

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2020. 15. 016

动态演变的血清 PCT、LPH 对评估脓毒症患者病情及预后的临床价值

唐小刚¹, 梁滨琦¹, 黄 萍², 陈治中³, 黄 寨^{1△}, 秦文波¹, 陆 政¹
广西壮族自治区人民医院: 1. 重症医学科; 2. 儿科; 3. 检验科, 广西南宁 530001

摘 要:目的 探讨动态演变的血清降钙素原(PCT)、淋巴细胞计数(LPH)对评估脓毒症患者病情及预后的临床价值。方法 采用回顾性研究,收集该院重症医学科收治的 48 例严重感染患者的临床资料,根据 2016 年最新脓毒症诊断标准分为脓毒症组(24 例)和脓毒症休克组(24 例),分析 2 组患者入院时 PCT、LPH、急性生理与慢性健康 II 评分(APACHE-II 评分)、血小板计数等指标的差异。随访 28 d,根据转归情况分为死亡组(8 例)与存活组(40 例),观察 2 组患者入院第 1、3、7 天 PCT、LPH 的动态演变过程并比较组间差异。采用 Pearson 相关进行相关性分析,采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评估 PCT、LPH、APACHE-II 评分对脓毒症预后的预测价值。结果 脓毒症休克组患者入院时 PCT、APACHE-II 评分、乳酸、肌酐水平均显著高于脓毒症组($P<0.05$),而 LPH、血小板计数显著低于脓毒症组($P<0.05$)。Pearson 相关分析显示,脓毒症患者入院时 PCT 与 APACHE-II 评分呈正相关($r=0.355, P<0.05$),PCT 与 LPH 呈负相关($r=-0.363, P<0.05$),LPH 与 APACHE-II 评分无明显相关性($P>0.05$)。死亡组患者入院治疗后第 1、3、7 天 PCT 均明显高于存活组($P<0.05$);死亡组患者入院治疗后第 3、7 天 LPH 均低于存活组($P<0.05$)。ROC 曲线显示,脓毒症患者入院时 PCT、LPH、APACHE-II 评分曲线下面积分别为 0.956(95%CI: 0.854~0.994)、0.850(95%CI: 0.717~0.937)、0.792(95%CI: 0.651~0.896)。结论 动态监测血清 PCT、LPH 的变化对评估脓毒症患者病情及预后具有一定的临床价值。

关键词:降钙素原; 淋巴细胞计数; 脓毒症; 脓毒症休克
中图法分类号:R631 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2020)15-2164-05

The clinical value of dynamically changes of serum PCT and LPH in the evaluation of sepsis patients' condition and prognosis

TANG Xiaogang¹, LIANG Binqi¹, HUANG Ping², CHEN Zhizhong³,
HUANG Zhai^{1△}, QIN Wenbo¹, LU Zheng¹

1. Department of Intensive Care Unit; 2. Department of Pediatrics; 3. Department of Clinical Laboratory, Guangxi Zhuang Autonomous Region People's Hospital, Nanning, Guangxi 530001, China

Abstract:Objective To explore the clinical value of dynamic changes of serum procalcitonin (PCT) and lymphocyte count (LPH) in evaluating the condition and prognosis of patients with sepsis. **Methods** A retrospective study was conducted to collect the clinical data of 48 patients with severe infection in the Department of Intensive Care Unit of the hospital. According to the latest diagnosis standard of sepsis in 2016, they were divided into sepsis group (24 cases) and sepsis shock group (24 cases). The differences of PCT, LPH, acute physiology and chronic health II score (APACHE-II score) and platelet count between the two groups were analyzed. After 28 days follow-up, the patients were divided into death group (8 cases) and survival group (40 cases) according to the outcome, the dynamic evolution of PCT and LPH in the 1st, 3th and 7th day after admission was observed and the differences between the two groups were compared. Meanwhile, Pearson correlation analysis was used, the ROC curve was used to evaluate the value of PCT, LPH and APACHE-II scores in predicting the prognosis of sepsis. **Results** The level of PCT, APACHE-II scores, lactate acid and creatinine in septic shock group were significantly higher than those in septic group ($P<0.05$), while LPH and platelet count were significantly lower than those in septic group ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that PCT was positively correlated with APACHE-II scores ($r=0.355, P<0.05$), PCT was negatively correlated with LPH ($r=-0.363, P<0.05$), LPH was not significantly correlated with APACHE-II scores ($P>0.05$). PCT in the death group was significantly higher than that in the survival group on the 1st, 3th and 7th day of admission ($P<0.05$); LPH in the death group was lower than that in the survival group on the 3th and 7th day of admission ($P<0.05$). The ROC curve showed that the area under the curve of PCT, LPH, and

