

## 大麻二酚对脓毒症模型小鼠生存率和炎症反应的影响

付泽<sup>1</sup>, 李浩<sup>1</sup>, 赵鹏跃<sup>1</sup>, 胡时栋<sup>2</sup>, 杜晓辉<sup>2</sup>, 徐迎新<sup>3</sup>

<sup>1</sup>解放军医学院, 北京 100853; <sup>2</sup>解放军总医院第一医学中心 普通外科, 北京 100853; <sup>3</sup>解放军总医院第一医学中心 普外研究所, 北京 100853

**摘要:** 背景 寻找能够治疗并缓解脓毒症症状的药物一直是临床迫切需要解决的问题。大麻二酚 (cannabidiol, CBD) 有希望被应用于多种神经退行性疾病和免疫相关疾病的治疗中, 本课题组将目光放在大麻二酚对于脓毒症的治疗上。目的 观察大麻二酚对脓毒症小鼠生存率、炎症细胞因子水平 [白细胞介素-1b(interleukin-1, IL-1b)、 $\gamma$ 干扰素 (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、肿瘤坏死因子  $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 和 IL-6]、肺组织病理改变和免疫细胞浸润情况的影响。方法 本试验分为两部分, 共使用 72 只小鼠。第一部分为生存率观察实验, 第二部分为标本采集实验。实验一: 选取 36 只小鼠随机分为 3 组, 每组 12 只, 分别为模型对照组、大麻二酚溶剂对照组和大麻二酚实验组, 盲肠结扎穿孔术 (cecal ligation and puncture, CLP) 后分别于 12 h、24 h、36 h、48 h、60 h、72 h 腹腔注射 1 mL 的 0.9% 氯化钠注射液、大麻二酚溶剂或 20 mg/kg 的 CBD 溶液。观察各组小鼠在 CLP 术后 72 h 生存率; 实验二: 将剩余 36 只小鼠按照上述方案分组, 在 CLP 术后 12 h、24 h、36 h 腹腔注射 1 mL 的 0.9% 氯化钠注射液、溶剂或 20 mg/kg 的 CBD 溶液, 于术后 48 h 处死小鼠, 检测炎症细胞因子水平 (IL-1b、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  和 IL-6)、肺部病理改变和肝免疫细胞浸润情况。结果 相较于模型组和大麻二酚溶剂对照组, 大麻二酚实验组小鼠的细胞因子水平 (IL-1b、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  和 IL-6) 降低 ( $P < 0.01$ ); CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> T 细胞、自然杀伤细胞在脓毒症小鼠肝中聚集情况明显减少, 肺病理损伤改善; 模型对照组、大麻二酚溶剂对照组、大麻二酚实验组小鼠 72 h 生存率分别为 16.7%、25%、58.3%。结论 CBD 可以减轻小鼠脓毒症肺损伤, 抑制炎性细胞因子的分泌, 减少免疫细胞浸润, 提高脓毒症小鼠的生存率。

**关键词:** 大麻二酚; 脓毒症; 炎症细胞因子; 免疫细胞; 小鼠

中图分类号: R631 文献标志码: A 文章编号: 2095-5227(2022)04-0466-06 DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2022.04.018

网络出版时间: 2022-04-27 10:19

网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/10.1117.R.20220426.1110.006.html>

引用本文: 付泽, 李浩, 赵鹏跃, 等. 大麻二酚对脓毒症模型小鼠生存率和炎症反应的影响 [J]. 解放军医学院学报, 2022, 43 (4): 466-471.

### Effect of cannabidiol on survival rate and inflammatory response of septic mice

FU Ze<sup>1</sup>, LI Hao<sup>1</sup>, ZHAO Pengyue<sup>1</sup>, HU Shidong<sup>2</sup>, DU Xiaohui<sup>2</sup>, XU Yingxin<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Chinese PLA Medical School, Beijing 100853, China; <sup>2</sup> Department of General Surgery, the First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; <sup>3</sup> Institute of General Surgery, the First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: DU Xiaohui. Email: [duxiaohui301@sina.com](mailto:duxiaohui301@sina.com)

