

程序性死亡受体 1 与 T 细胞及其亚群比率的变化对脓毒症急性肺损伤患者的影响

陈泰裕, 曾海文, 丁志荣 (通信作者)

泉州市第一医院 (福建泉州 362000)

〔摘要〕目的 探讨脓毒症急性肺损伤患者程序性死亡受体 1 (PD-1) 与 T 细胞及其亚群间的关系。方法 选取 2021 年 1 月至 2022 年 1 月医院收治的 30 例脓毒症急性肺损伤患者为研究组, 选取同期 30 例脓毒症无急性肺损伤患者为对照组、30 名健康体检者为空白组。收集 3 组外周静脉血样本、序贯性脏器衰竭评价 (SOFA) 评分和急性生理和慢性健康状况 (APACHE II) 评分, 比较 3 组炎症因子 [肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 6 (IL-6) 和 C 反应蛋白 (CRP)] 水平, CD4⁺、CD8⁺ 和 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞数量及 PD-1 阳性表达情况, 并分析 CD4⁺、CD8⁺ 和 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞数量及 PD-1 阳性表达情况对脓毒症急性肺损伤患者不同预后的影响。结果 对照组、研究组的 IL-6、CRP、TNF- α 水平高于空白组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 对照组、研究组 CD4⁺、CD8⁺ 及 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞计数比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 对照组和研究组在 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺CD25⁺Treg 细胞表面的 PD-1 阳性表达情况与 APACHE II、SOFA 评分比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺CD25⁺Treg 细胞表面 PD-1 水平与 APACHE II、SOFA 评分呈正相关 ($P < 0.05$)。死亡患者 CD4⁺PD-1、CD8⁺PD-1、CD4⁺CD25⁺PD-1 水平均高于生存患者, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); CD4⁺PD-1 预测患者不良预后的灵敏度、特异度为 72.19%、84.61%; CD8⁺PD-1 的灵敏度、特异度为 84.61%、72.26%; CD4⁺CD25⁺PD-1 的灵敏度、特异度为 60.31%、81.43%。结论 脓毒症急性肺损伤患者 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺CD25⁺ 细胞计数显著改变, CD4⁺PD-1、CD8⁺PD-1、CD4⁺CD25⁺PD-1 表达增加且对脓毒症急性肺损伤患者预后具有一定的预测价值。

〔关键词〕 脓毒症急性肺损伤; PD-1; T 细胞

〔中图分类号〕 R459.7 **〔文献标识码〕** B **〔文章编号〕** 1002-2376 (2023) 23-0-0

The Effect of Changes in the Ratio of Programmed Death Receptor 1 to T Cells and Its Subpopulation on Patients with Sepsis and Acute Lung Injury Chen Taiyu, Zeng Haiwen, Ding Zhirong (Corresponding Author). Quanzhou First Hospital, Quanzhou Fujian 362000, China

〔Abstract〕 Objective The relationship between programmed death receptor 1 (PD-1) and T cells and its subpopulation in patients with sepsis and acute lung injury was explored. **Methods** With the selection of 30 patients with sepsis and acute lung injury admitted to the hospital from January 2021 to January 2022 as the research group, selection of 30 patients with sepsis during the same period as the control group, and collection of 30 healthy individuals during the same period as the blank group, the peripheral venous blood samples, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) scores, and Acute Physiological and Chronic Health Status (APACHE II) scores were collected from three groups. The levels of inflammatory factors [tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP)], the number of CD4⁺, CD8⁺ and CD4⁺CD25⁺ Treg cells and the positive expression of PD-1 in the 3 groups were

基金项目: 2020 年福建医科大学启航基金 (2020QH1273)

收稿日期: 2023-04-25

compared. In addition, the number of CD4⁺, CD8⁺ and CD4⁺CD25⁺ Treg cells and the positive expression of PD-1 on the prognosis of patients with acute lung injury in sepsis were analyzed.