APACHE-Ⅱ scores of patients with sepsis was 0.956(95%CI:0.854—0.994),0.850(95%CI:0.717—0.937), and 0.792 (95%CI:0.651—0.896). **Conclusion** The dynamic monitoring of serum PCT and LPH has certain clinical value in evaluating the condition and prognosis of sepsis patients.

Key words:procalcitonin; lymphocyte count; sepsis; septic shock

脓毒症是重症医学科危重症患者死亡的主要原因之一^[1],调查显示,在发达国家,如美国,每年有 0.2‰~3.0‰的患者被诊断为脓毒症,约有 1 000 000 人死于脓毒症^[2]。降钙素原(PCT)作为反映炎症严重程度重要临床参数,目前已被广泛应用于临床。有研究表明,PCT 可作为脓毒症的诊断性标志物之一,PCT 水平的升高与疾病严重性、感染严重程度甚至病死率呈正相关。有研究发现,在感染的早期阶段,机体免疫系统被过度激活,引起“瀑布效应”和机体的细胞凋亡、免疫麻痹,是造成脓毒症的重要原因之一^[3]。有研究表明,在死于脓毒症的患者体内可观察到其免疫效应细胞存在持续的感染及相应的功能障碍^[2,4]。本文通过回顾性分析脓毒症患者入院时及治疗后 PCT、淋巴细胞计数(LPH)的变化,探讨以上指标与脓毒症之间的关系及其评估脓毒症预后的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 根据入组标准,选取 2017 年 1 月至 2018 年 6 月本院重症医学科收治的 48 例重度感染患者作为研究对象,根据 2016 年最新脓毒症诊断标准^[5]分为脓毒症组和脓毒症休克组。脓毒症组 24 例,其中男 15 例,女 9 例,平均年龄(69.25±14.44)岁;脓毒症休克组 24 例,其中男 18 例,女 6 例,平均年龄(64.58±16.74)岁;2 组患者性别、年龄差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。患者随访 28 d 后,根据是否发生死亡,分为存活组和死亡组。存活组 40 例,其中脓毒症组 23 例,脓毒症休克组 17 例;死亡组 8 例,其中脓毒症组 1 例,脓毒症休克组 7 例。

纳入标准:对于感染或疑似感染的患者,当脓毒症相关序贯器官衰竭(SOFA)评分较基线上升≥2 分可诊断为脓毒症。由于 SOFA 评分操作起来比较复杂,临床上也可以使用床旁快速 SOFA(qSOFA)标准诊断重症患者。qSOFA 包括 3 个指标:呼吸频率(RR)、格拉斯哥昏迷评分(GCS 评分)、收缩压(SBP)。如果符合 qSOFA 标准中的至少 2 项时,应进一步评估患者是否存在脏器功能障碍^[6]。脓毒症

休克为在脓毒症的基础上,出现持续性低血压,在充分容量复苏后仍需血管活性药来维持平均动脉压≥65 mm Hg 及血乳酸水平>2 mmol/L^[6]。排除标准:(1)年龄<18 岁;(2)肿瘤;(3)急性胰腺炎,但明确无感染;(4)慢性疾病终末期;(5)器官移植;(6)免疫、血液系统疾病;(7)重度营养不良。

