

其他消化系疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002316

自噬在重症胰腺炎免疫抑制中的潜在作用及意义

张 玲, 思 飞, 肖丹阳, 赵 婧, 张海丹, 李培武
(兰州大学第二医院急救中心 & 急危重症科, 兰州 730000)

【摘 要】重症胰腺炎(sever acute pancreatitis, SAP)是常见的腹部急症之一,有病情重且病死率高、预后差的特点。免疫抑制在 SAP 病情发生发展过程中起推动作用。自噬作为一种细胞活动,不仅参与 SAP 期间胰蛋白酶原的活化,还对机体免疫系统具有明显影响。SAP 不同阶段,免疫细胞和自噬均出现不同的状态,本文就自噬在 SAP 免疫抑制中的潜在作用及意义作一综述。

【关键词】自噬;重症胰腺炎;免疫抑制

【中图分类号】R576

【文献标志码】A

【收稿日期】2019-05-28

Potential function and significance of autophagy on the immunosuppression of severe acute pancreatitis

Zhang Ling, Si Fei, Xiao Danyang, Zhao Jing, Zhang Haidan, Li Peiwu

(Emergency Center & Department of Intensive Care Unit, Second Hospital of Lanzhou University)

【Abstract】Severe acute pancreatitis(SAP) is one of the common abdominal emergencies, which is often characterized by severe condition, high mortality and poor prognosis. However, immunosuppression plays a promoting role in SAP progression. Autophagy, as a cellular activity, not only participates in the activation of trypsinogen during SAP, but also significantly influences the immune system. In different stages of SAP, immune cells and autophagy demonstrates different forms. This paper reviewed the potential function and significance of autophagy in SAP immunosuppression.

【Key words】autophagy; severe acute pancreatitis; immunosuppression

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是胰腺的急性炎症反应,约 20%可发展为重症胰腺炎(sever acute pancreatitis, SAP)。SAP 是由多种病因导致并伴有器官功能障碍且持续超过 48 h 的胰腺自我消化性损伤,病死率高达 30%~50%^[1]。SAP 急性期是全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)和多器官功能障碍(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)的高发期。然而,因 SAP 的发病机制并未完全明确,导致其临床治疗缺乏特异性,依然是急危重症医学面临的一大挑战。近期研究显示,约 43.1%的 SAP 患者后期可合并持续性炎症-免疫抑制-分解代谢综合征(persistent inflammation-immunosuppression-catabolism syndrome, PICS),主要表现为持续性炎症反应、获得性免疫抑制、反复院内感染、蛋白质高分解代谢、不可控的器官功能障碍^[2]。最近报道, SAP 时免疫细胞出现明显的细胞自噬现象,同时自噬

过程的动态变化参与免疫调节,且自噬程度与 SAP 的预后密切相关。

1 自噬与 SAP

1.1 自噬概述

1962 年 Ashford 和 Porter^[3]在肝细胞中首次发现自噬现象。自噬是一种将细胞内受损的细胞器和大分子物质运送至溶酶体进行降解的细胞“清除”过程,是细胞对外来刺激作出的防御反应,受生长因子、营养素、能量供应、细胞因子和感染等多种自噬信号的调节。根据降解物的不同,自噬执行不同的功能,包括质量控制(线粒体自噬)、病原体清除(虫噬)和能量供应/代谢控制(脂噬)^[4]。自噬发生有 4 大关键步骤,即自噬的诱导、自噬小体的形成、自噬溶酶体的形成、内容物的降解。在人体大多数细胞内,自噬是细胞适应其环境条件变化的重要保护机制。生理条件下,细胞内出现双层膜结构并包裹多余的蛋白质和细胞器形成自噬小体,最后与溶酶体融合形成自噬溶酶体,将内容物降解为氨基酸和游离脂肪酸供细胞再利用^[5]。当细胞发生感染等各类应激时,损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMP)和病原

作者简介:张 玲, Email: lzhang17@lzu.edu.cn,

研究方向:重症感染。

通信作者:李培武, Email: wuzi360@126.com。

基金项目:兰州市人才创新创业资助项目(编号:2016-RC-52)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20190930.1225.002.html>

(2019-10-08)

体相关分子模式 (pathogen associated molecular patterns, PAMP) 通过 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 4 或 TLR9 激活核因子- κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 等信号通路直接调控自噬相关蛋白的表达, 或通过磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 通路诱导自噬的激活^[6], 从而执行其降解及清除功能。然而, 自噬除了参与感染、炎症等过程外, 还在免疫调节系统中发挥重要作用^[4,7]。

