

## 脓毒症患者免疫功能抑制状态的研究进展

张江茜 廖雪莲 康焰

脓毒症是感染导致的全身炎症反应综合征(SIRS)<sup>[1]</sup>。据估计,全球每年约有2 000万例脓毒症患者,即使在发达的欧美国家,严重脓毒症和脓毒性休克患者的病死率仍高达30%~40%<sup>[2]</sup>。传统理论认为,机体“细胞因子风暴”所致失控性过度炎症反应导致了器官组织损伤。基于此,很多临床研究观察了如糖皮质激素、抗肿瘤坏死因子(TNF)和抗白细胞介素-1(IL-1)抗体等对脓毒症的治疗作用,然而,各类抗炎试剂并未显示出益处<sup>[3-5]</sup>。众多研究显示,脓毒症患者存在免疫抑制,如细胞凋亡增多,尤其是B淋巴细胞、CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞和滤泡树突细胞(DC),抗原呈递细胞(APC)表面人白细胞DR抗原(HLA-DR)表达减少,T淋巴细胞无能等。抗炎试剂失败的一个重要原因可能就是,大部分脓毒症患者并非死于过度炎症所致的并发症,而是死于由免疫抑制引发的继发/机会感染。因此,脓毒症患者存在的免疫抑制或许可以成为治疗的新靶点和新时点。本文就脓毒症患者免疫功能的抑制状态进行综述,以期为实施干预提供参考。

### 1 脓毒症的病理生理

**1.1 促炎反应:**虽然患者个体之间有很大差异,但在感染早期阶段,促炎反应常占据主导地位,以清除入侵的病原体。这一阶段以促炎因子如TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6和 $\gamma$ -干扰素(IFN- $\gamma$ )以及趋化因子如单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、巨噬细胞炎性蛋白-1 $\alpha$ (MIP-1 $\alpha$ )、IL-8的合成特点<sup>[6]</sup>。促炎因子增强了中性粒细胞、巨噬细胞和辅助性T细胞1(Th1)的效应功能。同时,机体的补体系统和凝血系统也被强烈激活,最终导致典型的脓毒性休克症状,如血流动力学不稳定、凝血功能异常和器官功能衰竭<sup>[6]</sup>。Otto等<sup>[7]</sup>的回顾性研究显示,脓毒症死亡病例中有36.7%死于早期阶段的机体过度炎症反应,但更多的患者(63.3%)死于脓毒症后期,而且后期的病死率显著高于早期(22.0%比11.3%)。

**1.2 抗炎反应和免疫抑制:**感染导致促炎反应的同时也激活了抗炎反应,以使炎症局限化,从而减轻组织损伤。持续或显著的抗炎反应会造成机体长期而广泛的免疫抑制,亦即“免疫麻痹”。随着治疗措施的改进,大多数患者(88.7%)都能够渡过脓毒症起始的过度炎症反应阶段而进入脓毒症的迁延期,表现为不断加重的免疫功能抑制,增加了继发/机会感染的易感性(早期9.1%比后期17.8%)<sup>[7]</sup>,使得致病力

较弱的病原菌如嗜麦芽窄食单胞菌、鲍曼不动杆菌及白色念珠菌等成为院内获得性感染常见的致病菌。此外,脓毒症患者隐匿病毒复活的高发生率(巨细胞病毒感染33%,单纯疱疹病毒感染21%<sup>[8-9]</sup>)更加证实了机体存在免疫功能抑制的本质。一项235例脓毒症死亡患者的尸检结果显示,尽管采用抗菌药物治疗,76.6%的患者仍然存在持续的感染源,并且其中因脓毒症入住重症加强治疗病房(ICU)且经过7d以上治疗的71例患者中发现63例(高达88.7%)仍有持续的感染源<sup>[10]</sup>,表明脓毒症患者清除入侵病原体的能力受损,这同样与其免疫功能抑制密切相关。

