· 论著 ·

免疫受损宿主发生脓毒症的临床特点及早期预警

陈艳青 郭润静 黄潇 刘晓立 田焕焕 吕冰洁 宁方玉 王涛 郝东
滨州医学院附属医院重症医学科，山东滨州 256603
通信作者：郝东，Email：sdbzzbh@163.com

【摘要】 目的 探讨免疫受损宿主发生脓毒症的临床特点并建立早期预警方程。**方法** 采用回顾性研究方法，选择 2011 年 10 月至 2022 年 10 月入住滨州医学院附属医院重症监护病房（ICU）的脓毒症患者作为研究对象。收集患者的一般资料、感染部位、病原学结果及药敏情况、临床症状、炎症指标、急性生理学与慢性健康状况评分Ⅱ（APACHEⅡ）、序贯器官衰竭评分（SOFA）、免疫麻痹发生情况和住院期间转归情况。根据是否符合免疫受损宿主的诊断标准分为免疫受损组和免疫正常组。比较两组患者的临床资料；采用多因素 Logistic 回归分析免疫受损宿主发生脓毒症的危险因素，并初步建立回归方程模型，采用 Omnibus 检验和 Hosmer-Lemeshow 检验对模型进行评价。**结果** 共纳入 169 例脓毒症患者，其中免疫受损组 61 例，免疫正常组 108 例。免疫受损组患者感染部位居于前 3 位的依次是血流感染、肺部感染和腹腔感染；免疫正常组患者感染部位居于前 3 位的依次是肺部感染、血流感染和腹腔感染。免疫受损组患者革兰阴性菌感染率明显低于免疫正常组〔49.2%（30/61）比 64.8%（70/108）〕，革兰阳性菌感染率〔27.9%（17/61）比 13.9%（15/108）〕和多重耐药菌感染率〔54.1%（33/61）比 29.6%（32/108）〕均明显高于免疫正常组（均 $P<0.05$）。临床症状方面，免疫受损组患者发热比例明显低于免疫正常组〔49.2%（30/61）比 66.7%（72/108），$P<0.05$〕。免疫受损组患者的中性粒细胞计数（NEU）和中性粒细胞比例（NEU%）均明显低于免疫正常组，淋巴细胞比例（LYM%）、中性粒细胞 / 淋巴细胞比值（NLR）、C- 反应蛋白（CRP）、降钙素原（PCT）、APACHEⅡ评分、合并休克比例、免疫麻痹发生率和住院期间病死率均明显高于免疫正常组，差异具有统计学意义。Logistic 回归分析显示，NLR、CRP 和 PCT 是免疫受损宿主发生脓毒症的危险因素（均 $P<0.05$）。将上述指标作为协变量构建 Logistic 回归方程，即 $\mathrm{Logit}(P)=0.025X_1+0.010X_2+0.013X_3-2.945$，其中 X_1、X_2、X_3 分别代表 NLR、CRP、PCT。经 Omnibus 检验和 Hosmer-Lemeshow 检验显示，该模型拟合良好，具有一定的早期预警价值。**结论** 免疫受损宿主发生脓毒症时炎症反应更强烈，病原学以革兰阴性菌为主，且革兰阳性菌感染发生率和多重耐药菌感染率更高；其病情严重程度、住院期间病死率、休克发生率和脓毒症后免疫麻痹发生率明显更高；NLR、CRP、PCT 为免疫受损宿主发生脓毒症的独立危险因素；基于此构建的回归方程对于免疫受损宿主发生脓毒症可能有早期预警意义。

【关键词】 免疫受损； 脓毒症； 危险因素
基金项目：山东省自然科学基金（ZR2021QH105）
DOI：10.3760/cma.j.cn121430-20240729-00638

Clinical features and early warning of the sepsis in immunocompromised host sepsis

Chen Yanqing, Guo Runjing, Huang Xiao, Liu Xiaoli, Tian Huanhuan, Lyu Bingjie, Ning Fangyu, Wang Tao, Hao Dong
Department of Critical Care Medicine, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou 256603, Shandong, China
Corresponding author: Hao Dong, Email: sdbzzbh@163.com

