

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.19.011

· 临床研究 ·

共刺激分子 CD86 对急诊脓毒症发生的预测价值*

周梦雨[#] 吕丹[#] 张柯基[△] 龚好 徐欣晖[△]

(上海交通大学医学院附属仁济医院急诊科 上海 200127)

摘要 目的:探讨共刺激分子 CD86 评估急诊感染患者发生脓毒症的价值。**方法:**以 2019 年 9 月至 2020 年 9 月上海交通大学医学院附属仁济医院急诊科监护室和病房收治的年龄 ≥ 18 岁且存在感染或临床高度怀疑感染的患者为研究对象。按照 Sepsis-3.0 标准,将患者分为脓毒症组和非脓毒症组。记录所有患者的临床资料,入院时 24 小时内检测所有患者的静脉血血常规、外周血单核细胞(PBMC)的 CD86 和 HLA-DR 表达水平、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、白蛋白(ALB)、乳酸(Lac)、血清白介素水平,计算 CRP/ALB 比值、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR),血小板/淋巴细胞比值(PLR),淋巴细胞/单核细胞比值(LMR)并记录。组间比较上述各指标的差异,然后进一步采用 Logistics 回归模型进行多因素分析。**结果:**入选患者共 91 例,脓毒症患者 49 例(死亡 15 例,占 30.6%),非脓毒症患者 42 例(0 死亡);脓毒症组 CD86%,N(中性粒细胞)、CRP/ALB、NLR、IL-6、IL-10、SIL-2R、CRP、PCT 均高于非脓毒症感染($P<0.05$),而 HLA-DR、LY(淋巴细胞)、PLT(血小板)、ALB、LMR 在脓毒症组中则较非脓毒症组降低($P<0.05$)。多因素 Logistics 回归分析建立 CD86 模型和 HLA-DR 模型,发现在 CD86 模型中,CD86,呼吸频率(RR),LY,PCT 是发生脓毒症的独立预测因子($P<0.05$),OR 值分别为 1.539(1.148-2.064),1.141(1.009-1.290),0.280(0.097-0.811)和 1.036(1.005-1.068);在 HLA-DR 模型中,HLA-DR 和 LY 是发生脓毒症的独立预测因子($P<0.05$),OR 值分别为 0.971 (0.953-0.988) 和 0.290 (0.117-0.718)。最后将 CD86 模型、HLA-DR 模型和 APACHE II 评分进行 ROC 曲线分析,曲线下面积(AUC)分别为 0.870 (0.796-0.944)、0.793(0.700-0.887)、0.754(0.653-0.855)。**结论:**脓毒症患者 PBMC 的 CD86 水平升高,HLA-DR 水平降低,CD86 和 HLA-DR 可以早期预测急诊脓毒症的发生。

关键词:共刺激分子 CD86;人类白细胞抗原 HLA-DR;脓毒症

中图分类号:R631.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2021)19-3654-06

The Predictive Value of Co-stimulatory Molecule CD86 on the Occurrence of Emergency Sepsis*

ZHOU Meng-yu[#], LÜ Dan[#], ZHANG Ke-ji[△], GONG Hao, XU Xin-hui[△]

(Department of emergency, Renji Hospital, School of medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai, 200127, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the value of co-stimulatory molecule CD86 in evaluating sepsis in emergency infected patients. **Methods:** Patients who were 18 years or older and had infection or were clinically highly suspected of infection admitted to the emergency intensive care unit and wards of Renji Hospital (affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine) between September 2019 to September 2020 were prospectively observed. According to the Sepsis 3.0, patients were divided into a sepsis group and a non-sepsis group. We recorded the clinical data of all patients, and checked all their complete blood cell, peripheral blood mononuclear cell (PBMC) CD86 and HLA-DR expression level, C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), albumin (ALB), lactic acid (Lac), serum interleukin level and calculation of CRP/ALB ratio, neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), lymphocyte/monocyte cell ratio (LMR) within 24 hours of admission. We compared the differences of the above indicators between the groups, and then further use the Logistics regression model for multivariate analysis. **Results:** A total of 91 patients were enrolled: 49 sepsis patients (15 deaths, 30.6%), 42 non-sepsis patients (0 deaths). In the sepsis group, the levels of CD86%, Neutrophils (N), CRP/ALB, NLR, IL-6, IL-10, SIL-2R, CRP, PCT were significantly higher than in the non-sepsis group ($P<0.05$), while HLA-DR, LY (lymphocytes), PLT (Platelets), ALB and LMR were significantly lower in the sepsis group than in the non-sepsis group ($P<0.05$). Multivariate Logistics regression analysis established the CD86 model and HLA-DR model, and found that in the CD86 model, CD86,

