

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.15.017

# 梅毒患者外周血程序性死亡分子 1 的表达水平及临床价值研究

林 洁, 李东纯, 林毓岑, 余进胜, 罗世荣

广东省惠州市惠东县人民医院检验科, 广东惠州 516300

**摘要:**目的 分析梅毒患者外周血程序性死亡分子 1(PD-1)的表达水平及临床价值。方法 将 2018 年 6 月至 2019 年 6 月在该院就诊的 60 例梅毒患者纳入梅毒组,另选取同期该院 30 例体检健康志愿者作为对照组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测外周血 PD-1 水平,比较 2 组外周血 PD-1 水平及不同临床特征的梅毒患者外周血 PD-1 水平。采用 Spearman 相关性分析外周血 PD-1 与梅毒患者临床特征的相关性。采用流式细胞术检测外周血  $CD4^{+}CD25^{+high}$  调节性 T 细胞(Treg)、 $CD4^{+}CD25^{+low}$  Treg、 $CD4^{+}CD25^{+low}$  Treg/ $CD4^{+}CD25^{+high}$  Treg 及其细胞表面上的 PD-1 水平。结果 梅毒组外周血 PD-1 水平显著高于对照组( $P<0.05$ );不同性别、年龄的梅毒患者外周血 PD-1 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );但梅毒快速血浆反应试验(RPR)滴度为 1:8 患者外周血 PD-1 水平显著高于 1:1、1:2、1:4 患者,临床分期 II 期患者外周血 PD-1 水平显著高于 I 期患者( $P<0.05$ )。Spearman 相关分析结果显示,外周血 PD-1 与 RPR 滴度、临床分期呈正相关( $r=0.659, 0.433, P<0.01$ )。梅毒组外周血  $CD4^{+}CD25^{+high}$  Treg、PD-1<sup>+</sup>/ $CD4^{+}CD25^{+high}$  Treg、PD-1<sup>+</sup>/ $CD4^{+}CD25^{+low}$  Treg 细胞高于对照组, $CD4^{+}CD25^{+low}$  Treg/ $CD4^{+}CD25^{+high}$  Treg 显著低于对照组( $P<0.05$ )。结论 梅毒患者外周血 PD-1 存在高表达现象,且表达水平与病情密切相关。

**关键词:**梅毒; 程序性死亡分子 1; 调节性 T 细胞

中图法分类号:R759

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)15-2168-04

## Study on the expression level and clinical value of programmed death-1 in peripheral blood of syphilis patients

LIN Jie, LI Dongchun, LIN Yucen, YU Jinsheng, LUO Shirong

Department of Clinical Laboratory, Huidong County People's Hospital of Huizhou City, Huizhou, Guangdong 516300, China

**Abstract:** **Objective** To analyze the expression level and clinical value of programmed death-1 (PD-1) in peripheral blood of syphilis patients. **Methods** Totally 60 syphilis patients treated in the hospital from June 2018 to June 2019 were included in the syphilis group, and 30 healthy volunteers during the same period were selected as the control group. The level of PD-1 in peripheral blood was detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The level of PD-1 in peripheral blood between the two groups and the level of PD-1 in peripheral blood of syphilis patients with different clinical characteristics were compared. The correlation between PD-1 in peripheral blood and the clinical characteristics of syphilis patients was analyzed by Spearman correlation. The levels of  $CD4^{+}CD25^{+high}$  Treg,  $CD4^{+}CD25^{+low}$  Treg and  $CD4^{+}CD25^{+low}$  Treg/ $CD4^{+}CD25^{+high}$  Treg in peripheral blood, and PD-1 level in cells were detected by flow cytometry. **Results** The level of PD-1 in syphilis group was significantly higher than that in control group ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in the level of PD-1 in peripheral blood of syphilis patients of different genders and ages ( $P>0.05$ ). However, the level of PD-1 in peripheral blood of patients with 1:8 RPR titer was significantly higher than that of patients with 1:1, 1:2, 1:4, the level of PD-1 in peripheral blood of patients with clinical stage II was significantly higher than that of patients with stage I ( $P<0.05$ ). Spearman correlation analysis showed that PD-1 in peripheral blood was significantly positively correlated with RPR titer and clinical staging ( $r=0.659, 0.433, P<0.01$ ).  $CD4^{+}CD25^{+high}$  Treg, PD-1<sup>+</sup>/ $CD4^{+}CD25^{+high}$  Treg and PD-1<sup>+</sup>/ $CD4^{+}CD25^{+low}$  Treg cells in peripheral blood of syphilis patients were significantly higher than those of control group, while  $CD4^{+}CD25^{+low}$  Treg/ $CD4^{+}CD25^{+high}$  Treg was significantly lower than that of control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The soluble PD-1 is highly expressed in peripheral blood of syphilis patients, and the expression level is closely related to disease.