【Abstract】 Objective To explore the clinical features of the sepsis in immunocompromised hosts and establish an early warning equation. **Methods** A retrospective study was conducted on sepsis patients admitted to the intensive care unit (ICU) of Binzhou Medical University Hospital from October 2011 to October 2022. General information, infection site, etiology results and drug susceptibility, clinical symptoms, inflammatory indicators, acute physiology and chronic health status evaluation Ⅱ (APACHE Ⅱ), sequential organ failure assessment (SOFA), incidence of immune paralysis, and outcome during hospitalization were collected. Based on whether they met the diagnostic criteria for immunocompromised hosts, patients were divided into immunocompromised group and immune normal group. The clinical information of the two groups were compared. Multivariate Logistic regression was used to analyze the risk factors of patients with immunocompromised sepsis and the regression equation model was initially established. Omnibus test and Hosmer-Lemeshow test were used to evaluate the model. **Results** A total of 169 patients with sepsis were included, including 61 in the immunocompromised group and 108 in the normal immune group. The top 3 infection sites in the immunocompromised group were bloodstream infection, pulmonary infection and abdominal infection. The top 3 infection sites in the normal immune group were pulmonary infection, bloodstream infection and abdominal infection. The infection rate of Gram-negative bacteria in the immunocompromised group was significantly lower than that in the normal group [49.2% (30/61) vs. 64.8% (70/108), $P < 0.05$]. The infection rate of Gram-positive bacteria [27.9% (17/61) vs. 13.9% (15/108)] and multidrug-resistant bacteria [54.1% (33/61) vs. 29.6% (32/108)] were significantly

higher than those in normal immune group (both $P < 0.05$). In terms of clinical symptoms, the proportion of fever in the immunocompromised group was significantly lower than that in the immune normal group [49.2% (30/61) vs. 66.7% (72/108), $P < 0.05$]. Neutrophil count (NEU) and neutrophil percentage (NEU%) in the immunocompromised group were significantly lower than those in the normal immune group. Lymphocyte percentage (LYM%), neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), APACHE Ⅱ score, combined shock rate, incidence of immune paralysis, and mortality during hospitalization in the immunocompromised group were significantly higher than those in the normal immune group. Logistic regression analysis showed that NLR, CRP and PCT were risk factors for patients with immunocompromised sepsis (all $P < 0.05$). The above indicators were used as covariables to construct a Logistic regression equation, that was, Logit (P) = $0.025X_1+0.010X_2+0.013X_3-2.945$, where X_1, X_2 and X_3 represent NLR, CRP and PCT respectively. Omnibus test and Hosmer-Lemeshow test show that the model fits well and has certain early warning value. **Conclusions** Patients with immunocompromised sepsis have more intense inflammatory response, with Gram-negative bacteria being the predominant pathogen, and a higher incidence of Gram-positive bacterial infections and multi-drug resistant infections. The severity of the disease, in-hospital mortality, the incidence of shock and the incidence of immune paralysis after sepsis were significantly higher. NLR, CRP and PCT were independent risk factors for sepsis in immunocompromised hosts. The regression equation constructed based on this may have early warning significance for patients with immunocompromised sepsis.

【Key words】 Immunocompromised; Sepsis; Risk factor

Fund program: Natural Science Foundation of Shandong Province (ZR2021QH105)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240729-00638

脓毒症是重症监护病房(intensive care unit, ICU)中常见的高发病率和高病死率的疾病,该疾病死亡人数占全球所有死亡人数的 19.7%[1]。脓毒症发生发展过程中包含抗炎与促炎反应失调、免疫功能紊乱、线粒体损伤、凝血功能障碍、神经内分泌免疫网络异常、内质网应激、自噬以及其他病理生理学问题。人体通过使用免疫系统的武器来保持体表和黏膜屏障完整,对入侵的病原体进行强大地防御,而脓毒症涉及免疫抑制和免疫失衡[2]。近年来随着经济水平的提高和肿瘤、风湿免疫疾病等诊断率的上升,伴随实体器官和(或)血液系统肿瘤性疾病(如急性白血病和淋巴细胞恶性肿瘤的诱导化疗)的细胞破坏性化疗、异体造血干细胞移植(hematopoietic stem cell trans-plantation, HSCT)、实体器官移植等技术的开展,以及糖皮质激素、免疫抑制剂、细胞毒性药物的应用,免疫功能受损的患者数量较前明显增多。但有研究显示,有时免疫功能受损患者的病死率并不高于免疫功能正常患者[3-4]。那么免疫受损患者发生脓毒症时会有怎样的临床特点?与免疫正常宿主发生脓毒症时有何不同?鉴于国内外对于免疫功能受损宿主发生脓毒症的研究较少,本研究通过收集免疫受损宿主的临床资料并进行统计分析,旨在明确免疫受损患者发生脓毒症时的临床特点,为临床医师判断提供早期预警。

1　资料与方法

1.1　研究对象:采用回顾性研究方法,选择 2011 年 10 月至 2022 年 10 月入住滨州医学院附属医院 ICU 的脓毒症患者作为研究对象。

1.1.1　纳入标准:① 年龄≥18 岁;② 符合 2016 年 Sespis-3 的诊断标准;③ 研究期间首次诊断为脓毒症。

1.1.2　排除标准:① 年龄≥80 岁;② 各种疾病终末期、临终状态;③ 妊娠期或哺乳期妇女;④ 智力低下或严重精神异常;⑤ 已入选其他研究。

1.1.3　剔除标准:① 临床资料不完整;② 发生脓毒症后 ICU 住院时间未满 4 d。

1.1.4　诊断标准:① 免疫功能麻痹[5]:淋巴细胞计数(lymphocyte, LYM)$<1.2\times10^9$/L 持续 4 d,被视为免疫功能麻痹;② 免疫受损宿主:先天性免疫缺陷、获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)、实体器官移植或造血干细胞移植、血液系统肿瘤、实体肿瘤进展或缓解期短于 5 年、近 3 个月内放疗或近 1 个月内化疗、长期或大量使用类固醇激素或其他免疫抑制药物[6]。

