

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.18.010

人免疫球蛋白联合 IMP/CS 和 PS/TS 对重症肺部感染患者炎症因子及 T 细胞亚群的影响 *

巫海龙¹ 冒山林^{2Δ} 李向宇³ 顾莹⁴ 郁翰¹

(1 复旦大学附属华山医院北院药剂科 上海 201907; 2 复旦大学附属华山医院北院重症医学科 上海 201907;

3 复旦大学附属华山医院北院检验科 上海 201907; 4 复旦大学附属华山医院药剂科 上海 200040)

摘要 目的:人免疫球蛋白(HIG)联合亚胺培南西司他丁钠(IMP/CS)和哌拉西林他唑巴坦钠(PS/TS)治疗重症肺部感染的临床疗效。**方法:**选择 2013 年 3 月~2018 年 7 月复旦大学附属华山医院北院收治的重症肺部感染患者 99 例为研究对象,采用随机数字法分为 A 组(33 例,采用 HIG+IMP/CS+PS/TS 治疗)、B 组(33 例,采用 IMP/CS+PS/TS 治疗)和 C 组(33 例,采用 PS/TS 治疗),比较三组有效率、炎症因子、T 细胞亚群和不良反应。**结果:**A 组临床总有效率为 96.97%, 高于 B 组的 78.79%, B 组高于 C 组的 60.61% ($P<0.05$)。治疗 7 d 后,三组 C 反应蛋白(CRP)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、CD8⁺ 水平较治疗前降低, CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 较治疗前升高,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗 7 d 后, A 组 CRP、IL-6、TNF- α 、CD8⁺ 水平低于 B 组, B 组低于 C 组 ($P<0.05$); 治疗 7d 后, A 组 CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 高于 B 组, B 组高于 C 组 ($P<0.05$)。三组治疗期间均无药物相关不良反应的发生。**结论:**HIG 联合 IMP/CS 和 PS/TS 治疗重症肺部感染患者安全有效,能有效改善患者的炎症反应,调节免疫功能,促进患者恢复。

关键词:重症肺部感染;人免疫球蛋白;亚胺培南西司他丁钠;哌拉西林他唑巴坦钠

中图分类号:R563.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)18-3448-05

Effects of Human Immunoglobulin Combined with IMP/CS and PS/TS on Inflammatory Factors and T Cell Subsets in Patients with Severe Pulmonary Infection*

WU Hai-long¹, MAO Shan-lin^{2Δ}, LI Xiang-yu³, GU Ying⁴, YU Han¹

(1 Department of Pharmacy, North Hospital of Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai, 201907, China;

2 Department of Critical Care Medicine, North Hospital of Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai, 201907, China;

3 Department of Laboratory, North Hospital of Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai, 201907, China;

4 Department of Pharmacy, Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai, 200040, China)

ABSTRACT Objective: To explore the efficacy of human immunoglobulin (HIG) combined with imipenem-cilastatin sodium (IMP/CS) and piperacillin tazobactam sodium (PS/TS) in the treatment of severe pulmonary infection. **Methods:** 99 cases patients with severe pulmonary infection who were admitted to North Hospital of Huashan Hospital Affiliated to Fudan University from March 2013 to July 2018 were selected as the study subjects. They were randomly divided into group A (33 cases, treated with HIG+IMP/CS+PS/TS), group B (33 cases, treated with IMP/CS+PS/TS) and group C (33 cases, treated with PS/TS). The effectiveness, inflammatory factors, T cell subsets and adverse reactions were observed. **Results:** The total clinical effective rate of group A was 96.97%, which was higher than 78.79% of group B, and that in group B was higher than 60.61% of group C ($P<0.05$). 7 days after treatment, the levels of C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and CD8⁺ in the three groups were lower than those before treatment, the CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ were higher than those before treatment the difference were with statistically significance ($P<0.05$). 7 days after treatment, the levels of CRP, IL-6, TNF- α , CD8⁺ in group A were lower than those in group B, and those in group B were lower than those in group C ($P<0.05$). 7 days after treatment, the CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ in group A were higher than those in group B, and those in group B were higher than those in group C ($P<0.05$). No adverse drug reactions occurred in the three groups during the treatment. **Conclusion:** HIG combined with IMP/CS and PS/TS is safe and effective in the treatment of severe pulmonary infection. It can effectively improve the inflammatory response, regulate immune function and promote the recovery of patients.

