(58): 97977-97989. DOI: 10.18632/oncotarget.20105.

- [20] Liu L, Shao Y, Zhang Y, et al. Neutrophil-derived heparin binding protein triggers vascular leakage and synergizes with myeloperoxidase at the early stage of severe burns (With video) [J/OL]. *Burns Trauma*, 2021, 9: tkab030[2024-03-29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34646891/>. DOI: 10.1093/burnst/tkab030.
- [21] Liu FC, Chuang YH, Tsai YF, et al. Role of neutrophil extracellular traps following injury[J]. *Shock*, 2014, 41(6): 491-498. DOI:10.1097/SHK.0000000000000146.
- [22] Shao Y, Li L, Liu L, et al. CD44/ERM/F-actin complex mediates targeted nuclear degranulation and excessive neutrophil extracellular trap formation during sepsis[J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(7): 2089-2103. DOI: 10.1111/jcmm.17231.
- [23] Denning NL, Aziz M, Gurien SD, et al. DAMPs and NETs in sepsis[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2536. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02536.
- [24] Ye Z, Zou H, Liu S, et al. Diagnostic performance of neutrophil CD64 index in patients with sepsis in the intensive care unit[J]. *J Int Med Res*, 2019, 47(9): 4304-4311. DOI:10.1177/0300060519860677.
- [25] Yin WP, Li JB, Zheng XF, et al. Effect of neutrophil CD64 for diagnosing sepsis in emergency department[J]. *World J Emerg Med*, 2020, 11(2): 79-86. DOI: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2020.02.003.
- [26] Demaret J, Venet F, Plassais J, et al. Identification of CD177 as the most dysregulated parameter in a microarray study of purified neutrophils from septic shock patients[J]. *Immunol Lett*, 2016, 178: 122-130. DOI:10.1016/j.imlet.2016.08.011.
- [27] Gong F, Li R, Zheng X, et al. OLFM4 regulates lung epithelial cell function in sepsis-associated ARDS/ALI via LDHA-mediated NF- $\kappa$ B signaling[J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 7035-7051. DOI:10.2147/JIR.S335915.
- [28] Kangelaris KN, Clemens R, Fang X, et al. A neutrophil subset defined by intracellular olfactomedin 4 is associated with mortality in sepsis[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2021, 320(5): L892-L902. DOI:10.1152/ajplung.00090.2020.
- [29] Qi X, Yu Y, Sun R, et al. Identification and characterization of neutrophil heterogeneity in sepsis[J]. *Crit Care*, 2021, 25(1): 50. DOI:10.1186/s13054-021-03481-0.
- [30] Zhang T, Yu-Jing L, Ma T. Role of regulation of PD-1 and PD-L1 expression in sepsis[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1029438. DOI:10.3389/fimmu.2023.1029438.
- [31] Wu YL, Yo CH, Hsu WT, et al. Accuracy of heparin-binding protein in diagnosing sepsis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Care Med*, 2021, 49(1): e80-e90. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004738.
- [32] 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. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2022.07.007.
- [33] Huang J, Chen Y, Guo Z, et al. Prospective study and validation of early warning marker discovery based on integrating multi-omics analysis in severe burn patients with sepsis[J/OL]. *Burns Trauma*, 2023, 11: tkac050[2024-03-29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36659877/>. DOI: 10.1093/burnst/tkac050.
- [34] Wang S, Song R, Wang Z, et al. S100A8/A9 in inflammation[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1298. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01298.
- [35] Dubois C, Marcé D, Faivre V, et al. High plasma level of S100A8/S100A9 and S100A12 at admission indicates a higher risk of death in septic shock patients[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 15660. DOI:10.1038/s41598-019-52184-8.
- [36] Qin Q, Liang L, Xia Y. Diagnostic and prognostic predictive values of circulating sTREM-1 in sepsis: a meta-analysis[J]. *Infect Genet Evol*, 2021, 96: 105074. DOI: 10.1016/j.meegid.2021.105074.
- [37] Siskind S, Brenner M, Wang P. TREM-1 modulation strategies for sepsis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 907387. DOI:10.3389/fimmu.2022.907387.
- [38] Janicova A, Relja B. Neutrophil phenotypes and functions in trauma and trauma-related sepsis[J]. *Shock*, 2021, 56(1): 16-29. DOI:10.1097/SHK.0000000000001695.
- [39] Wiggins-Dohlvik K, Oakley RP, Han MS, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase-2 inhibits burn-induced derangements and hyperpermeability in microvascular endothelial cells [J]. *Am J Surg*, 2016, 211(1): 197-205. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2015.08.016.
- [40] 袁保红, 黄萍, 邓鑫梦, 等. 黄芩甲苷在盲肠末端结扎穿孔诱导脓毒症小鼠中的保护作用研究[J]. *中国药理学通报*, 2017, 33(10): 1452-1456. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2017.10.024.
- [41] 杨云稀, 黄佳敏, 刘璐, 等. 红色诺卡菌细胞壁骨架对人中性粒细胞生物学功能的调节作用[J]. *中华烧伤与创面修复杂志*, 2023, 39(7): 625-632. DOI:10.3760/cma.j.cn501225-20230223-00056.
- [42] Biron BM, Chung CS, O'Brien XM, et al. Cl-amidine prevents histone 3 citrullination and neutrophil extracellular trap formation, and improves survival in a murine sepsis model [J]. *J Innate Immun*, 2017, 9(1): 22-32. DOI: 10.1159/000448808.
- [43] Lewis HD, Liddle J, Coote JE, et al. Inhibition of PAD4 activity is sufficient to disrupt mouse and human NET formation[J]. *Nat Chem Biol*, 2015, 11(3): 189-191. DOI: 10.1038/nchembio.1735.
- [44] Ye D, Yao J, Du W, et al. Neutrophil extracellular traps mediate acute liver failure in regulation of mir-223/neutrophil elastase signaling in mice[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2022, 14(3): 587-607. DOI:10.1016/j.jcmgh.2022.05.012.
- [45] Folco EJ, Mawson TL, Vromman A, et al. Neutrophil extracellular traps induce endothelial cell activation and tissue factor production through interleukin-1 $\alpha$  and cathepsin G[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(8): 1901-1912. DOI:10.1161/ATVBAHA.118.311150.
- [46] Yost CC, Schwertz H, Cody MJ, et al. Neonatal NET-inhibitory factor and related peptides inhibit neutrophil extracellular trap formation[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(10): 3783-3798. DOI:10.1172/JCI83873.
- [47] Schattner M. Platelet TLR4 at the crossroads of thrombosis and the innate immune response[J]. *J Leukoc Biol*, 2019, 105(5): 873-880. DOI:10.1002/JLB.MR0618-213R.
- [48] Neal MD, Jia H, Eyer B, et al. Discovery and validation of a new class of small molecule Toll-like receptor 4 (TLR4) inhibitors[J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e65779. DOI: 10.1371/journal.pone.0065779.
- [49] Kumar S, Gupta E, Kaushik S, et al. Neutrophil extracellular traps: formation and involvement in disease progression[J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2018, 17(3): 208-220.
- [50] Okeke EB, Louttit C, Fry C, et al. Inhibition of neutrophil elastase prevents neutrophil extracellular trap formation and rescues mice from endotoxic shock[J]. *Biomaterials*,