1.2　伦理学:该研究符合医学伦理学标准,经医院科研伦理委员会批准(审批号:2021-KT-031),所有治疗和检测均获得过患者或家属知情同意。

1.3　研究方法

1.3.1　病例分组:将入选患者按照免疫受损的诊断标准分为免疫受损组和免疫正常组,确保每组患者人数≥50 例。

1.3.2　资料采集:收集患者性别、年龄、吸烟史、饮酒史、ICU 住院时间、既往病史、体温、白细胞计数(white blood cell count, WBC)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、血小板计数(platelet count, PLT)、中性粒细胞计数(neutrophil, NEU)、中性粒细胞比例(neutrophil

percentage, NEU%)、淋巴细胞比例(lymphocyte percentage, LYM%)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)、血小板/淋巴细胞比值(platelet/lymphocyte ratio, PLR)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT),以及急性生理学与慢性健康状况评分Ⅱ(acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ, APACHE Ⅱ)、序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)、脓毒症病程中是否合并休克、发生脓毒症后 LYM<1.2×10^9/L 持续 4 d 的患者数、住院期间转归情况、感染部位、病原学结果及药敏情况、临床表现等临床数据资料,记录确诊脓毒症后 24 h 内上述指标的最差值。

1.4 统计学分析:首先对临床数据进行预处理,剔除超出均数 ±3 倍标准差的临床数据,再对血管活性药物应用、机械通气应用、组别等指标进行评分和赋值,并重置数据。应用 SPSS 26.0 统计学软件分析数据。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,符合方差齐性的数据组间比较采用独立样本 t 检验,不符合方差齐性的数据组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。通过单因素及多因素 Logistic 回归分析,以 P<0.05 为标准,确定免疫受损宿主发生脓毒症的相关危险因素并初步建立回归方程模型。通过模型系数的 Omnibus 检验和 Hosmer-Lemeshow 检验,检验回归方程的统计学意义。分析变量间的相关性,并结合专业知识进行变量筛选,保留临床意义较大的变量,最终得出对免疫受损宿主脓毒症早期预警的 Logistic 回归方程。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者一般资料:共纳入 169 例脓毒症患者,其中免疫受损组 61 例,免疫正常组 108 例。两组间性别、年龄、吸烟史、饮酒史、ICU 住院时间、合并症等一般资料比较差异均无统计学意义(均 P>0.05;表 1)。

2.2 炎症反应程度(表 2):免疫受损组患者 NEU 和 NEU% 水平均明显低于免疫正常组,而 LYM%、NLR、CRP 和 PCT 水平均明显高于免疫正常组(均 P<0.05);两组间体温、WBC、PLT 和 PLR 水平比较差异均无统计学意义(均 P>0.05)。

表 1 免疫受损组与免疫正常组脓毒症患者一般资料比较

指标	免疫受损组(n=61)	免疫正常组(n=108)	χ^2/t 值	P 值
性别[例(%)]			2.252	0.112
男性	29(47.5)	65(60.2)		
女性	32(52.5)	43(39.8)		
年龄(岁,$\bar{x}\pm s$)	62±13	61±14	0.513	0.609
吸烟史[例(%)]	28(45.9)	43(39.8)	0.593	0.441
饮酒史[例(%)]	30(49.2)	59(54.6)	0.464	0.496
ICU 住院时间(d,$\bar{x}\pm s$)	12±10	16±19	−1.678	0.095
合并症[例(%)]				
高血压	11(18.0)	22(20.4)	0.136	0.713
糖尿病	20(32.8)	29(26.9)	0.667	0.414