1.2 观察指标 比较脓毒症组和脓毒症休克组患者入院时 PCT、LPH、急性生理与慢性健康Ⅱ评分(APACHE-Ⅱ评分)、血小板计数(PLT)、肌酐(Cr)、乳酸之间的差异。比较存活组和死亡组入院治疗后第 1、3、7 天 PCT 和 LPH 之间的差异。分析 PCT、LPH、APACHE-Ⅱ评分与预后转归的关系。

1.3 检测方法 PCT:试剂为北京热景公司定量检测试剂盒,采用双抗体夹心免疫层析法;应用 UPT-3AS 型上转发光免疫分析仪测定 PCT,PCT>0.5 μg/L 为阳性。LPH:应用全自动五分类细胞分析仪测定 LPH,LPH>3.2×10⁹/L 为阳性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组数据比较采用方差分析,进一步两两比较采用 SNK- q 分析,计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。采用 Pearson 相关进行相关性分析,绘制受试工作者特征曲线(ROC 曲线)评估各指标的预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脓毒症组和脓毒症休克组患者入院时 PCT、LPH、PLT、Cr、乳酸、APACHE-Ⅱ评分比较 脓毒症休克组患者 PCT、Cr、乳酸 APACHE-Ⅱ评分均显著高于脓毒症组,LPH、PLT 水平显著低于脓毒症组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 相关性分析 Pearson 相关分析显示,脓症患者入院时 PCT 与 APACHE-Ⅱ呈正相关($r=0.355$, $P<0.05$),PCT 与 LPH 呈负相关($r=-0.363$, $P<0.05$),LPH 与 APACHE-Ⅱ无明显相关性($P>0.05$)。

表 1 脓毒症组和脓毒症休克组患者入院时 PCT、LPH、PLT、Cr、乳酸、APACHE-Ⅱ评分的比较($\bar{x} \pm s$)

指标	<i>n</i>	PCT (ng/mL)	LPH (×10 ⁹ /L)	PLT (×10 ⁹ /L)	Cr (μmol/L)	乳酸 (mmol/L)	APACHE-Ⅱ评分 (分)
脓毒症组	24	3.50±0.34	11.3±4.76	240.08±85.09	80.00±42.95	1.93±1.12	28.13±6.62
脓毒症休克组	24	22.63±6.53 ^a	4.83±2.56 ^a	103.92±30.11 ^a	164.17±74.76 ^a	6.21±3.82 ^a	34.29±6.68 ^a

注:与脓毒症组比较,^a $P<0.05$ 。

2.3 死亡组与存活组患者在入院治疗第 1、3、7 天 PCT、LPH 的动态变化 死亡组患者入院治疗后第 1、3、7 天 PCT 均明显高于存活组 ($P<0.05$),死亡组患者各时间点 PCT 水平不同但变化不大,差异无统计学意义 ($P>0.05$),而存活组各时间点 PCT 水平呈

下降趋势,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。死亡组患者入院治疗后第 3、7 天 LPH 均低于存活组患者 ($P<0.05$),死亡组患者各时间点 LPH 水平不同但变化不大 ($P>0.05$),存活组患者各时间点 LPH 水平呈上升趋势,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 死亡组与存活组患者入院治疗后第 1、3、7 天 PCT、LPH 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	PCT(ng/mL)			LPH($\times 10^9$ /L)		
		第 1 天	第 3 天	第 7 天	第 1 天	第 3 天	第 7 天
存活组	40	8.27 $\pm$ 1.41 ^a	4.84 $\pm$ 0.41 ^a	1.88 $\pm$ 0.74 ^a	8.96 $\pm$ 2.52	10.70 $\pm$ 4.89 ^a	13.15 $\pm$ 4.89 ^a
死亡组	8	37.05 $\pm$ 11.94	26.02 $\pm$ 13.30	20.30 $\pm$ 4.93	3.56 $\pm$ 1.54	4.44 $\pm$ 1.88	6.73 $\pm$ 3.89

