

血流感染免疫失衡中的 PD-1/PD-L1 与 TLR9/NF- κ B 信号通路研究

余 晓

常德市第一中医医院 湖南 常德 415000

【摘 要】：血流感染可引起炎症激活、免疫抑制及器官功能损伤，患者转归不仅受病原体负荷影响，也与宿主免疫状态密切相关。程序性死亡受体 1 (PD-1) 及其配体 PD-L1 主要参与适应性免疫抑制；Toll 样受体 9 (TLR9) 可识别病原体来源 DNA 及损伤相关 DNA，并通过髓样分化因子 88 (MyD88) /核因子 κ B (NF- κ B) 介导先天炎症反应。两条信号轴作用层面不同，却可能共同参与感染过程中炎症与免疫抑制并存的免疫失衡。本文围绕其免疫学作用、潜在联系、外周血单个核细胞 (PBMCs) 检测基础及临床研究价值展开综述，并讨论其作为候选免疫标志物的证据边界。

【关键词】：血流感染；外周血单个核细胞；PD-1；PD-L1；TLR9；NF- κ B

DOI:10.12417/2705-098X.26.17.078

1 血流感染的免疫病理特征

血流感染 (bloodstream infection, BSI) 是指血液中存在具有临床意义的活性病原微生物，常见病原包括细菌和真菌，部分患者可进展为脓毒症、感染性休克或多器官功能障碍。血培养仍是病原学诊断的重要方法，但阳性率受采血量、采集时机、抗菌药物暴露及病原体生长特性影响。C 反应蛋白和降钙素原可辅助判断炎症和感染负荷，却难以完整反映宿主免疫状态。然而 BSI 与脓毒症并非同一概念。前者强调血液中存在病原微生物，后者则指感染引起宿主反应失调并导致危及生命的器官功能障碍。严重感染中，炎症激活和免疫抑制可以同时存在。病原体相关分子模式可激活单核细胞、巨噬细胞和中性粒细胞，促进炎症介质释放；淋巴细胞凋亡、抗原呈递受损、免疫检查点上调及髓系细胞重编程又会削弱有效免疫反应。单细胞转录组分析在细菌性脓毒症患者 PBMCs 中识别出疾病相关 CD14⁺单核细胞状态，说明 PBMCs 能够反映部分感染相关免疫变化^[1]。

2 PD-1/PD-L1 信号轴与感染相关免疫抑制

PD-1 主要在活化 T 细胞和 B 细胞上诱导表达，也见于部分自然杀伤细胞和髓系细胞；PD-L1 则广泛表达于单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞及多种组织细胞。PD-1 与 PD-L1 结合后，可减弱 T 细胞受体和 CD28 共刺激信号，抑制 T 细胞增殖、细胞因子释放及细胞毒功能。生理状态下，这一机制有助于限制过度免疫反应；持续抗原刺激时，长期高表达则常伴随 T 细胞功能下降和耗竭样表型，并可能增加继发感染和不良结局风险^[2]。已有研究显示，脓毒症患者可溶性 PD-L1 水平升高，并与淋巴细胞相关转录信号减弱及较差生存结局相关^[3]。乳腺癌患者 PICC 相关血流感染中也观察到 PD-1 表达及 PD-1/PD-L1 比值升高，而 PD-L1 表达降低^[4]。这类结果具有一定提示意义，

但肿瘤、化疗、导管留置和基础免疫状态均可能影响检测结果，外推至普通 BSI 人群仍需谨慎。不同检测形式反映的生物学层面并不相同。血清或血浆可溶性蛋白、PBMCs mRNA 及特定细胞表面蛋白不能直接互换。单一时间点也难以完整判断免疫状态，宜结合淋巴细胞亚群、病原体特征、器官功能、继发感染及动态变化综合分析。

3 TLR9/MyD88/NF- κ B 信号轴与先天免疫炎症反应

TLR9 主要定位于内体—溶酶体区室，可识别细菌及部分真菌 DNA 中的富 CpG 序列，也可被线粒体 DNA 等内源性配体激活。TLR9 激活后募集 MyD88，促进 NF- κ B 活化和核转位，继而诱导肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 6 等炎症介质表达，并为白细胞介素 1 β 生成提供转录启动信号。适度激活有利于病原体识别和早期防御，持续或过强信号则可能放大炎症并加重组织损伤。动物实验显示，降低 TLR9 表达可减弱 TLR9 与 MyD88 相互作用及 NF- κ B p65 核转位，同时减少促炎介质释放和组织损伤^[5]。中性粒细胞 TLR9 激活还可促进 GRK2 表达并下调 CXCR2，导致趋化受损、病原体播散和全身炎症加重^[6]。危重患者中，中性粒细胞 TLR9 高表达与 30 d 死亡风险增加相关^[7]。现有证据主要来自动物模型、中性粒细胞研究和危重患者队列，普通 BSI 患者 PBMCs 中的直接资料仍较少。TLR9 或 NF- κ B 相关基因 mRNA 升高只能说明转录发生变化，不能直接等同于通路激活。判断通路活性还需结合 TLR9 蛋白及定位、TLR9 与 MyD88 相互作用、NF- κ B p65 磷酸化或核转位，以及下游炎症介质变化。

4 PD-1/PD-L1 与 TLR9/MyD88/NF- κ B 信号轴的潜在联系

PD-1/PD-L1 主要反映适应性免疫抑制，TLR9/MyD88/NF- κ B 则位于核酸识别和先天炎症反应前端。两者并非同一条连续信号通路，现有证据也不足以支持简单的线性因果关系。更