Key words: Severe pulmonary infection; Human Immunoglobulin; Imipenem-cilastatin sodium; Piperacillin tazobactam sodium

Chinese Library Classification(CLC): R563.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)18-3448-05

* 基金项目:上海市科委基金资助项目(15JC1408131)

作者简介:巫海龙(1976-),男,中专,初级药师,研究方向:药物及临床应用,E-mail:whl88862@yeah.net

Δ 通讯作者:冒山林(1976-),男,硕士研究生,副主任医师,研究方向:重症肺炎与急性呼吸窘迫综合征诊治,E-mail:2146583434@qq.com

(收稿日期:2019-12-07 接受日期:2019-12-30)

前言

重症肺部感染属于危急重症,发病原因主要是滥用抗生素和感染耐药性菌引起,主要表现为呼吸困难、难以控制性发热及其他脏器系统明显受累等症状,部分患者会合并肺部损伤,若不及时控制感染可导致多脏器功能衰竭^[1,2]。目前重症肺部感染的发生与发展的确切机制尚不明确,临床上尚无治疗该病的特效药物。有研究^[3,4]显示,机体免疫功能失调可能是重症肺部感染控制难度大的影响因素。基于此,近年来免疫制剂治疗是治疗重症肺部感染的一种新兴方法,有学者认为实施免疫治疗可抑制病情进展,但该方法尚未达成共识^[5,6],也有学者认为免疫治疗可能会干扰患者免疫功能,进而使病情进一步恶化^[7]。本研究试图探明人免疫球蛋白(Human Immunoglobulin, HIG)联合亚胺培南西司他丁钠(Imipenem and Cilastatin Sodium, IMP/CS)和哌拉西林他唑巴坦钠(Piperacillin Sodium and Tazobactam Sodium, PS/TS)治疗重症肺部感染的疗效及对患者炎症因子及T细胞亚群的影响,以期为临床治疗重症肺部感染提供数据支撑。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择复旦大学附属华山医院北院于2013年3月~2018年7月接收的99例重症肺部感染患者。纳入标准:(1)符合重症肺部感染的临床诊断标准^[8];(2)具有HIG适应症,对本研究所使用的HIG、IMP/CS和PS/TS药物无禁忌症者;(3)病历资料完整;(4)患者及家属签署知情同意书;(5)近一个月内未使用过免疫制剂治疗;(6)患者均伴有不同程度发热、咳嗽、咳脓痰、呼吸困难等症状。排除标准:(1)合并其他重要器官严重感染者;(2)严重原发性肝肾功能不全或心律失常者;(3)伴原发性免疫系统疾病者;(4)患有精神疾病、痴呆及语言功能障碍者;(5)妊娠或哺乳期妇女;(6)对免疫球蛋白过敏或有其他严重过敏史者,有IgA抗体的选择性IgA缺乏者;(7)合并不可控性高血压、糖尿病者。根据患者入院编号采用随机数字法分为A组、B组和C组,每组33例。其中A组:男20例,女13例;年龄41~78岁,平均(61.48±8.75)岁;病程1~10d,平均(5.74±1.43)d;基础疾病:肺脓肿9例,支气管扩张7例,慢性阻塞性肺疾病8例,吸入性肺炎5例,阻塞性肺炎4例;合并呼吸衰竭15例;行机械通气治疗12例。B组:男18例,女15例;年龄38~80岁,平均(60.44±11.36)岁;病程2~10d,平均(5.33±1.08)d;基础疾病:肺脓肿10例,支气管扩张6例,慢性阻塞性肺疾病9例,吸入性肺炎3例,阻塞性肺炎5例;合并呼吸衰竭13例;行机械通气治疗14例。C组:男21例,女12例;年龄40~80岁,平均(62.34±9.38)岁;病程2~9d,平均(5.01±1.14)d;基础疾病:肺脓肿8例,支气管扩张8例,慢性阻塞性肺疾病9例,吸入性肺炎5例,阻塞性肺炎3例;合并呼吸衰竭15例;行机械通气治疗12例。三组患者一般资料对比无统计学差异($P>0.05$),组间具有可比性,本研究经复旦大学附属华山医院北院伦理委员会审核批准。