**Key words:** syphilis; programmed death-1; regulatory T cell

梅毒系苍白密螺旋体苍白亚种引起的性传播性疾病,临床表现多样,虽病程发展相对较慢,但可导致

皮肤黏膜、心血管、神经、骨骼等多系统病变,不仅损害患者自身身心健康,而且危及下一代健康<sup>[1]</sup>。相关流行病学报道,我国梅毒发病率自 2000 年的 6.43/10 万增长至 2013 年的 32.86/10 万,年均增长率达 13.37%,已成为重要的公共卫生问题<sup>[2]</sup>。程序性死亡分子 1(PD-1)属 CD28 超家族成员,主要表达于活化的 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞表面,PD-1 及其配体 PD-L1 或 PD-L2 相互作用,如与 PD-L1 结合后通过受体分子胞质尾部的酪氨酸激酶抑制基序激发抑制信号,从而介导负性调控<sup>[3-4]</sup>。但当前 PD-1 的临床研究多侧重于肿瘤疾病,甚至有以 PD-1/PD-L1 为治疗靶点的抗肿瘤药物,并取得一定治疗效果<sup>[5]</sup>。本研究以本院收治的 60 例梅毒患者为研究对象,对其外周血 PD-1 水平及临床意义进行分析,旨在为梅毒的临床诊治提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 6 月至 2019 年 6 月在本院就诊的 60 例梅毒患者为研究对象(梅毒组)。纳入标准:(1)符合《中华人民共和国卫生行业标准 WS273-2007》梅毒诊断要求;(2)患者知晓研究内容并签署研究知情同意书。排除标准:(1)合并梅毒以外的其他内外科疾病、感染性疾病、自身免疫性疾病;(2)既往使用抗菌药物、激素或免疫调节剂;(3)梅毒病程<2 年;治疗及随访期间有不洁性生活。梅毒患者男 33 例,女 27 例;年龄 22~61 岁,平均(49.24±12.33)岁;<40 岁 27 例,40~60 岁 20 例,>60 岁 13 例;梅毒快速血浆反应试验(RPR)滴度 1:1 13 例,1:2 15 例,1:4 21 例,1:8 11 例;临床分期 I 期 19 例,II 期 41 例。另选取本院同期 30 例体检健康志愿者作为对照组,其中男 15 例,女 15 例;年龄 25~64 岁,平均(20.27±12.01)岁。2 组研究对象性别、年龄比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 仪器与试剂 PD-1 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒购自上海瓦兰生物科技有限公司;酶标分析仪为 Rayto RT-2100C 型,流式细胞仪为 CYTOMICS FC 500 型,均购自美国 Beckman Coulter 公司;PE 鼠抗人 PD-1 单克隆抗体购自美国 BD 公司;RPMI1640 培养液购自美国 Gibco 公司;佛波酯、离子霉素购自美国 Sigma 公司。

1.2.2 外周血 PD-1 水平检测 采集研究对象晨间空腹静脉血标本,乙二胺四乙酸抗凝,3 000 r/min、4℃条件下离心 10 min 分离血浆,ELISA 检测外周血血浆中可溶性 PD-1 水平。

1.2.3 流式细胞术检测细胞比例 采用流式细胞术检测外周血 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>high 调节性 T 细胞(Treg)、CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>low Treg、CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>low Treg/CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>high Treg 及其细胞上的 PD-1 水平。使用淋巴细胞分离液分离外周血单核细胞(PBMC),10%胎牛血清的 RP-

MI1640 培养液重悬调整细胞水平至(2.0~6.0)×10<sup>7</sup>/mL,RPMI1640 培养液 1:1 体积稀释肝素钠抗凝的全血标本,滴加佛波酯、离子霉素充分混匀,终水平分别为 10 μg/L、1 mg/L,37℃、5% CO<sub>2</sub> 细胞培养箱培养 4 h,用于 PD-1 分子检测。另取刺激后的肝素钠抗凝全血标本 50 μL,分别滴加 FITC-CD4/APC-CD25<sup>+</sup>、PE 鼠抗人 PD-1 单克隆抗体,充分混匀后 4℃下避光孵育 30 min,加 1.7% NH<sub>4</sub>Cl 溶血剂混匀,室温静置 5~10 min 至溶血完全,1 500 r/min 条件下离心 5 min,弃上清液,PBS 洗涤,300 μL PBS 液重悬,FACSCanto 检测,CYTOMICS FC500 型流式细胞仪及配套分析数据,以 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞设门读数。

1.3 观察指标 (1)比较梅毒组、对照组外周血 PD-1 水平;(2)比较不同性别、年龄、RPR 滴度、临床分期的梅毒患者外周血 PD-1 水平;(3)分析梅毒患者外周血 PD-1 与临床特征的相关性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计学软件进行数据分析,计量资料符合正态分布以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用  $t$  检验或方差分析;梅毒患者外周血 PD-1 与临床特征的相关性采用 Spearman 相关性分析,以  $P<0.05$  为差异统计学意义。

