

DOI:10.13350/j.cjpb.240618

• 临床研究 •

# 血清 CC16、Tim-3 对老年多重耐药菌血流感染预后的预测价值分析\*

王庆丰<sup>1</sup>, 蔡月<sup>2\*\*</sup>, 陈之光<sup>1</sup>

(1. 中国医科大学附属盛京医院急诊科, 辽宁沈阳 110000; 2. 中国医科大学附属盛京医院耳鼻喉科)

**【摘要】** 目的 探究血清 Clara 细胞蛋白 16(CC16)、T 淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白分子-3(Tim-3)对老年多重耐药菌血流感染患者预后的预测价值。方法 本研究通过选取 2020 年 1 月-2022 年 12 月在本院治疗的老年多重耐药菌血流感染患者(80 例)作为血流感染组,取同期在本院体检健康者(80 例)作对照组,比较两组血清 CC16、Tim-3 水平;根据患者的预后情况将其分为生存组和死亡组,比较两组一般资料以及血清 CC16、Tim-3 水平。ROC 分析血清 CC16、Tim-3 水平对血流感染患者预后的预测价值。Logistic 分析影响血流感染患者预后的因素。结果 血流感染组血清 CC16 水平比对照组低, Tim-3 水平比对照组高( $P < 0.05$ )。死亡组血清 CC16 水平比生存组低, Tim-3、白细胞计数(WBC)、C-反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)水平比生存组高( $P < 0.05$ )。血清 CC16、Tim-3 联合预测血流感染患者死亡的 AUC 为 0.920(95%CI:0.856~0.984),高于其单独检测( $Z = 2.571, 2.915, P < 0.05$ ),灵敏度 77.80%,特异度 85.50%。Logistic 回归模型分析显示, Tim-3 是影响血流感染患者死亡的危险因素, CC16 是保护因素( $P < 0.05$ )。结论 血清 CC16、Tim-3 对老年多重耐药菌血流感染患者的预后有一定的预测价值,可能是评估患者预后情况的潜在指标。

**【关键词】** 多重耐药菌血流感染; Clara 细胞蛋白 16; T 淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白分子-3; 预后; 预测价值

**【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5234(2024)06-0707-04

[Journal of Pathogen Biology. 2024 Jun.; 19(6):707-710, 714.]

## Analysis of the predictive value of serum CC16 and Tim-3 for the prognosis of elderly patients with multidrug-resistant bacterial bloodstream infections

WANG Qingfeng<sup>1</sup>, CAI Yue, CHEN Zhiguang<sup>1</sup> (1. Department of Emergency, Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang 110000, China; 2. Department of Otolaryngology, Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University)\*\*\*

**【Abstract】** **Objective** To explore the predictive value of serum Clara cell protein 16 (CC16) and T cell immunoglobulin domain and mucin domain-3 (Tim-3) on the prognosis of elderly patients with multidrug-resistant bacterial bloodstream infections. **Methods** This study selected 80 elderly patients with multidrug-resistant bacterial bloodstream infections who were treated in our hospital from January 2020 to December 2022 as the bloodstream infection group, and 80 healthy individuals who underwent physical examination in our hospital as the control group. The serum levels of CC16 and Tim-3 were compared between the two groups. According to the prognosis, they were separated into survival group and death group. The general information and serum levels of CC16 and Tim-3 were compared between the two groups. ROC was applied to analyze the predictive value of serum CC16 and Tim-3 levels on the prognosis of patients with bloodstream infections. Logistic was applied to analyze the factors affecting the prognosis of patients with bloodstream infections. **Results** The serum CC16 level in the bloodstream infection group was lower than that in the control group, and the Tim-3 level was higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ). The serum CC16 level in the death group was lower than that in the survival group, while the levels of Tim-3, white blood cell count (WBC), C-reactive protein (CRP), and procalcitonin (PCT) were higher than those in the survival group ( $P < 0.05$ ). The combined prediction of serum CC16 and Tim-3 for death in patients with bloodstream infection had an AUC of 0.920 (95% CI: 0.856-0.984), which was higher than its individual detection ( $Z = 2.571, 2.915, P < 0.05$ ), with a sensitivity of 77.80% and a specificity of 85.50%. Logistic regression model analysis showed that Tim-3 was a risk factor for death in patients with bloodstream infections, and CC16 was a protective factor ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Serum CC16 and Tim-3 have certain predictive value for the prognosis of elderly patients with multidrug-resistant bacterial bloodstream infection, and may be potential

\* **【基金项目】** 辽宁省科技计划联合计划(基金)项目(No. 2023JH2/101700153)。

\*\* **【通讯作者】** 蔡月, E-mail: 412742504@qq.com

**【作者简介】** 王庆丰(1984-), 男, 辽宁朝阳人, 本科, 护师, 从事急诊医学方面工作研究。E-mail: wangqingfeng5234@126.com

indicators for evaluating prognosis.