1.2 治疗方法

患者入院后给予常规对症治疗;确诊后均给予吸痰、营养

支持、吸氧等对症治疗,使用抗生素前留取痰标本进行细菌学检测及药敏试验。各组的具体治疗方法为:C组:在常规对症治疗的基础上,C组给予注射用PS/TS(珠海联邦制药股份有限公司中山分公司,国药准字H20054307,规格1.25g)静脉滴注,初始剂量3.75g/次,2次/d,每次35min左右滴完,后续根据患者病情适量增减剂量,连续治疗7d后观察疗效。B组:采用IMP/CS+PS/TS治疗,B组患者在C组的基础上给予注射用IMP/CS(杭州莫沙东制药有限公司,国药准字J20180060,规格0.5g)0.5g溶于0.9%的氯化钠注射液100mL中静脉滴注,3次/d,后续根据患者病情适量增减剂量,连续治疗7d后观察疗效。A组:采用HIG+IMP/CS+PS/TS治疗,A组患者在B组的基础上给予静脉注射用HIG[郑州莱士血液制品有限公司,国药准字S20023023,批号2012127426,规格2.5g(5%,50mL)/瓶,每瓶含5%人免疫球蛋白2.5g]静脉滴注,1次/d,初始剂量为150~200mg/(kg·d),后续根据患者病情适量增减剂量,连续治疗3~5d。三组患者治疗周期满后痰培养未出结果前,由临床医师根据患者临床症状、血常规、肝肾功能恢复正常等决定是否继续用药。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 治疗后评价比较三组的临床疗效,采用统一的疗效评价标准,即:痊愈:治疗后患者症状体征完全消失、体温恢复正常、痰培养病原菌消失,X线胸片显示肺部病变完全吸收,血常规、肝肾功能恢复正常;好转:治疗后患者症状明显缓解、体温恢复正常、痰培养病原菌消失,X线胸片显示肺部病变吸收好转,血常规、肝肾功能基本正常;无效:X线胸片显示肺部病变无改变,治疗后患者症状体征无改变或加重^[9]。有效率=痊愈率+好转率。

1.3.2 炎症因子水平 于治疗前、治疗7d后采集患者清晨空腹静脉血5mL,在3500r/min下离心10min(有效离心半径8cm),留取血清待测。采用酶联免疫吸附试验(Enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)测定血清C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白介素-6(Interleukin-6, IL-6)和肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平,检测过程中所有操作严格按照试剂盒(上海齐一生物科技有限公司)说明进行。

1.3.3 T细胞亚群水平 采用直接免疫标记法(仪器为美国BD公司生产的FACS-Calibur流式细胞仪)测定三组治疗前、治疗7d后CD4⁺和CD8⁺水平,并计算CD4⁺/CD8⁺的比值,严格按照试剂盒(上海旋美生物科技有限公司)说明进行操作。

1.3.4 不良反应 比较三组治疗期间不良反应发生率。

1.4 统计学方法

研究数据均采用SPSS22.0软件进行统计分析。计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)描述,两组比较采用独立样本t检验,三组比较行F检验+两两比较LSD-t检验。计数资料采用百分数(%)表示,组间比较用 χ^2 检验。检验标准设置为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 临床疗效比较

治疗后,A组临床总有效率为96.97%,高于B组的78.79%,B组高于C组的60.61%($P<0.05$)。详见表1。

表 1 临床疗效比较[n(%)]
Table 1 Comparison of clinical efficacy in the three groups [n (%)]

Groups	n	Recovery	Better	Invalid	Total effective rate
A group	33	25(75.76)	7(21.21)	1(3.03)	32(96.97)
B group	33	18(54.55)	8(24.24)	7(21.21)	26(78.79)*
C group	33	9(27.27)	11(33.33)	13(39.39)	20(60.61)*#
χ^2					(13.055)
P					0.001

Note: Compared with group A, * $P<0.05$; compared with group B, # $P<0.05$.