Results The expression levels of IL-6, CRP and TNF- α in the control group and the research group were higher than those in blank group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$); The differences of CD4⁺, CD8⁺ and CD4⁺CD25⁺ Treg cell counts between control group and research group were statistically significant ($P < 0.05$); In the control group and the research group, the positive expression of PD-1 on the surface of CD4⁺, CD8⁺ and CD4⁺CD25⁺ Treg cells was significantly different from that of APACHE II and SOFA scores ($P < 0.05$); The level of PD-1 on the surface of CD4⁺, CD8⁺ and CD4⁺CD25⁺ Treg cells was positively correlated with APACHE II and SOFA scores ($P < 0.05$). The levels of CD4⁺PD-1, CD8⁺PD-1 and CD4⁺CD25⁺PD-1 in death patients were higher than those in survival patients, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$); The sensitivity and specificity of CD4⁺PD-1 in predicting poor prognosis for patients were 72.19% and 84.61%, respectively; The sensitivity and specificity of CD4⁺CD25⁺PD-1 were 60.31% and 81.43%, respectively. **Conclusion** The CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺CD25⁺ cell counts were significantly changed in patients with sepsis and acute lung injury, and the expression levels of CD4⁺PD-1, CD8⁺PD-1, CD4⁺CD25⁺PD-1 were increased, which had certain predictive value for the prognosis of patients with sepsis and acute lung injury.

【 Key words 】 Sepsis acute lung injury; PD-1; T cells

脓毒症是一种多因素导致的全身炎症反应综合征，其发病率和病死率逐年增加^[1-3]。急性肺损伤是脓毒症患者常见的并发症，患者常表现为肺水肿、呼吸窘迫等症状。目前，脓毒症诱导的急性肺损伤治疗方法较少，且效果欠佳。研究发现，脓毒症主要由严重感染所致的免疫抑制所引发^[4-5]。李康等^[6]研究发现，脓症患者外周血 T 细胞及 Treg 细胞表面程序性死亡受体 1 (Programmed cell death protein 1, PD-1) 呈明显高表达，与脓毒症病情进展及不良预后密切相关，且 T 细胞 PD-1 的高表达与脓毒症的病情严重程度和不良预后呈正相关^[7-9]。虽然目前 T 细胞亚群和 PD-1 在脓症患者中的研究较多，但临床对于脓毒症急性肺损伤患者的研究较少。因此，本研究旨在探讨 PD-1 与 T 细胞及其亚群比率对脓毒症肺损伤患者的影响，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 1 月至 2022 年 1 月我院收治的 30 例脓毒症急性肺损伤患者为研究组，选取同期 30 例脓毒症无急性肺损伤患者为对照组、30 名健康体检者为空白组。研究组男 18 例，女 12 例；年龄 50~65 岁，平均 (58.49 ± 5.51) 岁；急性生理学及慢性健康状况评估系统 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 评分为 (18.72 ± 0.89) 分。对照组男 20 例，女 10 例；年龄 51~64 岁，平均 (57.34 ± 6.18) 岁；APACHE II

评分为 (17.62 ± 1.62) 分。两组的年龄、性别、APACHE II 评分比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，具有可比性。空白组男 18 例，女 12 例；年龄 49~65 岁，平均 (56.41 ± 7.35) 岁。所有入选者均签署知情同意书，本研究经医院医学伦理委员会批准 (泉一伦 [2020]221 号)。脓毒症诊断符合 2016 Sepsis3.0 指南诊断标准^[10]，急性肺损伤西医诊断符合《急性肺损伤 / 急性呼吸窘迫综合征诊断和治疗指南 2006》^[11]。

纳入标准：符合上述诊断标准；存在感染灶扩散疾病；年龄 40~70 岁；精神状况正常。排除标准：患有恶性肿瘤、自身免疫性疾病、风湿性疾病等免疫相关疾病；长期使用免疫抑制性药物和细胞毒药物；不能配合检查，有明显精神障碍且难以正常交流。

1.2 方法

抽取研究对象空腹静脉血 5 ml，离心取上清液，通过酶联免疫吸附法测定炎症因子 [肿瘤坏死因子 - α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 和 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)] 水平。按照淋巴细胞亚群分析试剂及单克隆 ELISA 试剂盒的具体说明书，于计数管分别滴加 TriTEST CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺CD25⁺ 及 PD-1 试剂及抗凝血试剂混匀，黑暗条件下孵育 25 min 后滴加溶血剂，再次孵育 25 min，然后采用流式细胞仪检测 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞的百分比及细胞表面 PD-1 水平。