**Abstract:** **Background** Pursuing drugs that can treat and relieve the symptoms of sepsis has been an urgent clinical problem. Cannabidiol is promising to be used in the treatment of a variety of neurodegenerative diseases and immune-related diseases. Our research group focuses on the treatment of sepsis by cannabidiol. **Objective** To observe the effects of cannabidiol (CBD) on the survival rate, inflammatory cytokine levels (IL-1b, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  and IL-6), lung pathological changes and immune cell infiltration in sepsis mice. **Methods** This experiment was divided into two parts, with 72 mice in total. The first part was the survival rate observation experiment, and the second part was the specimen collection experiment. Thirty-six mice were selected in the first experiment and randomly divided into model control group, solvent control group and cannabidiol experimental group, with 12 mice in each group. At 12 h, 24 h, 36 h, 48 h, 60 h, and 72 h after CLP, 1 mL of 0.9% sodium chloride aqueous solution, cannabidiol solvent or 20 mg/kg CBD solution was intraperitoneally injected. The survival rate of 72 h after cecal ligation and perforation was observed. The remaining 36 mice were included in the second experiment and grouped according to the above scheme, and 1 mL of 0.9% sodium chloride aqueous solution, solvent or 20 mg/kg CBD solution was intraperitoneally injected at 12 h, 24 h, and 36 h after CLP. The mice were sacrificed at 48 h after CLP, the levels of inflammatory cytokines (IL-1b, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  and IL-6), lung pathological changes and liver immune cell infiltration were detected. **Results** Compared with the model control group and the

收稿日期: 2021-11-25

基金项目: 军委后勤保障部卫生局课题 (18CXZ025)

Supported by the Program of General Logistics Department of PLA (18CXZ025)

作者简介: 付泽, 男, 在读硕士。Email: [fuze301@163.com](mailto:fuze301@163.com)

通信作者: 杜晓辉, 男, 博士, 主任医师, 副主任。Email: [duxiaohui301@sina.com](mailto:duxiaohui301@sina.com)

solvent control group, the cytokine levels of IL-1b, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  and IL-6 in the CBD experimental group decreased significantly (all  $P < 0.01$ ). The accumulation of CD4<sup>+</sup>T, CD8<sup>+</sup>T cells and natural killer cells in the septic liver were reduced, thus improving the lung pathological damage. The 72 h survival rate of mice in the model control group, solvent control group and CBD experimental group was 16.7%, 25% and 58.3% respectively. **Conclusion** The above results indicate that CBD can reduce lung injury in mice with sepsis, inhibit the secretion of inflammatory cytokines, reduce immune cell infiltration and prolong the survival of septic mice.

**Keywords:** cannabidiol; sepsis; inflammatory cytokines; immune cells; mice

**Cited as:** Fu Z, Li H, Zhao PY, et al. Effect of cannabidiol on survival rate and inflammatory response of septic mice [J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2022, 43 (4) : 466-471.

脓毒症被定义为由感染引起的宿主反应, 并可能导致危及生命的器官功能障碍。由脓毒症引起的循环和细胞/代谢异常的高死亡率状态称为脓毒症休克<sup>[1]</sup>。严重感染导致免疫反应的变化, 通常以促炎因子级联反应为特征, 被称为全身炎症反应综合征<sup>[2]</sup>。由于免疫细胞功能的紊乱导致细胞因子分泌障碍, 造成脓毒症期间出现全身性免疫紊乱<sup>[3]</sup>。盲肠结扎穿孔术 (cecal ligation and puncture, CLP) 模型是 40 多年前发展起来的一种成熟的研究脓毒症潜在机制的实验模型。大麻二酚 (cannabidiol, CBD) 是一种来源于大麻的非精神活性大麻素, 具有神经保护和免疫调节等功能<sup>[4-5]</sup>。在 Matsuda 等提出的内源性大麻素系统理论中, 内源性大麻素系统由受体、内源性大麻素 (一类内源性花生四烯酸衍生物) 和相关调节酶组成<sup>[6]</sup>。以一种特定的内源性大麻素——N-花生四烯酰多巴胺为例, 一项脓毒症模型小鼠的实验中 N-花生四烯酰多巴胺通过与 G 蛋白偶联的大麻素受体结合发挥功能, 抑制炎症进展并改善了小鼠生存率<sup>[7]</sup>。近年来有越来越多关于 CBD 的研究证明 CBD 在抗炎、抑菌和调节免疫功能等方面发挥作用<sup>[8-11]</sup>。基于上述考虑, 课题组开展了此项研究, 即探讨 CBD 是否可以通过改善小鼠免疫炎症反应状态、避免过度免疫反应对机体的损害而起到对脓毒症小鼠的保护作用。