注:ICU 为重症监护病房

表 2 免疫受损组与免疫正常组脓毒症患者炎症反应程度比较

指标	免疫受损组(n=61)	免疫正常组(n=108)	Z/t 值	P 值
体温[℃,$M(Q_L, Q_U)$]	38.4(37.4, 39.4)	38.1(37.4, 39.1)	−0.544	0.587
WBC($\times10^9$/L,$\bar{x}\pm s$)	13.25±12.77	15.42±12.85	−1.059	0.291
Hb[g/L,$M(Q_L, Q_U)$]	99.0(81.0, 116.5)	102.5(83.0, 120.5)	−1.556	0.117
PLT[$\times10^9$/L,$M(Q_L, Q_U)$]	77.0(24.3, 252.3)	99.0(35.3, 183.0)	−0.085	0.932
NEU[$\times10^9$/L,$M(Q_L, Q_U)$]	9.5(3.5, 13.6)	11.2(6.7, 17.7)	2.530	0.011
NEU%($\bar{x}\pm s$)	0.76±0.25	0.85±0.11	−3.114	0.002
LYM%[$M(Q_L, Q_U)$]	0.15(0.11, 0.22)	0.06(0.04, 0.12)	−6.498	<0.001
NLR[$M(Q_L, Q_U)$]	21.1(11.6, 29.8)	12.3(7.9, 19.2)	−3.372	0.001
PLR[$M(Q_L, Q_U)$]	190.5(55.0, 443.8)	129.0(44.7, 288.6)	−1.173	0.241
CRP(mg/L,$\bar{x}\pm s$)	140.32±40.40	114.67±52.73	3.291	0.001
PCT[μg/L,$M(Q_L, Q_U)$]	21.6(12.0, 75.9)	14.5(2.9, 53.5)	−2.523	0.012

注:WBC 为白细胞计数,Hb 为血红蛋白,PLT 为血小板计数,NEU 为中性粒细胞计数,NEU% 为中性粒细胞比例,LYM% 为淋巴细胞比例,NLR 为中性粒细胞/淋巴细胞比值,PLR 为血小板/淋巴细胞比值,CRP 为 C-反应蛋白,PCT 为降钙素原

2.3 病情严重程度(表 3):免疫受损组患者 APACHE Ⅱ评分及合并休克比例均明显高于免疫正常组(均 P<0.05);两组间其余指标比较差异均无统计学意义(均 P>0.05)。

表 3 免疫受损组与免疫正常组脓毒症患者病情严重程度比较

指标	免疫受损组(n=61)	免疫正常组(n=108)	t/χ^2 值	P 值
SOFA 评分(分,$\bar{x}\pm s$)	11.21±5.61	10.27±5.16	1.107	0.270
APACHE Ⅱ评分(分,$\bar{x}\pm s$)	22.87±3.72	18.34±7.10	3.320	0.001
合并休克[例(%)]	40(65.6)	49(45.4)	6.383	0.012
血管活性药物应用(分,$\bar{x}\pm s$)	0.57±0.50	0.51±0.50	0.744	0.458
应用无创机械通气[例(%)]	11(18.0)	13(12.0)	1.002	0.317
应用有创机械通气[例(%)]	35(57.4)	57(52.7)	0.332	0.564

注:血管活性药物(多巴胺、多巴酚丁胺、去甲肾上腺素等)应用赋分说明:0~4 分依次为重症监护病房(ICU)住院期间应用 0、1、2、3、4 种血管活性药物;SOFA 为序贯器官衰竭评分,APACHE Ⅱ为急性生理学与慢性健康状况评分Ⅱ

2.4 脓毒症后免疫麻痹发生率：免疫受损组患者脓毒症后免疫麻痹发生率明显高于免疫正常组〔82.0%（50/61）比 65.7%（71/108），$P<0.05$〕。

2.5 感染部位（表 4）：免疫受损组患者以血流感染为主，免疫正常组患者以肺部感染为主；但两组患者的感染部位比较差异均无统计学意义（均 $P>0.05$）。

表 4　免疫受损组与免疫正常组脓毒症患者感染部位比较

感染部位	免疫受损组（n=61）	免疫正常组（n=108）	χ^2 值	P 值
血流感染〔例（%）〕	25（40.1）	37（34.2）	0.795	0.384
肺部感染〔例（%）〕	21（34.4）	41（38.0）	0.210	0.647
腹腔感染〔例（%）〕	16（26.2）	36（33.3）	0.923	0.337
泌尿系感染〔例（%）〕	8（13.1）	17（15.7）	0.213	0.664
皮肤感染〔例（%）〕	3（ 4.9）	7（ 6.5）	0.171	0.679
2 种以上部位感染〔例（%）〕	16（26.2）	34（31.5）	0.516	0.472

2.6 病原学指标（表 5）：免疫受损组患者革兰阴性菌感染率和多重敏感菌感染率均明显低于免疫正常组，革兰阳性菌感染率和多重耐药菌感染率均明显高于免疫正常组（均 $P<0.05$）。

