

免疫功能抑制患者发生血流感染的临床特征分析

虞竹溪 张北源 许莹 郝迎迎 唐健 虞文魁 顾勤

210008 江苏南京, 南京大学医学院附属鼓楼医院重症医学科

通讯作者: 顾勤, Email: guqin_icu1@yeah.net

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.11.015

【摘要】 目的 分析免疫功能抑制患者发生血流感染的临床特征。方法 回顾性分析2015年8月1日至2017年12月31日南京大学医学院附属鼓楼医院重症医学科(ICU)收治的234例血流感染患者资料。根据发生血流感染当天免疫功能监测结果分为免疫功能正常组[人白细胞DR抗原(HLA-DR) > 30%, 144例]和免疫功能抑制组(HLA-DR ≤ 30%, 90例)。比较两组患者的性别、年龄、原发病、合并症、入ICU 24 h内急性生理学及慢性健康状况评分II (APACHE II) 和序贯器官衰竭评分(SOFA)、病原学结果、血流感染当天感染指标[体温峰值、白细胞计数(WBC)、中性粒细胞比例、降钙素原(PCT)和C-反应蛋白(CRP)]及预后指标(细菌清除时间、ICU和总住院时间、28 d病死率)的差异。结果 234例患者均纳入最终分析, 男性132例, 女性102例; 年龄(60.5 ± 18.4)岁; 原发病以重症肺炎、腹腔感染为主。除免疫功能抑制组患者合并恶性肿瘤比例明显高于免疫功能正常组外[43.3% (39/90)比41.7% (60/144), $P < 0.05$], 两组患者性别构成、年龄、APACHE II、SOFA评分、其他合并症和原发病比较差异均无统计学意义。与免疫功能正常组比较, 免疫功能抑制组革兰阳性球菌感染率明显降低[40.0% (36/90)比56.2% (81/144)], 革兰阴性杆菌[50.0% (45/90)比39.6% (57/144)]和真菌[10.0% (9/90)比4.2% (6/144)]的感染率均明显升高(均 $P < 0.05$)。免疫功能抑制组感染当天WBC、中性粒细胞比例、PCT水平均较免疫功能正常组明显降低[WBC ($\times 10^9/L$): 10.2 ± 2.1比13.5 ± 3.6, 中性粒细胞比例: 0.87 ± 0.17比0.96 ± 0.22, PCT ($\mu g/L$): 1.3 ± 1.1比4.7 ± 2.1, 均 $P < 0.05$], 而体温峰值($^{\circ}C$): 38.5 ± 1.7比38.9 ± 1.3)及CRP(mg/L): 134.0 ± 42.6比164.0 ± 55.8)差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。与免疫功能正常组比较, 免疫功能抑制组患者细菌清除时间明显延长(d: 16.0 ± 10.1比12.3 ± 4.7), 28 d病死率明显提高[61.1% (55/90)比44.4% (64/144)], 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$); 而ICU住院时间(d: 21.0 ± 17.1比18.7 ± 10.4)及总住院时间(d: 36.0 ± 28.1比33.8 ± 16.8)差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。结论 免疫功能抑制患者发生血流感染时, 以革兰阴性杆菌感染为主, 真菌感染率较高, 且炎症反应不明显, 细菌清除时间较长, 预后较差。

【关键词】 血流感染; 免疫抑制; 人白细胞DR抗原

基金项目: 江苏省南京市医学科技发展项目(YKK15063)

Analysis of clinical characteristics of bloodstream infection in patients with immune function inhibition

Yu Zhuxi, Zhang Beiyuan, Xu Ying, Hao Yingying, Tang Jian, Yu Wenkui, Gu Qin

Department of Critical Care Medicine, the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, Jiangsu, China