### 1.3 脓毒症诱导的免疫抑制机制

**1.3.1 固有免疫系统:**固有免疫系统由机体组织屏障(如皮肤黏膜、微生物屏障、血脑屏障等)、固有免疫细胞[如吞噬细胞、DC、自然杀伤细胞(NK细胞)、自然杀伤T细胞(NK T细胞)、 $\gamma\delta$ T细胞、B-1细胞等]和固有体液免疫分子(如补体、细胞因子等)组成。体内固有免疫细胞和固有体液免疫分子识别、结合病原体及其产物或其他抗原性物质后,被迅速活化并产生相应的生物学效应,从而将病原体等抗原性异物杀伤清除。其主要特点是固有免疫细胞对多种病原体和其他抗原性异物均可应答,且不形成免疫记忆,维持时间较短。

研究显示,脓毒症可以导致中性粒细胞的功能改变,如细菌清除能力受损、氧自由基合成异常、募集至感染部位的数量减少<sup>[11]</sup>。髓源性抑制细胞(MDSC)可能也参与了脓毒症的病理生理过程<sup>[12-13]</sup>。此外,脓毒症患者存在NK细胞功能的异常(IFN- $\gamma$ 分泌减少)和数量的减少<sup>[14]</sup>。然而,这些改变与脓毒症患者临床结局之间的关系还有待进一步的研究证实。

DC是目前所知的功能最强的APC,是机体适应性T细胞免疫应答的始动者。脓毒症患者DC表面的HLA-DR表达降低,而且在受到细菌产物刺激后,其分泌的促炎因子减少<sup>[15-16]</sup>。此外,脓毒症患者外周血DC计数降低,并与院内感染风险的增加相关<sup>[15]</sup>。

在脓毒症和严重创伤患者中,单核/巨噬细胞和其他APC表面的HLA-DR表达减少。HLA的主要功能是以其产物呈递抗原肽进而激活T淋巴细胞,参与适应性免疫应答。临床研究显示,在脓毒症初始阶段,单核细胞HLA-DR(mHLA-DR)的表达即受到了显著的抑制<sup>[17]</sup>,但在存活者,mHLA-DR表达10d内可持续恢复至70%以上,而死亡患者其表达可表现为再次降低或持久抑制(<40%)<sup>[18]</sup>。HLA-DR的低表达可以预测脓毒症患者的不良预后及院内感染风险的增加<sup>[19-20]</sup>。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.09.015

基金项目:国家科技支撑计划项目(2012BAI11B00);国家临床重点专科建设项目(2011-872)

作者单位:610041 四川成都,四川大学华西医院重症医学科

通讯作者:康焰, Email: kangyan\_hx@163.com

$\gamma$   $\delta$  T 细胞是执行固有免疫功能的 T 细胞,是皮肤、黏膜局部参与早期抗感染免疫的主要效应细胞,被认为是机体的第一道防线。脓毒症患者循环血中  $\gamma$   $\delta$  T 细胞的数量明显减少,并且在严重脓毒症和死亡患者中,其减少的程度更为显著<sup>[21]</sup>。消化道黏膜  $\gamma$   $\delta$  T 细胞的丢失可能导致肠道病原体入侵循环或腹腔,引起继发感染而加重对机体的损伤。

**1.3.2 适应性免疫系统:**参与机体适应性免疫应答的细胞和分子主要有  $\alpha$   $\beta$  T 细胞、B-2 细胞、特异性抗体和细胞因子。与固有免疫相比,适应性免疫的 3 个主要特点是特异性、耐受性和记忆性。初始 T 细胞通过 T 细胞受体 (TCR) 特异性识别结合 APC 表面的抗原肽——主要组织相容性复合物 (MHC) 所组成的复合物,启动抗原识别信号 (即第一信号); T 细胞与 APC 表面多对协同刺激分子相互作用产生 T 细胞活化的第二信号。如果缺乏共刺激信号,第一信号非但不能有效激活特异性 T 细胞,反而导致 T 细胞无能。