1.3 评价指标

(1) 收集 3 组入院第 1 天血清 TNF- α 、IL-6 和 CRP 水平。(2) 收集 3 组第 1、3、5、7 天的外周静脉血, 采用流式细胞术分析 3 组 7 d 内 CD4⁺、CD8⁺ 和 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞的比例。(3) 比较 3 组 PD-1 阳性表达情况, 并采用序贯器官衰竭评估系统 (sequential organ failure assessment, SOFA) 评分和 APACHE II 评分评估患者感染和病情严重程度, 评分与严重程度成正比。(4) 分析不同细胞亚群 PD-1 的表达与 SOFA 评分、APACHE II 评分及预后的相关性。(5) 分析比较不同预后的脓毒症急性肺损伤患者 T 细胞亚群细胞表面 PD-1 水平。(6) 30 例脓毒症急性肺损伤患者按 28 d 预后分为死亡组 (8 例) 与生存组 (22 例), 分析脓毒症急性肺损伤患者 CD4⁺、CD8⁺ 和 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞表面 PD-1 水平预测患者不良预后的价值。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 23.0 统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验。计数资料以率表示, 采用 χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组炎症指标比较

对照组、研究组 IL-6、CRP、TNF- α 水平明显高于空白组, 且研究组高于对照组, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05), 见表 1。

表 1 3 组炎症指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-6 (ng/L)	CRP (mg/L)	TNF- α (ng/L)
对照组	30	44.31 \pm 1.92 ^a	42.42 \pm 11.27 ^a	67.73 \pm 13.72 ^a
研究组	30	51.62 \pm 11.21 ^{ab}	52.28 \pm 11.26 ^{ab}	88.72 \pm 12.73 ^{ab}
空白组	30	22.28 \pm 4.28	19.31 \pm 9.18	31.21 \pm 8.83
<i>F</i>		142.169	76.240	177.988
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注: 与空白组比较, ^a*P* < 0.05; 与对照组比较, ^b*P* < 0.05; IL-6 为白介素 6, CRP 为 C 反应蛋白, TNF- α 为肿瘤坏死因子- α

2.2 3 组外周血 CD4⁺、CD8⁺ 及 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞比例比较

入院后第 7 天, 对照组、研究组中 CD8⁺ 及 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞水平显著升高, CD4⁺ 计数显著下降; 与空白组比较, 对照组和研究组 CD4⁺、CD8⁺ 及 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞计数比较, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05), 见表 2。

2.3 3 组不同细胞表面 PD-1 情况与 APACHE II、SOFA 评分

对照组和研究组 CD4⁺、CD8⁺ 及 CD4⁺CD25⁺Treg 细

胞表面 PD-1 的表达水平高于空白组, 且研究组 CD4⁺、CD8⁺ 及 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞表面 PD-1 的表达水平高于对照组, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05), 见表 3。研究组 SOFA 评分为 (9.05 \pm 1.89) 分、APACHE II 评分为 (21.12 \pm 3.79) 分, 明显高于对照组 (6.87 \pm 1.68) 分、(14.03 \pm 3.65) 分, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。

表 2 3 组外周血 CD4⁺、CD8⁺ 及 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞比例比较 (% , $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ CD25 ⁺ Treg
入院第 1 天				
对照组	30	5.24 \pm 1.62	12.19 \pm 1.51	8.82 \pm 2.11
研究组	30	4.31 \pm 1.92	12.38 \pm 1.85	8.79 \pm 2.52
空白组	30	6.58 \pm 2.51	7.19 \pm 1.85	4.79 \pm 2.13
入院后第 3 天				
对照组	30	5.47 \pm 1.12	13.56 \pm 1.83	8.91 \pm 2.72
研究组	30	5.27 \pm 1.71	13.71 \pm 2.19	8.98 \pm 2.34
空白组	30	6.43 \pm 1.11	7.28 \pm 1.37	4.63 \pm 1.94
入院后第 5 天				
对照组	30	5.19 \pm 1.93	12.74 \pm 1.54	9.42 \pm 2.13
研究组	30	4.83 \pm 1.65	14.17 \pm 2.18	9.78 \pm 3.19
空白组	30	6.38 \pm 1.79	7.83 \pm 1.71	4.37 \pm 1.93
入院后第 7 天				
对照组	30	5.28 \pm 1.89 ^a	13.18 \pm 2.42 ^a	9.83 \pm 2.79 ^a
研究组	30	4.37 \pm 2.17 ^a	14.32 \pm 3.18 ^a	9.18 \pm 2.93 ^a
空白组	30	6.72 \pm 2.16	7.82 \pm 1.39	4.17 \pm 2.56

