

脓毒症幸存者疫苗免疫应答异常的机制 及评估指标研究进展

姚伟晴¹ 缪仲祎² 邱斌¹ 刘东¹

¹ 解放军联勤保障部队第九四〇医院重症医学科, 兰州 730050; ² 解放军联勤保障部队第九四〇医院高原医学科, 兰州 730050

通信作者: 刘东, Email: liutung@163.com

【摘要】 脓毒症是感染引起的宿主反应失调所致的危及生命的器官功能障碍。随着早期识别和规范化救治不断推进, 脓毒症患者住院期间生存率已有所改善, 但幸存者出院后仍长期面临再感染、再入院、功能下降及远期死亡风险增加。越来越多的研究表明, 脓毒症后的免疫异常并非单纯由炎症激活转入免疫抑制的线性过程, 而是炎症持续与免疫抑制并存, 先天免疫与适应性免疫同时受累, 且不同患者之间存在明显异质性的持续性免疫重编程状态。其主要表现包括髓系细胞抗原呈递能力下降、先天免疫低反应、持续性淋巴细胞减少与 T 细胞功能抑制、体液免疫与免疫记忆重塑, 以及持续炎症与免疫抑制并存等。这些改变可累及疫苗应答所依赖的抗原呈递、T 细胞辅助、生发中心反应、功能性抗体形成及免疫记忆维持等关键环节, 从而导致疫苗免疫原性下降、保护效力不足或应答持续时间缩短。目前关于脓毒症幸存者疫苗接种的直接临床证据仍有限, 但已有研究提示, 绝对淋巴细胞计数 (ALC)、单核细胞人类白细胞抗原 DR (mHLA-DR) 表达及程序性死亡蛋白-1/程序性死亡配体-1 (PD-1/PD-L1) 相关表型等指标可用于识别低应答风险人群, 并为接种后复测和长期随访提供依据。本文围绕脓毒症幸存者的免疫状态特征、不同免疫状态下疫苗免疫应答异常的可能机制, 以及疫苗免疫应答的预测与评估指标进行叙事性综述, 以期为该特殊人群的精准免疫预防和前瞻性研究设计提供参考。

【关键词】 脓毒症幸存者; 疫苗; 免疫应答; 免疫抑制; 单核细胞人类白细胞抗原 DR

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20260107-00017

Research progress on the mechanisms and assessment indicators of abnormal vaccine immune responses in sepsis survivors

Yao Weiqing¹, Miao Zhongyi², Qiu Bin¹, Liu Dong¹

¹Department of Critical Care Medicine, the 940 Hospital of Joint Logistic Support Force of PLA, Lanzhou 730050, China;

²Department of Plateau Medicine, the 940 Hospital of Joint Logistic Support Force of PLA, Lanzhou 730050, China

Corresponding author: Liu Dong, Email: liutung@163.com

【Abstract】 Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection. Although advances in early recognition and standardized management have improved in-hospital survival, sepsis survivors remain at increased risk of reinfection, readmission, functional decline, and long-term mortality after discharge. Growing evidence indicates that post-sepsis immune abnormalities do not represent a simple linear transition from inflammatory activation to immunosuppression. Rather, they reflect a persistent and heterogeneous state of immune reprogramming characterized by the coexistence of ongoing inflammation and immunosuppression, with concurrent impairment of both innate and adaptive immunity. The major features of this state include reduced antigen-presenting capacity of myeloid cells, innate immune hyporesponsiveness, persistent lymphopenia with T-cell dysfunction, remodeling of humoral immunity and immune memory, and the coexistence of persistent inflammation and immunosuppression. These alterations may disrupt multiple steps required for effective vaccine responses, including antigen presentation, T-cell help, germinal center formation, functional antibody generation, and maintenance of immune memory, thereby leading to reduced vaccine immunogenicity, insufficient protective efficacy, or shortened durability of protection. Direct clinical evidence regarding vaccination in sepsis survivors remains limited. However, available studies suggest that absolute lymphocyte count (ALC), monocyte human leukocyte antigen-DR (mHLA-DR) expression, and programmed cell death protein 1/programmed death ligand 1 (PD-1/PD-L1) related phenotypes may help identify individuals at high risk of poor vaccine response and inform post-vaccination reassessment and long-term follow-up. This narrative review summarizes the immune status of sepsis survivors, the potential mechanisms underlying abnormal vaccine immune responses in different immune states, and the current approaches to predicting and evaluating vaccine responsiveness, with the aim of informing precision immunoprophylaxis and future prospective study design in this special population.