**【Keywords】** multidrug-resistant bacterial bloodstream infection; clara cell protein 16; T cell immunoglobulin domain and mucin domain-3; prognosis; predictive value

血流感染使血液透析、肺炎和肿瘤疾病复杂化<sup>[1]</sup>。细菌血流感染是恶性血液病和实体器官肿瘤患者化疗引起的中性粒细胞减少症的最常见并发症之一<sup>[2]</sup>。细菌血流感染是严重发病率和死亡率的重要原因。血培养被视为检测的“金标准”，但周转时间需要 3-5 天。此外，当在采集血样之前开始抗生素治疗时或当病原体生长不良或生长缓慢时，血培养的敏感性显著降低<sup>[3]</sup>。因此需要寻找敏感性高的指标进行疾病的评估预测。Clara 细胞蛋白 16(CC16)是分泌蛋白的一种，是在细支气管黏膜上排列的无纤毛立方上皮细胞蛋白，具有抗炎、抗纤维化、抑制肿瘤等作用<sup>[4]</sup>。研究表明，CC16 与 p38 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路密切相关，该信号通路可以调节脓毒症期间的炎症、氧化应激、凋亡和自噬<sup>[5]</sup>。T 淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白分子-3(Tim-3)最初被鉴定为 CD4 和 CD8 T 细胞上表达的分子，它被确定为癌症和慢性感染中的 T 细胞衰竭标志，Tim-3 和 PD-1 在 T 淋巴细胞和单核细胞的免疫反应中起着至关重要的作用<sup>[6]</sup>。但是目前，血清 CC16、Tim-3 对老年多重耐药菌血流感染患者预后的预测价值尚不明确，因此本研究通过检测血流感染患者血清 CC16、Tim-3 水平研究二者对多重耐药菌血流感染的预测价值进行探讨。

## 材料与方 法

### 1 一般资料

本研究通过选取 2020 年 1 月-2022 年 12 月在本院治疗的 80 例老年多重耐药菌血流感染患者作为血流感染组，患者男/女为 43/37 例，年龄 66~81(72.86±5.72)岁；选取同期 80 例在本院住院血液培养为阴性患者作对照组，其中男/女为 41/39 名，年龄 65~80(72.63±5.14)岁。纳入标准：(1)患者年龄大于 65 岁；(2)通过微生物学，经临床确诊为多重耐药菌血流感染，且符合多重耐药菌感染诊断标准<sup>[7]</sup>；(3)本研究中多重耐药菌感染包括革兰阳性菌、革兰阴性菌等，患者无真菌感染，均为常见致病菌；(4)可收集患者临床资料且齐全。排除标准：(1)血液系统疾病患者；(2)有放化疗治疗史患者；(3)使用糖皮质激素者；(4)血液培养结果为污染菌患者。本研究通过了本院伦理委员会的批准，获得了所有入试者及家属的同意。80 例患者感染细菌分别为革兰阴性菌及革兰阳性菌。其中革兰阴性菌包括：大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌等；革兰阳性菌包括：金黄色葡萄球