## 材料与方法

**1 试剂和仪器** 大麻二酚购自黑龙江哈工智慧汉麻科技有限公司。无水乙醇 (100092183), 购自国药集团化学试剂有限公司; 二甲苯 (1330-20-7), 购自上海凌峰化学试剂有限公司; EDTA (pH 8.0) 抗原修复液 (G1206)、EDTA (pH 9.0) 抗原修复液 (G1203)、柠檬酸 (pH 6.0) 抗原修复液 (G1202)、PBS 缓冲液 (G0002)、自发荧光淬灭剂 (G1221)、苏木精染色液 (G1004)、BSA (G5001)、Anti-CD4 Mouse mAb (GB13064-1)、Anti-CD8 beta Rabbit pAb (GB111742), 购自 Servicebio 公司。Klr1c/CD161c Rabbit mAb (LS-C37687) 购自 USBiological 公司。

ELISA 试剂盒购自江莱生物科技有限公司。脱水机, 购自意大利 DIAPATH 公司; 包埋机, 购自武汉俊杰电子有限公司; 病理切片机, 购自上海徕卡仪器有限公司; 涡旋混合器、掌上离心机, 购自武汉 Servicebio 公司; 数字切片扫描仪, 购自匈牙利 3D HISTECH 公司; 正置荧光显微镜-成像系统, 购自日本尼康公司; 酶标仪, 购自德国 Biotek 公司; KHB ST-36ET 洗板机, 购自上海科华实验系统有限公司; 电热恒温培养箱, 购自上海跃进医疗器械有限公司。

**2 实验动物** 6~8 周龄的 C57BL/6J 雄性小鼠 72 只购自解放军总医院动物实验中心。小鼠在 SPF 条件下饲养在恒温空调设施中, 12 h/12 h 光暗循环, 正常进食和饮水。小鼠在适应性喂养 5 d 后用于实验。动物实验由解放军总医院动物实验伦理委员会批准 (伦理审批编号: 2020-X16-106)。

**3 盲肠结扎穿孔模型建立** 制备 1% 戊巴比妥钠溶液, 通过腹腔注射 0.1 mL 的 1% 戊巴比妥钠溶液对小鼠进行麻醉。剃毛后消毒腹部, 皮肤中线切口, 暴露盲肠, 用 3.0 丝线在指定位置结扎盲肠。用 21 号针头穿刺 1 次, 然后轻轻挤压盲肠, 从穿孔部位挤出少量粪便, 将盲肠放回腹腔, 用 4.0 丝线缝合腹部切口。CLP 术后立即皮下注射 0.9% 氯化钠注射液使动物复苏。

**4 小鼠分组及处理** 本试验分为两部分, 第一部分为生存率观察实验, 第二部分为标本采集实验。实验一: 选取 36 只小鼠随机分为 3 组, 每组 12 只进行 CLP 手术。模型对照组, CLP 术后即刻腹腔注射 1 mL 0.9% 氯化钠注射液; 大麻二酚溶剂对照组, CLP 术后即刻腹腔注射 1 mL 溶剂 (无水乙醇、吐温 80、0.9% 氯化钠注射液按 1:1:18 比例混合); 大麻二酚实验组, 在 CLP 术后立即腹腔注射 1 mL 剂量为 20 mg/kg 的大麻二酚溶液。上述三组中的小鼠在 CLP 术后 12 h、24 h、36 h、48 h、60 h、72 h 向腹腔注射 1 mL 的 0.9% 氯化钠注射液、大麻二酚溶剂或 20 mg/kg 剂量 CBD 溶液 (CBD 剂量和注射间隔以文献 [12-13] 作为参考)。连续观察各组小鼠在 12 h、24 h、36 h、

48 h、60 h、72 h 时间点的存活数量并制作生存率折线图。实验二：将剩余 36 只小鼠分为模型对照组、大麻二酚溶剂对照组和大麻二酚实验组，分别在 CLP 术后 12 h、24 h、36 h 向小鼠腹腔注射 1 mL 的 0.9% 氯化钠注射液、溶剂或 20 mg/kg 剂量的 CBD 溶液。在 CLP 术后 48 h 处死小鼠获取组织标本。

**5 血清炎症细胞因子检测** 于 CLP 术后 48 h 通过腹腔注射 1 mL 的 1% 戊巴比妥钠溶液麻醉实验二中的各组小鼠。保持小鼠仰卧固定，剪去胸前区被毛，皮肤消毒后，针呈 45°角斜向前刺入心脏搏动最强处，注射器吸取血液 1 mL。获取血液后静置 2 h，4℃ 条件下静置分离 (3 500 r/min, 10 min)。根据 ELISA 试剂盒方法，检测血液中炎症因子白细胞介素-1b(interleukin-1, IL-1b)、 $\gamma$  干扰素 (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、肿瘤坏死因子  $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 和 IL-6 含量。