1.2 SAP 中的自噬动力学

据报道, 自噬的动力学随时间和感染严重程度的变化而变化, 并且与 MODS 的发展和死亡率的增加密切相关^[8]。SAP 始于胰腺腺泡细胞胰蛋白酶原的激活、多种信号通路的失调、促炎细胞因子和趋化因子的释放、局部/全身炎症反应的诱导以及腺泡细胞死亡引起的胰腺坏死^[9]。其中, 胰腺腺泡细胞胞质空泡内胰蛋白酶原的激活是 AP 的早期特征, 而该胞质空泡为自噬源性^[10-11], 提示 AP 早期就发生了细胞自噬。此时, 生理性自噬通过降解并清除细胞内异常物质, 减轻胰腺细胞的应激性损伤。当出现持续腹腔感染或发生 SAP 时, 溶酶体相关膜蛋白 (lysosomal associated membrane protein, LAMP)-2 的缺失导致自噬溶酶体形成障碍^[12-13]、溶酶体组织蛋白水解酶活性下降^[8,14]和线粒体通透性转换孔 (mitochondrial permeability transition pore, MPTP) 介导线粒体去极化损伤^[15], 进而导致自噬功能受损, 主要表现为自噬相关蛋白, 即 II 型微管相关轻链蛋白 3 (light chain 3, LC3-II)、核孔糖蛋白 p62 水平增加及腺泡细胞中自噬小体异常堆积^[16]。自噬功能的受损致使腺泡细胞内大量异常物质不能被及时降解和清除, 胰蛋白酶原继续活化, 从而进一步加重胰腺损伤, 引起 SIRS 和 MODS 等严重并发症。总之, 自噬作为一种细胞对外来刺激作出的应激反应, 贯穿细胞生理病理过程的始终, 而生理性或高效自噬在 SAP 时对胰腺腺泡细胞产生保护效应。但当 SAP 发展至一定程度时自噬作用会被削弱, 其保护效应也将大打折扣, 甚至造成破坏性损伤。

2 自噬在 SAP 免疫抑制中的作用

2.1 SAP 时的免疫状态

免疫功能失衡是 SAP 后期病情恶化的重要因素, 主要表现为免疫过激和免疫抑制两大类。SAP 早期, 单核-巨噬细胞系统、中性粒细胞、淋巴细胞等免疫细胞被过度激活, 释放肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)- α 、白细胞介素 (interleukin, IL)-6、IL-2、IL-12、干扰素 (interferon, IFN)- γ ^[17]等大量细胞因子和炎症介质, 其作用于 TLR 或启动核苷酸结合寡聚化结构域蛋白 (nucleotide binding oligomerization domain protein, NOD) 信号通路, 活化 NF- κ B, 进一步产生大量炎症介质, 引起局部或全身暴发性炎症反应, 加剧 SIRS^[18]。同时, 免疫细胞也会产生如 IL-10、IL-4 等抗炎因子以缓解或对抗炎症损伤, 即代偿性抗炎反应综合征 (compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS)^[19]。因此, SAP 早期,

SIRS 和 CARS 并存, 即混合型抗炎反应综合征 (mixed anti-inflammatory response syndrome, MARS)^[20]。此期, 机体处于免疫过激状态, 同时, 如前所述, 自噬功能已经受损, 导致其降解与清除功能被极大减弱、胰蛋白酶原继续活化, 从而进一步推动 SAP 发展。

SAP 后期, 为了响应机体炎症反应, 淋巴细胞被大量动员后经激活-反应-凋亡过程趋向耗竭^[21], 辅助 T 淋巴细胞 (helper T cell, Th) 比例 (Th1/Th2) 向 Th2 移动并分泌免疫抑制因子^[22], 调节性 T 细胞 (regulatory cells, Treg) 与 TLR4 结合后增殖并分泌抑制性免疫调节因子 IL-10 和转化生长因子 (transforming growth factor, TGF)- β ^[23-24], 单核-巨噬细胞表面人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA)-DR 表达降低引起免疫功能低下^[25], 树突状细胞 (dendritic cells, DCs) 数量和功能的变化导致刺激 T 细胞活化的能力丧失^[26], 中性粒细胞吞噬及杀菌功能下降^[27], 抗炎反应持续增强^[28], 炎症因子过度消耗, 从而引起免疫抑制。此时, 机体对病原体的清除功能减退, 增加了继发性感染的危险性和病死率。

