

脓毒症患者免疫指标与预后的关系 ——基于 MIMIC-IV 数据库的资料分析

王静 张毅 高艳玲

烟台毓璜顶医院重症医学科, 山东烟台 264000

通信作者: 高艳玲, Email: gyllhy@163.com

【摘要】 **目的** 探讨脓毒症患者免疫指标变化与预后的关系。**方法** 基于美国重症监护医学信息数据库 IV v2.0 (MIMIC-IV v2.0), 检索 2008 至 2019 年患者的住院信息, 筛选出完成 CD3 计数、CD4 计数、CD8 计数、CD4/CD8 比值、淋巴细胞计数 (LYM) 和免疫球蛋白 (IgA、IgG、IgM) 水平等免疫指标检查患者的住院资料, 包括性别、年龄、体质量指数 (BMI)、序贯器官衰竭评分 (SOFA) 及是否患有冠心病、高血压、糖尿病等基础疾病和 28 d 预后, 对比分析影响脓毒症患者预后的免疫学指标, 绘制受试者工作特征曲线 (ROC 曲线), 分析免疫学指标对脓毒症患者 28 d 预后的预测价值。**结果** 共 33 745 例患者纳入研究, 其中脓毒症 1 509 例, 非脓毒症 32 236 例; 脓毒症患者中 28 d 内存活 1 084 例, 死亡 425 例。脓毒症组 BMI (kg/m^2 : 33.25 ± 28.71 比 28.90 ± 15.28) 及入院后 3 d 内和 7 d 内 IgA 水平 [入院后 3 d 内和 7 d 内 IgA 水平均为 (275.01 ± 216.96) mg/L 比 (85.99 ± 75.76) mg/L] 均明显高于非脓毒症组 (均 $P < 0.05$), 入院后 3 d 内和 7 d 内 CD3 计数、CD8 计数均明显低于非脓毒症组 [入院后 3 d 内: CD3 计数 (个 μL) 为 $1\ 080.74 \pm 849.23$ 比 $1\ 242.91 \pm 889.24$, CD8 计数 (个 μL) 为 558.07 ± 368.77 比 625.07 ± 529.66 ; 入院后 7 d 内: CD3 计数 (个 μL) 为 $1\ 079.69 \pm 850.61$ 比 $1\ 242.48 \pm 889.23$, CD8 计数 (个 μL) 为 556.70 ± 467.23 比 624.93 ± 429.78 ; 均 $P < 0.05$], 且合并高血压、糖尿病、冠心病等基础疾病患者比例均明显高于非脓毒症组 [高血压: 10.07% ($152/1\ 509$) 比 2.47% ($796/32\ 236$), 糖尿病: 50.10% ($756/1\ 509$) 比 15.18% ($4\ 895/32\ 236$), 冠心病: 31.21% ($471/1\ 509$) 比 19.19% ($6\ 186/32\ 236$), 均 $P < 0.05$]。脓毒症组中 28 d 内存活患者入院后 3 d 内和 7 d 内 CD3 计数、CD4 计数、CD4/CD8 比值均明显高于 28 d 内死亡患者 [入院后 3 d 内: CD3 计数 (个 μL) 为 $1\ 127.20 \pm 857.14$ 比 938.26 ± 810.50 , CD4 计数 (个 μL) 为 559.76 ± 507.18 比 338.75 ± 267.11 , CD4/CD8 比值为 1.87 ± 0.80 比 1.02 ± 0.12 ; 入院后 7 d 内: CD3 计数 (个 μL) 为 $1\ 124.01 \pm 810.53$ 比 943.78 ± 808.21 , CD4 计数 (个 μL) 为 559.56 ± 507.36 比 341.95 ± 266.56 , CD4/CD8 比值为 1.88 ± 0.79 比 1.03 ± 0.13 ; 均 $P < 0.05$]。入院后 3 d 内 CD4/CD8 比值预测脓毒症患者 28 d 预后的 ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.615 [95% 可信区间 (95% CI) 为 0.555 ~ 0.671], 敏感度为 70.83%, 特异度为 52.49%。**结论** 合并高血压、冠心病、糖尿病等基础疾病的患者更容易发生脓毒症, 脓毒症患者在早期会出现免疫学指标的变化, 早期 CD4/CD8 比值可在一定程度上预测脓毒症患者的预后情况。