注:与死亡组相比,^a $P<0.05$ 。

2.4 PCT、LPH、APACHE-Ⅱ 评分评估脓毒症患者 28 d 转归的 ROC 曲线分析 ROC 曲线分析显示,当 PCT 最佳临界值为 7.78 ng/mL 时,PCT 预测脓毒症死亡的曲线下面积(AUC)为 0.956(95%CI:0.854~0.994),灵敏度为 100.0%,特异度为 92.5%;当 APACHE-Ⅱ 评分最佳临界值为 35 分时,预测脓毒症死亡的 AUC 为 0.792(95%CI:0.651~0.896),灵敏度为 87.5%,特异度为 80.0%;当 LPH 最佳临界值为 7.8×10^9 /L 时,预测脓毒症死亡的 AUC 为 0.850(95%CI:0.717~0.937),灵敏度为 75.0%,特异度为 87.5%。

3 讨 论

脓毒症的疾病过程涉及多种组织器官,包括凝血功能异常、免疫抑制和多器官功能衰竭等。早期病原学结果是指导脓毒症诊治的导向性指标。同时,临床上 SOFA 评分及 APACHE-Ⅱ 评分能动态反映患者器官功能衰竭的程度。但由于血培养的时间限制性及 SOFA、APACHE-Ⅱ 相关评分项目的繁琐性,往往会增加重症监护室医生的工作负担,除了综合评估患者的临床指标,是否存在一项或多项便捷、灵敏的实验室指标来快速反映及评估脓毒症患者病情和预后成为目前脓毒症研究需解决的一项重要问题。本研究通过回顾性分析脓毒症患者入院时及治疗后 PCT、LPH 的变化,旨在观察以上指标与脓毒症之间的关系及其评估脓毒症预后的临床价值。

PCT 是由甲状腺滤泡旁 C 细胞分泌的降钙素前体,是一种功能性蛋白,在人体机能运转正常、未受创伤或感染等正常情况下 PCT 不释放入血流,血液中几乎检测不到^[7]。在机体受到感染、甚至蔓延至全身时,其他组织器官也释放 PCT,PCT 明显升高时提示细菌感染且程度较重。而由于 PCT 本身的特性,病毒感染对患者血清 PCT 水平无显著性影响,因此,利用此特性也可鉴别诊断细菌感染和病毒感染^[4]。PCT 水平与脓毒症、严重脓毒症及脓毒症休克所致的全身炎症反应的严重程度具有一定的相关性。本研究结果显示,脓毒症、脓毒症休克患者血清 PCT 水平具有显著差异。JOCHBERGER 等^[8]研究发现,重症

监护室脓毒症患者血清 PCT 水平可随病情的变化而升高或减低。同时,也有研究显示,尽管进行了适当的临床干预,但预后不佳的患者仍可观察到 PCT 水平持续增高^[9]。因此,PCT 的趋势变化可能比诊断时单个测量值具有更大的指导意义^[10]。本研究结果显示,存活组患者各时间点 PCT 水平呈下降趋势,提示 PCT 水平随疾病好转而减低,而死亡组患者各时间点 PCT 均显著高于存活组,且 PCT 水平无明显动态变化。一项荟萃分析结果显示,动态测量 PCT 与患者临床症状相结合有助于预后风险的评估^[11]。本研究结果还发现,入院时 PCT 与 APACHE-Ⅱ 呈正相关,PCT 对脓毒症患者 28 d 内转归有一定的预测价值。以上均证实 PCT 能够指导判断患者感染的严重程度,提示长期高水平的 PCT 可能预示患者预后不良。此外,脓毒症诊治最新指南也指出,诊断脓毒症之后应尽快(第 1 个小时内)使用抗菌药物治疗。一些关于以 PCT 为导向指导抗菌药物管理的临床试验提示,PCT 可作为减少或停止使用抗菌药物的生物标志物,为临床决策提供一定的帮助^[12-13]。有研究显示,PCT 指导组接受的抗菌药物治疗天数明显少于对照组,但 PCT 指导组的 28 d 内死亡率并不低于对照组^[14]。随后的多项研究也提示,PCT 指导抗菌药物治疗可缩短使用抗菌药物的持续时间,但与对照组相比具有相似的死亡率和复发感染率^[15-16]。以上得出,PCT 可监测感染进展程度,同时可帮助制订抗菌药物使用的持续时间^[17],有利于指导脓毒症抗菌药物管理,从而减少抗菌药物的过度使用,降低不良反应的风险并控制新出现的细菌多重耐药性^[18]。但在临床实践中,还必须仔细评估 PCT 检测的质量及结合目标患者群体的实际情况。因此,仍需进一步的研究来更准确地评价 PCT 在重症监护室脓毒症抗菌药物管理中的作用,从而限制并减少重症监护室内非必须的抗菌药物使用。