2.2 自噬与 SAP 免疫调节的关系

自噬受大量免疫信号的调节, 包括模式识别受体 (pattern recognition receptor, PRR), 如 TLR 和 NOD 样受体 (nod-like receptor, NLR) 及细胞因子。自噬与免疫调节之间存在重要联系, 两者相互渗透。一方面, 自噬可能参与了 SAP 免疫激活过程。研究表明, 侵入机体的病原体通过刺激先天性免疫受体, 如 TLR 来诱导自噬。反过来, 自噬可以将 PAMP 传递给 TLR 并刺激其活性, 从而启动先天性免疫应答。自噬小体通过与吞噬小体 1 样受体 (sequestosome 1-like receptors, SLR) 或 NOD2-ATG16L1 相互作用以刺激先天性免疫应答^[5]。同时, 自噬可以增强巨噬细胞胞质中主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC)-II 类分子的抗原呈递作用, 并促进抗原颗粒的加工与瓜氨酸化。此外, 自噬影响 B1 细胞发育、浆细胞激活等^[29]。总之, 以上先天性免疫调节受体与获得性免疫细胞均参与了 SAP 的发生发展过程, 由此表明自噬可能参与了 SAP 时的免疫激活过程。另一方面, 自噬又参与 SAP 免疫抑制过程。自噬活性的上调可以影响炎症反应及免疫细胞的存活和功能, 抑制或缺乏自噬将导致免疫细胞功能障碍和耗竭, 引起免疫功能减退^[30]。SAP 诱导的免疫抑制包括先天性和获得性免疫系统两方面。

2.3 自噬与先天性免疫

在先天性免疫中, 自噬有助于 PRR, 如 PAMP 下游的效应反应, 并促进吞噬作用和细胞因子的产生。当机体发生感染时, 自噬将 PAMP 传递至溶酶体, 用于 TLR7 和 TLR9 识别以触发先天免疫反应^[31]。

中性粒细胞是机体的第一个防御系统, 通过吞噬、脱粒和中性粒细胞胞外诱捕网 (neutrophil extracellular traps, NETs) 的形成对于病原体的清除起重要作用^[32]。中性粒细胞的募集和迁移是控制感染最有效的特征, 前者需要多种趋化因子参与^[33], 后者的活化依赖 TLR 途径^[34]。研究资料显示, 在严重感染中, 如 SAP 引起的 SIRS、脓毒症时, 大量释放的趋化因子和炎症因子, 如 TNF- α , 通过下调 CXC 趋化因子受体 (CXC chemokine receptor, CXCR) 1 和 CXCR2^[35]的表达来降低中性

粒细胞的趋化性。此外,抑制 Akt/mTOR 通路诱导自噬激活,有助于 NETs 的形成^[36]。后经研究证明,mTOR 调节自噬激活是 NETs 形成的必需途径^[37],表明自噬有助于中心粒粒细胞的吞噬及杀菌作用。此外,自噬激活可明显减少中性粒细胞浸润及组织损伤,提高存活率;而自噬相关基因 Atg4b 缺陷时,结果相反^[38]。同时,自噬可以通过调节细胞凋亡来稳定中性粒细胞的数量^[39]。因此,在 SAP 后期因自噬受损引起中性粒细胞功能不全,导致 SAP 进一步加剧。

单核-巨噬细胞系统作为先天性免疫系统的主要代表,通过清除病原体 and 受损细胞并释放促炎因子来启动免疫防御^[40]。研究表明,严重感染晚期,单核-巨噬细胞功能障碍是引起继发性感染的重要原因^[41]。HLA-DR 是单核细胞表面抗原表达的重要分子,是免疫抑制的关键标志物,其表达明显下降是导致 T 细胞增殖受损和 Th2 极化增强的原因^[42],而 Th2 主要分泌免疫抑制因子。因此,SAP 时的异常自噬导致感染加重,反过来引起单核-巨噬细胞免疫功能明显降低,从而使 SAP 继发性感染处于恶性循环。