Corresponding author: Gu Qin, Email: guqin_icu1@yeah.net

【Abstract】 Objective To analyze the clinical characteristics of bloodstream infection in patients with immune function inhibition. **Methods** A retrospective analysis was conducted. 234 patients with bloodstream infection admitted to intensive care unit (ICU) of the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School from August 1st in 2015 to December 31st in 2017 were enrolled. According to the immune function on the day of bloodstream infection, they were divided into normal immune function group [human leukocyte antigen DR (HLA-DR) > 30%, $n = 144$] and immunosuppression group (HLA-DR ≤ 30%, $n = 90$). The gender, age, primary disease, complication, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) with 24 hours after ICU admission, sequential organ failure assessment (SOFA) score, etiology, infection parameters on the day of bloodstream infection [peak temperature, white blood count (WBC), neutrophils ratio, procalcitonin (PCT), and C-reactive protein (CRP)] and prognosis parameters (bacterial clearance time, the length of ICU and hospital stay, 28-day mortality) between the two groups were analyzed. **Results** 234 patients were enrolled in the final analysis, including 132 males and 102 females, with an average age of (60.5 ± 18.4) years old. Severe pneumonia and abdominal infection were the main causes of primary diseases. There was no significant difference in gender composition, age, APACHE II, SOFA score, other complications and primary morbidity between the two groups except that the proportion of malignant tumors in the immunosuppressive group was higher than that in the normal immune function group [43.3% (39/90) vs. 41.7% (60/144), $P < 0.05$]. Compared with the normal immune function group, the Gram-positive cocci infection rate in the immunosuppressive group was significantly lowered [40.0% (36/90) vs. 56.2% (81/144)], Gram-negative bacilli infection rate [50.0% (45/90) vs. 39.6% (57/144)] and fungus infection rate [10.0% (9/90) vs. 4.2% (6/144)] were significantly increased (both $P < 0.05$). The levels of WBC, neutrophils ratio, and PCT on the day of bloodstream infection in the immunosuppressive group were significantly lower than those of normal immune function group [WBC ($\times 10^9/L$): 10.2 ± 2.1 vs. 13.5 ± 3.6, neutrophils

ratio: 0.87 ± 0.17 vs. 0.96 ± 0.22 , PCT ($\mu\text{g/L}$): 1.3 ± 1.1 vs. 4.7 ± 2.1 , all $P < 0.05$], but no significant difference in the peak temperature ($^{\circ}\text{C}$: 38.5 ± 1.7 vs. 38.9 ± 1.3) or CRP (mg/L : 134.0 ± 42.6 vs. 164.0 ± 55.8) was found as compared with normal immune function group (both $P > 0.05$). Compared with the normal immune function group, the bacterial clearance time in the immunosuppressive group was significantly prolonged (days: 16.0 ± 10.1 vs. 12.3 ± 4.7), 28-day mortality was significantly increased [61.1% (55/90) vs. 44.4% (64/144)] with statistical significances (both $P < 0.05$), but no significance was found in the length of ICU stay (days: 21.0 ± 17.1 vs. 18.7 ± 10.4) or the length of hospital stay (days: 36.0 ± 28.1 vs. 33.8 ± 16.8 , both $P > 0.05$). **Conclusion** Gram-negative bacilli was the main pathogen of bloodstream infection in immunosuppressive patients, and the fungal infection rate was high, inflammation reaction was not obvious, bacterial clearance time was long, and prognosis was poor.

【Key words】 Bacteremia; Immunosuppression; Human leukocyte antigen DR

Fund program: Nanjing Medical Science and Technology Development Project of Jiangsu Province (YKK15063)

重症感染为免疫功能抑制患者最重要的并发症,也是导致死亡的主要原因之一。血流感染是免疫功能抑制患者最常见的感染^[1]。由于患者免疫功能处于抑制状态,因此,发生血流感染的病原学、临床表现、预后可能与免疫功能正常者不同。为了解免疫功能抑制患者血流感染的临床特征,本研究对2015至2017年南京大学医学院附属鼓楼医院重症医学科(ICU)收治的血流感染患者资料进行了回顾性分析。

1 资料与方法

1.1 研究对象:收集2015年8月1日至2017年12月31日南京大学医学院附属鼓楼医院ICU收治的血培养结果阳性的234例血流感染患者的临床资料。

1.1.1 纳入标准:血培养为单一菌株,送检当天检测了血常规、降钙素原(PCT)、C-反应蛋白(CRP)水平;结合患者临床症状,符合《医院感染诊断标准(试行)》^[2]。