T 细胞无能是脓毒症诱导免疫功能障碍的标志之一。这种免疫功能障碍表现在很多方面,尤其是与凋亡增多相关的细胞数量显著减少<sup>[22]</sup>,并且 T 细胞水平与脓毒症的严重程度及预后相关<sup>[23-24]</sup>;功能改变如体外增殖能力的减弱、细胞因子 (TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-6、IL-10) 合成的减少<sup>[25-26]</sup>。此外,脓症患者 T 淋巴细胞的 IL-7 受体  $\alpha$  (IL-7R $\alpha$ ) 和正性共刺激分子 CD28 表达减少,而介导负性信号的细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 -4 (CTLA-4) 和程序性死亡 -1 (PD-1) 表达增加,同时,TCR 的多样性也发生了改变<sup>[26-27]</sup>。

Venet 等<sup>[28]</sup>研究了调节性 T 细胞 (Treg) 是否参与了脓毒症诱导的淋巴细胞无能。结果显示,与健康对照组相比,脓毒性休克患者 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>-</sup> Treg 细胞的比例增加,并且与 CD4<sup>+</sup> 淋巴细胞数目的减少密切相关。国内研究也显示,脓毒症和严重脓症患者外周血 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Treg 占 CD4<sup>+</sup> T 细胞的比例较健康对照组明显增高,且以严重脓毒症组升高更明显<sup>[29-30]</sup>。Treg 细胞合成的细胞因子 [IL-10、转化生长因子 - $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1)] 以及细胞表面活化标志物 [叉头翼状螺旋转录因子 P3 (FOXP3)、CTLA-4] 水平的增高,可能参与了脓毒症的发展<sup>[31]</sup>。此外,微小 RNA-155 参与了对 Treg 细胞增殖的调节,在脓毒症免疫失衡机制中也发挥了一定的作用<sup>[32]</sup>,但其确切的作用机制及信号通路还有待深入研究。

**2 脓症患者免疫抑制状态的评估**

脓症患者免疫抑制所产生的不良影响表明,免疫增强治疗或许可以成为脓毒症治疗的新策略。然而我们必须注意,理论上,免疫增强治疗不能用于促炎反应占主导的阶段,否则会导致更为严重的组织器官损伤。很多治疗脓毒症的方法最后以失败告终,原因可能是缺乏对脓症患者免疫功能状态的评估。Meisel 等<sup>[33]</sup>对脓毒症患者的免疫状态进行分层,将免疫抑制的脓症患者 (mHLA-DR 表达连续 2 d < 8 000 单克隆抗体 / 细胞) 作为研究对象,分别使用粒 - 巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 和安慰剂进行干预,结果显示,GM-CSF 组患者的 mHLA-DR 表达水平恢复正常,体

外刺激单核细胞分泌促炎因子的功能恢复,机械通气时间、ICU 住院时间以及总住院时间均缩短。说明脓症患者免疫状态的监测十分重要,可以为免疫增强治疗选择恰当的时机提供参考。可用于评价脓症患者免疫状态的生物标志物见表 1。虽然脓症患者存在诸多免疫抑制的证据,但這些生物标志物能否真正反映其免疫状态并有效地指导免疫治疗,还有待进一步的研究来验证。

**表 1 评估脓症患者免疫系统的生物标志物**

免疫系统	生物标志物
固有免疫	单核细胞 HLA-DR 的表达水平 单核细胞 PD-L1 的表达水平 血清 IL-10 水平、IL-10 / TNF 比值 固有免疫细胞的功能 (炎症因子如 TNF 的合成能力)
适应性免疫	外周血 T 淋巴细胞、Treg 细胞的计数和比例 淋巴细胞凋亡标记 (sFas、FasL、sFas/FasL 比值) T 淋巴细胞增殖能力及细胞因子 (如 IFN- $\gamma$ ) 合成能力 T 淋巴细胞 PD-1 和 CTLA-4 的表达水平

注:HLA-DR 为人白细胞 DR 抗原,PD-L1 为程序性死亡 -1 配体,IL-10 为白细胞介素 -10,TNF 为肿瘤坏死因子,Treg 为调节性 T 细胞,IFN- $\gamma$  为  $\gamma$ - 干扰素,CTLA-4 为细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 -4