淋巴细胞是人体主要的免疫活性细胞,包括 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞,以及少数自然杀伤细胞(NK 细胞)等,观察 LPH 变化有助于了解机体的免疫状态。近年来的研究发现,机体的免疫反应在脓毒症

的进展过程中起着至关重要的作用^[19]。在脓毒症的初始阶段,以大量分泌炎症介质为主要特征,促炎反应占主要地位,机体释放大量促炎因子,包括肿瘤坏死因子(TNF)- α 、肿瘤坏死因子 γ 、白细胞介素 33 和白细胞介素 2^[20]。随着脓毒症的进展,机体可能经历了一个免疫抑制阶段,使机体处在更易发生感染的环境,甚至导致多器官功能障碍综合征及死亡的发生^[21]。有研究发现,死亡脓毒症患者体内存在明显的低淋巴细胞血症^[22]。一些有关尸检的研究显示,在死于脓毒症的患者体内可观察到其免疫效应细胞存在持续的感染灶及相应的功能障碍^[23],其机制可能是:当机体遭受到疾病打击时,Fas 及其配体 FasL 基因发生调节紊乱引发细胞免疫信号的异常,导致体内淋巴细胞数量下降、比例失衡及功能障碍^[24]。临床实践中大量的观察性研究也表明,脓毒症引起的持续性 LPH 减少提示脓毒症患者的不良预后,包括更高的死亡率和感染风险^[22,25-26]。在本研究中,死亡组患者入院治疗后第 3、7 天 LPH 均较存活组明显下降,经治疗后存活组患者的 LPH 逐渐恢复甚至有升高趋势,而死亡组患者的 LPH 则无明显改变。尽管本研究在死亡组患者未能观察到 LPH 持续、明显减少的过程,但各时间点 LPH 水平无明显动态改变仍提示体内可能存在 LPH 生成不足及缓慢消耗的过程。本研究虽然未发现入院时 LPH 与 APACHE-II 有一定的相关性,但脓毒症患者入院时低水平的 LPH 仍提示可能存在不良的临床结果,这与以往大多研究一致^[25-26]。因而,监测 LPH 变化可能在一定程度上反映脓毒症患者机体免疫应答的阶段,为评估机体免疫功能状态及免疫应答强度提供一定的临床依据。

综上所述,PCT、LPH 均可用于临床上判断重症患者的感染严重程度,还能够及时反映脓毒症患者的病情变化趋势,动态监测 PCT、LPH 水平可有助于评估患者的预后,也可在一定程度上实时反映治疗措施对目前感染控制的有效程度。本研究经 Pearson 相关分析显示,脓毒症患者 PCT 与 LPH 呈负相关,推测 PCT 释放入血后可能参与调控脓毒症患者体内免疫应答反应,两者可能呈此消彼长的关系,但两者之间的研究仍需设计相关实验进一步探讨。本研究亦存在不足之处:本研究为回顾性研究,且为单中心,样本量有限,后期需通过多中心合作,增加样本量等方法来进一步验证研究结论,同时,需寻找其他临床指标,以期通过多指标的联合应用来提高预测脓毒症转归的准确性。

参考文献

- [1] HOTCHKISS R S, 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.
- [2] DELLINGER R P, LEVY M M, RHODES A, et al. Sur-

viving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012[J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(2): 580-637.