2 结果

2.1 2 组外周血 PD-1 水平比较 梅毒组外周血 PD-1 水平显著高于对照组[(56.09±8.13)pg/mL vs. (11.20±4.50)pg/mL],差异有统计学意义( $t=-3.212, P=0.001$ )。

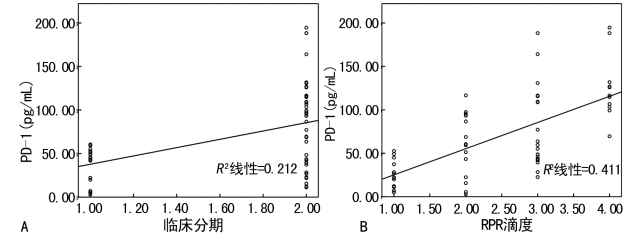
2.2 不同临床特征的梅毒患者外周血 PD-1 水平比较 不同性别、年龄的梅毒患者外周血 PD-1 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );但 RPR 滴度为 1:8 患者外周血 PD-1 水平显著高于 1:1、1:2、1:4 患者,临床分期 II 期患者外周血 PD-1 水平显著高于 I 期患者,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

| 表 1 不同临床特征的梅毒患者外周血 PD-1 水平比较( $\bar{x} \pm s$ , pg/mL) |       |          |            |
|--------------------------------------------------------|-------|----------|------------|
| 临床特征                                                   | 组别    | <i>n</i> | PD-1 水平    |
| 性别                                                     | 男     | 33       | 60.85±4.22 |
|                                                        | 女     | 27       | 73.78±7.71 |
| <i>t</i>                                               |       |          | -1.079     |
| <i>P</i>                                               |       |          | 0.286      |
| 年龄(岁)                                                  | <40   | 27       | 55.60±8.36 |
|                                                        | 40~60 | 20       | 65.61±9.87 |
|                                                        | >60   | 13       | 78.99±9.55 |
| <i>F</i>                                               |       |          | 0.832      |
| <i>P</i>                                               |       |          | 0.441      |
| RPR 滴度                                                 | 1:1   | 13       | 41.25±3.42 |
|                                                        | 1:2   | 15       | 47.31±4.93 |
|                                                        | 1:4   | 21       | 60.13±4.95 |
|                                                        | 1:8   | 11       | 99.99±3.21 |
| <i>F</i>                                               |       |          | 6.470      |
| <i>P</i>                                               |       |          | 0.001      |

续表 1 不同临床特征的梅毒患者外周血 PD-1 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ , pg/mL)

| 临床特征 | 组别   | n  | PD-1 水平      |
|------|------|----|--------------|
| 临床分期 | I 期  | 19 | 49.00 ± 3.95 |
|      | II 期 | 41 | 71.76 ± 4.73 |
| t    |      |    | -2.130       |
| P    |      |    | 0.037        |

2.3 梅毒患者外周血 PD-1 与 RPR 滴度、临床分期的相关性分析 Spearman 相关性分析结果显示,外周血 PD-1 与 RPR 滴度、临床分期呈正相关( $r = 0.659, 0.433, P < 0.01$ )。见图 1。



注:A 表示外周血 PD-1 与临床分期的相关性分析,B 表示外周血 PD-1 与 RPR 滴度的相关性分析。

图 1 梅毒患者外周血 PD-1 水平与 RPR 滴度、临床分期的相关性分析

2.4 2 组外周血 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>Treg、CD4<sup>+</sup>CD25<sup>low</sup>Treg 细胞比较 2 组 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>low</sup>Treg 细胞比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),但梅毒组外周血 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>Treg 细胞显著高于对照组,CD4<sup>+</sup>CD25<sup>low</sup>Treg/CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>Treg 显著低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 2 组外周血 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>Treg、CD4<sup>+</sup>CD25<sup>low</sup>Treg 细胞比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | n  | CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>high</sup> Treg | CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>low</sup> Treg | CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>low</sup> Treg/CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>high</sup> Treg |
|-----|----|--------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 梅毒组 | 60 | 9.05 ± 2.22                                | 39.45 ± 14.27                             | 4.36 ± 2.57                                                                          |
| 对照组 | 30 | 3.46 ± 1.57                                | 35.36 ± 10.01                             | 10.21 ± 2.45                                                                         |
| t   |    | 12.321                                     | 1.404                                     | -10.336                                                                              |
| P   |    | <0.001                                     | 0.163                                     | <0.001                                                                               |