2.2 三组炎症因子水平比较

治疗前三组 CRP、IL-6、TNF- α 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 7d 后,三组 CRP、IL-6、TNF- α 水平较治疗前

降低($P<0.05$)。治疗 7 d 后,A 组 CRP、IL-6、TNF- α 水平低于 B 组,B 组低于 C 组($P<0.05$)。详见表 2。

表 2 治疗前后三组炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)
Table 2 Comparison of inflammatory factors in three groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	CRP(mg/L)		IL-6(ng/L)		TNF- α (μ g/L)	
		Before treatment	7d after treatment	Before treatment	7d after treatment	Before treatment	7d after treatment
A group	33	107.43 $\pm$ 12.57	14.37 $\pm$ 1.54*	72.26 $\pm$ 6.74	42.36 $\pm$ 4.27*	54.63 $\pm$ 5.26	15.27 $\pm$ 3.62*
B group	33	104.32 $\pm$ 11.30	19.18 $\pm$ 2.43*#	71.38 $\pm$ 7.33	46.38 $\pm$ 4.85*#	52.38 $\pm$ 4.69	23.79 $\pm$ 4.46*#
C group	33	103.58 $\pm$ 13.17	24.63 $\pm$ 2.36*#&	72.07 $\pm$ 6.88	51.47 $\pm$ 6.29*#&	53.44 $\pm$ 5.62	28.74 $\pm$ 5.33*#&
F		0.885	191.758	0.122	25.503	1.685	75.339
P		0.416	0.000	0.886	0.000	0.191	0.000

Note: Compared with group A, * $P<0.05$; compared with group B, # $P<0.05$; compared with the group before treatment, & $P<0.05$.

2.3 三组 T 细胞亚群水平比较

治疗前三组 CD4⁺、CD8⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前比较,三组治疗 7d 后 CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺

升高,CD8⁺ 降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗 7 d 后,A 组 CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 高于 B 组,B 组高于 C 组($P<0.05$);治疗 7 d 后,A 组 CD8⁺ 低于 B 组,B 组低于 C 组($P<0.05$)。详见表 3。

表 3 治疗前后三组 T 细胞亚群水平比较($\bar{x}\pm s$)
Table 3 Comparison of T cell subsets in three groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	CD4 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
		Before treatment	7d after treatment	Before treatment	7d after treatment	Before treatment	7d after treatment
A group	33	38.17 $\pm$ 6.53	59.46 $\pm$ 5.28*	37.26 $\pm$ 5.13	21.48 $\pm$ 3.22*	1.02 $\pm$ 0.38	2.77 $\pm$ 0.74*
B group	33	37.64 $\pm$ 6.72	54.72 $\pm$ 6.52*#	36.44 $\pm$ 6.25	25.67 $\pm$ 4.63*#	1.03 $\pm$ 0.32	2.13 $\pm$ 0.63*#
C group	33	38.56 $\pm$ 6.04	46.38 $\pm$ 6.64*#&	36.58 $\pm$ 5.94	30.34 $\pm$ 5.18*#&	1.05 $\pm$ 0.37	1.53 $\pm$ 0.49*#&
F		0.129	37.229	0.221	33.760	0.061	32.143
P		0.879	0.000	0.802	0.000	0.941	0.000

Note: Compared with group A, * $P<0.05$; compared with group B, # $P<0.05$; compared with the group before treatment, & $P<0.05$.

2.4 三组药物不良反应发生情况比较

三组治疗期间均无患者死亡情况,均无药物相关不良反应的发生。

致死率较高等特点,加上目前临床上尚无治疗该病的特效药物,使得重症肺部感染的治疗成为困扰医师的一大难题^[10]。虽然重症肺部感染的确切机制尚不明确,但其病理学改变通常表现为:第一,病原菌在肺内发生粘附、增值,引起气道与肺的循环出现障碍、肺气泡氧合受阻;第二,病原菌毒素会对肺泡巨噬细胞进行刺激,释放出大量炎性因子。既往相关研究^[11,12]显示:"

3 讨论

重症肺部感染具有易导致呼吸衰竭或休克、病情进展快、

引起重症肺部感染的相关因素及病原菌较多,其病原菌以肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌最为常见。"结合其临床症状,如痰液粘稠、气道分泌物多及排痰困难,易造成气道阻塞。可见,重症肺部感染治疗的首要环节在于及时清除气道阻塞物、减轻感染中毒症状以及促进同期功能恢复等^[13,14]。