DCs 在抗原呈递和先天性免疫与适应性免疫系统的衔接中起重要作用^[43]。当机体发生感染时,未成熟的 DCs 向成熟 DCs 转化,并启动 T 细胞的活化,发挥抗原提呈作用^[44]。研究显示,自噬对 DCs 的免疫调节作用表现为干扰其抗原的加工与表达。当 DCs 表面 Atg16L1 缺陷时,表现为抗原异常加工和活性氧的大量产生^[45]。此外,Bec1-1 缺乏的 DCs 可以抑制 MHC-II 类分子和促炎因子的表达,并进一步诱导 Th2 极化^[46],分泌大量免疫抑制因子。总而言之,自噬激活有助于 DCs 的抗原呈递;SAP 时自噬受损导致其抗原提呈作用减弱,免疫低下,引起 SAP 死亡率的增加。

2.4 自噬与获得性免疫

T 淋巴细胞是获得性免疫系统的主要效应细胞,也是重症感染时最先受累并早期耗竭的免疫细胞。研究表明,Atg7 特异性敲除的 T 细胞在严重感染后出现大量丢失和死亡^[4]。当自噬抑制后 T 细胞释放的抗炎因子,如 IL-10 增加,进一步诱导 Th1/Th2 比例向 Th2 细胞的倾向性转化。以上研究证明自噬对 T 细胞有保护作用。此外,自噬有助于外周 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的成熟和增殖^[7]。同时,自噬还参与 MHC II 类分子的表达以增强 DCs 的抗原呈递作用^[47],也有助于 MHC I 类分子的抗原提呈作用,并且能使自噬相关基因(autophagy gene, Atg)如 Atg16, Atg7 和 Bec1-1 缺乏的 T 细胞死亡^[48]。总之,SAP 中后期自噬受损影响 T、B 淋巴细胞的成熟与增殖,并且诱导 Th2 细胞极化,导致免疫抑制。

3 结 语

综上所述,自噬通过影响先天性和获得性免疫系统的平衡状态引起 SAP 过程中的免疫抑制,使其病程迁延并恶化,这不仅给患者及家属造成重大病痛和煎熬,也给医务人员带来巨大挑战。然而,目前因 SAP 发病机制不明确,导致其临床治疗主要以积极液体复苏、有效控制感染和对症支持为主,暂无特异性治疗方案。近年来,随着研究热点的不断涌现,自噬作为一种细胞“清理器”,在感染、炎症与免疫系统方面的

研究已取得不菲成就。但是,因 SAP 的病理生理过程极为复杂,自噬与免疫细胞随疾病的发展均有不同表现,因此,很难把握该过程中自噬对免疫系统的具体作用机制。自噬作为一种细胞活动,在感染、炎症及免疫过程中发挥重要作用。一般地,生理性或高效自噬对 SAP 发挥保护效应。因此,进一步研究 SAP 免疫抑制时的自噬动态,通过掌握 SAP 不同阶段的自噬效应,适时诱导或抑制自噬以便对免疫系统予以干预,使其维持平衡状态,这将对延缓 SAP 病情恶化、增加治疗机会、降低病死率提供依据,同时对 SAP 的防治提供新思路。

参 考 文 献

- [1] Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis — 2012; revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus[J]. Gut, 2013, 62(1): 102–111.
- [2] Gentile LF, Cuenca AG, Efron PA, et al. Persistent inflammation and immunosuppression; a common syndrome and new horizon for surgical intensive care[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2012, 72(6): 1491–1501.
- [3] Ashford TP, Porter KR. Cytoplasmic components in hepatic cell lysosomes[J]. J Cell Biol, 1962, 12: 198–202.
- [4] Zhang H, Puleston DJ, Simon AK. Autophagy and immune senescence[J]. Trends Mol Med, 2016, 22(8): 671–686.
- [5] Deretic V, Saitoh T, Akira S. Autophagy in infection, inflammation and immunity[J]. Nat Rev Immunol, 2013, 13(10): 722–737.
- [6] Gukovsky I, Pandol SJ, Mareninova OA, et al. Impaired autophagy and organellar dysfunction in pancreatitis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2012, 27(S2): 27–32.
- [7] Puleston DJ, Simon AK. Autophagy in the immune system[J]. Immunology, 2014, 141(1): 1–8.
- [8] Takahashi W, Watanabe E, Fujimura L, et al. Kinetics and protective role of autophagy in a mouse cecal ligation and puncture-induced sepsis[J]. Crit Care, 2013, 17(4): R160.
- [9] Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis[J]. Lancet, 2015, 386(9988): 85–96.
- [10] Wan SX, Shi B, Lou XL, et al. Ghrelin protects small intestinal epithelium against sepsis-induced injury by enhancing the autophagy of intestinal epithelial cells[J]. Biomed Pharmacother, 2016, 83: 1315–1320.
- [11] Nakagawa I, Amano A, Mizushima N, et al. Autophagy defends cells against invading group A *Streptococcus*[J]. Science, 2004, 306(5698): 1037–1040.
- [12] Kim MJ, Kim EH, Pun NT, et al. Globular adiponectin inhibits lipopolysaccharide-primed inflammasomes activation in macrophages via autophagy induction; the critical role of AMPK signaling[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(6): E1275.
- [13] Wu HM, Wang J, Zhang B, et al. CpG-ODN promotes phagocytosis and autophagy through JNK/P38 signal pathway in *Staphylococcus aureus*-stimulated macrophage[J]. Life Sci, 2016, 161: 51–59.
- [14] Piquereau J, Godin R, Deschenes S, et al. Protective role of PARK2/Parkin in sepsis-induced cardiac contractile and mitochondrial dysfunction[J]. Autophagy, 2013, 9(11): 1837–1851.