菌、屎肠球菌、表皮葡萄球菌、人葡萄球菌等。根据患者预后情况将死亡患者作为死亡组(40 例)，生存患者作为生存组(20 例)。

### 2 方 法

**2.1 一般资料收集** 收集入试者性别、年龄、合并症以及感染部位等信息，生化指标包括血清白细胞计数(WBC)、C-反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)。

**2.2 样品采集和保存** 采集所有患者入院当日清晨空腹状态下的肘部静脉血 5 mL，在 4℃ 环境下 3 000 r/min(离心半径 10 cm)离心 10 min，保留血清至干净的无菌离心管中，放置 -80℃ 待检测。

**2.3 检测血清 CC16、Tim-3 水平** 用 ELISA 检测血清 CC16(货号：CB10969-Hu)、Tim-3(货号：CB10229-Hu)水平，试剂盒均从上海科艾博生物公司购买。操作步骤按照说明书进行。

**2.4 血液培养** 根据《全国临床检验操作规程》(第 4 版)进行血液培养，分别使用需氧及厌氧血培养瓶，用全自动血培养仪(BacT/Alert3D)动态监测，用全自动鉴定系统(VITEK-2Compact)鉴定细菌。

**2.5 生化指标检测** 用比浊法检测 CRP，化学发光法检测 PCT，用血细胞分析仪(希森美康，货号：XN-1000)检测 WBC。

### 3 统计 分析

SPSS 25.0 用于数据分析，计数资料、计量资料用“n，%”、 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，两组间比较用  $\chi^2$  检验、独立样本 *t* 检验。ROC 分析血清 CC16、Tim-3 水平对血流感染患者预后的预测价值。Logistic 分析影响血流感染患者死亡的因素。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

### 1 两组血清 CC16、Tim-3 水平比较

对照组患者血清 CC16 和 Tim-3 水平分别为(8.65±0.94)ng/mL 和(34.13±3.59)pg/mL，血流感染组分别为(6.35±0.80)ng/mL 和(39.19±4.61)pg/mL，血流感染组血清 CC16 水平下降，Tim-3 水平上升( $t=16.666, 7.746$ ，均  $P < 0.05$ )。

### 2 比较不同预后患者血清 CC16、Tim-3 水平

生存组血清 CC16 和 Tim-3 水平分别为(6.58±0.94)ng/mL 和(38.23±4.52)pg/mL，死亡组分别为(5.67±0.82)ng/mL 和(42.06±4.97)pg/mL，死亡组血清 CC16 水平下降，Tim-3 水平上升( $t=3.864, 3.201$ ，均  $P < 0.05$ )。

### 3 比较不同预后患者一般资料

生存组与死亡组年龄、性别、合并症、感染部位相比差异无统计学意义( $P > 0.05$ );与生存组相比,死亡组血清 WBC、PCT、CRP 水平上升( $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 生存组与死亡组一般资料比较[( $\bar{x} \pm s$ )/n(%)]  
Table 1 Comparison of General Information between Survival Group and Death Group [( $\bar{x} \pm s$ )/n(%)]

指标 Index	生存组 Survival group (n=60)	死亡组 Death group (n=20)	t/ $\chi^2$	P
年龄(岁)	72.84±5.75	72.93±5.62	0.061	0.952
WBC( $\times 10^9/L$ )	13.47±1.59	16.87±1.88	7.907	<0.05
PCT( $\mu g/L$ )	2.02±0.31	3.56±0.42	17.538	<0.05
CRP(mg/L)	32.11±3.85	67.14±7.23	27.725	<0.05
性别 (n,%)			0.017	0.897
男	32(53.33)	11(55.00)		
女	28(46.67)	9(45.00)		
合并症 (n,%)			0.532	0.766
高血压	18(30.00)	5(25.00)		
糖尿病	16(26.67)	7(35.00)		
冠心病	26(43.33)	8(40.00)		
颅内感染	13(21.67)	4(20.00)		
感染部位 (n,%)			0.081	0.994
泌尿系统感染	19(31.67)	6(30.00)		
肺部感染	21(35.00)	8(40.00)		
消化系统感染	7(11.67)	2(10.00)		

### 4 ROC 分析血清 CC16、Tim-3 对血流感染患者预后的预测价值

将血流感染患者血清 CC16、Tim-3 水平作检验变量,以预后情况(生存=0,死亡=1)作状态变量,分析显示,CC16 评估患者预后的 AUC 是 0.800(95%CI: 0.696~0.904),截断值 6.33 ng/mL,灵敏度 83.30%,特异度 66.10%;Tim-3 评估的 AUC 是 0.762(95%CI: 0.619~0.904),截断值 39.63 pg/mL,灵敏度 77.80%,特异度 71.00%;二者联合检测的 AUC 为 0.920(95%CI: 0.856~0.984),比两个指标单独检测高( $Z = 2.571, 2.915, P < 0.05$ ),灵敏度为 77.80%,特异度为 85.50%。见图 1、表 2。

表 2 分析血清 CC16、Tim-3 对患者预后的预测价值  
Table 2 Analysis of the predictive value of serum CC16 and Tim-3 on patient prognosis