【关键词】 脓毒症; 免疫指标; 预后; MIMIC-IV

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82172188); 山东省自然科学基金 (ZR2017MH075); 山东省烟台市科技创新发展计划 (2021YD020)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20211102-01622

Relationship between immune indexes and prognosis in patients with sepsis: data analysis based on MIMIC-IV database

Wang Jing, Zhang Yi, Gao Yanling

Department of Critical Care Medicine, Yantai Yuhuangding Hospital, Yantai 264000, Shandong, China

Corresponding author: Gao Yanling, Email: gyllhy@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between the changes of immune indexes and prognosis in patients with sepsis. **Methods** Based on the hospitalization information from 2008 to 2019 in the American Medical Information Mart for Intensive Care-IV v2.0 (MIMIC-IV v2.0), the hospitalized data including CD3 count, CD4 count, CD8 count, CD4/CD8 ratio, immunoglobulins (IgA, IgG, IgM) levels and lymphocyte counts, gender, age, body mass index (BMI), sequential organ failure assessment (SOFA), and prognosis of patients with coronary heart disease, hypertension, diabetes mellitus, underlying diseases, and 28-day prognosis were collected. The immunological indexes affecting the prognosis of patients with sepsis were compared and analyzed. The receiver operator characteristic curve (ROC curve) was drawn to analyze the value of immunological indexes in predicting the 28-day prognosis of patients with sepsis. **Results** A total of 33 745 patients were enrolled in the study, including 1 509 cases of sepsis and 32 236 cases without sepsis. Among the patients with sepsis, there were 1 084 cases alive and 425 cases died within 28 days. BMI (kg/m^2 : 33.25 ± 28.71 vs. 28.90 ± 15.28) and IgA levels within 3 days and 7 days after admission in sepsis group were significantly higher than those in the non-sepsis group [within 3 days after admission: (275.01 ± 216.96) mg/L vs. (85.99 ± 75.76) mg/L ; within 7 days after admission: (275.01 ± 216.96) mg/L vs. (85.99 ± 75.76) mg/L , all $P < 0.05$]. CD3 count, CD8 count within 3 days and 7 days after admission in sepsis group were significantly lower than that in the non-sepsis group

[within 3 days after admission: CD3 counts were $(1\ 080.74 \pm 849.23)/\mu\text{L}$ vs. $(1\ 242.91 \pm 889.24)/\mu\text{L}$, CD8 counts were $(558.07 \pm 368.77)/\mu\text{L}$ vs. $(625.07 \pm 529.66)/\mu\text{L}$; within 7 days after admission: CD3 counts were $(1\ 079.69 \pm 850.61)/\mu\text{L}$ vs. $(1\ 242.48 \pm 889.23)/\mu\text{L}$, CD8 counts were $(556.70 \pm 467.23)/\mu\text{L}$ vs. $(624.93 \pm 429.78)/\mu\text{L}$, all $P < 0.05$]. The proportion of patients with hypertension, diabetes and coronary heart disease were significantly higher than those in the non-sepsis group [hypertension: 10.07% (152/1 509) vs. 2.47% (796/32 236), diabetes: 50.10% (756/1 509) vs. 15.18% (4 895/32 236), coronary heart disease: 31.21% (471/1 509) vs. 19.19% (6 186/32 236), all $P < 0.05$]. In the sepsis group, the CD3 count, CD4 count and CD4/CD8 ratio in the survival group were significantly higher than those in the death group within 3 days and 7 days after admission [within 3 days after admission: CD3 counts were $(1\ 127.20 \pm 857.14)/\mu\text{L}$ vs. $(938.26 \pm 810.50)/\mu\text{L}$, CD4 counts were $(559.76 \pm 507.18)/\mu\text{L}$ vs. $(338.75 \pm 267.11)/\mu\text{L}$, CD4/CD8 ratios were 1.87 ± 0.80 vs. 1.02 ± 0.12 ; within 7 days after admission: CD3 count were $(1\ 124.01 \pm 810.53)/\mu\text{L}$ vs. $(943.78 \pm 808.21)/\mu\text{L}$, CD4 count were $(559.56 \pm 507.36)/\mu\text{L}$ vs. $(341.95 \pm 266.56)/\mu\text{L}$, CD4/CD8 ratios were 1.88 ± 0.79 vs. 1.03 ± 0.13 , all $P < 0.05$]. The area under the ROC curve (AUC) of CD4/CD8 ratio within 3 days after admission in predicting the prognosis of septic patients at 28 days was 0.615 [95% confidence interval (95%CI) was 0.555–0.671], the sensitivity was 70.83%, and the specificity was 52.49%. **Conclusions** Hypertension, coronary heart disease and diabetes are more likely to induce sepsis. The changes of immune indexes in patients with sepsis will occur in the early stage. Early CD4/CD8 index can predict the prognosis of patients with sepsis to a certain extent.