1.1.2 排除标准:基础免疫系统疾病患者。

1.1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并经过医院伦理委员会批准(审批号:2018-101-15),所有治疗和检测均获得患者或家属的知情同意。

1.2 分组:根据患者怀疑血流感染当天人白细胞DR抗原(HLA-DR)检测结果,以30%为界^[3],HLA-DR>30%为免疫功能正常组,HLA-DR≤30%为免疫功能抑制组。

1.3 观察指标:收集患者的性别、年龄、原发病(ICU主要诊断)、合并症(不重复统计)、入ICU 24 h内急性生理学及慢性健康状况评分II(APACHE II)和序贯器官衰竭评分

(SOFA)等一般资料。记录血流感染当天血培养、细菌药敏结果,血常规、PCT、CRP、体温峰值,以及预后指标。

1.4 统计学分析:应用SPSS 13.0软件进行统计学分析。计量资料呈正态分布,以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料(表1):234例患者均纳入最终分析,其中男性132例,女性102例;平均年龄(60.5 ± 18.4)岁;原发病以重症肺炎、腹腔感染为主;99例合并恶性肿瘤,33例曾使用化疗药物或免疫抑制剂,98例合并糖尿病。免疫功能正常组144例,免疫功能抑制组90例;除免疫功能抑制组患者合并恶性肿瘤比例高于免疫功能正常组外($P < 0.05$),两组患者性别构成、年龄、APACHE II、SOFA评分、其他合并症和原发病比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.2 病原学(表2):与免疫功能正常组比较,免疫功能抑制组革兰阳性球菌感染率明显降低[40.0% (36/90)比56.2% (81/144)],革兰阴性杆菌[50.0% (45/90)比39.6% (57/144)]和真菌[10.0% (9/90)比4.2% (6/144)]的感染率均明显升高(均 $P < 0.05$)。

2.3 感染指标(表3):与免疫功能正常组比较,免疫功能抑制组患者感染当天WBC、中性粒细胞比例及PCT水平均显著降低(均 $P < 0.05$);而两组体温峰值及CRP比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表1 是否发生免疫功能抑制两组血流感染患者一般情况比较

组别	例数 (例)	男性比例 [% (例)]	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II评 分(分, $\bar{x} \pm s$)	SOFA评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	合并症 [例(%)]					
						恶性肿瘤	近期化疗或应用免疫抑制剂	糖尿病			
免疫功能正常组	144	56.2(81)	61.7±18.2	14.4±4.8	4.0±2.9	60(41.7)	18(12.5)	55(38.2)			
免疫功能抑制组	90	56.7(51)	59.3±18.4	12.3±6.3	5.1±3.6	39(43.3) ^a	15(16.7)	43(47.8)			
组别	例数 (例)	原发病 [例(%)]									
		暴发性心机炎	肠梗阻	大面积烧伤	胆系感染	多发伤	腹腔感染	肝衰竭	CKD	泌尿系感染	AKI
免疫功能正常组	144	2(1.4)	2(1.4)	5(3.5)	5(3.5)	11(7.6)	16(11.1)	8(5.5)	5(3.5)	5(3.5)	8(5.5)
免疫功能抑制组	90	1(1.1)	3(3.3)	7(7.8)	4(4.4)	5(5.6)	8(8.9)	2(2.2)	4(4.4)	6(6.7)	7(7.8)
组别	例数 (例)	原发病 [例(%)]									
		脑血管意外	失血性休克	心功能不全	血管内手术	血液病	药物中毒	重度子痫前期	中枢神经系统感染	重症肺炎	SAP
免疫功能正常组	144	12(8.3)	3(2.1)	3(2.1)	2(1.4)	8(5.5)	1(0.7)	2(1.4)	0(0)	40(27.8)	6(4.2)
免疫功能抑制组	90	3(3.4)	1(1.1)	3(3.4)	1(1.1)	4(4.4)	0(0)	0(0)	1(1.1)	28(31.1)	2(2.2)