表 5　免疫受损组与免疫正常组脓毒症患者病原学指标比较

病原学指标	免疫受损组（n=61）	免疫正常组（n=108）	χ^2 值	P 值
病原学种类〔例（%）〕				
革兰阳性菌	17（27.9）	15（13.9）	4.963	0.026
金黄色葡萄球菌	5（ 8.2）	3（ 2.8）	2.538	0.111
革兰阴性菌	30（49.2）	70（64.8）	3.944	0.047
大肠埃希菌	18（29.5）	29（26.9）	0.137	0.711
肺炎克雷伯菌	6（ 9.8）	15（13.9）	0.588	0.443
鲍曼不动杆菌	2（ 3.3）	7（ 6.5）	0.793	0.373
铜绿假单胞菌	7（11.5）	10（ 9.3）	0.212	0.646
真菌	12（19.7）	27（25.0）	0.623	0.430
白色念珠菌	7（11.5）	11（10.2）	0.068	0.794
2 种及以上病原菌	14（23.0）	28（26.0）	0.158	0.691
耐药菌情况〔例（%）〕				
多重敏感菌	18（29.5）	54（50.0）	6.694	0.010
多重耐药菌	33（54.1）	32（29.6）	9.681	0.002
病原学阳性率〔%（例）〕	83.6（51）	79.6（86）	0.402	0.526

2.7 临床症状（表 6）：免疫受损组患者发热发生率明显低于免疫正常组（$P<0.05$）；两组间呼吸系统症状、神经系统症状、腹部症状发生率比较差异均无统计学意义（均 $P>0.05$）。

表 6　免疫受损组与免疫正常组脓毒症患者临床症状比较

临床症状	免疫受损组（n=61）	免疫正常组（n=108）	χ^2 值	P 值
发热〔例（%）〕	30（49.2）	72（66.7）	4.982	0.026
呼吸系统症状〔例（%）〕	14（23.0）	16（14.8）	1.767	0.184
神经系统症状〔例（%）〕	17（27.9）	22（20.4）	1.235	0.266
腹部症状〔例（%）〕	9（14.8）	16（14.8）	0.001	0.991

2.8 住院期间转归情况：免疫受损组患者住院期间病死率明显高于免疫正常组〔67.2%（41/61）比 50.9%（55/108），$P<0.05$〕。

2.9 免疫受损宿主发生脓毒症的危险因素分析：以 NEU、NEU%、LYM%、NLR、CRP、PCT、APACHE Ⅱ 评分作为自变量，将脓毒症作为因变量，进行单因素 Logistic 回归分析，结果显示，NLR、CRP、PCT 是免疫受损宿主发生脓毒症的影响因素（均 $P<0.05$；表 7）。将单因素分析中差异具有统计学意义的指标（NLR、CRP、PCT）作为协变量进行多因素 Logistic 回归分析（表 8），构建 Logistic 回归模型，初步获得回归方程：$\mathrm{Logit}(P)=0.025X_1+0.010X_2+0.013X_3-2.945$，其中 X_1、X_2、X_3 分别代表 NLR、CRP、PCT。

表 7　影响免疫受损宿主发生脓毒症的单因素分析

指标	β 值	$s_{\bar{x}}$	df	OR 值	95%CI	P 值
NEU	−0.025	0.018	1	1.036	0.997 ~ 1.076	0.068
NEU%	−0.003	0.018	1	0.986	0.947 ~ 1.027	0.497
LYM%	0.033	0.026	1	0.951	0.899 ~ 1.005	0.076
NLR	0.021	0.020	1	1.047	1.024 ~ 1.070	<0.001
CRP	0.011	0.004	1	1.010	1.001 ~ 1.018	0.008
PCT	0.014	0.005	1	1.012	1.001 ~ 1.024	0.022
APACHE Ⅱ 评分	0.075	0.024	1	0.954	0.903 ~ 1.008	0.092

注：NEU 为中性粒细胞计数，NEU% 为中性粒细胞比例，LYM% 为淋巴细胞比例，NLR 为中性粒细胞 / 淋巴细胞比值，CRP 为 C- 反应蛋白，PCT 为降钙素原，APACHE Ⅱ 为急性生理学与慢性健康状况评分 Ⅱ，df 为自由度，OR 为优势比，95%CI 为 95% 可信区间

表 8　影响免疫受损宿主发生脓毒症的多因素 Logistic 回归分析

指标	β 值	OR 值	95%CI	t 值	P 值
NLR	0.025	1.025	1.007 ~ 1.043	7.916	0.005
CRP	0.010	1.010	1.002 ~ 1.018	6.691	0.010
PCT	0.013	1.013	1.002 ~ 1.023	5.469	0.019
常数	−2.945			23.120	0.000

注：NLR 为中性粒细胞 / 淋巴细胞比值，CRP 为 C- 反应蛋白，PCT 为降钙素原，OR 为优势比，95%CI 为 95% 可信区间；空白代表无此项

2.10 回归方程检验及变量筛选：Omnibus 检验结果显示，$\chi^2=25.335$，自由度（degree of freedom，df）=2，$P=0.000$；Hosmer-Lemeshow 检验结果显示，$\chi^2=5.385$，$df=8$，$P=0.716$。提示模型拟合良好，回归方程对免疫受损宿主脓毒症可能有早期预警意义。

3　讨　论

脓毒症仍然是全球范围内的主要健康问题，脓毒症患者的 ICU 病死率为 25.8%，院内病死率为 35.3%，明显高于其他 ICU 人群[7]，而感染和脓毒症仍是导致免疫受损患者入住 ICU 的主要原