【Key words】 Sepsis; Immune index; Prognosis; MIMIC-IV

Fund program: General program of National Natural Science Foundation of China (82172188); Natural Science Foundation of Shandong Province (ZR2017MH075); Yantai Science and Technology Innovation Development Plan of Shandong Province (2021YD020)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20211102-01622

有研究显示,全球每年诊断为脓毒症或脓毒性休克的病例超1 900万,其中约600万病例最终结局为死亡,而存活患者中约300万例存在认知功能障碍,是目前临床医学亟待解决的问题^[1-3]。早期正确识别脓毒症有利于及时治疗,可提高治疗成功率。对脓毒症病理生理学的深入探索揭示,除病原菌及其毒素对正常组织的侵害外,自身免疫功能失调也在脓毒症发生发展中起关键作用^[4]。免疫亢进与免疫抑制两种病理状态同时存在,加剧了脓毒症的进展^[5]。本文基于美国重症监护医学信息数据库IV v2.0 (Medical Information Mart for Intensive Care-IV v2.0, MIMIC-IV v2.0)数据,分析数据库中收录的CD3计数、CD4计数、CD8计数、CD4/CD8比值及免疫球蛋白(immunoglobulins, IgA、IgG、IgM)和淋巴细胞计数(lymphocyte count, LYM)等免疫学指标,进一步探讨脓症患者免疫指标变化与预后的关系。

1 资料和方法

1.1 数据来源: MIMIC-IV数据库是由美国麻省理工学院、贝斯以色列女执事医疗中心及飞利浦医疗共同发布的重症医学开放数据库,应用版本为MIMIC-IV v2.0。该数据库收集了2008至2019年美国贝斯以色列女执事医疗中心重症监护病房(intensive care unit, ICU)收治的患者的住院信息。在完成合作机构培训倡议课程后,获得了数据库的访问和使用权限,同时通过了“保护人类研究参与者”考试(编号:36734800)。

1.2 数据准入及排除标准: 收集数据库中完善CD3计数、CD4计数、IgA、LYM等免疫学指标检查的患

者信息,其中有多次住院信息或同一住院期间有多次ICU记录者,仅收录首次住院的第1次入住ICU信息;排除年龄<18岁者以及关键和仅有部分数据或信息记录不全者。

1.3 数据提取: 从MIMIC-IV数据库中提取如下资料,包括性别、年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)、CD3计数、CD4计数、CD8计数、CD4/CD8比值、IgA、IgG、IgM、LYM及合并糖尿病、高血压、冠心病等基础疾病情况和患者28 d预后。SOFA评分提取患者入ICU后首次评分结果,所有实验室检查结果均收集患者入ICU后3 d内和7 d内结果,并分别计算每例患者的均值。

1.4 统计学方法: 采用SPSS 21.0软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例数(%)表示,采用 χ^2 检验。绘制受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC曲线),计算ROC曲线下面积(area under the ROC curve, AUC),评估相关指标对重症患者28 d预后的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料: 共筛选并纳入33 745例患者,其中主诊断为脓毒症的患者1 509例,主诊断为其他疾病的患者32 236例。不同主诊断两组患者的年龄和SOFA评分比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),性别、BMI及合并高血压、糖尿病、冠心病比例比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$;表1)。脓毒症

组患者 28 d 内存活 1 084 例,死亡 425 例。不同预后两组脓毒症患者合并糖尿病、冠心病比例比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),性别、年龄、BMI、SOFA 评分及合并高血压比例比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$;表 2)。

2.2 脓毒症组与非脓毒症组患者入院后 3 d 内和 7 d 内免疫学指标比较(表 3):在入院后 3 d 内和 7 d 内,脓毒症组患者 IgA 水平均明显高于非脓毒症组,CD3 计数和 CD8 计数均明显低于非脓毒症组