* 基金项目:上海市科学技术委员会基金资助项目(18411967000)

[#] 为共同第一作者

作者简介:周梦雨(1995-),女,大学本科,主要研究方向:脓毒症,E-mail:zhoumengyu95@163.com

吕丹(1984-),女,硕士研究生,主要研究方向:危重病的诊治

[△] 通讯作者:张柯基,E-mail:zhangkejide@126.com

徐欣晖,E-mail:xuxinhui@renji.com

(收稿日期:2021-03-23 接受日期:2021-04-18)

respiration rate (RR), LY and PCT were independent predictors for sepsis ($P < 0.05$), and the OR values were 1.539 (1.148-2.064), 1.141 (1.009-1.290), 0.280 (0.097-0.811) and 1.036 (1.005-1.068), respectively. In the HLA-DR model, HLA-DR and LY were found to be independent predictors for sepsis ($P < 0.05$), with OR values of 0.971 (0.953-0.988) and 0.290 (0.117-0.718). Finally, the CD86 model, HLA-DR model and APACHE II score were analyzed by ROC curve, and the areas under the curve (AUC) were 0.870 (0.796-0.944), 0.793 (0.700-0.887), 0.754 (0.653-0.855), respectively. **Conclusion:** The CD86 of PBMC in sepsis patients is increased, and HLA-DR is decreased. CD86 and HLA-DR can be used as early predictors for the occurrence of emergency sepsis.

Key words: CD86; HLA-DR; Sepsis

Chinese Library Classification(CLC): R631.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)19-3654-06

前言

脓毒症是指由感染引起的宿主免疫反应失调,进而导致循环功能障碍及器官功能损害^[1]。根据世界脓毒症日官网 2020 年 11 月最新数据显示,每年有 4700~5000 万人患脓毒症,其中至少有 1100 万人因此而死亡,约 1/5 的死亡与脓毒症相关^[2,3]。由于感染类型和宿主反应的异质性,脓毒症临床表现多变,难以被早期准确诊断^[4,5]。我们在临床实践中诊治脓毒症仍然只能依赖发热、心动过速、升高的 C 反应蛋白、降钙素原等总体临床指标和器官功能不全的临床表现以及微生物学证据。然而, C 反应蛋白、降钙素原作为脓毒症标志物来说特异性不高^[6,7]。随着对脓毒症发病机理研究的进展已经有越来越多的新的脓毒症生物标志物被纳入视野研究,但是到目前为止均不理想^[8,9]。在脓毒症的病程中往往存在促炎反应状态和免疫抑制的 CARS 状态并存的“同步模式”,近来与免疫功能障碍有关的生物标志物在脓毒症研究中受到了越来越多的关注^[10,11]。CD86/CD80 是单核细胞上重要的共刺激分子,属于共刺激分子 B7 家族,可以与 T 细胞上的 CD28 和 CD152/ 细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4(CTLA-4)分子相互作用,通过共刺激和共抑制途径影响 T 细胞生存和反应,和很多与免疫有关的疾病密切相关^[12,13]。本研究旨在评估共刺激分子 CD86 对急诊感染病人脓毒症发生的早期预测价值。