**3 脓毒症免疫治疗方面的进展**

**3.1 IL-7 :**IL-7 是一个强有力的抗凋亡因子,能够上调抗凋亡分子 Bcl-2 的表达,诱导外周 T 细胞的增殖,增加 TCR 的多样性,通过减少 PD-1 和增加细胞间黏附分子的表达而恢复耗竭 T 细胞的功能。IL-7 在临床上已用于治疗特发性淋巴细胞减少和获得性淋巴细胞减少性疾病,包括人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染以及经有效的抗反转录病毒治疗但淋巴细胞数量持续低下的患者。临床研究显示,IL-7 具有良好的安全性和较好的耐受性。此外,将 IL-7 用于脓症患者已经得到了脓毒症动物实验结果的支持。IL-7 可以显著提高脓毒症小鼠的存活率,减少 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> T 细胞的凋亡,增强 T 细胞的活性,恢复 IFN- $\gamma$  的合成,且能促进免疫效应细胞募集至感染部位<sup>[34]</sup>。体外培养的脓症患者 T 细胞,在给予 IL-7 刺激后,脓毒症所诱导的功能改变,如 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> T 细胞的增殖能力减弱、IFN- $\gamma$  的合成减少、转录因子 STAT5 磷酸化水平和抗凋亡分子 Bcl-2 水平降低,均得到了纠正<sup>[25]</sup>。

**3.2 阻断 PD-1 信号通路:**PD-1 与其相应的配体 (PD-L1 和 PD-L2) 结合后,可抑制 T 细胞的增殖以及 IL-2、IFN- $\gamma$  等细胞因子的产生,并抑制 B 细胞的增殖分化和免疫球蛋白的分泌。在脓症患者,PD-1 和 PD-L1 广泛表达于免疫效应细胞、内皮细胞和支气管上皮细胞<sup>[26]</sup>。动物研究显示,阻断 PD-1 信号通路可提高脓毒症小鼠的存活率,减轻脓毒症导致的淋巴细胞损耗,增加 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的合成,降低 IL-10 的产生,提高细菌清除能力<sup>[35]</sup>,并且可显著降低由白色念珠菌引起的原发或继发的真菌性脓毒症的死亡率<sup>[36]</sup>。目前,抗 PD-1 治疗已经在肿瘤方面显示出较好的效果。最近一项研究发现,体外培养活动性肺结核患者的 T 细胞,在

阻断PD-1后,其细胞凋亡减少、IFN- $\gamma$ 和IL-2的合成增加;此外,当肺结核患者得到有效治疗后,其表达PD-1的T细胞数量减少<sup>[37]</sup>。而迁延期的脓毒症与结核病之间存在很多的相似之处,我们有理由相信,阻断PD-1信号通路在脓毒症治疗领域的可行性和有效性。

**3.3 其他:** IFN- $\gamma$ 和GM-CSF/G-CSF主要作用于固有免疫,增强单核细胞或中性粒细胞的功能。Döcke等<sup>[38]</sup>采用重组IFN- $\gamma$ 治疗mHLA-DR表达减少的脓毒症患者,结果显示,患者的mHLA-DR表达水平及TNF- $\alpha$ 分泌水平均得到一定程度的恢复,9例严重脓毒症患者中有8例康复。一项关于脓毒症GM-CSF/G-CSF干预治疗的Meta分析显示,GM-CSF/G-CSF治疗者的感染清除率较对照组显著增加,但28d病死率并无明显差异<sup>[39]</sup>;宋菲等<sup>[40]</sup>关于GM-CSF治疗脓毒症的一项系统评价亦得出类似结论。有关IFN- $\gamma$ 、GM-CSF/G-CSF在脓毒症患者免疫增强治疗方面的研究还有待进一步深入。

#### 4 展望

随着临床治疗措施的不断改进,绝大多数严重感染患者进入脓毒症的迁延期后,表现出免疫功能抑制。动态监测脓毒症患者的免疫功能有助于筛选出有院内感染及死亡高危因素并且能从免疫增强治疗中获益最大的患者。生物标志物监测下的免疫治疗,其结果令人鼓舞,为脓毒症的治疗提供了新的思路,但其临床效果仍然需要大规模多中心的临床试验加以验证。