因[8-10]。脓毒症打破了宿主效应 T 细胞亚群的稳定状态,导致淋巴细胞数量减少和功能缺失,并在细胞丢失和获得的多个方面影响 T 细胞池的稳定,进而触发持久的免疫抑制状态[11],而程序性细胞死亡受体 -1/ 程序性死亡受体配体 -1(programmed cell death protein-1/programmed death-ligand 1, PD-1/PD-L1)信号通路在脓毒症中发挥重要的免疫抑制作用[12]。过去 20 ~ 30 年内,实体肿瘤化疗和血液系统恶性疾病、实体器官移植和免疫介导的疾病的患者数量日益增多,除先天性免疫受损的原因外,人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染患者越来越多,免疫受损宿主数量急剧增加[13]。由于免疫系统的 1 个或多个组成部分存在缺陷,免疫受损宿主不能对感染性病原体和机会性致病菌作出适当的免疫反应。有研究表明,AIDS 患者表现出更强的先天性免疫和适应性免疫的促炎症反应的激活及内皮功能障碍,以及与脓毒症发病机制有关的多种免疫血栓和代谢途径的激活[14]。HIV 感染患者除存在细胞免疫缺陷外,也存在免疫球蛋白合成和巨噬细胞功能失调,所以其容易感染包裹性细菌,特别是肺炎链球菌。而风湿免疫类疾病患者发生感染的风险通常低于实体器官移植患者,感染类型也不尽相同,所以免疫受损患者较免疫正常患者更容易出现感染。免疫受损患者的免疫抑制状态可改变炎症的主要表现形式,及时的诊断评估和经验性的抗菌药物治疗可挽救这些患者的生命。

本研究通过比较两组的炎症反应情况发现,免疫受损组 NEU 和 NEU% 明显低于免疫正常组,而 LYM%、NLR、CRP 和 PCT 则明显高于免疫正常组。脓毒症患者通常的高炎症状态包括吞噬细胞(如中性粒细胞)上黏附分子的表达增强,导致器官内炎症细胞堆积,而中性粒细胞缺乏可能会减轻中性粒细胞诱导的蛋白溶解和氧化应激造成的内皮损伤[15-16],且因为大多数中性粒细胞减少患者都存在严重的骨髓抑制,使得这类患者可能缺乏典型的炎症表现,因此,大量粒细胞减少性感染被发现的时间相对较晚,使感染和脓毒症的早期诊断变得复杂[17]。由此我们发现,免疫受损宿主发生脓毒症时虽然 CRP 和 PCT 水平明显高于免疫正常的脓毒症患者,但发热等临床症状不典型,医护人员在临床工作中容易遗漏此类患者,导致此类患者病情加重甚至死亡。因此中性粒细胞减少的患者如果有发热症状,应尽量在发热后 1 h 内给予抗菌药物,并怀疑其发生感染,尽快查找感染源,确定有感染后紧急进行抗菌药物治疗[18]。中性粒细胞减少可能会使脓毒症和脓毒性休克患者的临床表现不典型,使用非传统的微生物诊断分子方法可以进行早期诊断,进而尽早准确地进行特定有针对性的抗菌治疗,因此分子水平的微生物诊断方法有望进一步改善中性粒细胞减少症患者的治疗前景[19]。

本研究通过比较两组患者的病情严重程度发现,免疫受损组 APACHEⅡ评分、合并休克比例、脓毒症后免疫麻痹发生率均明显高于免疫正常组,且与此类患者的预后及转归情况密切相关,因此在临床工作中应及时判断患者是否出现免疫麻痹,提升患者的免疫功能,警惕此类患者的病情变化,及时给予相应治疗。管理免疫受损患者的基本要素包括早期和积极的复苏以恢复循环血量,及时使用血管活性药物以恢复和维持血压,以及早期和适当地使用广谱抗菌药物治疗,在 ICU 尽早进行器官功能监测和对症支持治疗。除了传统的脓毒症治疗方案,免疫受损宿主脓毒症治疗的关键因素是明确免疫受损的原因、早期识别脓毒症并尽早使用有效的抗菌药物,减少使用免疫抑制药物。