(均 $P < 0.05$);而两组间 CD4 计数、CD4/CD8 比值、IgG、IgM 和 LYM 水平比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.3 存活组与死亡组患者入院后 3 d 内和 7 d 内免疫学指标比较(表 4):在入院后 3 d 内和 7 d 内,存活组患者 CD3 计数、CD4 计数、CD4/CD8 比值均明显高于死亡组(均 $P < 0.05$),而两组间 CD8 计数、IgA、IgG、IgM 和 LYM 水平比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表 1 不同主诊断两组 ICU 住院患者的基本资料比较

组别	例数 (例)	男性 [例(%)]	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI ($\text{kg}/\text{m}^2, \bar{x} \pm s$)	SOFA 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	基础疾病[例(%)]		
						糖尿病	高血压	冠心病
非脓毒症组	32 236	19 827(61.51)	58.17 ± 15.55	28.90 ± 15.28	3.75 ± 3.00	4 895(15.18)	796(2.47)	6 186(19.19)
脓毒症组	1 509	759(50.30)	57.59 ± 15.06	33.25 ± 28.71	3.89 ± 2.89	756(50.10)	152(10.07)	471(31.21)
χ^2/t 值		17.28	1.10	-3.51	-1.46	1 260.41	305.24	131.59
P 值		<0.01	0.27	<0.01	0.14	<0.01	<0.01	<0.01

注:ICU 为重症监护病房, BMI 为体质量指数, SOFA 为序贯器官衰竭评分

表 2 不同 28 d 预后两组脓毒症患者的基本资料比较

组别	例数 (例)	男性 [例(%)]	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI ($\text{kg}/\text{m}^2, \bar{x} \pm s$)	SOFA 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	基础疾病[例(%)]		
						糖尿病	高血压	冠心病
存活组	1 084	547(50.46)	57.54 ± 15.13	32.61 ± 27.12	3.90 ± 2.89	585(53.97)	111(10.24)	356(32.84)
死亡组	425	212(49.88)	58.04 ± 14.33	39.63 ± 35.20	3.85 ± 2.95	171(40.24)	41(9.65)	115(27.06)
χ^2/t 值		0.01	0.31	-0.10	-0.15	23.03	0.12	4.76
P 值		0.93	0.75	0.92	0.89	<0.01	0.78	0.03

注: BMI 为体质量指数, SOFA 为序贯器官衰竭评分

表 3 不同主诊断两组 ICU 住院患者的免疫学指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	CD3 计数(个/ μL)	CD4 计数(个/ μL)	CD8 计数(个/ μL)	CD4/CD8 比值
		非脓毒症组	入院后 3 d 内	1 242.91 ± 889.24 (6 444)	594.40 ± 345.28 (6 444)
	入院后 7 d 内	1 242.48 ± 889.23 (6 448)	593.18 ± 343.89 (6 448)	624.93 ± 429.78 (6 448)	1.52 ± 0.71 (6 449)
脓毒症组	入院后 3 d 内	1 080.74 ± 849.23 (671) ^a	505.41 ± 469.49 (671)	558.07 ± 368.77 (671) ^b	1.66 ± 0.82 (671)
	入院后 7 d 内	1 079.69 ± 850.61 (671) ^a	506.05 ± 469.26 (671)	556.70 ± 467.23 (671) ^b	1.67 ± 0.76 (671)
组别	时间	IgA (mg/L)	IgG (g/L)	IgM (mg/L)	LYM ($\times 10^9/\text{L}$)
		非脓毒症组	入院后 3 d 内	85.99 ± 75.76 (182)	0.78 ± 0.14 (2 858)
	入院后 7 d 内	85.99 ± 75.76 (182)	0.78 ± 0.14 (2 858)	100.63 ± 11.39 (2 850)	2.26 ± 1.07 (23 697)
脓毒症组	入院后 3 d 内	275.01 ± 216.96 (10) ^b	0.84 ± 0.12 (334)	97.40 ± 93.38 (334)	1.72 ± 0.75 (649)
	入院后 7 d 内	275.01 ± 216.96 (10) ^b	0.84 ± 0.12 (334)	97.07 ± 93.05 (334)	1.72 ± 0.76 (649)