指标 Index	灵敏度 Sensitivity (%)	特异度 Specificity (%)	约登指数 Yoden index	最佳界值 Optimal threshold	AUC	95% CI
CC16	83.30	66.10	0.494	6.33 ng/mL	0.800	0.696~0.904
Tim-3	77.80	71.00	0.488	39.63 pg/mL	0.762	0.619~0.904
二者联合	77.80	85.50	0.633	-	0.920	0.856~0.984

### 5 影响血流感染患者预后的因素分析

以血流感染患者预后情况作因变量(生存=0,死亡=1),将血清 CC16、Tim-3、血清 WBC、PCT、CRP 入院实测值作自变量纳入 Logistic 模型,进行分析。结果显示,Tim-3 是影响血流感染患者预后的危险因

素,CC16 是保护因素( $P < 0.05$ ),见表 3。

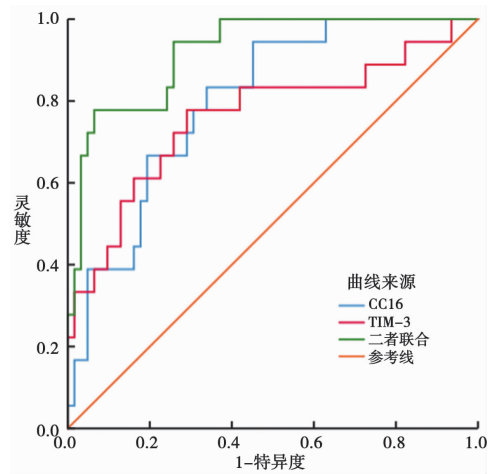


图 1 血清 CC16、Tim-3 对患者预后的预测价值  
Fig. 1 The predictive value of serum CC16 and Tim-3 on patient prognosis

表 3 影响血流感染患者预后的 Logistic 分析  
Table 3 Logistic analysis of the prognostic factors affecting patients with bloodstream infections

影响因素 Influence factor	Wald $\chi^2$	SE	$\beta$	OR	95% CI	P
CC16	11.057	0.063	-0.209	0.811	0.717~0.918	<0.05
Tim-3	11.526	0.402	1.365	3.915	1.781~8.608	<0.05
WBC	3.643	0.326	0.622	1.863	0.983~3.529	0.056
PCT	2.964	0.313	0.539	1.714	0.928~3.165	0.085
CRP	3.329	0.387	0.706	2.026	0.949~4.326	0.068

### 讨论

在过去的几十年中,由于人口结构的变化,入住重症监护病房(ICU)的老年患者比例逐渐增加。细菌感染是老年人住院和死亡的主要原因之一<sup>[8]</sup>。血流感染是 ICU 中常见的全身性感染,它与器官衰竭和死亡率增加的风险有关,血流感染的一年死亡率在 8%~48%之间,血流感染给家庭和社会带来了巨大的经济负担。因此,早期准确识别预后不良的高风险患者可能对改善预后具有至关重要的作用<sup>[9]</sup>。血流感染可导致住院时间延长、危及生命和严重并发症,以及医疗保健系统的高成本。抗微生物病原体(尤其是革兰阴性菌)的耐药率不断上升,限制了治疗选择;这通常会促使人们经验性地使用广谱抗生素。因此,有必要对可用的微生物学结果进行及时和严格的评估,以确保血流感染患者获得及时、有效和有针对性的治疗,从而获得最佳临床结果<sup>[10-12]</sup>。

CC16 也被称为俱乐部细胞分泌蛋白或子宫珠蛋白。它是一种 10~16 ku 蛋白质,最初由呼吸上皮中的无纤毛支气管上皮细胞分泌,也可在循环系统中轻易检测到。这种蛋白质可能对呼吸道炎症反应有保护