- [15] Su Y, Qu Y, Zhao F, et al. Regulation of autophagy by the nuclear factor κ B signaling pathway in the hippocampus of rats with sepsis[J]. J Neuroinflammation, 2015, 12:116.
- [16] Mareninova OA, Hermann K, French SW, et al. Impaired autophagic flux mediates acinar cell vacuole formation and trypsinogen activation in rodent models of acute pancreatitis[J]. J Clin Invest, 2009, 119(11):3340–3355.
- [17] Liu E, Van Grol J, Subauste CS. Atg5 but not Atg7 in dendritic cells enhances IL-2 and IFN- γ production by Toxoplasma gondii-reactive CD4⁺ T cells[J]. Microbes Infect, 2015, 17(4):275–284.
- [18] Zang F, Chen Y, Lin Z, et al. Autophagy is involved in regulating the immune response of dendritic cells to influenza A(H1N1) PDM09 infection[J]. Immunology, 2016, 148(1):56–69.
- [19] Zou X, Xu J, Yao S, et al. Endoplasmic reticulum stress-mediated autophagy protects against lipopolysaccharide-induced apoptosis in HL-1 cardiomyocytes[J]. Exp Physiol, 2014, 99(10):1348–1358.
- [20] Parekh VV, Pabbisetty SK, Wu L, et al. Autophagy-related protein Vps34 controls the homeostasis and function of antigen cross-presenting CD8a⁺ dendritic cells[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2017, 114(31):E6371–6380.
- [21] Ma Y, Galluzzi L, Zitvogel L, et al. Autophagy and cellular immune responses[J]. Immunity, 2013, 39(2):211–227.
- [22] Karagiannidis I, Katakaki A, Glustianou G, et al. Extended cytoprotective effect of autophagy in the late stages of sepsis and fluctuations in signal transduction pathways in a rat experimental model of kidney injury[J]. Shock, 2016, 45(2):139–147.
- [23] Lin CW, Lo S, Perng DS, et al. Complete activation of autophagic process attenuates liver injury and improves survival in septic mice[J]. Shock, 2014, 41(3):241–249.
- [24] Bonilla DL, Bhattacharya A, Sha Y, et al. Autophagy regulates phagocytosis by modulating the expression of scavenger receptors[J]. Immunity, 2013, 39(3):537–547.
- [25] Cho HI, Kim SJ, Choi JW, et al. Genipin alleviates sepsis-induced liver injury by restoring autophagy[J]. Br J Pharmacol, 2016, 173(6):980–991.
- [26] Fan X, Liu Z, Jin H, et al. Alterations of dendritic cells in sepsis: featured role in immunoparalysis[J]. Biomed Res Int, 2015, 2015:903720.
- [27] Carchman EH, Whelan S, Loughran P, et al. Experimental sepsis-induced mitochondrial biogenesis is dependent on autophagy, TLR4, and TLR9 signaling in liver[J]. FASEB J, 2013, 27(12):4703–4711.
- [28] Shibutani ST, Saitoh T, Nowag H, et al. Autophagy and autophagy-related proteins in the immune system[J]. Nat Immunol, 2015, 16(10):1014–1024.
- [29] Lee HK, Mattei LM, Steinberg BE, et al. *In vivo* requirement for Atg5 in antigen presentation by dendritic cells[J]. Immunity, 2010, 32(2):227–239.
- [30] Oami T, Watanabe E, Hatano M, et al. Suppression of T cell autophagy results in decreased viability and function of T cells through accelerated apoptosis in a murine sepsis model[J]. Crit Care Med, 2017, 45(1):e77–85.
- [31] Weindel CG, Richey LJ, Bolland S, et al. B cell autophagy mediates TLR7-dependent autoimmunity and inflammation[J]. Autophagy, 2015, 11(7):1010–1024.