**6 肺组织病理检测** 处死小鼠后获取肺组织，将肺组织放入 10% 甲醛溶液固定，石蜡包埋切片，进行 HE 染色，光学显微镜下观察小鼠肺组织病理改变。

**7 肝组织免疫细胞荧光观察** 取得小鼠肝组织经固定，石蜡包埋、切片。将制备好的肝组织病理切片置于盛满 EDTA 抗原修复缓冲液 (pH 8.0) 的修复盒中，于微波炉内进行抗原修复；涂匀 PBS 待干，后滴加 BSA，封闭 30 min；按顺序加一抗、二抗；DAPI 复染细胞核后加入自发荧光淬灭剂；封片后镜检拍照。

**8 统计学处理** 数据统计软件为 SPSS22.0，计量数据以  $\bar{x} \pm s$  表示。多组间比较采用单因素方差分析，两组间比较采用 *t* 检验，*P* < 0.05 为差异有统计学意义。小鼠生存情况以 Kaplan-Meier 生存曲线表述。

## 结果

**1 CBD 对脓毒症小鼠一般情况及 72 h 生存率的影响** 模型对照组和大麻二酚溶剂对照组小鼠随造模时间延长出现以下症状：进食量减少、呼吸频率显著降低；毛发光泽度差，背部毛发脱毛；身体战栗；精神萎靡，活动度差，对触碰反应差，推倒后不可翻身；眼睛闭合有显著分泌物。大麻二酚实验组小鼠的生存状态相比于模型对照组和大麻二酚溶剂对照组小鼠，背部毛发竖立，活动迟缓仍可行走，触碰立即逃走；眼睛不闭合，几乎无分泌物。模型对照组、大麻二酚溶剂对照组和大麻二酚实验组 CLP 术后 72 h 的生存率分别为 16.7%、25% 和 58.3%，相较于模型对照组和大麻二酚溶剂对照组，大麻二酚实验组小鼠在 CLP 术后生存状况得到改善且 72 h 生存率高于其他组别。根据各组小鼠存活情况变化趋势绘制小鼠生存率折线图。见图 1。

**2 CBD 对脓毒症小鼠肺组织病理形态的改变** HE 肺病理染色显示，模型对照组和大麻二酚溶剂

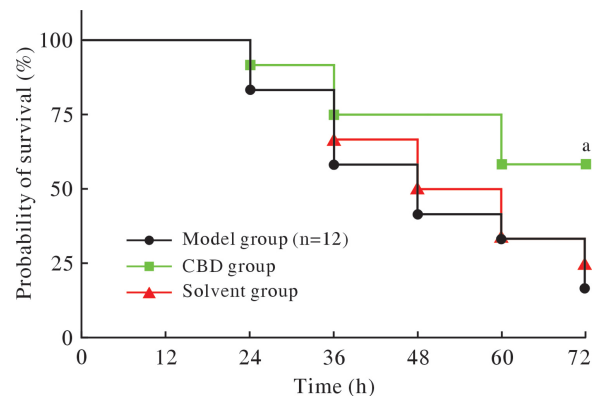


图 1 脓毒症模型小鼠的生存率折线图 (\**P* < 0.05, vs 72 h 时的模型对照组和大麻二酚溶剂对照组)

Fig.1 Line chart of survival rate of sepsis model mice (\**P* < 0.05, vs model group and solvent group at 72 h)