作用<sup>[13]</sup>。rCC16可在预防和治疗脓毒症中发挥一定的作用。Hu等<sup>[14]</sup>研究证明,CC16和TNF- $\alpha$ 形成了一个负反馈环,Clara细胞和正常气道上皮细胞之间的这个负反馈环可以防止CC16和TNF- $\alpha$ 形成了一个负反馈环,暴露诱导的炎症。本研究发现,血流感染患者血清CC16水平低于对照组血培养阴性患者,并且死亡患者血清CC16水平低于生存患者,说明CC16可能与血流感染的病情进展有关。研究还发现,血流感染死亡患者血清WBC、PCT、CRP水平高于生存患者,本研究结果与裴戎锋等<sup>[15]</sup>研究趋势相一致。说明患者体内出现严重细菌感染,因此血清WBC、PCT、CRP水平异常升高,与患者病情密切相关。分析发现,在正常情况下,CC16水平对于炎症反应具有保护作用,在抗炎和抗氧化应激中具有重要意义,重组CC16(rCC16)通过阻断这些信号通路来防止炎症<sup>[16]</sup>。研究证实,Tim-3可以与其配体Gal-9参与调节多种免疫反应,且Tim-3与炎症因子关系密切,参与机体的炎症调节<sup>[17]</sup>。Wu等<sup>[18]</sup>研究报道,脓毒症患者Tim-3表达与NKT细胞功能状态密切相关,在脓毒症早期Tim-3表达上调促进NKT细胞活化和凋亡,并与脓毒症患者病情和预后相关。这一结果与本研究结果相似,血流感染组血清Tim-3水平较高,并且死亡组血清Tim-3水平也较高,分析推测Tim-3可能参与炎症反应的调节,本研究通过检测WBC、PCT、CRP水平,发现多种细菌耐药患者发生细菌感染,体内大量免疫细胞被激活,出现严重的炎症反应,说明Tim-3可能与炎症因子有关。黄祖华等<sup>[19]</sup>研究证明了这一结果,该研究发现脓毒症常常伴随Tim-3和Gal-9水平的异常升高而发生,可能由于体内免疫细胞含量的异常以及吞噬细胞等被异常激活。同时王莉等<sup>[20]</sup>研究证实了Tim-3水平异常升高与肝功能指标及炎症因子指标存在一定的相关性。

本研究ROC分析发现,血清CC16、Tim-3分别对血流感染患者的预后情况预测的AUC分别是0.800和0.762,联合预测的AUC是0.920,其中Tim-3预测AUC低于许凌峰等<sup>[21]</sup>研究。本研究发现,联合用血清CC16、Tim-3预测多重耐药血流感染患者预后优于两指标单独预测,联合检测可能会提高预测效能,有较好的预测价值。Logistic分析显示,CC16、Tim-3分别是血流感染患者预后的保护因素与危险因素,提示CC16表达水平降低、Tim-3表达水平升高可能导致患者病情加重,进而发生死亡,出现这种情况应及时救治,降低患者的死亡率。

本研究仍存在一些不足之处,首先本研究发现患者的炎症指标出现异常升高,但并未分析炎症指标与血清CC16、Tim-3之间的关系,需要后续进一步研究;

其次,本研究未分析血清CC16、Tim-3在不同细菌的血流感染患者中的表达水平,是否在不同细菌中存在异常表达;最后本研究为单中心研究,病例选取均来源于本院,结果可能缺乏代表性,后续应扩大样本来源、增加样本量进行深入研究验证。