【Key words】 Sepsis survivor; Vaccine; Immune response; Immunosuppression; Monocyte human leukocyte antigen-DR

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20260107-00017

脓毒症是感染引起的宿主反应失调所致的危及生命的器官功能障碍^[1]。近年来,在指南推动下,脓毒症的早期识别和规范化治疗不断加强,患者住院期间生存率已有所提高。然而,脓毒症幸存者在出院后仍面临感染相关再入院、功能下降及远期死亡风险升高等问题,这些问题已成为重症后综合征的重要组成部分^[2-4]。因此,脓毒症的临床负担并未随着急性期救治结束而终止,而是延续至出院后的长期管理阶段。从免疫学角度看,脓毒症后的免疫状态并非简单恢复至正常水平。目前学者普遍认为,脓毒症后的免疫异常具有持续性、动态性和异质性,炎症激活可在一定时间内持续存在,而免疫抑制或免疫低反应也可能长期延续,二者并非前后替代,而常常并存并随时间演变^[5]。在此背景下,疫苗接种的临床价值不应仅停留在“是否接种”,更应关注患者能否形成足够强度和质量的保护性应答、保护作用能否维持,以及如何通过可操作指标开展风险分层、接种后验证和长期随访^[5]。

现行成人免疫策略主要依据年龄、慢性疾病及经典免疫抑制状态制定,已形成相对成熟的接种框架。脓毒症幸存者虽不一定符合传统意义上的“免疫缺陷”定义,但其免疫功能障碍往往具有可测量基础,如单核细胞人类白细胞抗原 DR (monocyte human leukocyte antigen-DR, mHLA-DR) 下调、持续性淋巴细胞减少及免疫检查点轴上调等^[5-6]。因此,识别脓毒症幸存者的免疫状态特征,进一步理解不同免疫状态下疫苗免疫应答异常的发生机制,对于推动该领域由机制推断走向临床验证有重要意义。本文围绕脓毒症幸存者的免疫状态特征、不同免疫状态下疫苗免疫应答异常的可能机制,以及疫苗免疫应答的预测与评估指标进行综述,以期为该特殊人群的精准免疫预防和未来前瞻性研究设计提供参考。

1 文献检索策略

计算机检索美国国立医学图书馆 PubMed 数据库、荷兰医学文摘 Embase 数据库、科学网 (Web of Science)、中国知网、万方数据和维普网,检索时限为 2010 年 1 月 1 日至 2025 年 12 月 31 日。英文检索词包括 sepsis、sepsis survivor、post-sepsis syndrome、immunosuppression、vaccine、vaccination、immune response、immunogenicity、immune memory、absolute lymphocyte count、mHLA-DR、PD-1、PD-L1、functional antibody 和 biomarker; 中文检索词包括脓毒症、脓毒症幸存者、脓毒症后综合征、免疫抑制、疫苗、免疫应答、免疫原性、免疫记忆、绝对淋巴细胞计数、mHLA-DR、PD-1、PD-L1、功能性抗体和评估指标。采用主题词与自由词相结合的方式,并补充检索 ClinicalTrials.gov 及追溯相关指南、系统评价和重要研究的参考文献。纳入与脓毒症后免疫功能异常、疫苗免疫应答机制及评估指标相关的指南、共识、系统评价、临床研究、基础研究和方法学研究;排除重复发表、无法获取全文及与主题相关性不足的文献。经筛选并结合参考文献追溯,最终引用 50 篇文献,其中,英文文献 46 篇,中文文献 4 篇。

2 脓毒症幸存者的免疫状态特征

2.1 先天免疫低反应与抗原呈递功能受损:脓毒症幸存者的免疫异常首先表现在先天免疫系统持续低反应及抗原呈

递能力受损。mHLA-DR 下调是脓毒症相关免疫抑制最经典且临床转化潜力较高的监测指标之一,其下降提示单核细胞抗原呈递能力减弱,并与继发感染风险增加及不良预后相关^[7-8]。与单次检测相比,mHLA-DR 的动态变化更有意义,急性期短暂下降可能具有一定适应性,而恢复延迟或持续低表达更提示免疫抑制持续存在及结局风险升高^[7-8]。

除抗原呈递受损外,脓毒症后先天免疫细胞还可表现为“耐受”或“低反应”状态,并伴随抑制性髓系细胞扩增及负反馈抑制增强等改变^[9-10]。这说明脓毒症幸存者的先天免疫并非简单回归稳态,而可能长期处于应答迟钝、活化不足的状态。这种改变不仅影响机体对病原体的早期识别和清除,也为后续适应性免疫应答不足埋下隐患。

2.2 持续性淋巴细胞减少与 T 细胞功能抑制:持续性淋巴细胞减少是脓毒症后免疫恢复不全的常见表现,也是临床上较易获得的异常线索,与死亡风险及不良结局密切相关^[11-12]。淋巴细胞数量下降提示免疫储备不足,但脓毒症后的适应性免疫异常并不限于数量减少,更在于功能受损。

既往观察性研究和系统综述显示,脓毒症患者程序性死亡蛋白-1/程序性死亡配体-1 (programmed death protein-1/programmed death ligand-1, PD-1/PD-L1) 轴可明显上调,并与死亡风险增加、院内感染及免疫功能障碍相关,提示脓毒症后 T 细胞可持续存在功能抑制和耗竭样改变,而 PD-1/PD-L1 轴上调是重要机制之一^[6, 13-14]。针对该通路的免疫干预已进入早期临床研究阶段,也从侧面说明脓毒症相关免疫抑制具有一定的可靶向性^[15]。因此,脓毒症幸存者的适应性免疫异常不仅表现为细胞减少,更表现为 T 细胞帮助与效应功能下降,这对后续疫苗诱导的保护性免疫形成具有重要影响。