2020, 238: 119836. DOI: 10.1016/j. biomaterials. 2020.11 9836.

[51] Liu S,Huang B,Cao J,et al.ROS fine-tunes the function and fate of immune cells[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 119: 110069.DOI:10.1016/j.intimp.2023.110069.

[52] Morris G, Gevezova M, Sarafian V, et al. Redox regulation of the immune response[J]. Cell Mol Immunol, 2022, 19(10):

1079-1101.DOI:10.1038/s41423-022-00902-0.

[53] Chen Y, Huang J, Guo Z, et al. Primitive genotypic characteristics in umbilical cord neutrophils identified by single-cell transcriptome profiling and functional prediction [J]. Front Immunol, 2022,13:970909. DOI: 10.3389/fimmu. 2022.970909.

(收稿日期:2024-03-29)

## 《中华烧伤与创面修复杂志》第六届编辑委员会编辑委员名单

**终身顾问** 盛志勇 程天民 王正国 樊代明 付小兵 夏照帆 卞修武 顾晓松 李校堃

蒋建新

**顾问** 肖光夏 杨宗城 汪仕良 孙永华 柴家科 黄跃生 岑 瑛 王 旭

**名誉总编辑** 彭毅志

**总 编 辑** 罗高兴

以下按姓氏拼音排序

**副 总 编 辑** 郭光华 韩春茂 胡大海 邰京宁 梁光萍 刘 毅 吕国忠 吴 军 谢卫国

姚咏明

**常务编辑委员** 官 浩 贺伟峰 李孝建 李宗瑜 刘 琰 陆树良 马显杰 申传安 沈余明

孙炳伟 谭 谦 王达利 王一兵 夏成德 肖仕初 徐庆连 于家傲 袁志强

张丕红 张庆富 张 逸 章一新

**编 辑 委 员** 巴 特 陈国贤 陈 炯 陈俊杰 陈 欣 陈 旭 陈旭林 陈昭宏 程 颢

崔正军 邓 君 范锬铨 方 勇 冯世海 冯正直 官 浩 郭光华 韩春茂

韩军涛 郝岱峰 贺伟峰 胡大海 邰京宁 黄 沙 霍 然 姜笃银 金培生

赖 文 雷 晋 李德绘 李小兵 李晓亮 李孝建 李学拥 李 毅 李 智

李宗瑜 梁光萍 刘文军 刘小龙 刘旭盛 刘 琰 刘 毅 陆树良 罗高兴

吕大伦 吕国忠 马朋林 马显杰 潘云川 彭 曦 齐鸿燕 邱 林 荣新洲

申传安 沈余明 沈运彪 史春梦 宋保强 宋国栋 宋华培 孙炳伟 孙天骏

谭 谦 唐洪泰 陶 克 童亚林 王达利 王德运 王光毅 王凌峰 王新刚

王 杨 王一兵 魏在荣 吴 健 吴 军 吴银生 夏成德 肖厚安 肖 健

肖仕初 谢 挺 谢卫国 徐庆连 颜 洪 杨 磊 姚咏明 于家傲 袁志强

曾元临 詹剑华 张恒木 张家平 张建祥 张明华 张丕红 张 勤 张庆富

张 逸 章一新 赵耀华 赵永健 朱世辉

以下按英文首字母排序

Chong Si Jack(新加坡) David N. Herndon(美国) Fiona Wood(澳大利亚)

Malcolm Xing(邢孟秋,加拿大) Naiem S. Moiemn(英国) Ronald G. Tompkins(美国)

Steven E. Wolf(美国) Tina L. Palmieri(美国) Yong-Ming Yu(尤永明,美国)