综上,血流感染患者血清CC16水平降低,Tim-3水平升高,二者联合检测可预测血流感染预后情况。

#### 【参考文献】

- [1] Kargaltseva NM, Borisova OY, Mironov AY, et al. Bloodstream infection in hospital therapeutic patients[J]. *Klin Lab Diagn*, 2022, 67(6): 355-361.
- [2] Amanati A, Sajedianfard S, Khajeh S, et al. Bloodstream infections in adult patients with malignancy, epidemiology, microbiology, and risk factors associated with mortality and multi-drug resistance[J]. *BMC Infect Dis*, 2021, 21(1): 636.
- [3] Li H, Wang Z, Li X. G-CSF as a potential early biomarker for diagnosis of bloodstream infection[J]. *J Clin Lab Anal*, 2021, 35(12): e23592.
- [4] 郑晓丽, 陈芳, 张小乔, 等. CC16在脓毒症大鼠心肌中的表达[J]. *广东医学*, 2017, 38(17): 2598-2600.
- [5] Zhou R, Qu Y, Huang Q, et al. Recombinant CC16 regulates inflammation, oxidative stress, apoptosis and autophagy via the inhibition of the p38MAPK signaling pathway in the brain of neonatal rats with sepsis[J]. *Brain Res*, 2019, 1725(1): 146473.
- [6] Huang S, Liu D, Sun J, et al. Tim-3 regulates sepsis-induced immunosuppression by inhibiting the NF- $\kappa$ B signaling pathway in CD4 T cells[J]. *Mol Ther*, 2022, 30(3): 1227-1238.
- [7] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. *中华医学杂志*, 2001, 81(5): 314-320.
- [8] Zincircioglu C, Rollas K, Guldogan IK, et al. Diagnostic value of procalcitonin and C reactive protein for infection and sepsis in elderly patients[J]. *Turk J Med Sci*, 2021, 51(5): 2649-2656.
- [9] Wang Z, Wei X, Qin T, et al. Prognostic value of central venous-to-arterial carbon dioxide difference in patients with bloodstream infection[J]. *Int J Med Sci*, 2021, 18(4): 929-935.
- [10] Zoabi Y, Kehat O, Lahav D, et al. Predicting bloodstream infection outcome using machine learning[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 20101.
- [11] 谢瑜, 黎承平, 李德云, 等. 血液病患者血流感染特征及危险因素分析[J]. *中国病原生物学杂志*, 2023, 18(4): 478-481, 485.
- [12] 张友华, 蔡天斌, 吕光宇. 外周血CD64感染指数、IL-6与多药耐药鲍曼不动杆菌血流感染预后关系研究[J]. *中国病原生物学杂志*, 2023, 18(5): 561-565.
- [13] Almunashiri S, Han Y, Zhu Y, et al. CC16 regulates inflammation, ROS generation and apoptosis in bronchial epithelial cells during *Klebsiella pneumoniae* infection[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11459.
- [14] Hu T, Sun F, Yu X, et al. CC16-TNF- $\alpha$  negative feedback loop formed between Clara cells and normal airway epithelial cells protects against diesel exhaust particles exposure-induced inflammation[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(15): 19442-19459.

(下转 714 页)

[6] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[M]. 中华医学杂志, 2001, 81(5): 314-320.

[7] 蔡业峰, 贾真, 张新春, 等. 美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)中文版多中心测评研究-附537例缺血性中风多中心多时点临床测评研究[J]. 北京中医药大学学报, 2008, 31(7): 494-498.

[8] Xu CY, Ye HW, Chen B, et al. Analysis of risk factors and prognosis of post-stroke pulmonary infection in integrated ICU[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2021, 25(2): 856-865.

[9] 张帅, 张庆茹, 黄文欢, 等. 脑梗死继发肺部感染患者血清CRP和Hcy与病情严重程度及预后的关系[J]. 热带医学杂志, 2023, 23(1): 58-61.

[10] 董凤飞, 何明亮, 金正龙, 等. 脑梗死并发肺部感染危险因素及中医证候分布[J]. 山东中医杂志, 2023, 42(1): 32-37.

[11] 王鑫, 邵洲力, 叶祥明, 等. 急性脑梗死恢复期并发肺部感染的影响因素及其甲状腺激素诊断价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(4): 516-520.

[12] 王育基, 曾小平, 叶绵赋. 急性大面积脑梗死患者呼吸机相关性肺炎病原学特点、危险因素及预防对策[J]. 医学临床研究, 2020, 37(8): 1259-1261.

[13] 林楚楚, 张敏, 郑文萍, 等. 高毒力鲍曼不动杆菌医院感染的溯源及传播路径分析[J]. 中华临床感染病杂志, 2022, 15(1): 21-27.

[14] 杨洋, 拱忠影, 汪志云, 等. 急性脑梗死继发肺部感染病原菌及危险因素[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(8): 1163-1166.

[15] 江恒, 夏丽莉. 老年慢性心力衰竭患者营养状况与肺部感染的关系[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2023, 15(7): 831-834.

[16] 李红恩, 脱鸣富. 革兰阳性菌与革兰阴性菌致颅脑损伤术后肺部感染相关因素分析[J]. 中国抗生素杂志, 2022, 47(6): 621-624.

[17] 李贤英, 丁克元, 王捷. 个体化预测长期气管切开肺部感染风险的列线图模型建立[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(10): 1500-1503.

[18] 吴开琴, 程晶晶, 卢伟伟, 等. 脑出血患者并发肺部感染的多因素分析[J]. 中华全科医学, 2022, 20(6): 960-963.