#### 参考文献

- [1] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference [J]. Crit Care Med, 2003, 31 (4): 1250-1256.
- [2] Levy MM, Artigas A, Phillips GS, et al. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study [J]. Lancet Infect Dis, 2012, 12 (12): 919-924.
- [3] Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, et al. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock [J]. N Engl J Med, 1987, 317 (11): 653-658.
- [4] Fisher CJ Jr, Agosti JM, Opal SM, et al. Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor receptor: Fe fusion protein. The Soluble TNF Receptor Sepsis Study Group [J]. N Engl J Med, 1996, 334 (26): 1697-1702.
- [5] Fisher CJ Jr, Slotman GJ, Opal SM, et al. Initial evaluation of human recombinant interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of sepsis syndrome: a randomized, open-label, placebo-controlled multicenter trial [J]. Crit Care Med, 1994, 22 (1): 12-21.
- [6] Chong DL, Sriskandan S. Pro-inflammatory mechanisms in sepsis [J]. Contrib Microbiol, 2011, 17: 86-107.
- [7] Otto GP, Sossdorf M, Claus RA, et al. The late phase of sepsis is characterized by an increased microbiological burden and death rate [J]. Crit Care, 2011, 15 (4): R183.
- [8] Limaye AP, Kirby KA, Rubenfeld GD, et al. Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients [J]. JAMA, 2008, 300 (4): 413-422.
- [9] Luyt CE, Combes A, Deback C, et al. Herpes simplex virus lung infection in patients undergoing prolonged mechanical ventilation [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 175 (9): 935-942.
- [10] Torgersen C, Moser P, Luckner G, et al. Macroscopic postmortem

- findings in 235 surgical intensive care patients with sepsis [J]. Anesth Analg, 2009, 108 (6): 1841-1847.
- [11] Delano MJ, Thayer T, Gabrilovich S, et al. Sepsis induces early alterations in innate immunity that impact mortality to secondary infection [J]. J Immunol, 2011, 186 (1): 195-202.
- [12] Derive M, Bouazza Y, Alauzet C, et al. Myeloid-derived suppressor cells control microbial sepsis [J]. Intensive Care Med, 2012, 38 (6): 1040-1049.
- [13] 胡晓光,刘恩贺,蔡常洁. 髓源性抑制细胞在脓毒症中的研究进展[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25 (4): 251-253.
- [14] Forel JM, Chiche L, Thomas G, et al. Phenotype and functions of natural killer cells in critically-ill septic patients [J]. PLoS One, 2012, 7 (12): e50446.
- [15] Grimaldi D, Louis S, Pène F, et al. Profound and persistent decrease of circulating dendritic cells is associated with ICU-acquired infection in patients with septic shock [J]. Intensive Care Med, 2011, 37 (9): 1438-1446.
- [16] Poehlmann H, Schefold JC, Zuckermann-Becker H, et al. Phenotype changes and impaired function of dendritic cell subsets in patients with sepsis: a prospective observational analysis [J]. Crit Care, 2009, 13 (4): R119.
- [17] 苏磊,周殿元,唐袖青,等. CD14<sup>+</sup>单核细胞人白细胞DR抗原在脓毒症早期检测中的临床意义[J]. 中华危重病急救医学, 2006, 18 (11): 677-679.
- [18] Tschaikowsky K, Hedwig-Geissing M, Schiele A, et al. Coincidence of pro- and anti-inflammatory responses in the early phase of severe sepsis: Longitudinal study of mononuclear histocompatibility leukocyte antigen-DR expression, procalcitonin, C-reactive protein, and changes in T-cell subsets in septic and postoperative patients [J]. Crit Care Med, 2002, 30 (5): 1015-1023.
- [19] 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.
- [20] Landelle C, Lepape A, Voirin N, et al. Low monocyte human leukocyte antigen-DR is independently associated with nosocomial infections after septic shock [J]. Intensive Care Med, 2010, 36 (11): 1859-1866.
- [21] Andreu-Ballester JC, Tormo-Calandín C, Garcia-Ballesteros C, et al. Association of  $\gamma\delta$  T cells with disease severity and mortality in septic patients [J]. Clin Vaccine Immunol, 2013, 20 (5): 738-746.
- [22] Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, et al. Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4<sup>+</sup> T lymphocytes in humans [J]. J Immunol, 2001, 166 (11): 6952-6963.
- [23] 金良,寿松涛. 动态观察脓毒症患者T细胞亚群变化的临床意义[J]. 临床荟萃, 2011, 26 (12): 1036-1039.
- [24] 胡海赞,张育才,刘家应. 脓毒症及脓毒性休克患儿的免疫功能变化的研究[J]. 中国临床医学, 2010, 17 (1): 108-110.
- [25] Venet F, Foray AP, Villars-Méchin A, et al. IL-7 restores lymphocyte functions in septic patients [J]. J Immunol, 2012, 189 (10): 5073-5081.
- [26] Boomer JS, To K, Chang KC, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure [J]. JAMA, 2011, 306 (23): 2594-2605.
- [27] Venet F, Filipe-Santos O, Lepape A, et al. Decreased T-cell repertoire diversity in sepsis: a preliminary study [J]. Crit Care Med, 2013, 41 (1): 111-119.
- [28] Venet F, Chung CS, Kherouf H, et al. Increased circulating regulatory T cells (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>-</sup>) contribute to lymphocyte anergy in septic shock patients [J]. Intensive Care Med, 2009, 35 (4): 678-686.
- [29] 陆俊杰,葛志军,戴吉. 脓毒症患者外周血调节性T细胞变化及其临床意义[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25 (4): 242-243.
- [30] 邵敏,刘宝,王锦权,等. 脓毒症患者CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性T细胞检测的临床意义[J]. 湖南中医药大学学报, 2011, 31 (4):