PS/TS 是一种半合成青霉素类抗生素,对哌拉西林敏感的细菌和产 β 内酰胺酶耐哌拉西林的格兰阴性菌、革兰阳性菌具有抗菌作用,是治疗重度感染的常用药物之一^[15,16]。由于 PS/TS 单药治疗重症肺部感染的疗效有限,既往临床上通常与 IMP/CS 联合用药。IMP/CS 是一种新型 β -内酰胺类抗生素,不具备青霉素类、头孢菌素类基本结构,其较小的分子结构,极易渗透进入菌体细胞内与膜上的青霉素结合蛋白产生结合,抑制细菌细胞壁的合成,抗菌活性强大,同时具有极强的广谱抗菌活性和 β -内酰胺酶抑制作用^[17,18]。近年来随着免疫治疗理念的发展,HIG 越来越普遍应用于各种自身免疫性疾病和严重感染的治疗中,但与 IMP/CS 和 PS/TS 联合用于治疗重症肺部感染的报道罕见。

本研究显示,A 组临床总有效率和治疗 7 d 后炎症因子、T 细胞亚群均优于 B 组,B 组优于 C 组,说明 HIG 联合 IMP/CS 和 PS/TS 用药方案用于治疗重症肺部感染的疗效优于 IMP/CS 联合 PS/TSA 方案和单用 PS/TSA 方案,其原因可能是:第一,HIG 是从健康人群血浆中提纯精制所得的血液制品,其主要成分为蛋白质以及广谱抗病原菌 IgG 抗体,静脉滴注后能快速增强机体免疫力和抗炎能力^[19-21]。第二,重症肺部感染患者存在严重的全身感染状态,病原菌的侵袭会释放大量毒素,诱导机体产生 IL-6、CRP 及 TNF- α 等炎症因子,使得血液中炎症因子水平表达异常,加重了病情的迁延,使治疗难度加大。HIG 联合 IMP/CS 和 PS/TS 抗菌的同时,还具有独立抗炎作用,能抑制大量炎症因子释放,从而有效修补肺部受损组织的免疫功能,有效控制感染的炎症状态^[22-24]。第三,重症肺炎其实质就是病原菌战胜免疫功能的结果,CD4⁺和 CD8⁺能通过促进机体内 B 细胞、T 细胞和其他免疫细胞的增殖,从而发挥对机体的免疫调节作用,因此临床上通常采用 CD4⁺和 CD8⁺及 CD4⁺/CD8⁺作为判断机体免疫功能的指标^[25-27]。HIG 联合 IMP/CS 和 PS/TS 抗菌抗炎的同时,还同时具有独立的免疫调节功能,可通过多种途径作用于机体,发挥抗感染、中和体内毒素和调节功能,进而提高临床疗效,改善免疫状态。

本研究中,B 组和 C 组均未使用 HIG,但 B 组的炎症指标水平和 T 细胞亚群均优于 C 组,其原因可能是 B 组使用了 IMP/CS,增强了杀菌效果,缓解了感染状态,从而使机体的抗炎、免疫调节得以一定程度的恢复。三组患者治疗期间均未发生药物相关不良反应,说明其安全性良好。但是需要指出的是,HIG 是一种由人的血浆制备而成的血液制品,属于风险较高的药物,当人体免疫力不足以抵御病原侵袭时,HIG 治疗可辅助提高机体免疫力;但如果自身免疫力足以抵御病原侵袭时再使用 HIG 治疗的话,反而会降低机体免疫系统应答能力^[28-30]。因此,临床上使用 HIG 必须严格执行适应症和禁忌症,临床医师务必在适应症的前提下进行风险和效益评估,慎重使用该药品。

综上所述,HIG 联合 IMP/CS 和 PS/TS 治疗重症肺部感染疗效确切,可以改善机体炎症状态和免疫功能,且安全性良好,

是一种较为理想的用药方案。

参考文献(References)