2.3 体液免疫与免疫记忆重塑:除先天免疫和 T 细胞异常外,脓毒症后还可出现体液免疫及免疫记忆的重塑。研究表明,脓毒症可损害抗原特异性、T 细胞依赖性 B 细胞应答,进而影响长期抗体形成及免疫记忆维持^[16-17]。在这一过程中,滤泡树突状细胞功能异常、生发中心反应受损以及 B 细胞分化障碍等,均可能参与其中^[16-17]。这意味着脓毒症幸存者即使在短期内达到一定抗体水平,也可能存在抗体质量不足、亲和力成熟不充分或保护持续时间缩短等问题。换言之,体液免疫异常不仅影响“能否产生抗体”,更影响“产生何种质量的抗体”以及“保护能维持多久”。这也是脓毒症幸存者长期感染易感性持续存在的重要免疫学基础之一。

2.4 持续炎症与免疫抑制并存的异质性状态:脓毒症后的免疫异常并非单纯表现为免疫抑制,而更常见的是持续炎症与免疫低反应并存的复杂状态。脓毒症后可出现应激性造血和髓系偏移,并与持续低度炎症、免疫抑制相互耦联,构成持续炎症-免疫抑制-分解代谢综合征的重要免疫学背景^[18-20]。这一表型常伴营养不良、分解代谢增强、贫血及淋巴细胞减少等改变,提示患者免疫恢复具有明显异质性。

此外,免疫代谢重编程和线粒体功能障碍也可能持续影响脓毒症后的免疫稳态。既往研究表明,脓毒症中单核细胞可在缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)

介导下发生功能和代谢重编程^[10]。近年来研究进一步提示,在线粒体免疫代谢异常背景下,巨噬细胞极化和功能状态会发生明显改变:促炎型巨噬细胞更多依赖糖酵解,而修复型巨噬细胞更依赖氧化磷酸化和脂肪酸氧化;线粒体活性氧积聚、线粒体自噬受损以及分裂-融合失衡等变化,均可进一步加重巨噬细胞功能紊乱和组织损伤^[21]。同时,T细胞在脓毒症中也存在明显的代谢重编程,包括糖酵解增强、线粒体功能障碍及氨基酸代谢失衡,这些改变与T细胞功能抑制、耗竭样表型形成及继发感染易感性增加密切相关^[22]。另外,T细胞耗竭的相关研究指出,PD-1相关代谢失衡、持续刺激和缺氧诱导的线粒体应激,以及线粒体生物发生、分裂-融合、线粒体自噬和线粒体转运异常,均可参与T细胞耗竭样表型的形成和维持^[23-24]。

然而,针对脓毒症幸存者疫苗应答异常这一特定问题,目前关于线粒体免疫代谢、巨噬细胞极化和T细胞耗竭与疫苗低应答之间的证据,仍以机制性和桥接性研究为主,直接临床证据尚不充分。因此,现阶段更适宜将其视为解释免疫异质性和应答差异的补充机制。

3 不同免疫状态下的疫苗免疫应答异常机制

疫苗诱导的保护性免疫依赖一条较为连续的免疫链条,包括抗原呈递、T细胞辅助,尤其是滤泡辅助性T细胞(T follicular helper cell, Tfh)支持、生发中心反应、高亲和力抗体形成及免疫记忆建立^[25-26]。从疫苗学角度看,保护作用的判定不仅取决于抗体有无,更取决于与保护相关的免疫学终点和功能性指标^[27]。脓毒症幸存者处于不同免疫状态时,其疫苗应答受损的关键环节并不完全相同,因此有必要从免疫表型角度理解疫苗免疫应答异常的发生机制。从临床表现看,这种异常可表现为血清学应答率降低、功能性抗体不足、保护维持时间缩短,以及突破感染风险增加。

3.1 抗原呈递受损状态下疫苗应答启动不足:在抗原呈递受损状态下,疫苗应答的首个关键环节即可能受到限制。mHLA-DR持续低表达提示单核细胞和髓系细胞抗原呈递能力下降,从而削弱初始T细胞激活,影响后续Tfh分化和B细胞帮助^[9,25-26]。抗原呈递不足意味着疫苗抗原无法被充分加工和有效呈现,免疫应答在起始阶段即出现“起跑不足”。

同时,先天免疫低反应状态还可能削弱疫苗抗原所需的佐剂效应。对于需要一定先天免疫激活来增强应答的疫苗平台而言,这类患者更易出现免疫启动效率下降、反应迟缓或个体差异明显增大的情况^[9-10]。因此,髓系细胞功能受损不仅是脓毒症后继发感染风险升高的重要基础,也可能是疫苗应答减弱的重要起点。

3.2 淋巴细胞减少及T细胞功能抑制状态下辅助应答不足:在持续性淋巴细胞减少和T细胞功能抑制状态下,疫苗应答链条中最易受影响的是T细胞辅助功能。T细胞数量减少及PD-1/PD-L1轴上调可导致Tfh支持不足,使生发中心反应减弱,继而影响B细胞活化、抗体亲和力成熟和免疫记忆建立^[9,25-26]。这一过程并非单纯表现为抗体水平降低,更可能表现为抗体质量下降和保护维持不稳定。从临床角度看,