表 3 2 组外周血 PD-1<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>Treg、PD-1<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup>CD25<sup>low</sup>Treg 细胞上的表达 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | n  | PD-1 <sup>+</sup> /CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>high</sup> Treg | PD-1 <sup>+</sup> /CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>low</sup> Treg | (PD-1 <sup>+</sup> /CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>low</sup> Treg)/(PD-1 <sup>+</sup> /CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>high</sup> Treg) |
|-----|----|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 梅毒组 | 60 | 10.46 ± 1.02                                                  | 9.36 ± 0.55                                                  | 1.39 ± 0.08                                                                                                                    |
| 对照组 | 30 | 7.31 ± 2.89                                                   | 5.51 ± 2.45                                                  | 0.67 ± 0.20                                                                                                                    |
| t   |    | 7.584                                                         | 11.658                                                       | 13.484                                                                                                                         |
| P   |    | <0.001                                                        | <0.001                                                       | <0.001                                                                                                                         |

2.5 2 组外周血 PD-1<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>Treg、PD-1<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup>CD25<sup>low</sup>Treg 细胞上的表达 梅毒组外周血 PD-

1<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>Treg、PD-1<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup>CD25<sup>low</sup>Treg 细胞上的表达显著高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

3 讨论

研究指出,PD-1 及其配体 PD-L1 信号通路在帮助机体形成自身免疫耐受的同时,也被慢性感染病毒利用,通过这一通路削弱机体抗感染免疫,促进病毒的持续感染<sup>[6]</sup>。肖健等<sup>[7]</sup>报道,HIV 感染患者 CD8<sup>+</sup>T 细胞 PD-1 存在过表达现象,不仅与病毒载量呈正相关,且体内阻断 PD-1/PD-L1 通路或可发挥 CD8<sup>+</sup>T 细胞功能,认为基于该信号通路或可为临床治疗 HIV 感染提供理论指导。梅毒同为慢性病毒感染性疾病,但笔者查阅文献未见 PD-1 在梅毒患者中的表达的报道。本研究结果显示,梅毒组外周血 PD-1 水平显著高于对照组,且虽不同性别、年龄的梅毒患者外周血 PD-1 水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );但 RPR 滴度为 1 : 8 患者外周血 PD-1 水平显著高于 1 : 1、1 : 2、1 : 4 患者,临床分期 II 期患者外周血 PD-1 水平显著高于 I 期患者,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。Spearman 相关性分析结果显示,外周血 PD-1 与 RPR 滴度、临床分期呈正相关。

既往研究报道,在病毒性感染疾病中,持续的病毒刺激可导致免疫损伤<sup>[8-9]</sup>。CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞不仅可纠正持续病毒复制引起的免疫系统过度激活,也能抑制抵抗病毒复制的特异性免疫应答,发挥“双刃剑”的作用<sup>[10-11]</sup>。其中 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>Treg 作为高表达的 CD4<sup>+</sup>Treg 主要发挥抑制活性,可抑制自身反应性 T 细胞的增殖活化,其数量或功能的缺失与自身免疫性疾病的免疫平衡紊乱、疾病发生、发展密切相关<sup>[12-13]</sup>。在慢性病毒性感染性疾病中,为进一步明确梅毒患者外周血 PD-1 的表达,本研究分析梅毒患者外周血 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>Treg、CD4<sup>+</sup>CD25<sup>low</sup>Treg 细胞及细胞表面 PD-1 的表达。结果显示,梅毒组与对照组 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>low</sup>Treg 细胞比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),但梅毒组外周血 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>Treg 细胞显著高于对照组,CD4<sup>+</sup>CD25<sup>low</sup>Treg/CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>Treg 显著低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),这与张明海等<sup>[14]</sup>的报道结论相似。且梅毒患者外周血 PD-1<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>Treg、PD-1<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup>CD25<sup>low</sup>Treg 细胞上的表达显著高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。由此可见,梅毒患者不仅外周血 PD-1 水平存在高表达现象,外周血 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>Treg、CD4<sup>+</sup>CD25<sup>low</sup>Treg 细胞及细胞表面 PD-1 也存在过度表达现象。

本研究也存在一定的局限性,除标本数量相对较少外,受标本采集时间影响,本研究未能进一步分析梅毒血浆固定患者外周血 PD-1、CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞及细胞表面 PD-1 的表达情况。另外,梅毒感染引起 PD-1 表达上调的确切机制、PD-1 对 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>

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<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>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<sup>+</sup>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<sup>+</sup>+CD127<sup>-</sup>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<sup>+</sup>+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<sup>+</sup>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<sup>+</sup>+CD25<sup>+</sup>+Foxp3<sup>+</sup>+调节性 T 细胞数量及抑制功能分析[J]. 中国皮肤性病学期刊, 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<sup>+</sup>+CD25<sup>+</sup>+Treg 和 CD4<sup>+</sup>+CD25<sup>+</sup>+Foxp3<sup>+</sup>+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<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>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)