注: 与空白组比较, ^a*P* < 0.05

表 3 3 组不同细胞表面 PD-1 表达情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD4 ⁺ PD-1 (%)	CD8 ⁺ PD-1 (%)	CD4 ⁺ CD25 ⁺ PD-1 (%)
对照组	30	47.72 \pm 4.97 ^a	41.72 \pm 5.98 ^a	6.87 \pm 1.39 ^a
研究组	30	58.25 \pm 8.08 ^{ab}	48.38 \pm 6.82 ^{ab}	9.87 \pm 2.36 ^{ab}
空白组	30	10.73 \pm 2.99	8.82 \pm 2.18	3.19 \pm 0.86
<i>F</i>		566.672	463.962	122.247
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注: 与空白组比较, ^a*P* < 0.05; 与对照组比较, ^b*P* < 0.05; PD-1 为程序性死亡受体 1, SOFA 为序贯器官衰竭评估系统, APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评估系统 II

2.4 不同细胞表面 PD-1 与 APACHE II 及 SOFA 评分的相关性分析

CD4⁺、CD8⁺ 及 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞表面 PD-1 水平与 APACHE II、SOFA 评分呈正相关 (*P* < 0.05), 见表 4。

2.5 不同预后脓毒症急性肺损伤患者 T 细胞、Treg 细胞表面 PD-1 水平比较

死亡组 CD4⁺PD-1、CD8⁺PD-1、CD4⁺CD25⁺PD-1 水平高于生存组, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05), 见表 5。

表 4 不同细胞表面 PD-1 与 APACHE II 及 SOFA 评分的相关性分析

指标	APACHE II 评分		SOFA 评分	
	r	P	r	P
CD4 ⁺ PD-1	0.529	<0.001	0.513	<0.001
CD8 ⁺ PD-1	0.317	<0.010	0.411	<0.001
CD4 ⁺ CD25 ⁺ PD-1	0.471	<0.001	0.325	<0.010

注：PD-1 为程序性死亡受体 1，SOFA 为序贯器官衰竭评估系统，APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评估系统 II

表 5 不同预后细胞表面 PD-1 水平比较
(%, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD4 ⁺ PD-1	CD8 ⁺ PD-1	CD4 ⁺ CD25 ⁺ PD-1
死亡组	8	59.18 ± 10.28	47.81 ± 9.17	9.29 ± 1.89
生存组	22	39.62 ± 8.27	31.17 ± 5.91	7.72 ± 1.08
t		5.374	5.865	2.860
P		<0.001	<0.001	0.008

注：PD-1 为程序性死亡受体 1

2.6 不同细胞表面 PD-1 水平预测患者不良预后的价值分析

CD4⁺PD-1 预测患者不良预后的灵敏度、特异度分别为 72.19%、84.61%；CD8⁺PD-1 预测患者不良预后的灵敏度、特异度分别为 84.61%、72.26%；CD4⁺CD25⁺PD-1 预测患者不良预后的灵敏度、特异度分别为 60.31%、81.43%，见表 6。

表 6 不同细胞表面 PD-1 水平预测患者不良预后的诊断价值

指标	95%CI	灵敏度 (%)	特异度 (%)
CD4 ⁺ PD-1	0.621~0.823	72.19	84.61
CD8 ⁺ PD-1	0.623~0.816	84.61	72.26
CD4 ⁺ CD25 ⁺ PD-1	0.609~0.818	60.31	81.43