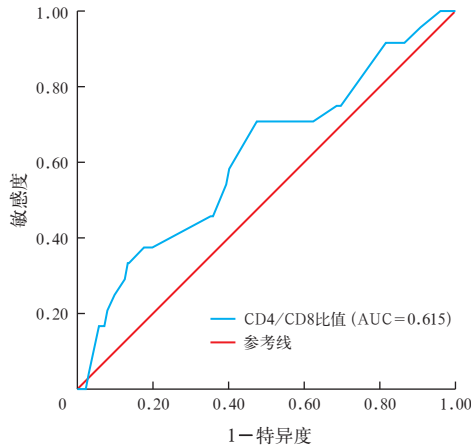
注:ICU 为重症监护病房, Ig 为免疫球蛋白, LYM 为淋巴细胞计数;与非脓毒症组比较, ^a $P < 0.01$, ^b $P < 0.05$;括号内代表检测该指标病例数

表 4 不同 28 d 预后两组脓毒症患者的免疫学指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	CD3 计数(个/ μL)	CD4 计数(个/ μL)	CD8 计数(个/ μL)	CD4/CD8 比值
		存活组	入院后 3 d 内	1 127.20 ± 857.14 (506)	559.76 ± 507.18 (506)
	入院后 7 d 内	1 124.01 ± 810.53 (506)	559.56 ± 507.36 (506)	549.11 ± 543.41 (506)	1.88 ± 0.79 (506)
死亡组	入院后 3 d 内	938.26 ± 810.50 (165) ^a	338.75 ± 267.11 (165) ^b	578.10 ± 367.27 (165)	1.02 ± 0.12 (165) ^b
	入院后 7 d 内	943.78 ± 808.21 (165) ^a	341.95 ± 266.56 (165) ^b	579.98 ± 366.34 (165)	1.03 ± 0.13 (165) ^b
组别	时间	IgA (mg/L)	IgG (g/L)	IgM (mg/L)	LYM ($\times 10^9/\text{L}$)
		存活组	入院后 3 d 内	298.89 ± 215.72 (9)	0.75 ± 0.11 (219)
	入院后 7 d 内	298.89 ± 215.72 (9)	0.75 ± 0.11 (219)	89.96 ± 55.59 (219)	1.95 ± 1.05 (449)
死亡组	入院后 3 d 内	60.12 ± 34.24 (2)	1.01 ± 0.14 (115)	111.03 ± 87.16 (115)	1.18 ± 0.97 (200)
	入院后 7 d 内	60.12 ± 34.24 (2)	1.01 ± 0.14 (115)	110.63 ± 86.70 (115)	1.19 ± 1.06 (200)

注: Ig 为免疫球蛋白, LYM 为淋巴细胞计数;与存活组比较, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$;括号内代表检测该指标病例数

2.4 入院后3 d内 CD4/CD8 比值对脓毒症患者 28 d 预后的预测价值(图 1): ROC 曲线分析显示,入院后 3 d 内 CD4/CD8 比值预测脓毒症患者 28 d 预后的 AUC 为 0.615 [95% 可信区间 (95% confidence interval, 95% CI) 为 0.555 ~ 0.671], 敏感度为 70.83%, 特异度为 52.49%。



注: ROC 曲线为受试者工作特征曲线, AUC 为 ROC 曲线下面积

图 1 入院后 3 d 内 CD4/CD8 比值预测脓毒症患者 28 d 预后的 ROC 曲线

3 讨论

脓毒症在危重症患者中是一种常见疾病, 疾病后期可累及多器官和系统, 导致多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS) 的发生^[6], 其病理生理涉及炎症、免疫、凝血等多个方面^[7-8]。有研究提出代偿性抗炎症反应综合征这一假说^[9], 指出其发生发展是机体促炎与抗炎机制失调导致, 与免疫功能紊乱联系紧密。

早期人们对于全身炎症反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) 的认知停留在“过度炎症”基础上, 通常予以单纯“抗炎治疗”^[10]。目前的研究已证实脓毒症早期已出现免疫抑制, 但在疾病进展过程中何者占上风取决于机体促炎、抗炎机制优势的一方, 临床可出现体温高峰、白细胞计数升高、LYM 降低等, 然而由于患者感染部位及疾病严重程度不同, 临床表现多种多样。在脓毒症早期, 免疫反应的特点是过多的促炎介质释放, 中性粒细胞、巨噬细胞、树突细胞 (dendritic cell, DC)、T 细胞等一系列免疫细胞参与炎症反应的调控^[11-12]。本研究结果也表明, 在脓毒症发病初期, CD4 计数、IgA 和 IgM 水平会升高, 可能受限于 CD8 表达水平的升高, 导致在脓毒症早期存在 CD4/CD8 比值下降的情况, 后续需进一步研究来证实。脓毒症进一步