注: APACHE II为急性生理学及慢性健康状况评分II, SOFA为序贯器官衰竭评分, CKD为慢性肾脏病, AKI为急性肾损伤, SAP为重症急性胰腺炎;与免疫功能正常组比较, ^a $P < 0.05$

表 2 是否发生免疫功能抑制两组血流感染患者病原菌比较

组别	例数 (例)	革兰阴性杆菌感染率[%(例)]								
		鲍曼不动杆菌	产气肠杆菌	大肠埃希菌	肺炎克雷伯杆菌	奇异变形杆菌	铜绿假单胞菌	洋葱伯克霍尔德菌	阴沟肠杆菌 阴沟亚种	
免疫功能正常组	144	13.2(19)	0(0)	4.9(7)	10.4(15)	2.1(3)	5.6(8)	0.7(1)	2.8(4)	
免疫功能抑制组	90	14.4(13)	3.3(3)	14.4(13)	10.0(9)	1.1(1)	2.8(4)	0(0)	1.4(2)	

组别	例数 (例)	革兰阳性球菌感染率[%(例)]									
		表皮葡萄球菌	肺炎链球菌	粪肠球菌	腐生葡萄球菌	缓慢葡萄球菌	缓症链球菌	金黄色葡萄球菌	口腔链球菌	人葡萄球菌人亚种	溶血葡萄球菌
免疫功能正常组	144	13.2(19)	1.4(2)	2.8(4)	2.8(4)	1.4(2)	2.1(3)	6.2(9)	0.7(1)	6.9(10)	4.9(7)
免疫功能抑制组	90	12.2(11)	0(0)	1.4(2)	1.1(1)	0(0)	1.1(1)	3.3(3)	1.1(1)	6.7(6)	1.4(2)

组别	例数 (例)	革兰阳性菌感染率[%(例)]						真菌感染率[%(例)]			
		屎肠球菌	头状葡萄球菌	山羊葡萄球菌	沃氏葡萄球菌	星座链球菌	科氏葡萄球菌	白色念珠菌	光滑念珠菌	热带念珠菌	近平滑念珠菌
免疫功能正常组	144	4.2(6)	4.2(6)	1.4(2)	1.4(2)	1.4(2)	1.4(2)	1.4(2)	0(0)	0.7(1)	2.1(3)
免疫功能抑制组	90	6.7(6)	3.3(3)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	2.8(4)	3.5(5)	0(0)	0(0)

表 3 是否发生免疫功能抑制两组血流感染患者感染当天感染指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	体温峰 值(°C)	WBC ($\times 10^9/L$)	中性粒 细胞比例	PCT ($\mu g/L$)	CRP (mg/L)
免疫功能正常组	144	38.9 \pm 1.3	13.5 \pm 3.6	0.96 \pm 0.22	4.7 \pm 2.1	164.0 \pm 55.8
免疫功能抑制组	90	38.5 \pm 1.7	10.2 \pm 2.1 ^a	0.87 \pm 0.17 ^b	1.3 \pm 1.1 ^a	134.0 \pm 42.6

注:WBC 为白细胞计数,PCT 为降钙素原,CRP 为 C-反应蛋白;与免疫功能正常组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$

2.4 预后指标(表 4):与免疫功能正常组比较,免疫功能抑制组患者细菌清除时间明显延长,28 d 病死率明显升高(均 $P < 0.05$);而两组 ICU 及总住院时间比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表 4 是否发生免疫功能抑制两组血流感染患者预后指标比较

组别	例数 (例)	细菌清除时 间(d, $\bar{x} \pm s$)	ICU 住院时 间(d, $\bar{x} \pm s$)	总住院时间 (d, $\bar{x} \pm s$)	28 d 病死率 [%(例)]
免疫功能正常组	144	12.3 \pm 4.7	18.7 \pm 10.4	33.8 \pm 16.8	44.4(64)
免疫功能抑制组	90	16.0 \pm 10.1 ^a	21.0 \pm 17.1	36.0 \pm 28.1	61.1(55) ^a