1 材料与方法

1.1 临床资料收集

2019 年 9 月-2020 年 9 月上海交通大学医学院附属仁济医院急诊科监护室、病房收治的符合入选标准的患者,共纳入 91 例感染或临床高度怀疑感染的患者,参照 Sepsis-3 标准将患者分为脓毒症组和非脓毒症组^[1]。其中脓毒症组 49 例,非脓毒症组 42 例。所有脓毒症和脓毒症休克患者一旦确诊,其治疗参照 SSC 指南执行,包括 3 h 的集束化治疗,感染源的及时识别和控制,培养标本及时留取,早期合理使用抗生素,糖皮质激素的使用,血糖的控制,呼吸支持,器官保护,并发症防治等^[14]。

1.2 入选和剔除标准

a)年龄 ≥ 18 岁;b)感染已被证实或者有明确的临床症状高度怀疑感染。有明确的临床症状高度怀疑感染的患者,必须还同时符合至少两条 SIRS 的诊断标准,包括 1) 体温 >38 度或 <36 度;2) 心率 >90 次/分;3) 呼吸频率 >20 次/分或 $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg;4) 外周血 WBC 计数 $>12000/\text{mm}^3$ 或 $<4000/\text{mm}^3$ 。剔除标准:a)系统性免疫疾病;b)恶性肿瘤晚期;c)HIV 感染;d)

使用高于替代剂量的激素或者免疫抑制疗法大于一月。

1.3 数据收集

入院时 24 小时内检测所有患者的静脉血血常规、CRP、PCT、白蛋白(ALB)、乳酸(Lac)、白细胞计数(WBC)、淋巴细胞计数(LY)、单核细胞计数(MONO)、血清 IL-2、IL-6、IL-10、IL-17A、可溶性 IL-2 受体(sIL-2R)水平,计算 CRP/ALB 比值、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR),血小板/淋巴细胞比值(PLR),淋巴细胞/单核细胞比值(LMR)并记录。记录所有患者的临床资料,包括年龄、性别、基础疾病、感染部位、病原学检查结果、入院时急性生理学及慢性健康状况评分(APACHE II 评分)、序贯器官衰竭评分(SOFA 评分),脓毒症组患者记录住院期间最高 SOFA 评分,宏观血液动力学参数等,记录 ICU 收治情况和住院时间,记录入院生存情况。

1.4 检测 PBMC 的 CD86 和免疫抑制指标 HLA-DR 表达水平

入组患者入院 24 小时内留取全血标本,1 h 内分离血细胞和血浆,保存血细胞的标本加入 20% DMSO 防冻液,-80 度冰箱保存。使用流式细胞和 RT-PCR 检测患者外周血单核细胞。

1.5 统计学分析

采用 SAS 9.4 (Cary, NC)对资料进行分析,计量资料先进行正态性检验,如符合正态性检验,以均数 $\pm$ 标准差表示,两组的比较采用 t 检验,如不符合以中位数(Q1-Q3)表示,采用非参数检验;计数资料两组的比较采用 χ^2 检验,如理论频数过小采用 Fisher 确切概率法;多因素分析采用 Logistics 回归模型进行分析。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

入组患者共 91 人,其中脓毒症组患者 49 人,非脓毒症组患者 42 人,两者年龄、性别组成、BMI 无统计学差异($P > 0.05$),但两组均为男性患者占比多(65.31%, 61.90%),一般资料如表 1 所示。脓毒症、非脓症患者主要原发感染部位均为呼吸系统(67.30%、66.70%),且两者原发感染部位组成无统计学差异($P = 0.344 > 0.05$);患者继发血流感染共 6 例,脓毒症组 4 例,非脓毒症组 2 例,无统计学差异($P = 0.510 > 0.05$);脓症患者中继发血流感染者均死亡。死亡患者共 15 例,均来自脓毒症组,死亡率 30.61%。

2.2 脓毒症/非脓毒症组细胞因子及相关指标比较(表 2)

脓毒症组 CD86%、N、CRP/ALB、NLR、IL-6、IL-10、sIL-2R、CRP、PCT 均高于非脓毒症感染($P < 0.05$),而 HLA-DR%、LY、PLT、ALB、LMR 在脓毒症组中则较非脓毒症组降低($P < 0.05$)。

表 1 脓毒症与非脓毒症患者一般资料 (n=91)