8-10.

[31] 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.

[32] 汪勤,赵春辉,蔡琴,等. 脓毒症患者外周血微小 RNA-155 和调节性 T 细胞表达的关系[ J ]. 中华危重病急救医学, 2014, 26 ( 3 ) : 179-183.

[33] Meisel C, Schefold JC, Pischowski R, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to reverse sepsis-associated immunosuppression : a double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter trial [ J ]. Am J Respir Crit Care Med, 2009, 180 ( 7 ) : 640-648.

[34] Unsinger J, McGlynn M, Kasten KR, et al. IL-7 promotes T cell viability, trafficking, and functionality and improves survival in sepsis [ J ]. J Immunol, 2010, 184 ( 7 ) : 3768-3779.

[35] Zhang Y, Zhou Y, Lou J, et al. PD-L1 blockade improves survival in experimental sepsis by inhibiting lymphocyte apoptosis and reversing monocyte dysfunction [ J ]. Crit Care, 2010, 14 ( 6 ) : R220.

[36] Chang KC, Burnham CA, Compton SM, et al. Blockade of the negative co-stimulatory molecules PD-1 and CTLA-4 improves survival in primary and secondary fungal sepsis [ J ]. Crit Care, 2013, 17 ( 3 ) : R85.

[37] Singh A, Mohan A, Dey AB, et al. Inhibiting the programmed death 1 pathway rescues Mycobacterium tuberculosis-specific interferon  $\gamma$ -producing T cells from apoptosis in patients with pulmonary tuberculosis [ J ]. J Infect Dis, 2013, 208 ( 4 ) : 603-615.

[38] Döcke WD, Randow F, Syrbe U, et al. Monocyte deactivation in septic patients : restoration by IFN-gamma treatment [ J ]. Nat Med, 1997, 3 ( 6 ) : 678-681.

[39] Bo L, Wang F, Zhu J, et al. Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) and granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) for sepsis : a meta-analysis [ J ]. Crit Care, 2011, 15 ( 1 ) : R58.