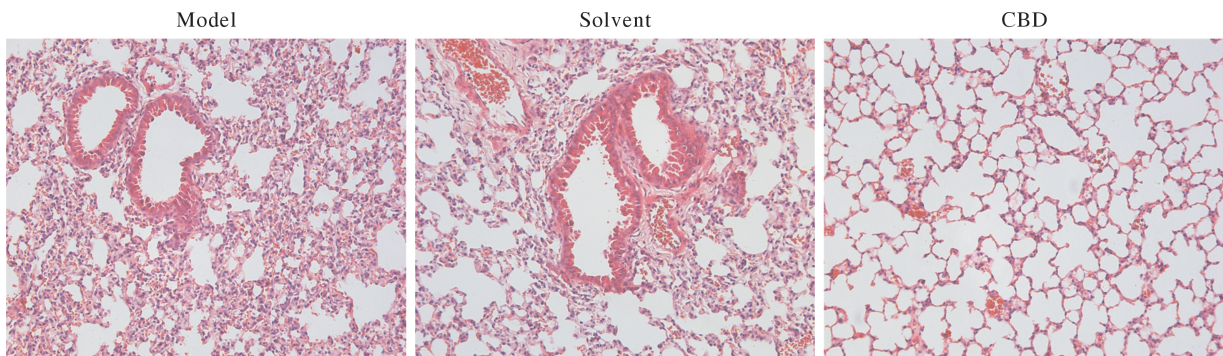


图 2 脓毒症模型小鼠肺部组织病理学改变 (HE 染色, 20 ×)

Fig.2 Lung histopathological changes in mice of sepsis model (HE staining, 20 ×)

对照组的肺组织结构紊乱、间隔增厚，部分肺泡结构受损，支气管黏膜和管周可见大量的淋巴细胞、嗜酸性粒细胞和中性粒细胞浸润。大麻二酚实验组小鼠的肺 HE 染色可见肺泡间隔稍增厚，炎性细胞浸润，纤维组织增生减少，病变肺泡结构破坏减轻，肺泡间隔断裂情况稍好转。见图 2。

### 3 CBD 对脓毒症小鼠血清炎症因子水平的影响

在 CLP 模型建立 48 h 后处死实验二各组小鼠获取血清，检测 IL-1 $\beta$ 、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  和 IL-6，模型对照组与大麻二酚溶剂对照组间 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )，IFN- $\gamma$  水平有统计学差异 ( $P<0.05$ )；大麻二酚实验组与模型对照组、大麻二酚溶剂对照组的 IL-1 $\beta$ 、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平差异均有统计学意义 ( $P<0.01$ )。见图 3。

4 CBD 对脓毒症小鼠肝组织免疫细胞浸润的改变 免疫荧光结果显示，各组小鼠的肝组织中存在由细菌/病毒感染诱导病灶周围形成的以 CD8<sup>+</sup> T 细胞浸润为主的炎性细胞，伴随 CD4<sup>+</sup> T 细胞和自然杀伤细胞的浸润，共同构成了脓毒症小鼠肝的免疫微环境。CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> T 细胞的免疫荧光标记显示，大麻二酚实验组相比模型对照组和大麻二酚溶剂对照组，红色荧光标记的 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> T 细胞在肝组织中聚集更少，其中以 CD8<sup>+</sup> T 细胞更为明显；大麻二酚实验组小鼠肝中绿色荧光标记的 NK 细胞数量相比于两对照组减少。见图 4。

## 讨论

脓毒症是宿主对感染性病原体的多方面反应，也可能被内源性因素放大。过去认为脓毒症的发展过程可分为早期的全身炎症反应期和后期的代偿性抗炎反应期，以开始的高炎症期为特征并在几天内演变为长时间的免疫抑制期，两种时相序贯发生。而近期研究表明，促炎和抗炎反

应在脓毒症的早期同时发生，甚至出现混合性拮抗反应综合征，区别在于全身炎症反应期与代偿性抗炎反应期分别在早期和晚期占据主导地位<sup>[14]</sup>。感染和急性损伤作为脓毒症免疫过程的诱导因素，涉及急性期反应物的释放，这些反应物是引起广泛自主神经、内分泌、血液和免疫改变的直接介质。尽管目的是出于对机体的保护，但失调的细胞因子分泌会导致大规模的炎症级联反应，导致可逆或不可逆的终末器官功能障碍甚至死亡<sup>[15]</sup>。过度的免疫反应可引起大量炎症细胞坏死、凋亡或焦亡、中性粒细胞胞外陷阱形成等，可进一步使炎症反应复杂化<sup>[16]</sup>。随着脓毒症进展机体促炎与抗炎的相互作用导致免疫功能紊乱，最终可能出现免疫麻痹，固有免疫功能麻痹表现为免疫细胞数量减少(树突状细胞、单核细胞、未成熟巨噬细胞、自然杀伤细胞广泛凋亡)和免疫细胞功能下降(巨噬细胞失活、抗原递呈能力低下等)<sup>[17]</sup>；特异性免疫功能依靠 CD4<sup>+</sup> 辅助性 T 淋巴细胞和 CD8<sup>+</sup> 细胞毒性 T 淋巴细胞发挥作用，当 CD4<sup>+</sup> T 细胞处于大量促炎细胞因子的内环境时，会向抗炎性的 Th2 细胞发生转化并分泌抑炎因子，导致 Th1/Th2 细胞比例失衡，类似的 Th17/Tregs 之间也可能出现比例失衡，从而引发免疫功能受损<sup>[18]</sup>。调节脓毒症早期细胞因子的暴发式增长，尽可能早地抑制促炎因子的释放(如 IL-1 $\beta$ 、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  和 IL-6)，使免疫过程相对平稳，或许对于机体内环境保持稳定具有重要意义。