Table 1 Patients' characteristics (n=91)

Variables	Sepsis(n=49)	Non-sepsis(n=42)	P
Age(years)	68(56,79)	65.5(45,80)	0.693
Gender(%)			
Male	32(65.31 %)	26(61.90 %)	0.737
Female	17(34.69 %)	16(38.10 %)	
BMI(kg/m ²)	22.86(21.60,25.71)	22.49(21.37,27.34)	0.846
Infective lesion			0.344
Lung	33	28	
Urinary tract	6	2	
Hepatobiliary system	5	7	
Gastrointestinal tract	4	2	
Central nervous system	1	0	
Skin and soft tissue	0	2	
Others	0	1	
Blood infection	4(8.16 %)	2(4.76 %)	0.510
Mechanical ventilation	17(34.69 %)	0(0.00 %)	0.000
CRRT	2(4.08 %)	0(0.00 %)	0.497
ICU	44(89.80 %)	22(52.38 %)	0.000
Hospital stay(day)	13(9,19)	11(8,15)	0.103
Admission SOFA scores	4(2,7)	0(0,1)	0.000
Max SOFA scores	6(2,12)	0(0,1)	0.000
APACHEII scores	13(10,19)	8(5,12)	0.000
Death(%)	15(30.61 %)	0(0.00 %)	0.000

Note: CRRT: Continuous Renal Replacement Therapy. $P<0.05$.

2.3 运用多因素 Logistics 回归建立了 2 个可预测脓毒症发生的模型

2.3.1 多因素 Logistics 回归显示 含 CD86 的模型中,在校正了其他因素影响的前提下,CD86,呼吸频率(RR),LY,PCT 是发生脓毒症的独立因素 ($P<0.05$);OR 值分别为 1.539 (1.148-2.064),1.141 (1.009-1.290),0.280 (0.097-0.811) 和 1.036 (1.005-1.068), (见表 3)。

2.3.2 多因素 Logistics 回归显示 含 HLA-DR 的模型中,在校正了其他因素影响的前提下,HLA-DR,LY 是发生脓毒的独立因素 ($P<0.05$);OR 值分别为 0.971 (0.953-0.988) 和 0.290 (0.117-0.718), (见表 4)。

2.4 两个模型、CD86%、HLA-DR%和 APACHEII 评分之间的比较

从表 5、图 1 可以看出,CD86 模型、HLA-DR 模型曲线下面积均高于 APACHEII,ROC 曲线下面积 (AUC) 分别为 0.870、0.793、0.754。

3 讨论

在本次研究中,共纳入 91 例患者,其中脓毒症组 49 例(死

亡 15 例,占 30.6%),患者年龄 68(56,79)岁,男性患者居多,主要为呼吸道感染诱发脓毒症,这与 Kristina E Rudd 等人对 1990-2017 年全球脓毒症的发病情况的统计基本吻合:脓毒症好发于儿童、老年;主要感染源为呼吸道和胃肠道^[3]。脓毒症发生发展过程中存在复杂的免疫反应,全身反应综合征 SIRS 与代偿性抗炎综合征 CARS 并存,此次研究中我们也发现 CD86、HLA-DR、IL-10、IL-6、CRP、PCT 等指标在脓毒症 / 非脓毒症感染患者中表达存在差异,符合脓毒症中存在免疫失调的情况^[15,16], $P<0.05$ 。

人类白细胞抗原 -DR (human leukocyte antigen-DR, HLA-DR)是重要的 MHC II 类分子,通过呈递抗原肽激活 T 淋巴细胞,长期以来,单核细胞表达 HLA-DR 减弱是免疫缺陷的一个公认的诊断标志^[17,18]。本研究中我们发现脓毒症组患者 HLA-DR%较非脓毒症组明显下降,证实脓毒症患者中存在免疫抑制,OR0.971(0.953-0.988), $P=0.001$ 。