合理的解释是,两套系统可能通过炎症环境和抗原呈递细胞状态发生功能联系。感染后,病原体DNA及损伤细胞释放的内源性DNA可激活TLR9,并经MyD88依赖的NF- κ B及干扰素调节因子相关通路诱导炎症介质和I型干扰素产生。炎症环境中的干扰素及部分TLR刺激可影响单核细胞、巨噬细胞和树突状细胞PD-L1表达,随后通过PD-1限制T细胞效应功能。这种检查点上调可能构成限制免疫损伤的负反馈;若抑制信号持续存在,则可能伴随病原体清除受损和继发感染风险增加。两条信号轴更可能呈并行变化,其相对强度随病程、病原体特征和宿主免疫状态而改变。持续的病原体刺激和组织损伤可使促炎信号与免疫抑制表型长期并存。不过,这一模式目前更多根据脓毒症资料、体外刺激实验及其他疾病模型推测,针对BSI患者连续时间点和特定细胞亚群的联合验证仍不足。

5 PBMCs检测的生物学基础与方法学考量

PBMCs主要由T细胞、B细胞、自然杀伤细胞和单核细胞组成,可同时提供适应性免疫和部分先天免疫信息,且便于重复采样。检测PBMCs中PD-1、PD-L1、TLR9及NF- κ B相关基因mRNA,可观察其总体转录变化。PBMCs属于混合细胞群。总体表达升高既可能来自单个细胞转录增强,也可能由细胞比例变化所致。淋巴细胞减少、单核细胞比例升高或淋巴细胞亚群重新分布,都可能改变总体mRNA水平。PBMCs qPCR结果因而宜结合血细胞分类、流式细胞术及必要的细胞分选解释。采血时间、分离间隔、保存温度、细胞活率、RNA完整性、内参基因稳定性和治疗时点同样会影响结果。全血、PBMCs、血清或血浆及分选细胞反映的生物学层面不同,其结果不宜直接比较。

6 联合检测的潜在临床价值与证据边界

联合检测PD-1、PD-L1、TLR9及NF- κ B相关分子,有望

从适应性免疫抑制和先天炎症反应两个层面描述患者免疫状态。关键并不在于增加指标数量,而在于这些指标能否提供常规炎症指标之外的有效信息。现阶段,这类检测更适合作为免疫表型研究工具,用于探索病情分层、预后相关特征及免疫调节治疗的患者特征。这些指标易受肿瘤、免疫治疗、糖皮质激素、基础疾病、病原体类型和采样时点影响,不同检测平台之间也缺乏统一参考范围和经过验证的判定界值,因而不能替代血培养、影像学检查及综合临床判断。后续工作需要统一BSI和脓毒症诊断标准,并根据目的设置血培养阳性BSI、临床疑似感染但培养阴性、非感染性炎症及健康对照等人群。采样时间应与抗菌药物及其他免疫调节治疗节点对应,并尽量设置连续时间点。条件允许时,可同步检测PBMCs mRNA、特定细胞表面蛋白、血清或血浆可溶性分子及NF- κ B核转位,并记录降钙素原、C反应蛋白、淋巴细胞计数、单核细胞HLA-DR表达和器官功能评分。多指标模型除评价区分度外,还应关注校准度,并通过独立外部队列和多中心研究检验稳定性。只有与现有模型或常用指标直接比较,才能判断联合检测是否具有增量价值。

7 结语

PD-1/PD-L1相关抑制性调节与TLR9/MyD88/NF- κ B相关先天炎症信号,反映了血流感染免疫失衡的不同侧面。现有证据为两条信号轴用于免疫状态研究和候选生物标志物评价提供了理论基础,但直接来自BSI患者,尤其是非脓毒症人群的联合证据仍不足。后续工作应结合连续时间点检测、细胞亚群分析、蛋白表达和功能实验,区分转录变化与通路激活。只有完成独立验证并证明临床增益,相关指标才可能进一步用于风险分层和治疗研究。

参考文献:

- [1] Reyes M,Filbin MR,Bhattacharyya RP,et al.An immune-cell signature of bacterial sepsis.Nat Med,2020,26:333-340.
- [2] Zhang T,Li YJ,Ma T.Role of regulation of PD-1 and PD-L1 expression in sepsis.Front Immunol,2023,14:1029438.
- [3] Derigs M,Heers H,Lingelbach S,et al.Soluble PD-L1 in blood correlates with immune-cell markers and adverse sepsis outcome.Immunol Res,2022,70:698-707.
- [4] Tan JT,Hu L,Jiang QH,et al.CGRP,PD-1 and PD-L1 as biomarkers for PICC-related bloodstream infections in breast cancer patients.Technol Cancer Res Treat,2025,24:15330338251342877.
- [5] Li L,Jiang L,Mao S,et al.TLR9 knockdown alleviates sepsis via disruption of MyD88/NF- κ B pathway activation.Crit Rev Immunol,2024,44:15-24.
- [6] Trevelin SC,Alves-Filho JC,Sônego F,et al.Toll-like receptor 9 activation in neutrophils impairs chemotaxis and reduces sepsis outcome.Crit Care Med,2012,40:2631-2637.
- [7] Lenz M,Draxler DF,Zhang C,et al.Toll-like receptor 2 and 9 expression on circulating neutrophils is associated with increased mortality in critically ill patients.Shock,2020,54:35-43.