本研究目的在于观察 CBD 对脓毒症小鼠生存情况和部分免疫功能的影响。过去有研究通过激活下丘脑视前区分布的内源性大麻素 I 型受体(CB1R)改善脓毒症低血压休克，并使用内源性大麻素 II 型受体(CB2R)激动剂 HU308，显著降低了 IL-1 $\beta$  的释放和可溶性黏附分子的水平，改善脓毒症大鼠的免疫状态<sup>[19]</sup>。而本研究重点关注的 CBD

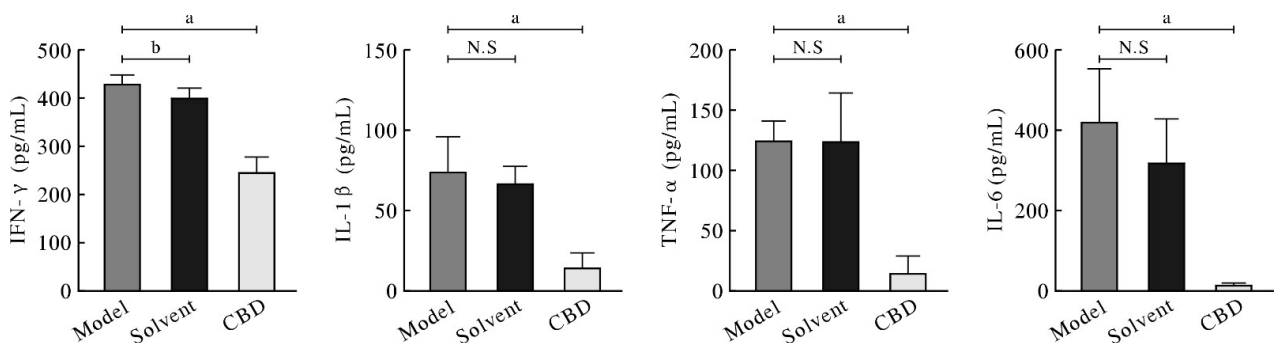


图 3 三组小鼠血清炎症因子水平比较 ( $^bP<0.05$ ,  $^aP<0.01$ )

Fig.3 Comparison of serum inflammatory factor levels in mice of sepsis model ( $^bP<0.05$ ,  $^aP<0.01$ )