CD86/CD80 是单核细胞上重要的共刺激分子。既往研究中,Kerstin Wolk 等人在对外科 ICU 病人的免疫检测研究中发现外周血单核细胞 HLA-DR<15000 分子 / 细胞的患者的 CD86 表达要低于健康人,CD86 的表达水平和 HLA-DR 正相关,

表 2 脓毒症 / 非脓毒症外周血相关指标比较
Table 2 Comparison of peripheral blood indexes of sepsis/non-sepsis

Variables	Sepsis	Non-sepsis	t/Z	P
CD86%	2.07(0.37-7.58)	0.41(0.21-1.16)	3.766	0.000
HLA-DR%	42.58(18.47-58.24)	80.34(51.84-88.44)	-4.176	0.000
WBC	11.59(8.21-15.58)	8.98(6.86-12.50)	1.636	0.102
LY	0.70(0.50-1.02)	1.31(0.86-1.52)	-3.830	0.000
PLT	145.00(94.00-216.00)	214.50(180.00-308.00)	-4.208	0.000
N	9.65(6.63-13.51)	6.87(4.92-9.99)	2.209	0.027
MONO	0.72±0.44	0.78±0.38	-0.740	0.463
ALB	28.00(25.50-31.80)	32.55(29.00-36.70)	-3.424	0.001
LAC	1.90(1.11-2.70)	1.93(1.40-1.96)	0.203	0.839
CRP/ALB	3.08(1.42-5.89)	1.28(0.85-2.98)	3.196	0.001
NLR	13.33(7.24-21.56)	5.90(3.35-10.73)	4.120	0.000
PLR	180.43(104.86-317.14)	210.82(121.28-257.81)	-0.609	0.543
LMR	1.28(0.96-1.82)	1.67(1.17-2.47)	-2.078	0.038
IL-2	2.09(1.28-2.65)	2.00(1.09-2.65)	0.540	0.589
IL-8	51.50(26.70-72.80)	38.98(21.50-70.38)	1.085	0.278
TNF-α	10.50(1.49-16.10)	9.14(1.65-11.46)	0.761	0.447
IFN-γ	3.68(1.80-38.73)	3.90(1.71-38.73)	-0.183	0.855
IL-17A	6.42(1.80-6.42)	6.42(2.17-6.42)	-0.137	0.891
IL-6	36.30(16.14-69.10)	15.80(6.77-45.10)	2.694	0.007
IL-10	8.50(5.00-16.31)	5.00(5.00-7.08)	3.414	0.001
SIL-2R	1659.0(902.00-2261.0)	957.50(569.00-1740.6)	2.956	0.003
CRP	96.01(39.80-159.13)	44.45(26.88-88.65)	2.617	0.009
PCT	1.93(0.20-7.01)	0.15(0.10-0.67)	4.383	0.000

Note: # WBC: white blood cell ($\times 10^9/L$), LY: lymphocyte ($\times 10^9/L$), PLT: platelet ($\times 10^9/L$), N: neutrophil ($\times 10^9/L$), MONO: monocytes ($\times 10^9/L$), ALB: albumin (g/L), LAC: lactic acid (mmol/L), CRP/ALB: C-reactive protein/ALB ratio, NLR: neutrophil/lymphocyte ratio, PLR: platelet/lymphocyte ratio, LMR: lymphocyte/monocyte cell ratio, IL-2(pg/mL), IL-8(pg/mL), TNF-α(pg/mL), IFN-γ(pg/mL), IL-17A(pg/mL), IL-6(pg/mL), IL-10(pg/mL), SIL-2R: soluble interleukin-2 receptor(U/mL), CRP: C-reactive protein(mg/L), PCT: procalcitonin(ng/L). $P<0.05$.

表 3 含 CD86 预测模型的多因素 Logistics 回归结果
Table 3 Multivariate Logistics regression results in CD86 prediction model

Variables	B	S.E	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
Intercept	-2.438	1.536	2.518	0.113	
CD86%	0.431	0.150	8.306	0.004	1.539(1.148-2.064)
RR	0.132	0.063	4.437	0.035	1.141(1.009-1.290)
LY	-1.273	0.543	5.503	0.019	0.280(0.097-0.811)
PCT	0.035	0.016	5.124	0.024	1.036(1.005-1.068)

Note: RR: respiratory rate(bpm), LY: lymphocyte($\times 10^9/L$), PCT: procalcitonin(ng/L). $P<0.05$.