这类患者即使按时完成疫苗接种,也可能出现抗体上升有限、峰值形成不足或应答衰减过快等情况。换言之,接种行为本身并不等同于获得有效保护,尤其在免疫抑制背景下,更应强调接种后的验证和随访^[27]。因此,持续性淋巴细胞减少及T细胞功能抑制是解释脓毒症幸存者疫苗低应答或短暂应答的重要机制基础。

3.3 体液免疫和免疫记忆异常状态下抗体应答质量下降:当脓毒症后体液免疫与免疫记忆发生重塑时,疫苗诱导的抗体应答问题往往不仅体现在“量不足”,更体现在“质下降”。在抗原特异性B细胞应答受损、T细胞帮助不足的情况下,临床上更可能出现“滴度可测但保护不足”或“峰值尚可但衰减过快”的应答模式^[16-17],提示单纯依赖常规抗体滴度不足以全面反映疫苗的真实保护能力。

对于不同病原体,这种“量与质分离”的现象意义并不相同。以肺炎链球菌为例,其保护作用高度依赖调理吞噬功能,因此功能性抗体较单纯免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)水平更能反映实际保护能力。由此可见,脓毒症幸存者体液免疫重塑所造成的疫苗应答异常并非简单的抗体生成减少,而可能是抗体生成不够有效或保护不够持久。

3.4 持续炎症与免疫抑制并存状态下疫苗应答的异质性:持续炎症与免疫抑制并存,使脓毒症幸存者的疫苗应答具有明显异质性。一方面,持续炎症、分解代谢状态、贫血及营养不良可削弱免疫系统建立持久记忆的能力^[18-20];另一方面,免疫代谢失衡和线粒体功能障碍可通过影响巨噬细胞极化、T细胞代谢适应及耗竭样表型形成,进一步干扰免疫细胞的活化、分化和效应维持^[21-23]。此外,微生物紊乱也可能通过影响宿主免疫稳态而加重不同患者之间的疫苗应答差异^[28-29]。因此,不同患者即使接种同一种疫苗,也可能在应答强度、应答持续时间及保护效果方面呈现明显差异。需要强调的是,这一部分目前仍以机制推测和桥接证据为主,直接针对脓毒症幸存者的验证研究相对不足。因此,现阶段更合理的做法是将其视为解释疫苗应答差异的重要背景,而不宜据此直接制定具体接种策略。

3.5 接种时机、疫苗平台与宿主免疫状态对疫苗应答的影响:除宿主免疫状态本身外,疫苗平台特征和接种时机也会影响脓毒症幸存者的免疫应答。不同疫苗平台对先天免疫激活、T细胞辅助及功能性抗体形成的依赖程度并不完全相同,而脓毒症幸存者的免疫恢复又具有明显时间依赖性。因此,接种时机与宿主免疫恢复阶段是否匹配,可能直接决定疫苗应答效果。

从理论上讲,在免疫抑制最明显的阶段接种,可能导致应答启动不足;而在免疫状态较为稳定、炎症负荷较低的阶段接种,则可能获得更好的免疫原性。目前该领域缺乏足够直接的临床证据,但未来研究应更多关注何时接种疫苗、接种何种疫苗与患者处于何种免疫表型之间的匹配关系,这也是推动脓毒症幸存者个体化免疫预防的重要方向。

4 疫苗免疫应答的预测及评估指标

目前,关于脓毒症后免疫抑制表型及其与继发感染、再

入院和死亡等不良结局相关的证据相对充分,但直接评估脓毒症幸存者接种后免疫原性下降或临床保护效力受损的研究仍较少。现阶段更常见的证据链条是“免疫表型-感染相关结局”,而不是“免疫表型-疫苗免疫原性/功能学终点-感染结局”的完整验证链。因此,对于相关预测指标的临床意义和应用前景,现阶段应在肯定其潜在价值的同时,保持对证据边界的审慎判断。主要证据链及研究缺口见表 1。

4.1 临床可及的基础评估指标:在临床可及性和可重复性前提下,绝对淋巴细胞计数(absolute lymphocyte count, ALC)是最基础也最容易实施的指标。ALC 长期偏低或恢复不佳提示免疫储备不足,并与不良结局相关^[11]。近年来,基于大样本数据的研究进一步支持 ALC 动态轨迹对脓毒症预后具有预测价值,使其更适合作为随访中的趋势性风险信号,而非单次数值判断^[35]。

除 ALC 外,C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和降钙素原(procalcitonin, PCT)等炎症负荷指标可作为辅助信息,用于提示持续炎症或潜在感染活动,并结合临床表现帮助判断接种前状态是否相对稳定^[36-37]。因此,在实际应用中,ALC 可作为基础分层工具,CRP 和 PCT 更适合作为状态判

断的辅助参考。

4.2 免疫表型分层指标:mHLA-DR 能较直接地反映髓系免疫抑制和抗原呈递能力,是先天免疫-抗原呈递环节的关键评估指标。相关队列研究显示,循环 mHLA-DR 水平及其动态变化与继发感染等结局密切相关,支持其用于识别抗原呈递受损、免疫恢复不全以及疫苗低应答风险较高的人群,并为是否需要接种后复测和如何安排后续随访提供依据^[7-8]。