注：PD-1 为程序性死亡受体 1

3 讨论

脓毒症急性肺损伤以炎症反应和免疫功能紊乱为主要特征。目前，临床对于该病的机制研究主要集中在免疫紊乱机制、炎症机制、凝血系统机制、氧化应激机制及遗传机制^[12-13]。研究发现，PD-L1/PD-1 是脓毒症免疫应答重要的调节因子，在脓毒症免疫抑制中发挥重要作用，被认为是脓毒症发生、发展过程中潜在的免疫检查靶点。而 PD-1 主要表达于活化 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、抗原提呈细胞等免疫细胞中^[14-16]。过表达的 PD-1 会抑制 T 细胞功能，从而增加脓毒症患者的病死率^[17]。李少洪等^[18]研究发现，脓毒症患者的外周血 CD4⁺PD-1 表达升高，且脓毒症患者的病情程度与外周血 CD4⁺PD-1 表达呈正相关。外周血 CD4⁺PD-1 表达可作为脓毒症发生、发展的独立危险因素之一。钟坚等^[19]研究发现，脓毒症患

者 CD4⁺PD-1、CD8⁺PD-1 表达均升高，且 PD-1 的表达随 APACHE II、SOFA 评分的增加而增高，与患者脓毒症病情程度密切相关。曲冰杰等^[20]研究发现，脓症患者 CD4⁺ 和 CD8⁺ 比例降低，且随着病情发展，比例会进一步下降；CD4⁺ 和 CD8⁺ 的 PD-1 表达升高，随着病情发展，PD-1 表达水平进一步上升，可见脓症患者外周血 CD4⁺ 和 CD8⁺ 细胞数量变化与脓毒症的发生发展过程密切相关。而在脓毒症急性肺损伤的发生、发展中，有研究显示，脓毒症小鼠肺中 CD4⁺ 细胞、单核细胞、巨噬细胞的 PD-1 表达增加^[21]；且脓毒症急性肺损伤死亡小鼠的外周血 T 细胞 PD-1 表达水平比存活小鼠明显增加，但 PD-1 敲除小鼠可降低脓毒症急性肺损伤的病死率，且能减轻脓毒症后多器官功能衰竭^[22]。由此可见，CD4⁺ 和 CD8⁺ 的 PD-1 表达与脓毒症急性肺损伤的发生、发展也密切相关；但在急性肺损伤患者中，PD-1 与 T 细胞及其亚群比率的变化对脓毒症性肺损伤患者预后的影响还不甚明确。

本研究发现，与空白组比较，脓毒症肺损伤患者血清中 IL-6、CRP、TNF- α 的表达水平显著升高，考虑是脓症患者炎症反应明显，炎症因子高表达^[23-24]。另外，对照组、研究组中 CD8⁺ 及 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞的表达水平显著升高，CD4⁺ 计数显著下降；研究组 CD4⁺、CD8⁺ 及 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞表面 PD-1 水平与 APACHE II、SOFA 评分均高于对照组，且 CD4⁺、CD8⁺ 及 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞表面 PD-1 水平均与 APACHE II 评分、SOFA 评分呈正相关，考虑原因为脓症患者持续性感染、病毒刺激导致机体免疫功能受损，诱导 CD4⁺ 细胞凋亡，机体释放大量 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞，影响机体免疫应答，进而造成患者出现免疫缺陷^[20]。且 CD4⁺、CD8⁺ 及 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞表面 PD-1 水平升高提示 PD-1 可能参与脓毒症病情进展过程。此外，死亡组 CD4⁺PD-1、CD8⁺PD-1、CD4⁺CD25⁺PD-1 水平高于生存组；CD4⁺PD-1 预测患者不良预后的灵敏度、特异度为 72.19%、84.61%；CD8⁺PD-1 的灵敏度、特异度为 84.61%、72.26%；CD4⁺CD25⁺PD-1 的灵敏度、特异度为 60.31%、81.43%，提示 CD4⁺PD-1、CD8⁺PD-1、CD4⁺CD25⁺PD-1 水平对脓毒症急性肺损伤患者预后存在一定的预测价值。

综上所述，脓毒症急性肺损伤患者 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺CD25⁺Treg 细胞计数显著改变，CD4⁺PD-1、

CD8⁺PD-1、CD4⁺CD25⁺PD-1 表达水平增加且对患者预后存在一定的预测价值。

[参考文献]