CD86 水平持续下降的 ICU 患者更易死于伴感染的多器官衰竭^[19]。Janice Manjuck 等人参照 1991 年 ACCP/SCCM 共识会议制定的脓毒症定义, 将感染+SIRS 临床表现 + 血乳酸水平 $>2\text{mEq/L}$ 或充分液体液体复苏后 $\text{MAP}<60\text{mmHg}$ 作为脓毒症

标准, 发现 ICU 的脓毒症患者的外周血单核细胞 CD86 水平较非脓毒症患者和健康人明显下降^[20]。

在本次研究中, 我们发现脓毒症患者 HLA-DR 表达降低, 这与以往研究结果一致, 但是 PBMC 的 CD86 在脓毒症组较非

表 4 含 HLA-DR 预测模型的多因素 Logistics 回归结果

Table 4 Multivariate Logistics regression results in HLA-DR prediction model

Variables	B	S.E	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
Intercept	3.145	0.745	17.848	0.000	
HLA-DR%	-0.030	0.009	10.541	0.001	0.971(0.953-0.988)
LY	-1.236	0.462	7.158	0.007	0.290(0.117-0.718)

Note: LY: lymphocyte($\times 10^9/L$). $P < 0.05$.

表 5 模型间的比较

Table 5 Comparison between models

Sample	Sensitivity	Specificity	Positive likelihood ratio	AUC(95%CI)
APII	0.714	0.714	2.500	0.754(0.653-0.855)
Model1 (CD86%)	0.878	0.738	3.351	0.870(0.796-0.944)
Model2 (HLA-DR%)	0.735	0.786	3.429	0.793(0.700-0.887)
CD86%	0.592	0.833	3.545	0.730(0.627-0.833)
HLA-DR%	0.738	0.755	3.012	0.755(0.652-0.858)

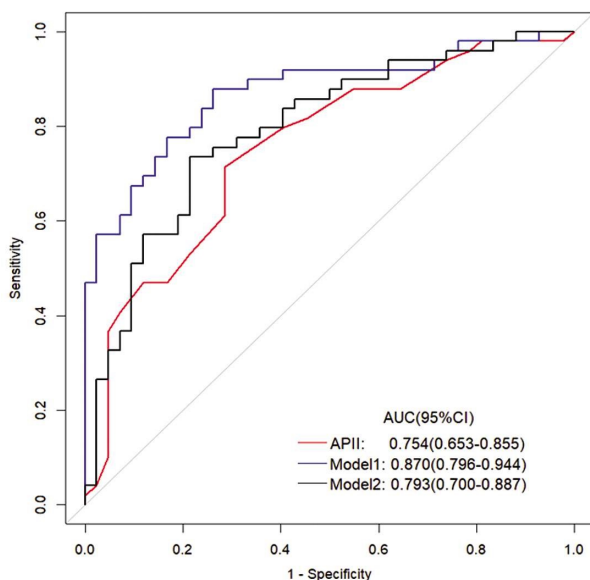


图 1 模型间 ROC 的比较

Fig.1 ROC comparison between models

Note: We established a multivariate logistics regression model, using sepsis as the dependent variable and factors($P < 0.15$ in the univariate analysis) as independent variables. The variable selection principle adopts the forward method to conduct logistics regression analysis, and the input of α is 0.05.