- [3] GLOTZER S C, ENGEL M, PETER M E. Apoptosis meets necrosis[J]. *Nature*, 2011, 471(7338): 310-312.
- [4] OBERHOEFFER M, VOGELSANG H, RUSSWURM S, et al. PCT for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock[J]. *Intensive Care Med*, 2013, 26(5): 5148-5152.
- [5] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801-810.
- [6] 曹钰, 柴艳芬, 邓颖, 等. 中国脓毒症/脓毒症休克急诊治疗指南(2018)[J]. *临床急诊杂志*, 2018, 19(9): 567-588.
- [7] TRAUTNER B W, CAVINESS A C, GERLACHER G R, et al. Prospective evaluation of the risk of serious bacterial infection in children who present to the emergency department with hyperpyrexia (temperature of 106 degrees F or higher)[J]. *Pediatrics*, 2006, 118(1): 34-40.
- [8] JOCHBERGER S, DÖRLER J, LUCKNER G, et al. The vasopressin and copeptin response to infection, severe sepsis, and septic shock[J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(2): 476-482.
- [9] CORSINO R, ARCOS M L, CONCHA A. Procalcitonin as a diagnostic and prognostic marker in critically ill children[J]. *Eur Paediatr*, 2010, 4(1): 62-65.
- [10] WOLF T A, WIMALAWANSA S J, RAZZAQUE M S. Procalcitonin as a biomarker for critically ill patients with sepsis: effects of vitamin D supplementation[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2019, 193: 105428.
- [11] LIU D, SU L X, HAN G C, et al. Prognostic value of procalcitonin in adult patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0129450.
- [12] CHRIST-CRAIN M, JACCARD-STOLZ D, BINGISSER R, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial [J]. *Lancet*, 2004, 363(949): 600-607.
- [13] TOWNSEND J, ADAMS V, GALIATSATOS P A, et al. Procalcitonin-guided antibiotic therapy reduces antibiotic use for lower respiratory tract infections in a United States medical center: results of a clinical trial[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2018, 5(12): 5501-5506.
- [14] BOUADMA L, LUYT C E, TUBACH F, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2010, 375(9713): 463-474.
- [15] PRKNO A, WACKER C, BRUNKHORST F M, et al. Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis [J]. *Crit Care*, 2013, 17(6): R291.

Treg 细胞的免疫调控机制等,或两者间的相互协调机制等仍未明确,笔者拟在下阶段工作中持续深入探究。

综上所述,梅毒患者不仅外周血 PD-1 存在过表达现象,与 RPR 滴度、临床分期呈正相关,且 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞及细胞表面 PD-1 也存在过表达现象,但基于本研究局限性,其具体机制仍有待持续探究。

参考文献

[1] RD H E. Syphilis[J]. Lancet, 2017, 389(10078): 1550-1557.

[2] 龚向东,岳晓丽,滕菲,等. 2000—2013 年中国梅毒流行特征与趋势分析[J]. 中华皮肤科杂志, 2014, 47(5): 310-315.

[3] 刘洪芹,邹冰清,王纾宜. 程序性死亡分子 1 及其配体和吡啶胺-2,3-双加氧酶 1 在鼻腔鼻窦恶性黑色素瘤中的表达及其临床意义[J]. 中华病理学杂志, 2017, 46(11): 782-788.

[4] 袁龙,黄涛,徐本玲,等. 程序性死亡分子-1+T 细胞免疫球蛋白黏蛋白结构域相关分子-3+细胞在结直肠癌患者外周血及组织 CD4⁺T 淋巴细胞中的比例及临床意义[J]. 中华实验外科杂志, 2017, 34(5): 856-859.

[5] KHUNGER M, RAKSHIT S, PASUPULETI V, et al. Incidence of pneumonitis with use of programmed death 1 and programmed death-ligand 1 inhibitors in non-small cell lung cancer[J]. Chest, 2017, 152(2): 117-122.

[6] 彭丽珊,冷静,刘显,等. HIV-1 感染者 CD4⁺+CD127⁻T

细胞减少与 PD-1 高表达相关[J]. 免疫学杂志, 2018, 34(10): 63-70.

[7] 肖健,刘显,郁晓磊,等. HIV-1 感染过程中 CD8⁺+T 细胞 PD-1 水平增高与其活化状态正相关[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2016, 32(10): 1372-1377.