- [32] Hickey MJ, Kubes P. Intravascular immunity: the host-pathogen encounter in blood vessels[J]. Nat Rev Immunol, 2009, 9(5):364–375.
- [33] Sanz MJ, Kubes P. Neutrophil-active chemokines in *in vivo* imaging of neutrophil trafficking[J]. Eur J Immunol, 2012, 42(2):278–283.
- [34] Sonogo F, Alves-Filho JC, Cunha FQ. Targeting neutrophils in sepsis[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2014, 10(8):1019–1028.
- [35] Tikhonov I, Doroshenko T, Chaly Y, et al. Down-regulation of CXCR1 and CXCR2 expression on human neutrophils upon activation of whole blood by *S. aureus* is mediated by TNF- α [J]. Clin Exp Immunol, 2001, 125(3):414–422.
- [36] Teimourian S, Moghanloo E. Role of PTEN in neutrophil extracellular trap formation[J]. Mol Immunol, 2015, 66(2):319–324.
- [37] Itakura A, McCarty OJ. Pivotal role for the mTOR pathway in the formation of neutrophil extracellular traps via regulation of autophagy[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2013, 305(3):C348–354.
- [38] Aguirre A, Lopez-Alonso I, Gonzalez-Lopez A, et al. Defective autophagy impairs ATF3 activity and worsens lung injury during endotoxemia[J]. J Mol Med (Berl), 2014, 92(6):665–676.
- [39] Plijev BK, Menshikov M. Differential effects of the autophagy inhibitors 3-methyladenine and chloroquine on spontaneous and TNF- α -induced neutrophil apoptosis[J]. Apoptosis, 2012, 17(10):1050–1065.
- [40] Oshio T, Kawashima R, Kawamura YI, et al. Chemokine receptor CCR8 is required for lipopolysaccharide-triggered cytokine production in mouse peritoneal macrophages[J]. PLoS One, 2014, 9(4):e94445.
- [41] Monneret G, Lepape A, Voirin N, et al. Persisting low monocyte human leukocyte antigen-DR expression predicts mortality in septic shock[J]. Intensive Care Med, 2006, 32(8):1175–1183.
- [42] Delano MJ, Scumpia PO, Weinstein JS, et al. MyD88-dependent expansion of an immature GR-1⁺CD11b⁺ population induces T cell suppression and Th2 polarization in sepsis[J]. J Exp Med, 2007, 204(6):1463–1474.
- [43] O’Keeffe M, Mok WH, Radford KJ. Human dendritic cell subsets and function in health and disease[J]. Cell Mol Life Sci, 2015, 72(22):4309–4325.
- [44] de Jong EC, Smits HH, Kapsenberg ML. Dendritic cell-mediated T cell polarization[J]. Springer Semin Immunopathol, 2005, 26(3):289–307.
- [45] Zhang H, Zheng L, Chen J, et al. The protection role of Atg16l1 in CD11c⁺ dendritic cells in murine colitis[J]. Immunobiology, 2017, 222(7):831–841.
- [46] Reed M, Morris SH, Jang S, et al. Autophagy-inducing protein beclin-1 in dendritic cells regulates CD4 T cell responses and disease severity during respiratory syncytial virus infection[J]. J Immunol, 2013, 191(5):2526–2537.
- [47] D’Eliseo D, Di Renzo L, Santoni A, et al. Docosahexaenoic acid (DHA) promotes immunogenic apoptosis in human multiple myeloma cells, induces autophagy and inhibits STAT3 in both tumor and dendritic cells[J]. Genes Cancer, 2017, 8(1–2):426–437.
- [48] Bhattacharya A, Parillon X, Zeng S, et al. Deficiency of autophagy in dendritic cells protects against experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. J Biol Chem, 2014, 289(38):26525–26532.

(责任编辑:张辉洁)