脓毒症患者表达升高, 和以往有些研究不符^[19-22]。免疫学中, CD86 属于共刺激分子 B7 家族, 可以与 T 细胞上的 CD28 和 CD152/ 细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4) 分子相互作用, 通过共刺激和共抑制途径影响 T 细胞生存和反应^[23,24]。T 细胞受体复合物(TCR)首先识别表达在抗原递呈细胞上与 MHC 结合的抗原肽, 然后 APC 上共刺激分子 CD86/CD80 与初始 T 细胞上的 CD28 相互作用产生刺激信号, 为 T 细胞活化的必要条件; 而同样的配体和 CTLA-4 相互作用则表现为负向调节, 该调节作用丧失可以导致淋巴细胞剧烈增殖和自生免疫性多

器官损害^[25,26]。近年来 Omar S Qureshi 等人观察到 CTLA-4 可通过 TCR 介导的跨膜内吞从 APC 中捕获其配体, 并在胞内降解, 导致通过 CD28 的协同刺激受损。这可能揭示了一种免疫调节机制: CTLA-4 通过细胞 - 外源性配体的耗尽来抑制 CD28 的共刺激^[27]。CD86 在 T 细胞正向及负向功能调节中均发挥重要作用, 其在炎症反应早期通过共刺激作用活化 T 细胞, 进一步分泌 IL-2 等促炎因子, 增强机体抵抗感染能力, 所以我们认为脓毒症患者早期 CD86 升高更加符合现有的免疫机制。且 Marco F Taddio 等人通过正电子发射断层扫描对皮下注射脂多糖诱导的局部炎症反应进行体内成像, 观测到免疫细胞 CD86 表达上调^[28]。本研究中我们发现 CD86 为脓毒症发生的独立预测因子, C Schü tz 等人观察到树突细胞 CD86 高表达的慢性髓样白血病患者复发几率更高^[29], Ferenc Takács 等人发现 CD86 阳性提示慢性淋巴细胞性白血病预后较差^[30], 与我们的结论一致。并且我们此次研究基于 sepsis 3.0 诊断标准, 得出的结论更符合脓毒症的病理生理特点。

局限性: 本研究是一个单中心的前瞻性观察性研究, 并且为单次检测 CD86 等数据, 未能动态监测相关指标的动态变化, 后期可以进一步扩大样本量、动态监测记录相关指标变化。而且我们课题中 PBMC 的 CD86% 在脓毒症组较非脓毒症患者升高, 和以往一些课题结果相反, 不过得出的结论反而更符合脓毒症的病理生理特点, 考虑到 CD86 的作用机制在脓毒症中尚不明确, 需要更进一步的多中心实验及临床数据来证明我们的结果。

综上, 脓毒症 / 非脓毒症患者外周血中 CD86%、HLA-DR%、IL-6、IL-10 等相关指标存在差异。通过多因素 Logistics 回归、绘制 ROC 曲线, 提示 CD86、RR、PCT、HLA-DR 是急诊感染患者发生脓毒症的独立预测因子; CD86、HLA-DR 对脓毒症的早期诊断具有一定价值。

参考文献(References)