[8] 韩雪,魏仙萍,黄亚辉,等. 梅毒螺旋体多表位融合抗原的表达及免疫性研究[J]. 湖南师范大学(自然科学学报), 2018, 41(5): 28-32.

[9] 高第筱,周平玉. 梅毒固有免疫研究进展[J]. 中华皮肤科杂志, 2015, 48(5): 362-363.

[10] 杜力巍,杨卫东,朱珊,等. 洛匹那韦/利托那韦治疗梅毒合并 HIV 感染患者的 CK-MB 与 LDH 指标和 CD4⁺T 淋巴细胞水平及免疫相关指标的变化[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(15): 3490-3493.

[11] 李舒,张安平,杨森. 梅毒血清固定相关免疫学机制的研究进展[J]. 国际皮肤性病学期刊, 2014, 40(6): 399-401.

[12] 申洁,范晴,唐群力,等. 梅毒血清固定患者的 CD4⁺+CD25⁺+Foxp3⁺+调节性 T 细胞数量及抑制功能分析[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2017, 31(5): 497-500.

[13] 方锐华,吴爱武,莫友,等. 梅毒血清固定患者外周血 CD4⁺+CD25⁺+Treg 和 CD4⁺+CD25⁺+Foxp3⁺+Treg 的表达及意义[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(34): 3801-3803.

[14] 张明海,赵建斌. 血清固定梅毒患者外周血 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞 IL-10 的表达[J]. 中华皮肤科杂志, 2013, 46(5): 360-361.

(收稿日期:2019-12-16 修回日期:2020-04-11)

(上接第 2167 页)

[16] HUANG H B, PENG J M, WENG L, et al. Procalcitonin-guided antibiotic therapy in intensive care unit patients: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Intensive Care, 2017, 7(1): 114.

[17] BRÉCHOT N, HÉKIMIAN G, CHASTRE J, et al. Procalcitonin to guide antibiotic therapy in the ICU[J]. Int J Antimicrob Agents, 2015, 46(Suppl 1): S19-S24.

[18] SCHUETZ P, BRETSCHER C, BERNASCONI L, et al. Overview of procalcitonin assays and procalcitonin-guided protocols for the management of patients with infections and sepsis[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2017, 17(6): 593-601.

[19] LEWIS D H, CHAN D L, PINHEIRO D, et al. The immunopathology of sepsis: pathogen recognition, systemic inflammation, the compensatory anti-inflammatory response, and regulatory T cells[J]. J Veterin Int Med, 2012, 26(3): 457-482.

[20] HIRSIGER S, SIMMEN H P, WERNER C M, et al. Danger signals activating the immune response after trauma[J]. Mediators Inflamm, 2012, 2012: 315941.

[21] HALL S R, TSOYI K, ITH B, et al. Mesenchymal stro-

mal cells improve survival during sepsis in the absence of heme oxygenase-1: the importance of neutrophils[J]. Stem Cells, 2013, 31(2): 397-407.

[22] DREWRY A M, SAMRA N, SKRUPKY L P, et al. Persistent lymphopenia after diagnosis of sepsis predicts mortality[J]. Shock, 2014, 42(5): 383-391.

[23] BOOMER J S, TO K, CHANG K C, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure[J]. JAMA, 2011, 306(23): 2594-2605.

[24] CABRERA-PEREZ J, CONDOTTA S A, BADOVINAC V P, et al. Impact of sepsis on CD4 T cell immunity[J]. J Leukoc Biol, 2014, 96(5): 767-777.

[25] JIANG J, DU H, SU Y, et al. Nonviral infection-related lymphocytopenia for the prediction of adult sepsis and its persistence indicates a higher mortality[J]. Medicine, 2019, 98(29): e16535.

[26] CHUNG K P, CHANG H T, LO S C, et al. Severe lymphopenia is associated with elevated plasma interleukin-15 levels and increased mortality during severe sepsis[J]. Shock, 2015, 43(6): 569-575.

(收稿日期:2019-12-09 修回日期:2020-04-26)