向危重症发展的重要标志是开始出现免疫抑制, 表现为细胞数量减少及功能降低^[13], 本研究也证实, 在脓毒症进展过程中出现 CD4/CD8 比值的进一步降低。

根据既往理论, 对脓毒症患者的治疗应该在不同阶段实施不同的免疫治疗方案, 比如在过度炎症期应予以抗炎治疗, 在脓毒症进展期出现免疫抑制后应开始增强免疫治疗等^[14], 但在实际的临床工作中, 尚缺乏能够有效、准确判断机体目前免疫状态的指标或系统, 以供临床医师判断机体由“过度炎症反应”向“免疫抑制”转变的时机, 导致临床上免疫治疗的风险增加。本文通过对免疫指标的进一步分析, 旨在探讨可用于临床工作的具有指导价值的免疫学指标, 但受限于该数据库为单中心的回顾性研究, 可能存在数据偏倚的情况。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Perner A, Cecconi M, Cronhjort M, et al. Expert statement for the management of hypovolemia in sepsis [J]. Intensive Care Med, 2018, 44 (6): 791-798. DOI: 10.1007/s00134-018-5177-x.
- [2] Prescott HC, Angus DC. Postsepsis morbidity [J]. JAMA, 2018, 319 (1): 91. DOI: 10.1001/jama.2017.19809.
- [3] Reinhart K, Daniels R, Kissoon N, et al. Recognizing sepsis as a global health priority: a WHO resolution [J]. N Engl J Med, 2017, 377 (5): 414-417. DOI: 10.1056/NEJMp1707170.
- [4] 姚咏明, 祝筱梅. 细胞凋亡在脓毒症免疫紊乱中作用及其调控途径的思考 [J]. 中华创伤杂志, 2012, 28 (10): 867-870. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-8050.2012.10.002.
- [5] 于湘友, 杜欣欣. 脓毒症: 争议中前行 [J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31 (10): 1204-1207. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.10.005.
- [6] Hartog CS, Kohl M, Reinhart K. A systematic review of third-generation hydroxyethyl starch (HES 130/0.4) in resuscitation: safety not adequately addressed [J]. Anesth Analg, 2011, 112 (3): 635-645. DOI: 10.1213/ANE.0b013e31820ad607.
- [7] 李志军. 脓毒症的中西医结合治疗对策 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2008, 15 (6): 323-325. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2008.06.001.
- [8] James MF, Michell WL, Joubert IA, et al. Resuscitation with hydroxyethyl starch improves renal function and lactate clearance in penetrating trauma in a randomized controlled study: the FIRST trial (Fluids in Resuscitation of Severe Trauma) [J]. Br J Anaesth, 2011, 107 (5): 693-702. DOI: 10.1093/bja/aer229.
- [9] Delaney AP, Dan A, McCaffrey J, et al. The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis [J]. Crit Care Med, 2011, 39 (2): 386-391. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318181fe217.
- [10] 彭雅彬. 降钙素原与超敏 C-反应蛋白联合诊断急性淋巴细胞白血病感染的临床分析 [J]. 实用检验医师杂志, 2021, 13 (1): 10-12. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2021.01.004.
- [11] Inoue S, Sato T, Suzuki-Utsunomiya K, et al. Sepsis-induced hypercytokinemia and lymphocyte apoptosis in aging-accelerated Klotho knockout mice [J]. Shock, 2013, 39 (3): 311-316. DOI: 10.1097/SHK.0b013e3182845445.
- [12] 董丽华, 吕娟, 丁黎莉, 等. 脓毒症免疫治疗的研究进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29 (2): 184-187. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.02.019.
- [13] 张文钊, 王志斌. 脓毒症免疫抑制相关效应 T 细胞亚群稳态平衡的研究进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2022, 34 (1): 95-99. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210610-00858.
- [14] 张伟杰. 免疫抑制剂及免疫抑制方案的进展 [J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2015, 3 (5): 272-275. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2015.05.003.

(收稿日期: 2021-11-02)