注:ICU 为重症医学科;与免疫功能正常组比较,^a $P < 0.05$

3 讨论

既往研究表明,危重症患者在创伤、感染、休克等强烈应激后可导致早期全身炎症反应综合征(SIRS)及后期的代偿性抗炎反应综合征(CARS)^[4-6]。这一机制可引起自身免疫功能下降,导致免疫抑制^[7-9]。有学者通过总结持续炎症-免疫抑制-分解代谢综合征(PICS)的相关研究发现,患者在脓毒症或创伤等疾病严重打击后期进入慢性危重病阶段,表现出严重免疫失衡、营养代谢紊乱和多器官持续受损,需要长期的紧急医疗支持,且 PICS 复杂的病理改变一旦启动将难以逆转,早期识别机体免疫特征性变化是抗击 PICS 的关键^[10]。对于免疫功能监测,临床上常用

CD14⁺HLA-DR、淋巴细胞免疫分型、淋巴细胞绝对计数等。Todd 等^[11]于 1981 年首次发现 CD14 是单核细胞表面存在的一种具有特殊功能的分化抗原,并证实它是单核细胞的特异性标志抗原,为脂多糖(LPS)的高亲和受体,在机体免疫、防御系统引起的一系列病理反应中具有重要作用。CD14 能够介导细胞识别吞噬 LPS 及一系列炎性因子释放过程,是引起急性炎症反应的关键因素之一^[12]。单核/巨噬细胞表面的 HLA-DR 是外来抗原呈递过程中最重要的分子,当病原微生物入侵时,细胞活化表达 HLA-DR/CD14,并通过 HLA-DR 的协助将有效抗原成分传递给淋巴细胞,T 淋巴细胞通过 T 细胞抗原受体识别阳性细胞表面的 HLA-DR 分子后提供第一刺激信号,从而启动 T 细胞活化增殖,机体即呈现免疫应答并促进免疫反应过程完成。Volk 等^[13]监测的 1000 多例危重患者中,单核细胞 HLA-DR 表达及炎性因子生成功能未恢复的患者均未存活,他们最初在脓毒症器官移植受体中观察到这一现象,称之为“免疫麻痹”。单核细胞 HLA-DR 表达低于 30% 则表示单核细胞处于免疫麻痹状态,患者易继发感染、多器官功能障碍,甚至死亡^[3]。因此,临床上可使用 CD14⁺HLA-DR 反映患者的免疫功能状态。

免疫功能抑制患者发生感染的风险较免疫功能正常患者显著增高。Williams 等^[14]对 1999 年美国 67 万住院患者的病历资料进行总结分析发现,肿瘤患者全身性感染的发生率(16.4% 比 4.2%, $P < 0.001$)以及病死率(37.8% 比 24.9%, $P < 0.001$)均显著高于非肿瘤患者。约 80% 的血液系统肿瘤患者及 10%~50% 的实体肿瘤患者在发生中性粒细胞缺乏期间出现发热,其发生率受到基础疾病等多种因素的影响,且多见于首次化疗后。在这些患者中,10%~25% 由血流感染引起,而在造血干细胞移植患者可高达 60%^[15]。

本研究显示,免疫功能正常患者血流感染以革兰阳性球菌为主,真菌感染率较低;而免疫功能抑制患者以革兰阴性杆菌为主,真菌感染率较高,与既往研究结果一致。20 世纪 60~70 年代,革兰阴性杆菌是免疫功能抑制患者血流感染的主要致病菌,但 80 年代中期以后,革兰阳性球菌逐渐成为

主要致病菌,可能与氟喹诺酮类抗菌药物的预防性应用、中心静脉导管的使用及化疗药物引起严重皮肤黏膜炎症等有关^[16]。进入 21 世纪以来,革兰阴性杆菌再次成为免疫功能抑制患者血流感染最重要的致病菌。有研究显示,与 1991 至 1996 年相比,2006 至 2010 年粒细胞缺乏伴发热患者血流感染致病菌中革兰阴性杆菌感染率从 28% 增加到 49%,而革兰阳性球菌则从 64% 下降到 41%,最常见的致病菌依次为大肠杆菌、凝固酶阴性葡萄球菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌和肠球菌等^[17]。随着革兰阴性杆菌不断增多,多重耐药菌的比例也日益增加,常见耐药菌包括产超广谱 β-内酰胺酶(ESBL)的肠杆菌、耐碳青霉烯类肠杆菌或肺炎克雷伯菌、耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌或鲍曼不动杆菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)以及耐万古霉素肠杆菌等^[15-16, 18]。