[40] 宋菲,刘雅莉,杨克虎,等. 粒细胞-单核细胞集落刺激因子治疗脓毒症疗效的系统评价[ J ]. 中华危重病急救医学, 2011, 23 ( 5 ) : 294-298.

(收稿日期: 2015-05-08)  
(本文编辑: 孙茜)

· 科研新闻速递 ·

降低体温和心率对感染性休克患者死亡的影响：  
一项随机试验的二次分析

有研究显示,体外降温可降低发热性感染性休克患者的 14 d 病死率。由于降温可能会参与心率的控制,为此有学者通过对一项随机临床试验进行二次分析,评估了心率和体温对病死率的影响。降温指在 48 h 内保持正常体温 (36.5 ~ 37.0 °C),该研究对 Sepsiscool 随机对照试验数据库 (NCT00527007) 事后分析,评估了不同时间温度阈值和心率对 14 d 病死率的影响。最佳温度阈值选择通过受试者工作特征 (ROC) 曲线下面积 (AUC) 确定,作为病死率降低的潜在指标。使用中介效应分析法对影响体温和心率演变的疾病程度及治疗措施进行调整。该研究只对恰当抗菌药物治疗的患者进行敏感度分析;并对 197 例监测并记录心率和体温的患者进行了分析。结果显示:区分生存者和死亡者的最佳阈值体温为 38.4 °C,心率为 95 次 /min。通过 48 h 的干预发现,降温显著延长了体温低于 38.4 °C 的时间 ( $P=0.001$ ) 和心率低于 95 次 /min 的时间 ( $P<0.01$ )。体温低于 38.4 °C 的时间越长,病死率越低 (风险比=0.17, 95%CI=0.06 ~ 0.49,  $P=0.001$ )。存活者与死亡者在心率低于 95 次 /min 的时间相似 (风险比=0.68, 95%CI=0.27 ~ 1.72,  $P=0.42$ )。中介效应分析表明,体温持续在 38.4 °C 以下是预测病死率的一个重要因素。该研究表明:对感染性休克患者,通过降温使体温保持在 38.4 °C 以下的时间可以作为预测死亡的独立因子,心率降低与病死率无明显相关性。

喻文,罗红敏,编译自《Intensive Care Med》,2015-07-23 (电子版)

细胞外组蛋白 H3 水平与抗凝血酶水平和血小板计数呈负相关,  
与脓毒症患者病死率呈正相关

脓毒症在全世界是导致死亡的主要原因。有研究显示细胞组蛋白是介导脓毒症小鼠死亡的细胞毒性化合物,循环核小体水平可预测人类炎症反应的发生和脓毒症患者的病死率。因此有学者提出假设并进行了一项临床研究,以证实循环细胞外组蛋白 H3 是否与其他血浆参数和 (或) 重症加强治疗病房 (ICU) 评分相关,以及循环细胞外组蛋白水平是否可以作为脓毒症预后的预测指标。该研究纳入住 ICU 的 43 例严重脓毒症患者,测量血浆组蛋白 H3 水平,并对其与疾病严重程度、器官衰竭、病死率、凝血及组织稳态参数 [包括乳酸脱氢酶 (LDH) 水平、凝血酶潜能 (ETP)、凝血酶原水平、抗凝血酶 (AT) 水平和血小板计数 (PLT) 等] 进行相关性分析。结果显示:ICU 脓毒症死亡者组血浆蛋白 H3 水平较存活者显著升高 (mg/L: 3.15 比 0.57,  $P=0.04$ ),且其水平与 LDH 活性呈正相关 ( $r=0.49$ ,  $P<0.001$ ),与 AT 水平和 PLT 呈负相关 (AT :  $r=-0.34$ ,  $P=0.027$ ; PLT :  $r=-0.33$ ,  $P=0.031$ )。该研究证实,循环细胞外组蛋白 H3 水平与脓毒症患者 LDH 活性和病死率呈正相关,与 AT 水平和 PLT 呈负相关。

喻文,罗红敏,编译自《Thromb Res》,2015-07-23 (电子版)