[19] 田小东, 常宏, 刘跃辉, 等. 急性脑梗死后长期卧床的老年患者肺部感染预测模型的建立和验证[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2023, 25(8): 858-861.

[20] 王晶晶. 进展性脑卒中患者肺部感染危险因素分析[J]. 新乡医学院学报, 2022, 39(1): 85-8791.

[21] 刘少俊, 贾维宁, 韩亚静, 等. 脑出血合并肺部感染病原菌类型及危险因素分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2023, 18(6): 725-728, 733.

[22] 包相华, 邹茹, 杨蓓, 等. 尘肺病合并肺部感染病原菌类型及感染危险因素分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2023, 18(1): 77-81.

[23] 王玉珏, 王朋, 易建中. 缺血性脑梗死介入治疗后并发肺部感染危险因素分析[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2022, 15(4): 557-559.

[24] 孙明秀, 左东辉, 吴宇欣. 脑梗死患者合并肺部感染的危险因素及预防措施[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2020, 17(5): 87-89.

【收稿日期】 2024-01-06 【修回日期】 2024-04-02

(上接 706 页)

[15] Noda-Nicolau NM, Silva MC, Bento GFC, et al. Cervicovaginal levels of human beta defensins during bacterial vaginosis [J]. PLoS One, 2021, 16(12): e0260753.

[16] Fusco A, Savio V, Perfetto B, et al. Antimicrobial peptide human  $\beta$ -defensin-2 improves in vitro cellular viability and reduces pro-inflammatory effects induced by enteroinvasive *Escherichia coli* in Caco-2 cells by inhibiting invasion and virulence factors' expression[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12(1): 1009415.

[17] Kotani H, Koshizuka T, Matsubara K, et al. Relationship between human  $\beta$ -defensin 2 and the vaginal environment[J]. Jpn J Infect Dis, 2020, 73(3): 214-220.

[18] 李光, 朱汉东. 血清HBD2和PD-1表达水平在细菌感染性肺炎患者中意义及与免疫功能的相关性[J]. 热带医学杂志, 2022, 22(6): 859-862.

[19] 郭景, 赵春娜, 秦秀敏, 等. 维生素D受体及人 $\beta$ 防御素2在儿童幽门螺杆菌感染及胃炎中的表达及临床意义[J]. 中国小儿急救医学, 2023, 30(10): 765-769.

[20] Huang J, Zheng L, Su Y, et al. Effects of group B *Streptococcus* infection on vaginal micro-ecology and pregnancy outcomes of pregnant women in late pregnancy[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2021, 267(1): 274-279.

【收稿日期】 2023-12-20 【修回日期】 2024-03-06

(上接 710 页)

[15] 裴戎锋, 严友纪, 黄芳, 等. 血清ESM-1、VE-Cad、CC16水平与脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征患者炎症因子及预后的关系研究[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(13): 2570-2574.

[16] Zhou R, Yang X, Li X, et al. Recombinant CC16 inhibits NLRP3/caspase-1-induced pyroptosis through p38 MAPK and ERK signaling pathways in the brain of a neonatal rat model with sepsis[J]. J Neuroinflammation, 2019, 16(1): 239.

[17] 陈瑞瑞, 李泽, 于露雯, 等. 儿童1型糖尿病外周血T细胞免疫球蛋白黏蛋白分子3和微小RNA-155的表达与糖代谢紊乱和微炎症状态的关系[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(11): 2529-2533.

[18] Wu H, Tang T, Deng H, et al. Immune checkpoint molecule Tim-3 promotes NKT cell apoptosis and predicts poorer prognosis in Sepsis[J]. Clin Immunol, 2023, 254(1): 109249.

[19] 黄祖华, 莫李婵, 何南云, 等. Tim-3和Galectin-9介导在脓毒症中的免疫调节及其机制研究[J]. 临床急诊杂志, 2019, 20(4): 282-285.

[20] 王莉, 赵媛. 慢性乙型肝炎患者血清sVAP-1、DNMT1、Tim-3水平与肝功能指标及炎症因子的相关性[J]. 海南医学, 2021, 32(24): 3158-3161.

[21] 许凌峰, 李艳, 张丽, 等. 急性胰腺炎并发脓毒症的危险因素及T细胞免疫球蛋白黏蛋白分子3基因多态性对其的诊断价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(11): 1670-1674.

【收稿日期】 2024-01-11 【修回日期】 2024-04-01