脓毒症的免疫调控机制复杂,贺鹏翼等[20]发现,树突状细胞焦亡在脓毒症早期启动并持续存在,可能是脓毒症状态下炎症因子水平异常增高和树突状细胞免疫功能抑制的病理生理机制之一,且与脓毒症预后不良相关。有研究显示,多种免疫细胞表型可能对脓毒症具有保护作用,且与脓毒症患者病死率相关[21]。免疫调节治疗是具有巨大潜力的一类脓毒症治疗方法,粒细胞 - 巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)是具有脓毒症免疫治疗潜力的一种激活和诱导中性粒细胞、单核细胞或巨噬细胞产生的细胞因子,研究显示,接受 GM-CSF 治疗的脓毒症患者的人白细胞 DR 抗原(human leukocyte antigen DR, HLA-DR)表达恢复,机械通气时间、ICU 住院时间和总住院时间缩短[22]。白细胞介素 -7(interleukin-7, IL-7)可以逆转脓毒症导致的淋巴细胞减少,增加 T 细胞被激活的能力,恢复 T 细胞功能[23-25],增加 T 细胞受体的多样性,使宿主对病原体具有更强的免疫力[26-27]。IL-7 有助于调节免疫功能,美国国家癌症研究所的研究人员将 IL-7 列为重要的潜在免疫治疗分子之一[28]。IL-15 是一种与 IL-7 密切相关的胸腺细胞因子,作用于 CD4 和 CD8

T 细胞以诱导增殖和防止细胞凋亡。Inoue 等[29]提出，IL-15 阻断了脓毒症引起的 CD8 T 细胞、自然杀伤细胞和树突状细胞的凋亡。胸腺肽 α1有利于改善金黄色葡萄球菌肠毒素 B 和脂多糖复合介导的脓毒症小鼠预后，增强脓毒症小鼠的免疫应答[30]。新型抗菌药物疗法的发展缓慢，耐抗菌药物病原体不断出现，以及侧重于调节脓毒症促炎阶段的临床试验的失败，都是推动脓毒症领域研究人员开启免疫调节治疗的主要原因，旨在减轻脓毒症的免疫麻痹[31]。免疫学的进步以及对脓毒症病理生理学基础的理解为脓毒症治疗提供了新的机会，推测免疫调节治疗将为脓毒症治疗增添新的手段[32]。

免疫受损患者与其他患者一样，可能会出现脓毒症甚至脓毒性休克，且因为免疫缺陷类型不同，可导致其他非细菌性感染的风险增加，因此应提高对免疫受损宿主脓毒症的认识。本研究构建的回归方程可以考虑作为免疫受损宿主脓毒症早期预警的辅助手段，具有一定预警价值，但预警方程的具体应用还需结合临床实际，未来需开展更多有关免疫受损宿主脓毒症的前瞻性研究，以改善免疫受损合并脓毒症或脓毒性休克患者的预后，降低其发病率和病死率，积极寻找评估对脓毒症更敏感和特异的生物标志物。遇到免疫受损宿主时，临床医师应时刻保持警惕并评估此类患者是否存在脓毒症，以免错过应用抗菌药物及液体复苏的最佳治疗时机。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study [J]. Lancet, 2020, 395 (10219): 200-211. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.

[2] 权震，温良鹤，郑俊波，等. 脓毒症免疫抑制机制及治疗策略[J]. 中国急救医学，2024, 44 (1): 25-29. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2024.01.005.

[3] Donnelly JP, Locke JE, MacLennan PA, et al. Inpatient mortality among solid organ transplant recipients hospitalized for sepsis and severe sepsis [J]. Clin Infect Dis, 2016, 63 (2): 186-194. DOI: 10.1093/cid/ciw295.

[4] McCreery RJ, Florescu DF, Kalil AC. Sepsis in immunocompromised patients without human immunodeficiency virus [J]. J Infect Dis, 2020, 222 (Suppl 2): S156-S165. DOI: 10.1093/infdis/jiaa320.

[5] Drewry AM, Samra N, Skrupky LP, et al. Persistent lymphopenia after diagnosis of sepsis predicts mortality [J]. Shock, 2014, 42 (5): 383-391. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000234.

[6] Jamme M, Daviaud F, Charpentier J, et al. Time course of septic shock in immunocompromised and nonimmunocompromised patients [J]. Crit Care Med, 2017, 45 (12): 2031-2039. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002722.

[7] ICON investigators. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the intensive care over nations (ICON) audit [J]. Lancet Respir Med, 2014, 2 (5): 380-386. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70061-X.

[8] Cooper AJ, Keller SP, Chan C, et al. Improvements in sepsis-associated mortality in hospitalized patients with cancer versus those without cancer. A 12-year analysis using clinical data [J]. Ann Am Thorac Soc, 2020, 17 (4): 466-473. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201909-655OC.

[9] Barbier F, Mer M, Szychowiak P, et al. Management of HIV-infected patients in the intensive care unit [J]. Intensive Care Med, 2020, 46 (2): 329-342. DOI: 10.1007/s00134-020-05945-3.

[10] Torres VB, Azevedo LC, Silva UV, et al. Sepsis-associated outcomes in critically ill patients with malignancies [J]. Ann Am Thorac Soc, 2015, 12 (8): 1185-1192. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201501-046OC.

[11] 张文钊，王志斌. 脓毒症免疫抑制相关效应 T 细胞亚群稳态失衡的研究进展 [J]. 中华危重病急救医学，2022, 34 (1): 95-99. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210610-00858.