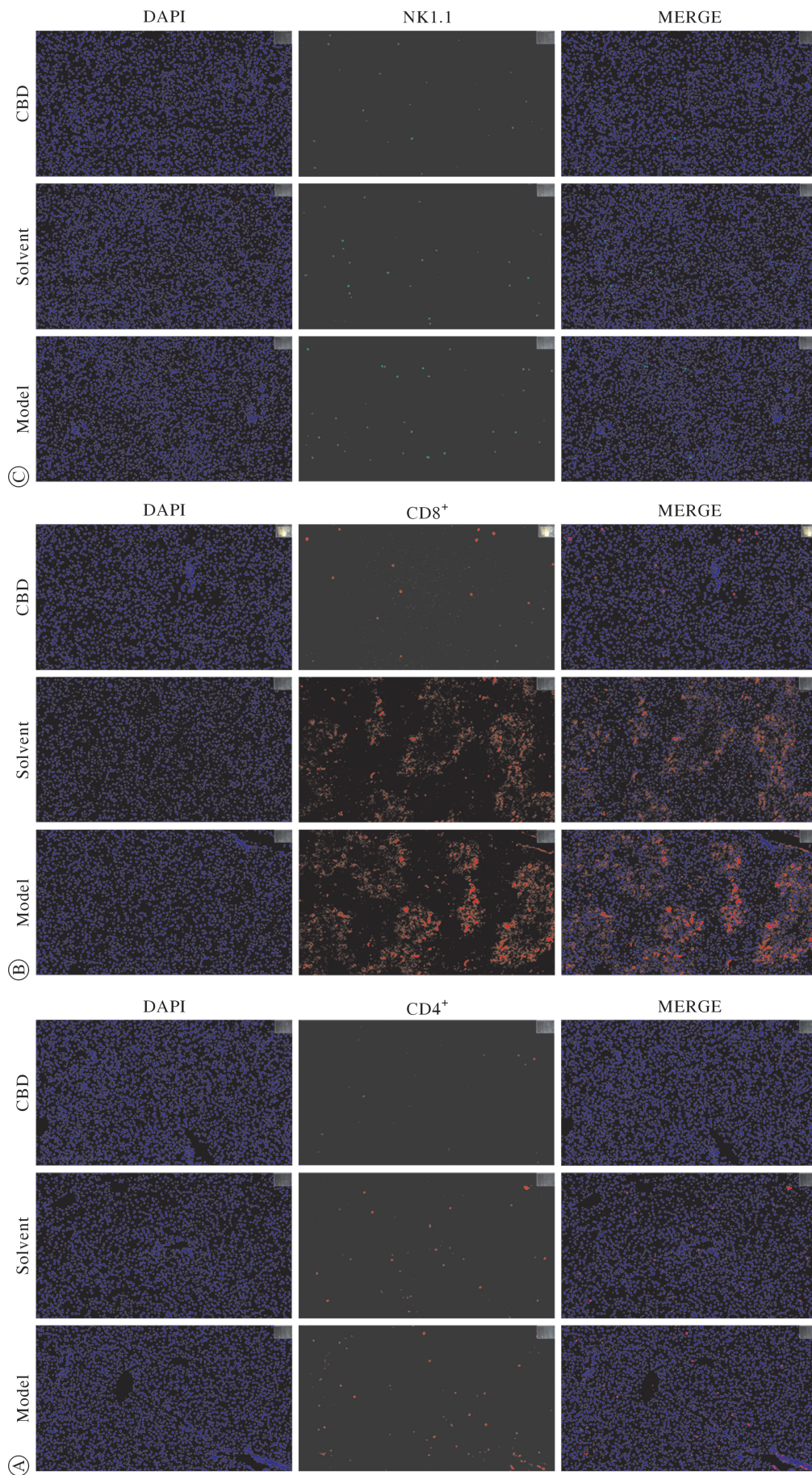


图 4 三组小鼠肝免疫细胞荧光图像

A: CD4<sup>+</sup> T 细胞用红色荧光染色标记, DAPI 用蓝色荧光染色; B: CD8<sup>+</sup> T 细胞用红色荧光染色标记, DAPI 用蓝色荧光染色; C: NK 细胞用绿色荧光染色标记, DAPI 用蓝色荧光染色 (比例尺: 50 μm)

Fig.4 Fluorescence images of liver immune cells in sepsis mice  
A: CD4<sup>+</sup> T cells were labeled with red fluorescent staining, and DAPI was stained with blue fluorescent staining; B: CD8<sup>+</sup> T cells were labeled with red fluorescent staining, and DAPI was stained with blue fluorescent staining; C: NK cells were labeled with green fluorescent staining, and DAPI was stained with blue fluorescent staining (Scale bar: 50 μm)

不同于CB1R/CB2R的激动剂,除了可结合于内源性大麻素受体,还可能在对神经内分泌和免疫功能的调节作用。本研究中脓毒症小鼠生存率得到了改善,CBD组小鼠的一般状态和生存率均优于对照组;根据HE病理切片结果,CBD组小鼠的肺部病理损伤情况也得到了缓解;并且在检测各组脓毒症模型小鼠血清促炎细胞因子水平后发现,相比于模型对照组和大麻二酚溶剂对照组,CBD治疗干预条件下的炎症因子水平有统计学差异;此外CD4<sup>+</sup>T细胞、CD8<sup>+</sup>T细胞、自然杀伤细胞在治疗组的肝中荧光标记点也少于两对照组。为后续研究使用CBD对脓毒症的免疫失衡状态进行干预治疗提供有效依据。虽然有研究证明CBD对于慢性炎症的抑制作用,但局限性在于CBD具体作用影响的机制十分复杂且具体作用途径尚不明确,有待后续进一步研究。

本研究创新性在于采用高位盲肠结扎穿孔的重度动物模型,连续观测小鼠生存状态及相关数据,证实脓毒症早期使用CBD对脓毒症小鼠模型的治疗效果。脓毒症早期药物干预的重点在于调节促炎和抗炎因子的平衡,防止过度炎症反应可能导致的炎症细胞焦亡、中性粒细胞外陷形成和大量细胞坏死。在CBD实验组中,我们维持脓毒症小鼠的血清炎症因子处于较低水平,防止免疫细胞在肝组织中的过度激活和消耗,从而避免可能的免疫麻痹结局并维持稳定的免疫状态,验证了CBD具有调控细菌或病毒感染所致的脓毒症和全身炎症反应综合征的潜在应用价值。