PD-1/PD-L1 相关表型则更强调功能性免疫抑制背景。既往研究表明,PD-1/PD-L1 轴上调与脓毒症患者不良预后相关,其中病程第 3~4 天单核细胞 PD-L1 表达与风险分层及死亡的关联较为明确^[13-14]。不过,不同研究的检测窗口和细胞来源仍存在异质性,因此其更适合作为低应答风险提示信号,而非单一决策指标。当 PD-1/PD-L1 异常与 ALC 低或 mHLA-DR 低并存时,则提示患者可能存在 T 细胞帮助不足和应答受损风险。

综合来看,ALC、mHLA-DR 和 PD-1/PD-L1 更适合联合用于低应答风险分层-接种后复测策略制定,而不宜作为单指标决定接种方案的依据。相关指标分层建议及推荐时间点可概括见表 2。

表 1 脓毒症幸存者疫苗应答研究的主要证据链与研究缺口

证据环节	目前较一致的发现	常用研究终点	代表性证据类型	主要缺口与提示
脓毒症后远期风险	出院后再入院与远期死亡风险升高 ^[30-31]	再入院、死亡、功能下降	队列研究与综述	与疫苗应答的直接连接不足
免疫抑制表型	mHLA-DR 持续低、ALC 持续低、PD-1 轴上调与不良结局相关 ^[7-8,12-14]	继发感染、死亡	观察性研究与方法学研究	与接种后功能学终点同队列验证不足
疫苗免疫原性终点	HI 与流感保护相关 ^[32] ; OPA 反映肺炎链球菌功能抗体 ^[33]	HI 抗体或中和抗体; OPA	经典疫苗学证据	在脓毒症幸存者特异人群中证据稀缺
疫苗临床有效性	成人肺炎球菌结合疫苗在肺炎预防方面有临床有效性证据 ^[34]	肺炎、侵袭性疾病、死亡	随机对照试验	是否适用于脓毒症后免疫表型分层仍需验证
桥接研究	推进免疫恢复与感染结局并重的策略研究	免疫恢复+再入院或死亡	注册试验(VACIRiSS)	公开最终结局数据有限,临床建议需审慎

注:mHLA-DR 为单核细胞人类白细胞抗原-DR, ALC 为绝对淋巴细胞计数,PD-1 为程序性死亡蛋白-1, HI 为血凝抑制试验, OPA 为调理吞噬活性试验

表 2 脓毒症幸存者疫苗应答评估指标分层建议

层级	指标	检测方法和可及性	主要用途	建议时间点	解释要点
基础分层	ALC	血常规,普遍可及	免疫储备与恢复趋势初筛	出院时、出院 2~4 周、出院 3 个月、接种前 1~2 周、接种后约 4 周(高风险者 6~12 个月复评)	以趋势优先;关注用药与潜在感染干扰 ^[11,35]
关键分层	mHLA-DR	流式细胞术,需平台	抗原呈递与髓系免疫抑制评估	接种前 1~2 周(关键);必要时 2~4 周或 3 个月复测;低应答或高风险者接种后约 4 周可联合评估	需严格质控与跨平台校准;避免以单次值“一票否决” ^[38]
功能背景	PD-1/PD-L1 表型	流式细胞术(免疫表型),需平台或质控	识别功能性抑制背景与低应答倾向	接种前 1~2 周分层;低应答或高风险者接种后约 4 周复测	建议与 ALC 或 mHLA-DR 联合解释 ^[13]
免疫原性验证	流感 HI 或中和抗体	血清学检测	评估免疫原性与保护可能	接种后约 4 周;必要时随访	阈值多源于一般人群;免疫受损背景需谨慎外推 ^[39-40]
功能学验证	肺炎球菌 OPA	功能学检测,门槛较高	评估功能抗体活性更贴近保护机制	接种后约 4 周;重点人群可随访	成本与可及性限制;更适合研究或重点人群 ^[41-42]
结局闭环	再感染或再入院等	病历与随访	验证保护效力与真实获益	6~12 个月及更长随访	与免疫学终点并轨采集,形成证据闭环 ^[2,43]
可选补充	CRP、PCT	血清学,普遍可及	提示持续炎症负荷或潜在感染,辅助判断接种窗口	随访过程中、接种前状态确认	需结合症状体征、病原学、影像学及抗菌药背景;不宜单指标推断免疫应答 ^[36-37]

注:ALC 为绝对淋巴细胞计数, mHLA-DR 为单核细胞人类白细胞抗原-DR, PD-1 为程序性死亡蛋白-1, PD-L1 为程序性死亡配体-1, HI 为血凝抑制试验, OPA 为调理吞噬活性试验, CRP 为 C-反应蛋白, PCT 为降钙素原

4.3 接种后免疫原性与功能学评估指标：疫苗应答评估应尽量兼顾“量”和“质”。从疫苗学角度看，保护相关指标和功能学终点是连接免疫原性与临床保护的重要桥梁^[27, 44]。在流感疫苗中，血凝抑制试验(hemagglutination inhibition, HI)滴度与保护存在较成熟的关联证据，因此常用于免疫原性评价^[32, 39-40]。但在免疫受损或免疫重编程背景下，仅凭达到某一滴度阈值未必能够完全外推为有效保护，因此更应强调接种后复测和动态随访。