- [1] Mushtaq A, Kazi F. Updates in sepsis management[J]. Lancet Infect Dis, 2022, 22(1): 24.
- [2] Liu D, Huang SY, Sun JH, et al. Sepsis-induced immunosuppression: mechanisms, diagnosis and current treatment options[J]. Mil Med Res, 2022, 9(1): 56.
- [3] 陈正钢, 刘励军. 急诊脓毒症患者早期筛查生物标志物的研究现状与展望[J]. 临床急诊杂志, 2023, 24(2): 99-104.
- [4] 暴蓉, 苗林子, 哈斯朝鲁, 等. 脓毒症患者免疫功能的研究进展[J]. 临床检验杂志, 2022, 40(11): 853-856.
- [5] 余颢, 张贵方, 陈雪梅, 等. 脓毒症患者免疫功能动态变化与中医证型及预后的相关性研究[J]. 中国中医急症, 2021, 30(12): 2123-2125, 2129.
- [6] 李康, 陈森, 梅鸿, 等. T 细胞和 Treg 细胞表面 PD-1 水平与脓毒症患者感染程度及近期预后的关系[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(20): 3046-3050.
- [7] Chen ZH, Zhang WY, Ye H, et al. A signature of immune-related genes correlating with clinical prognosis and immune microenvironment in sepsis[J]. BMC Bioinformatics, 2023, 24(1): 20.
- [8] 杨春波, 李建, 李岩, 等. 微生态免疫营养剂联合血液净化对脓毒症患者肠道菌群的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2023, 35(3): 335-338, 343.
- [9] 蔡威, 范骏. PD-1/PD-L1 通路在脓毒症晚期免疫抑制作用中的研究进展[J]. 南昌大学学报(医学版), 2022, 62(5): 81-84, 96.
- [10] Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Sepsis definitions task force developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock(Sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8): 775-787.
- [11] 中华医学会重症医学分会. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征诊断与治疗指南(2006)[J]. 中华内科杂志, 2007, 46(5): 430-435.
- [12] 刘雨默, 潘郭海容. 脓毒症急性肺损伤发病机制研究进展[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(8): 868-871, 876.
- [13] Rebetz J, Semple JW, Kapur R. The pathogenic involvement of neutrophils in acute respiratory distress syndrome and transfusion-related acute lung injury[J]. Transfus Med Hemother, 2018, 45(5): 290-298.
- [14] 张尧尧, 张永, 李言. PD-1/PD-L1 与脓毒症的免疫紊乱[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(5): 481-486.
- [15] Yadav P, Trehanpati N, Maiwall R, et al. Soluble factors and suppressive monocytes can predict early development of sepsis in acute-on-chronic liver failure[J]. Hepatol Commun, 2022, 6(8): 2105-2120.
- [16] Xing Y, Liu JT, Luo JP, et al. A dual-channel intelligent point-of-care testing system for soluble programmed death-1 and programmed death-ligand 1 detection based on folding paper-based immunosensors[J]. ACS Sens, 2022, 7(2): 584-592.
- [17] Qin WT, Hu LP, Zhang XL, et al. The diverse function of PD-1/PD-L pathway beyond cancer[J]. Front Immunol, 2019, 10: 2298-2314.
- [18] 李少洪, 钟坚, 陈丹, 等. 脓毒症患者外周血 T 淋巴细胞亚群 PD-1 表达率的临床研究[J]. 创伤外科杂志, 2021, 23(11): 818-822.
- [19] 钟坚, 张伟, 陈丹, 等. 脓毒症患者外周血 T 淋巴细胞 PD-1 表达变化及胸腺肽 α -1 的免疫调理作用研究[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(13): 2447-2450, 2478.
- [20] 曲冰杰, 郭剑颖, 王宏伟. 脓毒症患者免疫紊乱中树突细胞与 T 细胞分化及表型研究[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(12): 1487-1490.
- [21] Monaghan SF, Thakkar RK, Heffernan, et al. Mechanisms of indirect acute lung injury: a novel role for the coinhibitory receptor, programmed death-1[J]. Ann Surg, 2012, 255(1): 158-164.
- [22] Huang X, Venet F, Wang YL, et al. PD-1 expression by macrophages plays a pathologic role in altering microbial clearance and the innate inflammatory response to sepsis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(15): 6303-6308.
- [23] 朱冬菊, 吴祥. 血必净注射液对脓毒症急性肾损伤患者脏器功能及炎症因子的影响研究[J]. 中外医学研究, 2020, 18(32): 4-7.
- [24] 梁华平, 姚咏明, 王正国. 关注脓毒症及其结局的预测研究[J]. 中国危重病急救医学, 2005, (12): 709-711.