- [1] Chen L, Qi X, Li R, et al. Injection of immunoglobulin in the treatment process of children with severe pneumonia [J]. Pak J Med Sci, 2019, 35(4): 940-944
- [2] Liu W, Pang G, Wang S, et al. Protective effect of ulinastatin on severe pulmonary infection under immunosuppression and its molecular mechanism[J]. Exp Ther Med, 2017, 14(4): 3583-3588
- [3] Carreaux G, Contou D, Voiriot G, et al. Severe Hemoptysis Associated with Bacterial Pulmonary Infection: Clinical Features, Significance of Parenchymal Necrosis, and Outcome[J]. Lung, 2017, 196(1): 1-10
- [4] Vidaur L, Totorika I, Montes M, et al. Human metapneumovirus as cause of severe community-acquired pneumonia in adults: insights from a ten-year molecular and epidemiological analysis [J]. Ann Intensive Care, 2019, 9(1): 86
- [5] 胡玲, 章莉. 肠内免疫微生态营养与肠内增强免疫营养在治疗重症肺炎的对比研究[J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(3): 525-529
- [6] 沈晓雯, 汪晓莺, 戴世荣. 小剂量糖皮质激素早期应用对重症腹腔感染患者免疫功能的影响[J]. 河北医药, 2018, 40(1): 69-71
- [7] Ahmadi H, Behrouz B, Irajian G, et al. Bivalent flagellin immunotherapy protects mice against *Pseudomonas aeruginosa* infections in both acute pneumonia and burn wound models [J]. Biologicals, 2017, 46(1): 29-37
- [8] 陈艳成. 内科学[M]. 重庆: 重庆大学出版社, 2016: 46-65
- [9] 刘炳林. 药物临床试验中疗效指标的选择 [J]. 中国新药杂志, 2017, 26(18): 2113-2120
- [10] Guo Q, Song WD, Li HY, et al. Correction to: Scored minor criteria for severe community-acquired pneumonia predicted better[J]. Respir Res, 2019, 20(1): 147
- [11] 林海, 余跃天, 朱琤, 等. 重症医学科多重耐药铜绿假单胞菌致肺部感染的流行病学特征及危险因素[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(10): 2078-2084
- [12] Tsuchiya H, Kioka H, Ozu K, et al. Interferon Therapy Exacerbated Pulmonary Hypertension in a Patient with Hepatitis C Virus Infection: Pathogenic Interplay among Multiple Risk Factors [J]. Internal Medicine, 2017, 56(9): 1061-1065
- [13] Chen X, Wang L, Zhou J, et al. *Exiguobacterium* sp. A1b/GX59 isolated from a patient with community-acquired pneumonia and bacteremia: genomic characterization and literature review [J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1): 508
- [14] Tsuda Y, Weisend C, Martellaro C, et al. Pathogenic analysis of the pandemic 2009 H1N1 influenza A viruses in ferrets[J]. J Vet Med Sci, 2017, 79(8): 1453-1460
- [15] Fry W, McCafferty S, Gooday C, et al. Assessing the Effect of Piperacillin/Tazobactam on Hematological Parameters in Patients Admitted with Moderate or Severe Foot Infections [J]. Diabetes Ther, 2018, 9(1): 219-228
- [16] Le C, Chu F, Dunlay R. Evaluating vancomycin and piperacillin-tazobactam in ED patients with severe sepsis and septic shock[J]. Am J Emerg Med, 2018, 36(8): 1380-1385
- [17] Sims M, Mariyanovski V, McLeroth P, et al. Prospective, randomized, double-blind, Phase 2 dose-ranging study comparing efficacy and safety of imipenem/cilastatin plus relebactam with