对于肺炎链球菌疫苗，调理吞噬活性试验(opsonophagocytic activity assay, OPA)更贴近其关键保护机制，较单纯 IgG 水平更能反映功能性抗体活性^[33, 41-42]。因此，在脓毒症幸存者这一特殊人群中，尤其应注意根据疫苗种类和病原学特征选择更合适的免疫原性终点。在研究条件允许的情况下，还可加入抗原特异性 T 细胞功能检测，以更完整地评估应答质量。

4.4 随访评估路径与临床应用价值：疫苗相关免疫评估的目的并不是用单一指标决定能否接种，而是识别低应答风险，指导复测时机和随访重点，并在常规临床实践中逐步验证这些指标与临床结局之间是否存在稳定关联^[2, 43]。结合脓毒症幸存者长期管理理念、现有重症后随访体系以及疫苗免疫原性评估的一般时间窗，可参考将出院或转出重症监护病房(intensive care unit, ICU)时作为基线评估节点，出院后 2~4 周进行初步筛查，约 3 个月开展恢复评估，计划接种前 1~2 周进行状态确认，接种后约 4 周复测免疫原性；对于高风险人群，可在 6~12 个月增加维持性复评，以评估应答衰减趋势并同步追踪感染结局^[2, 43, 45]。随访评估路径可见图 1。



注：ICU 为重症监护病房，ALC 为绝对淋巴细胞计数，CRP 为 C-反应蛋白，PCT 为降钙素原，mHLA-DR 为单核细胞人类白细胞抗原 DR，PD-1 为程序性死亡蛋白-1，PD-L1 为程序性死亡配体-1，HI 为血凝抑制试验，IgG 为免疫球蛋白 G，OPA 为调理吞噬活性试验

图 1 脓毒症幸存者疫苗应答随访评估路径

在结局层面，感染相关再入院、抗菌药物暴露、突破感染及死亡等指标可操作性较强，也更贴近临床实际^[2, 30-31, 43]。尽管直接针对脓毒症幸存者的疫苗有效性研究仍有限，但住院流感队列研究提示，既往接种与进入 ICU 或死亡的复合结局风险下降相关^[46]，从侧面支持将“硬结局”纳入评估框架的合理性。因此，未来更值得推进的是将免疫表型、疫苗免疫原性、功能学终点及感染结局纳入同一前瞻性随访框架，逐步建立“免疫表型-免疫应答-临床结局”的证据链。

目前较具代表性的桥接研究之一是针对脓毒症幸存者开展的肺炎球菌结合疫苗随机对照研究 VACIRISS(注册号：NCT03565159)，该研究主要关注免疫原性及 1 年内感染相关结局，体现了该领域由机制研究走向疫苗结局研究的方向。

5 小结

脓毒症幸存者长期感染易感性的形成，与持续存在的免疫功能异常密切相关。这种异常并不是单一的免疫抑制，而是先天免疫低反应、适应性免疫受损、体液免疫与免疫记忆重塑，以及持续炎症与免疫抑制并存共同构成的复杂免疫状态。这些改变可能分别影响抗原呈递、T 细胞辅助、生发中心反应、功能性抗体形成及免疫记忆维持，从而使部分脓毒症幸存者出现疫苗应答减弱、保护不足或保护持续时间缩短。

但需要明确的是，目前较为充分的证据主要来自脓毒症后免疫抑制表型本身及其与继发感染、再入院和死亡等不良结局的关系。直接针对脓毒症幸存者疫苗接种后免疫原性、功能学保护及临床有效性的研究仍较少，因此现阶段还不能仅根据免疫表型直接决定具体接种方案。

因此，目前更现实也更稳妥的做法是在遵循现行成人免疫程序和相关接种建议的前提下^[47]，将 ALC、mHLA-DR、PD-1/PD-L1 等指标用于识别低应答风险人群，并结合接种后免疫原性复测和感染结局随访，逐步建立“免疫表型-免疫应答-临床结局”的证据链。未来需要更多前瞻性研究来回答哪些患者最可能低应答、何时接种更合适，以及哪些评估指标真正能够预测临床获益。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [2] Prescott HC, Angus DC. Enhancing recovery from sepsis: a review[J]. JAMA, 2018, 319(1): 62-75. DOI: 10.1001/jama.2017.17687.
- [3] Needham DM, Davidson J, Cohen H, et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference[J]. Crit Care Med, 2012, 40(2): 502-509. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318232da75.
- [4] 姚咏明, 张卉. 改善脓症患者长期预后的康复治疗对策[J]. 中华烧伤与创面修复杂志, 2022, 38(3): 201-206. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20211004-00344.
- [5] Venet F, Monneret G. Advances in the understanding and treatment of sepsis-induced immunosuppression[J]. Nat Rev Nephrol, 2018, 14(2): 121-137. DOI: 10.1038/nrneph.2017.165.
- [6] Guignant C, Lepape A, Huang X, et al. Programmed death-1 levels correlate with increased mortality, nosocomial infection and immune dysfunctions in septic shock patients[J]. Crit Care, 2011, 15(2): R99. DOI: 10.1186/cc10112.
- [7] Leijte GP, Rimmelé T, Kox M, et al. Monocytic HLA-DR expression kinetics in septic shock patients with different pathogens, sites of infection and adverse outcomes[J]. Crit Care, 2020, 24(1): 110. DOI:

- 10.1186/s13054-020-2830-x.
- [8] de Roquetaillade C, Dupuis C, Faivre V, et al. Monitoring of circulating monocyte HLA-DR expression in a large cohort of intensive care patients: relation with secondary infections[J]. *Ann Intensive Care*, 2022, 12(1): 39. DOI: 10.1186/s13613-022-01010-y.
 - [9] van der Poll T, Shankar-Hari M, Wiersinga WJ. The immunology of sepsis[J]. *Immunity*, 2021, 54(11): 2450-2464. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.10.012.
 - [10] Shalova IN, Lim JY, Chittethath M, et al. Human monocytes undergo functional re-programming during sepsis mediated by hypoxia-inducible factor-1 α [J]. *Immunity*, 2015, 42(3): 484-498. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.02.001.
 - [11] Wang ZB, Zhang WZ, Chen LL, et al. Lymphopenia in sepsis: a narrative review[J]. *Crit Care*, 2024, 28(1): 315. DOI: 10.1186/s13054-024-05099-4.
 - [12] Finfer S, Venkatesh B, Hotchkiss RS, et al. Lymphopenia in sepsis—an acquired immunodeficiency? [J]. *Immunol Cell Biol*, 2023, 101(6): 535-544. DOI: 10.1111/imcb.12611.
 - [13] Shao R, Fang YY, Yu H, et al. Monocyte programmed death ligand-1 expression after 3-4 days of sepsis is associated with risk stratification and mortality in septic patients: a prospective cohort study[J]. *Crit Care*, 2016, 20(1): 124. DOI: 10.1186/s13054-016-1301-x.
 - [14] Sari MI, Ilyas S. The expression levels and concentrations of PD-1 and PD-L1 proteins in septic patients: a systematic review[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12(8): 2004. DOI: 10.3390/diagnostics12082004. Erratum in: *Diagnostics (Basel)*, 2023, 13(9): 1555. DOI: 10.3390/diagnostics13091555.
 - [15] Hotchkiss RS, Colston E, Yende S, et al. Immune checkpoint inhibition in sepsis: a phase Ib randomized, placebo-controlled, single ascending dose study of antiprogrammed cell death-ligand 1 antibody (BMS-936559) [J]. *Crit Care Med*, 2019, 47(5): 632-642. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003685.
 - [16] Sjaastad FV, Condotta SA, Kotov JA, et al. Polymicrobial sepsis chronic immunoparalysis is defined by diminished ag-specific T cell-dependent B cell responses [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2532. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02532.
 - [17] Rana M, La Bella A, Lederman R, et al. Follicular dendritic cell dysfunction contributes to impaired antigen-specific humoral responses in sepsis-surviving mice [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(12): e146776. DOI: 10.1172/JCI146776.
 - [18] Mira JC, Gentile LF, Mathias BJ, et al. Sepsis pathophysiology, chronic critical illness, and persistent inflammation-immunosuppression and catabolism syndrome [J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(2): 253-262. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002074.
 - [19] Chadda KR, Puthucherry Z. Persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome (PICS): a review of definitions, potential therapies, and research priorities [J]. *Br J Anaesth*, 2024, 132(3): 507-518. DOI: 10.1016/j.bja.2023.11.052.
 - [20] la CRT de la SRLF. Chronic critical illness and post-intensive care syndrome: from pathophysiology to clinical challenges [J]. *Ann Intensive Care*, 2022, 12(1): 58. DOI: 10.1186/s13613-022-01038-0.
 - [21] Yang K, Zhao Q, Sun YH, et al. Mitochondrial immunometabolism in sepsis: orchestrating macrophage polarization and dysfunction [J]. *Eur J Med Res*, 2025, 31(1): 36. DOI: 10.1186/s40001-025-03590-4.
 - [22] Xian D, Chen F, Liu B, et al. Metabolic reprogramming tailors T cell immunity in sepsis [J]. *Front Immunol*, 2026, 16: 1679493. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1679493.
 - [23] Li F, Feng Y, Yin ZS, et al. Mitochondrial metabolism in T-cell exhaustion [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(15): 7400. DOI: 10.3390/ijms26157400.
 - [24] Scharping NE, Rivadeneira DB, Menk AV, et al. Mitochondrial stress induced by continuous stimulation under hypoxia rapidly drives T cell exhaustion [J]. *Nat Immunol*, 2021, 22(2): 205-215. DOI: 10.1038/s41590-020-00834-9.
 - [25] Crotty S. T follicular helper cell biology: a decade of discovery and diseases [J]. *Immunity*, 2019, 50(5): 1132-1148. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.04.011.
 - [26] Victora GD, Nussenzweig MC. Germinal centers [J]. *Annu Rev Immunol*, 2022, 40: 413-442. DOI: 10.1146/annurev-immunol-120419-022408.
 - [27] Plotkin SA. Updates on immunologic correlates of vaccine-induced protection [J]. *Vaccine*, 2020, 38(9): 2250-2257. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.10.046.