与免疫功能正常患者不同的是,免疫功能抑制患者因无法充分启动炎症反应,即使罹患严重感染,其炎症指标可能仅有轻度异常,发热可能是提示感染的唯一体征。本研究结果显示,免疫功能抑制患者发生菌血症时,WBC、中性粒细胞比例及 PCT 明显低于免疫功能正常者。既往有研究表明,PCT 能反映脓毒症的严重程度,其水平随病情好转下降^[19],能早期、准确预测和诊断脓毒症^[20],无论在免疫功能正常还是免疫功能抑制患者中,均对感染有一定诊断价值。Meta 分析表明,对于免疫功能正常患者,PCT 鉴别感染与非感染的敏感度及特异度分别为 0.77 和 0.79^[21];对于粒细胞缺乏伴发热患者,PCT 有助于鉴别血流感染与癌性发热,其诊断血流感染的敏感度和特异度分别为 0.33~0.93、0.45~0.92^[22]。Meidani 等^[23]统计了 64 例中性粒细胞减少的发热患者,证明 PCT 较 CRP 可更好地预测感染。

本研究中预后分析显示,免疫功能抑制组患者细菌清除时间较免疫功能正常组明显延长,且 28 d 病死率明显升高,与既往研究结果相同^[24]。免疫功能抑制可引起机体对病原微生物清除能力下降,从而增加二次感染的风险,导致感染加重,增加侵袭性真菌感染(IFI)的发生,持续免疫抑制可导致器官衰竭,细菌清除能力下降,病死率升高,最终预后欠佳。

综上所述,免疫功能抑制患者发生血流感染时,以革兰阴性杆菌为主,真菌感染率较高,炎症反应不明显,细菌清除时间较长,预后较差。

参考文献

[1] Sancho S, Artero A, Zaragoza R, et al. Impact of nosocomial polymicrobial bloodstream infections on the outcome in critically ill patients [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2012, 31 (8): 1791-1796. DOI: 10.1007/s10096-011-1503-8.

[2] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. *现代实用医学*, 2003, 15 (7): 460-465. DOI: 10.3969/j.issn.1671-0800.2003.07.045.

Ministry of Health of the People's Republic of China. Diagnostic standard for nosocomial infection [J]. *Mod Pract Med*, 2003, 15 (7): 460-465. DOI: 10.3969/j.issn.1671-0800.2003.07.045.

[3] 姚咏明. 多器官功能障碍综合征发病机制研究新进展[J]. *中华急诊医学杂志*, 2001, 10 (1): 63-64. DOI: 10.3760/j.issn.1671-0282.2001.01.034.

Yao YM. Progress in pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome [J]. *Chin J Emerg Med*, 2001, 10 (1): 63-64. DOI: 10.3760/j.issn.1671-0282.2001.01.034.

[4] Adib-Conquy M, Cavaillon JM. Compensatory anti-inflammatory response syndrome [J]. *Thromb Haemost*, 2009, 101 (1): 36-47.

[5] Bone RC. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our

understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS) [J]. *Ann Intern Med*, 1996, 125 (8): 680-687. DOI: 10.7326/0003-4819-125-8-199610150-00009.

[6] Ward NS, Casserly B, Ayala A. The compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS) in critically ill patients [J]. *Clin Chest Med*, 2008, 29 (4): 617-25, viii. DOI: 10.1016/j.ccm.2008.06.010.

[7] Kox WJ, Volk T, Kox SN, et al. Immunomodulatory therapies in sepsis [J]. *Intensive Care Med*, 2000, 26 Suppl 1: S124-128.

[8] Munford RS, Pugin J. Normal responses to injury prevent systemic inflammation and can be immunosuppressive [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163 (2): 316-321. DOI: 10.1164/ajrccm.163.2.2007102.