[1] 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): 775-787
- [2] Global Sepsis Alliance. World sepsis day infographics. Sepsis-A global health crisis [EB/OL]. <https://www.world-sepsis-day.org/toolkits>, 2021-03-28
- [3] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study[J]. *Lancet*, 2020, 395(10219): 200-211
- [4] Cecconi M, Evans L, Levy M, et al. Sepsis and septic shock[J]. *Lancet*, 2018, 392(10141): 75-87
- [5] Morgan P, Majeed A. Sepsis: getting the balance right [J]. *BMJ*, 2019, 367: 16700
- [6] 中国医疗保健国际交流促进会急诊医学分会, 中华医学会急诊医学分会, 中国医师协会急诊医师分会, 等. 中国 " 脓毒症早期预防与阻断 " 急诊专家共识[J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32(5): 518-530
- [7] 夏照帆, 伍国胜. 浅谈细胞因子在脓毒症中的作用及临床应用现状 [J]. *中华烧伤杂志*, 2019, 35(1): 3-7
- [8] Opal SM, Wittebole X. Biomarkers of Infection and Sepsis [J]. *Crit Care Clin*, 2020, 36(1): 11-22
- [9] Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis[J]. *Semin Immunopathol*, 2017, 39(5): 517-528
- [10] Hotchkiss RS, 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): 260-8
- [11] Venet F, Monneret G. Advances in the understanding and treatment of sepsis-induced immunosuppression[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14(2): 121-137
- [12] Sansom DM, Manzotti CN, Zheng Y. What's the difference between CD80 and CD86?[J]. *Trends Immunol*, 2003, 24(6): 314-9
- [13] Watanabe A, Inoue N, Watanabe M, et al. Increases of CD80 and CD86 Expression on Peripheral Blood Cells and their Gene Polymorphisms in Autoimmune Thyroid Disease[J]. *Immunol Invest*, 2020, 49(1-2): 191-203
- [14] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016[J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(3): 304-377
- [15] Reyes M, Filbin MR, Bhattacharyya RP, et al. An immune-cell signature of bacterial sepsis[J]. *Nat Med*, 2020, 26(3): 333-340
- [16] Boomer JS, To K, Chang KC, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure [J]. *JAMA*, 2011, 306(23): 2594-605
- [17] Monneret G, Lepape A, Venet F. A dynamic view of mHLA-DR expression in management of severe septic patients [J]. *Crit Care*, 2011, 15(5): 198
- [18] Mengos AE, Gastineau DA, Gustafson MP. The CD14+HLA-DRlo/neg Monocyte: An Immunosuppressive Phenotype That Restrains Responses to Cancer Immunotherapy [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1147
- [19] Wolk K, Höflich C, Zuckermann-Becker H, et al. Reduced monocyte CD86 expression in post-inflammatory immunodeficiency [J]. *Crit Care Med*, 2007, 35(2): 458-67
- [20] Manjuck J, Saha D C, Astiz M, et al. Decreased response to recall antigens is associated with depressed costimulatory receptor expression in septic critically ill patients [J]. *Journal of Laboratory & Clinical Medicine*, 2000, 135(2): 153-160
- [21] Mokart D, Textoris J, Chow-Chine L, et al. HLA-DR and B7-2 (CD86) monocyte expressions after major cancer surgery: profile in sepsis[J]. *Minerva Anestesiologica*, 2011, 77(5): 522-7
- [22] Seshadri A, Brat GA, Yorkgitis BK, et al. Altered monocyte and NK cell phenotypes correlate with posttrauma infection[J]. *Trauma Acute Care Surg*, 2019, 87(2): 337-341
- [23] Gong L, Wang Y, Zhou L, et al. Activation of toll-like receptor-7 exacerbates lupus nephritis by modulating regulatory T Cells[J]. *Am J Nephrol*, 2014, 40: 325-44
- [24] Halliday N, Williams C, Kennedy A, et al. CD86 Is a Selective CD28 Ligand Supporting FoxP3+ Regulatory T Cell Homeostasis in the Presence of High Levels of CTLA-4 [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 600000
- [25] Linsley, Brady W, Urnes M, et al. CTLA-4 is a second receptor for the B cell activation antigen B7[J]. *Exp Med*, 1991, 174(3): 561-9
- [26] Lorenzetti R, Janowska I, Smulski CR, et al. Abatacept modulates CD80 and CD86 expression and memory formation in human B-cells [J]. *Autoimmun*, 2019, 101: 145-152
- [27] Qureshi OS, Zheng Y, Nakamura K, et al. Trans-endocytosis of CD80 and CD86: a molecular basis for the cell-extrinsic function of CTLA-4[J]. *Science*, 2011, 332(6029): 600-3
- [28] Taddio MF, Castro Jaramillo CA, Runge P, et al. In Vivo Imaging of Local Inflammation: Monitoring LPS-Induced CD80/CD86 Upregulation by PET[J]. *Mol Imaging Biol*, 2021, 23(2): 196-207
- [29] Schütz C, Inselmann S, Saussele S, et al. Expression of the CTLA-4 ligand CD86 on plasmacytoid dendritic cells (pDC) predicts risk of disease recurrence after treatment discontinuation in CML [J]. *Leukemia*, 2017, 31(4): 829-836
- [30] Takács F, Tolnai-Kriston C, Hernádfői M, et al. The Effect of CD86 Expression on the Proliferation and the Survival of CLL Cells [J]. *Pathol Oncol Res*, 2019, 25(2): 647-652