- imipenem/ cilastatin alone in patients with complicated urinary tract infections[J]. J Antimicrob Chemother, 2017, 72(9): 2616-2626
- [18] Rizk ML, Rhee EG, Jumes PA, et al. Intrapulmonary Pharmacokinetics of Relebactam, a Novel β -Lactamase Inhibitor, Dosed in Combination with Imipenem-Cilastatin in Healthy Subjects [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 23(3): 11-17
- [19] 朱伯成, 葛国军, 任文钊, 等. 静注人免疫球蛋白在肾移植术后肺部感染中的疗效分析[J]. 临床肾脏病杂志, 2017, 17(7): 415-418
- [20] Goudouris ES, Silva AMDR, Ouricuri AL, et al. II Brazilian Consensus on the use of human immunoglobulin in patients with primary immunodeficiencies[J]. Einstein, 2017, 15(1): 1-3
- [21] Ralph DK, Matsen FA 4th. Per-sample immunoglobulin germline inference from B cell receptor deep sequencing data[J]. PLoS Comput Biol, 2019, 15(7): e1007133
- [22] 翟静, 李向欣, 赵鹏程, 等. 人免疫球蛋白联合哌拉西林钠他唑巴坦钠治疗重症肺部感染的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(8): 1954-1959
- [23] 伍永升, 周庆元, 宋利明, 等. 替加环素对重症呼吸机相关性肺炎患者呼吸力学与血清炎症因子的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(17): 3359-3362
- [24] Barcenas-Morales G, Jandus P, Döffinger R. Anticytokine autoantibodies in infection and inflammation: an update[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2016, 16(6): 523-529
- [25] Connors TJ, Ravindranath TM, Bickham KL, et al. Airway CD8⁺ T Cells Are Associated with Lung Injury during Infant Viral Respiratory Tract Infection[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2016, 54(6): 822-830
- [26] Fowler KA, Jania CM, Tilley SL, et al. Targeting the Canonical Nuclear Factor- κ B Pathway with a High-Potency IKK2 Inhibitor Improves Outcomes in a Mouse Model of Idiopathic Pneumonia Syndrome[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2017, 23(4): 569-580
- [27] Triplett M, Attia EF, Akgün KM, et al. A Low Peripheral Blood CD4/CD8 Ratio Is Associated with Pulmonary Emphysema in HIV [J]. PLoS One, 2017, 12(1): e0170857
- [28] Oggier D, Tomsa K, Mevissen M, et al. Efficacy of the combination of glucocorticoids, mycophenolate-mofetil and human immunoglobulin for the therapy of immune mediated haemolytic anaemia in dogs[J]. Schweiz Arch Tierheilkd, 2018, 160(3): 171-178
- [29] 杨红俊, 李智, 韩芸, 等. 环磷酰胺联合人免疫球蛋白治疗 SLE 的临床疗效及对血清 IL-4 及 MCP-4 水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(5): 933-935
- [30] Vaughan LJ. Managing cost of care and healthcare utilization in patients using immunoglobulin agents[J]. Am J Manag Care, 2019, 25(6 Suppl): S105-S111

(上接第 3456 页)

- [22] Schutte T, Thijs A, Smulders YM. Never ignore extremely elevated D-dimer levels: they are specific for serious illness [J]. Neth J Med, 2016, 74(10): 443-448
- [23] 王立波. 血浆 D-二聚体测定在临床疾病中的应用价值及评价[J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(71): 129-130
- [24] 乔潜林, 白新学, 刘海玉, 等. 脑脊液和血清中 PCT 与 NSE 及 CRP 检测在颅内感染诊断中的价值分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(11): 2469-2472
- [25] Shabuj KH, Hossain J, Moni SC, et al. C-reactive Protein (CRP) as a Single Biomarker for Diagnosis of Neonatal Sepsis: A Comprehensive Meta-analysis [J]. Mymensingh Med J, 2017, 26(2): 364-371
- [26] 吕雪彩, 曹江北, 潘伟, 等. 不同麻醉方法对单膝关节置换术患者围术期应激反应的影响 [J]. 解放军医学院学报, 2016, 37(4): 304-307
- [27] Zhang L, Zheng YL, Hu RH, et al. Annexin A1 Mimetic Peptide AC2-26 Inhibits Sepsis-induced Cardiomyocyte Apoptosis through LXA4/PI3K/AKT Signaling Pathway [J]. Curr Med Sci, 2018, 38(6): 997-1004
- [28] Claushuis TAM, de Vos AF, Nieswandt B, et al. Platelet glycoprotein VI aids in local immunity during pneumonia-derived sepsis caused by gram-negative bacteria[J]. Blood, 2018, 131(8): 864-876
- [29] 夏红霞, 杨卫泽, 魏捷. 血小板平均体积与脓毒症预后的关系研究 [J]. 临床急诊杂志, 2016, 17(10): 782-785
- [30] Rupa-Matysek J, Gil L, Barańska M, et al. Mean platelet volume as a predictive marker for venous thromboembolism in patients treated for Hodgkin lymphoma[J]. Oncotarget, 2018, 9(30): 21190-21200