综上所述,脓毒症病情严重与其免疫紊乱联系密切,而目前对脓毒症的治疗仍有一定局限性,从规避免疫紊乱的角度出发尽早干预免疫功能或许能改善患者的预后和生存率,但目前缺乏合适的免疫监测方法、具有整体性的免疫评价标准和效果显著的免疫治疗方案,还有需要更多、更深入的研究进一步指导临床诊疗工作。

#### 参考文献

1 Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis campaign: international guidelines for management of Sepsis and septic shock: 2016 [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43 (3):

304-377.

- 2 Devine RA, Diltz Z, Hall MW, et al. The systemic immune response to pediatric thermal injury [J]. *Int J Burns Trauma*, 2018, 8 (1): 6-16.
- 3 Sjaastad FV, Kucaba TA, Dileepan T, et al. Polymicrobial Sepsis impairs antigen-specific memory CD4 T cell-mediated immunity [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1786.
- 4 Johnson CT, Bradshaw HB. Modulatory potential of cannabidiol on the opioid-induced inflammatory response [J]. *Cannabis Cannabinoid Res*, 2021, 6 (3): 211-220.
- 5 Tito PAL, de Souza Bernardino TC, Bellozi PMQ, et al. Cannabidiol prevents lipopolysaccharide-induced sickness behavior and alters cytokine and neurotrophic factor levels in the brain [J]. *Pharmacol Rep*, 2021, 73 (6): 1680-1693.
- 6 Zou SL, Kumar U. Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: signaling and function in the central nervous system [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 (3): E833.
- 7 Lawton SK, Xu FY, Tran A, et al. N-arachidonoyl dopamine modulates acute systemic inflammation via nonhematopoietic TRPV1 [J]. *J Immunol*, 2017, 199 (4): 1465-1475.
- 8 黄腾飞, 闫超. 大麻二酚在胶质瘤中的抗肿瘤作用及其机制研究 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2021, 35 (10): 725-726.
- 9 于永洲, 张伟. 大麻二酚抗高热惊厥的作用机制 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2021, 35 (9): 675.
- 10 舒远辉, 马润, 谢娜, 等. 大麻二酚通过激活PPAR- $\gamma$ 减轻四氯化碳所致小鼠急性肝损伤 [J]. *天津医药*, 2021, 49 (7): 694-698.
- 11 安娜, 聂颖兰, 朱法科, 等. 大麻二酚抗阿尔茨海默病活性研究进展 [J]. *药学进展*, 2021, 45 (7): 539-548.
- 12 Leite-Avalca MCG, Staats FT, Verona D, et al. Cannabinoid CB1 receptor antagonist rimonabant decreases levels of markers of organ dysfunction and alters vascular reactivity in aortic vessels in late Sepsis in rats [J]. *Inflammation*, 2019, 42 (2): 618-627.
- 13 Porter RF, Szczesniak AM, Toguri JT, et al. Selective cannabinoid 2 receptor agonists as potential therapeutic drugs for the treatment of endotoxin-induced uveitis [J]. *Molecules*, 2019, 24 (18): E3338.
- 14 赵鹏跃, 杜晓辉. 脓毒症免疫联合治疗研究进展 [J]. *解放军医学杂志*, 2019, 44 (5): 434-439.
- 15 Margraf A, Ludwig N, Zarbock A, et al. Systemic inflammatory response syndrome after surgery: mechanisms and protection [J]. *Anesth Analg*, 2020, 131 (6): 1693-1707.
- 16 靳贝贝, 龚平. CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞亚群与脓毒症免疫应答的研究进展 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2019, 28 (9): 1174-1178.
- 17 吴田田, 姚咏明. 脓毒症免疫紊乱及其临床意义 [J]. *解放军医学杂志*, 2017, 42 (2): 95-102.
- 18 Delano MJ, Ward PA. Sepsis-induced immune dysfunction: can immune therapies reduce mortality? [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126 (1): 23-31.
- 19 Çakır M, Tekin S, Okan A, et al. The ameliorating effect of cannabinoid type 2 receptor activation on brain, lung, liver and heart damage in cecal ligation and puncture-induced Sepsis model in rats [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 78: 105978.