 - [28] Hagan T, Cortese M, Rouphael N, et al. Antibiotics-driven gut microbiome perturbation alters immunity to vaccines in humans [J]. *Cell*, 2019, 178(6): 1313-1328. e13. DOI: 10.1016/j.cell.2019.08.010.
 - [29] Haak BW, Wiersinga WJ. The role of the gut microbiota in sepsis [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2(2): 135-143. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30119-4.
 - [30] Shankar-Hari M, Saha R, Wilson J, et al. Rate and risk factors for rehospitalisation in sepsis survivors: systematic review and meta-analysis [J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(4): 619-636. DOI: 10.1007/s00134-019-05908-3.
 - [31] Inghammar M, Linder A, Lengquist M, et al. Long-term mortality and hospital readmissions among survivors of sepsis in Sweden: a population-based cohort study [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2024, 11(7): ofae331. DOI: 10.1093/ofid/ofae331.
 - [32] Benoit A, Beran J, Devaster JM, et al. Hemagglutination inhibition antibody titers as a correlate of protection against seasonal A/H3N2 influenza disease [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2015, 2(2): ofv067. DOI: 10.1093/ofid/ofv067.
 - [33] Cha J, Kim HW, Lee JH, et al. Validation of a multiplexed opsonophagocytic assay for 11 additional pneumococcal serotypes and its application to functional antibody evaluation induced by pneumococcal polysaccharide vaccine [J]. *J Korean Med Sci*, 2018, 33(51): e340. DOI: 10.3346/jkms.2018.33.e340.
 - [34] Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(12): 1114-1125. DOI: 10.1056/NEJMoa1408544.
 - [35] Chen DN, Zhou K, Tian R, et al. Predictive value of the dynamics of absolute lymphocyte counts for 90-day mortality in ICU sepsis patients: a retrospective big data study [J]. *BMJ Open*, 2024, 14(7): e084562. DOI: 10.1136/bmjopen-2024-084562.
 - [36] Póvoa P, Coelho L, Dal-Pizzol F, et al. How to use biomarkers of infection or sepsis at the bedside: guide to clinicians [J]. *Intensive Care Med*, 2023, 49(2): 142-153. DOI: 10.1007/s00134-022-06956-y.
 - [37] Kubo K, Sakuraya M, Sugimoto H, et al. Benefits and harms of procalcitonin- or C-reactive protein-guided antimicrobial discontinuation in critically ill adults with sepsis: a systematic review and network Meta-analysis [J]. *Crit Care Med*, 2024, 52(10): e522-e534. DOI: 10.1097/CCM.0000000000006366.
 - [38] Quadrini KJ, Patti-Diaz L, Maghsoudlou J, et al. A flow cytometric assay for HLA-DR expression on monocytes validated as a biomarker for enrollment in sepsis clinical trials [J]. *Cytometry B Clin Cytom*, 2021, 100(1): 103-114. DOI: 10.1002/cyto.b.21987.
 - [39] Reber A, Katz J. Immunological assessment of influenza vaccines and immune correlates of protection [J]. *Expert Rev Vaccines*, 2013, 12(5): 519-536. DOI: 10.1586/erv.13.35.
 - [40] Lim WW, Feng S, Wong SS, et al. Hemagglutination inhibition antibody titers as mediators of influenza vaccine efficacy against symptomatic influenza A(H1N1), A(H3N2), and B/victoria virus infections [J]. *J Infect Dis*, 2024, 230(1): 152-160. DOI: 10.1093/infdis/jiae122.
 - [41] LaFon DC, Nahm MH. Measuring immune responses to pneumococcal vaccines [J]. *J Immunol Methods*, 2018, 461: 37-43. DOI: 10.1016/j.jim.2018.08.002.
 - [42] Balloch A, Roalke L, Ekstrom N, et al. Interlaboratory comparison of the pneumococcal multiplex opsonophagocytic assays and their level of agreement for determination of antibody function in pediatric sera [J]. *mSphere*, 2018, 3(2): e00070-18. DOI: 10.1128/mSphere.00070-18.
 - [43] Nakanishi N, Liu KB, Hatakeyama J, et al. Post-intensive care syndrome follow-up system after hospital discharge: a narrative review [J]. *J Intensive Care*, 2024, 12(1): 2. DOI: 10.1186/s40560-023-00716-w.
 - [44] Plotkin SA. Correlates of protection induced by vaccination [J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2010, 17(7): 1055-1065. DOI: 10.1128/CVI.00131-10.
 - [45] Lane A, Quach HQ, Ovsyannikova IG, et al. High-resolution antibody dynamics following influenza vaccination reveal predominantly weak responses as well as infrequent but durable immunity across the 2014-2022 seasons [J]. *Vaccine*, 2025, 64: 127677. DOI: 10.1016/j.vaccine.2025.127677.
 - [46] Ruzafa Martinez C, Valero S, García Villalba E, et al. Vaccine effectiveness in patients admitted for influenza during the 2023-2024 season [J]. *Med Clin (Barc)*, 2024, 163(12): 589-594. DOI: 10.1016/j.medcli.2024.07.023.
 - [47] Wodi AP, Issa AN, Moser CA, et al. Advisory committee on immunization practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older - United States, 2025 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2025, 74(2): 30-33. DOI: 10.15585/mmwr.mm7402a3.

(收稿日期: 2026-01-07)
(本文编辑: 张耘菲)