[9] Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348 (2): 138-150. DOI: 10.1056/NEJMra021333.

[10] 苏和毅,莫泽珣,陈珍,等. ICU 严重免疫失衡疾病——持续炎症-免疫抑制-分解代谢综合征[J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29 (8): 760-764. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.08.019.

Su HY, Mo ZX, Chen Z, et al. Severe disease of immune imbalance in ICU: persistent inflammation immunosuppression catabolism syndrome [J]. *Chin Crit Care Med*, 2017, 29 (8): 760-764. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.08.019.

[11] Todd RF, Nadler LM, Schlossman SF. Antigens on human monocytes identified by monoclonal antibodies [J]. *J Immunol*, 1981, 126 (4): 1435-1442.

[12] Volk HD, Reinke P, Döcke WD. Immunological monitoring of the inflammatory process: which variables? When to assess? [J]. *Eur J Surg Suppl*, 1999 (584): 70-72. DOI: 10.1080/11024159950188600.

[13] Volk HD, Reinke P, Krausch D, et al. Monocyte deactivation: rationale for a new therapeutic strategy in sepsis [J]. *Intensive Care Med*, 1996, 22 Suppl 4: S474-481. DOI: 10.1007/BF01743727.

[14] Williams MD, Braun LA, Cooper LM, et al. Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care [J]. *Crit Care*, 2004, 8 (5): R291-298. DOI: 10.1186/cc2893.

[15] Gustinetti G, Mikulska M. Bloodstream infections in neutropenic cancer patients: a practical update [J]. *Virulence*, 2016, 7 (3): 280-297. DOI: 10.1080/21505594.2016.1156821.

[16] Menzo SL, la Martire G, Ceccarelli G, et al. New insight on epidemiology and management of bacterial bloodstream infection in patients with hematological malignancies [J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2015, 7 (1): e2015044. DOI: 10.4084/MJHID.2015.044.

[17] Gudiol C, Bodro M, Simonetti A, et al. Changing aetiology, clinical features, antimicrobial resistance, and outcomes of bloodstream infection in neutropenic cancer patients [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2013, 19 (5): 474-479. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2012.03879.x.

[18] Kulkarni AP. Immunocompromised hosts: infections and biomarkers [J]. *South Asian J Cancer*, 2013, 2 (4): 209-210. DOI: 10.4103/2278-330X.119907.

[19] 奚晶晶,王红,杨钧. 降钙素原在脓毒症患者中的动态变化及中药干预的影响[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2007, 14 (6): 327-329. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2007.06.002.

Xi JJ, Wang H, Yang J. Dynamic changes of serum procalcitonin in patients with sepsis and the intervention effect of Chinese herbal medicine on the changes [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2007, 14 (6): 327-329. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2007.06.002.

[20] 朱星成,段勇,王冬菊,等. PCT、hs-CRP、SAA 检测在脓毒症早期诊断的临床应用价值[J]. *实用检验医师杂志*, 2014, 6 (1): 27-30. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2014.01.007.

Zhu XC, Duan Y, Wang DJ, et al. Clinical application of serum PCT, hs-CRP and SAA in sepsis diagnosis [J]. *Chin J Clin Pathol*, 2014, 6 (1): 27-30. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2014.01.007.

[21] Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, et al. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13 (5): 426-435. DOI: 10.1016/S1473-3099(12)70323-7.

[22] Williams MD, Braun LA, Cooper LM, et al. Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care [J]. *Crit Care*, 2004, 8 (5): R291-298. DOI: 10.1186/cc2893.

[23] Meidani M, Khorvash F, Abolghasemi H, et al. Procalcitonin and quantitative C-reactive protein role in the early diagnosis of sepsis in patients with febrile neutropenia [J]. *South Asian J Cancer*, 2013, 2 (4): 216-219. DOI: 10.4103/2278-330X.119913.

[24] Delano MJ, Ward PA. Sepsis-induced immune dysfunction: can immune therapies reduce mortality? [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126 (1): 23-31. DOI: 10.1172/JCI82224.