[12] 张登容，刘春瑶，卜婷婷，等. PD-1/PD-L1 信号通路在脓毒症不同器官免疫调控中的研究进展[J]. 中国免疫学杂志，2024, 40 (8): 1789-1792, 封 3. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2024.08.035.

[13] Conlon C. Sepsis in immunocompromised hosts [J]. J R Coll Physicians Lond, 2000, 34 (6): 533-536.

[14] Cummings MJ, Bakamutumaho B, Price A, et al. HIV infection drives pro-inflammatory immunothrombotic pathway activation and organ dysfunction among adults with sepsis in Uganda [J]. AIDS, 2023, 37 (2): 233-245. DOI: 10.1097/QAD.0000000000003410.

[15] Bosmann M, Ward PA. The inflammatory response in sepsis [J]. Trends Immunol, 2013, 34 (3): 129-136. DOI: 10.1016/j.it.2012.09.004.

[16] Opal SM, van der Poll T. Endothelial barrier dysfunction in septic shock [J]. J Intern Med, 2015, 277 (3): 277-293. DOI: 10.1111/joim.12331.

[17] Sickles EA, Greene WH, Wiernik PH. Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients [J]. Arch Intern Med, 1975, 135 (5): 715-719.

[18] Sepkowitz KA. Treatment of patients with hematologic neoplasm, fever, and neutropenia [J]. Clin Infect Dis, 2005, 40 Suppl 4: S253-S256. DOI: 10.1086/427330.

[19] Zhang L, Rickard CM. Non-culture based diagnostics for intravascular catheter related bloodstream infections [J]. Expert Rev Mol Diagn, 2017, 17 (2): 181-188. DOI: 10.1080/14737159.2017.1275964.

[20] 贺鹏翼，董宁，吴瑶，等. 脓毒症小鼠脾脏树突状细胞焦亡及其对炎症反应和免疫功能的影响 [J]. 解放军医学杂志，2023, 48 (5): 537-544. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2023.05.0537.

[21] 于秋霜，李凌勖，陶怡娜，等. 免疫细胞与脓毒症的因果关联：一项基于孟德尔随机化方法的研究 [J]. 中华危重病急救医学，2024, 36 (8): 821-828. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240527-00462.

[22] Meisel C, Schefold JC, Pschowski 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. DOI: 10.1164/rccm.200903-0363OC.

[23] 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. DOI: 10.4049/jimmunol.0903151.

[24] Kasten KR, Prakash PS, Unsinger J, et al. Interleukin-7 (IL-7) treatment accelerates neutrophil recruitment through gamma delta T-cell IL-17 production in a murine model of sepsis [J]. Infect Immun, 2010, 78 (11): 4714-4722. DOI: 10.1128/IAI.00456-10.

[25] Unsinger J, Burnham CA, McDonough J, et al. Interleukin-7 ameliorates immune dysfunction and improves survival in a 2-hit model of fungal sepsis [J]. J Infect Dis, 2012, 206 (4): 606-616. DOI: 10.1093/infdis/jis383.

[26] Morre M, Beq S. Interleukin-7 and immune reconstitution in cancer patients: a new paradigm for dramatically increasing overall survival [J]. Target Oncol, 2012, 7 (1): 55-68. DOI: 10.1007/s11523-012-0210-4.

[27] Lévy Y, Sereti I, Tambussi G, et al. Effects of recombinant human interleukin 7 on T-cell recovery and thymic output in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy: results of a phase Ⅰ/Ⅱa randomized, placebo-controlled, multicenter study [J]. Clin Infect Dis, 2012, 55 (2): 291-300. DOI: 10.1093/cid/cis383.

[28] Mackall CL, Fry TJ, Gress RE. Harnessing the biology of IL-7 for therapeutic application [J]. Nat Rev Immunol, 2011, 11 (5): 330-342. DOI: 10.1038/nri2970.

[29] Inoue S, Unsinger J, Davis CG, et al. IL-15 prevents apoptosis, reverses innate and adaptive immune dysfunction, and improves survival in sepsis [J]. J Immunol, 2010, 184 (3): 1401-1409. DOI: 10.4049/jimmunol.0902307.

[30] 吕宝谱，田磊，董艳玲，等. 不同剂量胸腺肽 -α 1 在肠毒素 B 与脂多糖复合诱导小鼠脓毒症模型中的免疫干预作用研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志，2023, 30 (2): 147-152. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2023.02.005.

[31] Patil NK, Bohannon JK, Sherwood ER. Immunotherapy: a promising approach to reverse sepsis-induced immunosuppression [J]. Pharmacol Res, 2016, 111: 688-702. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.07.019.

[32] Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach [J]. Lancet Infect Dis, 2013, 13 (3): 260-268. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70001-X.

（收稿日期：2024-07-29）
（责任编辑：张耘菲　李银平）