



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2025.12.001

<http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.12.001>

· 综述与讲座 ·

免疫低下宿主的新定义

陈红 史海清 张政 廖雪莲

[摘要] 近年来,免疫功能低下的重症患者比例持续上升且表型异质。传统以“既存标签”(如肿瘤、移植、长期免疫抑制治疗等)界定免疫低下宿主的方法,难以覆盖隐性或住院过程中获得性免疫低下人群。本文在梳理既往定义的基础上,提出兼顾时间维度和功能维度的新定义:在时间维度上区分“显性或既存型免疫低下宿主”和“隐性或获得性免疫低下宿主”;在功能维度上以宿主信息和病原体线索为核心,强调可及证据和治疗导向。本文探讨该新定义在早期识别和风险分层中的临床意义,并期待其可作为多学科团队沟通和患者管理的工具。

[关键词] 免疫低下宿主; 重症医学科; 免疫抑制; 脓毒症

[中图分类号] R593 **[文献标识码]** A

近年来,合并免疫功能低下的重症患者呈增长与高度异质并存的趋势。据估计,约 1/3 的 ICU 患者存在至少 1 种免疫抑制危险因素,约 6 例 ICU 收治患者中有 1 例为肿瘤患者^[1-2]。随着针对肿瘤、器官移植及自身免疫性疾病的有效治疗手段越来越多,上述人群及其他免疫缺陷患者的生存率显著提高^[3],成为 ICU 免疫功能低下患者的主要来源。另一方面,部分患者因脓毒症^[4-6]、严重创伤或大型手术等因素在 ICU 住院过程中出现免疫功能低下。此外,入 ICU 时未具备典型免疫抑制标签的患者也常合并可改变其免疫反应的基础疾病,如糖尿病、肝硬化与慢性阻塞性肺疾病(COPD)等,可导致全身性或器官特异性的抗感染防御力下降^[7]。

相较于免疫功能正常患者,免疫低下宿主因感染防御功能受损,发生感染与脓毒症的风险更高,感染相关死亡风险也随之上升^[8-9]。这类患者在感染时的临床表现可能不典型,其感染相关的生物标志物反应也可能不明显,容易导致诊断与治疗的延迟^[10]。为此,本文将系统梳理“免疫低下宿主”的传统定义与新定义,并比较二者的差异与适用范围。

一、免疫低下宿主的传统定义

传统上,“免疫低下宿主”是指入院时已处于经典免疫抑制状态的患者,主要包括原发性免疫缺陷、实体肿瘤、血液系统恶性肿瘤及其治疗相关、实体器官移

植、长期应用激素与其他免疫抑制药物及 HIV 感染等^[11-13]。所谓免疫抑制,是指免疫功能受损,表现为对常见病原体、甚至低致病性机会病原体易感性增加。

然而,该传统定义存在一些局限性。首先,传统定义覆盖不全,缺乏临床或生物学证据提示的免疫抑制患者,往往被默认为“免疫健全”,构成一种“隐匿”的免疫抑制状态,看似免疫功能正常的患者并不等同于真正的正常^[7]。其次,传统定义忽视了免疫功能的时变性,难以捕捉患者住院过程中的免疫功能变化轨迹。最后,免疫抑制的通用定义目前尚未统一,且免疫低下人群在许多关键的脓毒症临床试验中被排除,导致标志物阈值与疗效评估证据缺乏,研究外推性受限^[14]。

二、免疫低下宿主的新定义

1. 新定义的时间维度:从新定义时间维度预先判断患者免疫受损来源,可将其分为“显性或既存型免疫低下宿主”和“隐性或获得性免疫低下宿主”。

显性或既存型免疫低下宿主是指入 ICU 时存在明显的免疫抑制危险因素或入 ICU 前就明确诊断为免疫抑制患者。常见类型包括:(1)先天性免疫缺陷(IEIs)也称原发性或遗传性免疫缺陷,是由生殖系突变致免疫系统关键通路受损的先天性疾病,国际免疫学联合会将其归纳为 10 类、500 余种亚型^[12,15-16],IEIs 可累及免疫系统的不同组成部分并形成多样的临床表型,常表现为特定类型或范围的免疫力低下。(2)自身免疫性疾病源于免疫系统将自身组织误识为“异物”而产生异常免疫反应,伴多器官受累与免疫系统功能失调。其疾病本身和用于治疗免疫抑制药物都是引起

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82272199)

作者单位:610041 成都,四川大学华西医院重症医学科

通讯作者:廖雪莲,E-mail:liao_xuelian@scu.edu.cn

患者免疫力低下的相关因素。有研究表明,多发性硬化、类风湿关节炎、系统性红斑狼疮等与脓毒症风险增加相关^[17-19]。(3)实体器官移植会打破器官内稳态,对机体免疫系统产生显著影响。免疫功能低下程度因移植器官类型和免疫抑制方案而异。近年来,减少或消除免疫抑制的策略受到关注,相关综述概述了以间充质基质细胞诱导免疫耐受的最新进展^[20]。(4)免疫抑制药物暴露也会引起患者免疫功能低下,包括使用大剂量糖皮质激素、改善病情的抗风湿药物、吗替麦考酚酯、利妥昔单抗等^[21-23]。(5)实体或血液系统恶性肿瘤患者是 ICU 免疫低下宿主的重要组成部分。肿瘤患者会接受化疗、放疗、靶向治疗、免疫抑制治疗及频繁的侵袭性操作,导致免疫防御受损与病原暴露增加,增加感染和脓毒症发生风险^[24-25]。其中接受造血干细胞移植^[26]、嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)疗法^[27]患者是 ICU 典型的免疫低下宿主。(6)HIV 和 AIDS:HIV 对 CD4 受体的嗜性及对 CD4 细胞的感染导致 CD4⁺ T 细胞进行性耗竭并发展为严重免疫抑制^[28]。继发于 HIV 感染的典型机会性感染(如脑弓形虫病)、隐球菌性脑膜炎或肿瘤(如卡波西肉瘤、EB 病毒相关淋巴瘤)^[29]提示严重免疫抑制并界定了 AIDS,即 HIV 感染的最晚期。(7)无脾是指解剖学上缺失脾脏(先天性缺如、脾切除术后)或功能性无脾(镰状细胞病、脾动脉血栓或梗死、肝硬化门脉高压等),因脾脏的“滤血—吞噬—免疫”功能明显下降而导致免疫功能低下。

隐匿性或获得性免疫低下宿主是指入 ICU 时无“显性或既存标签”,但存在潜在抗感染防御力下降或在 ICU 住院过程中获得性出现免疫功能低下患者。常见类型包括:(1)入 ICU 的原发打击,包括脓毒症、严重创伤、大型手术、心脏骤停、重症病毒性肺炎、蛛网膜下腔出血等,可能会导致患者急性获得性免疫低下,感染风险增加^[4-7,30-31]。(2)ICU 中的许多医疗干预^[32-36],包括侵入性操作(气管插管、中心静脉置管、动脉置管等)、药物(部分抗生素、糖皮质激素、镇静药、儿茶酚胺)和血液制品(红细胞、浓缩血小板和新鲜冰冻血浆),均具有免疫调节作用,导致患者在 ICU 住院期间诱发或放大免疫抑制。微生物紊乱^[37-38]也可能影响免疫系统关键介质的发育与功能,从而导致免疫功能下降。(3)一些合并症,包括糖尿病、肝硬化、COPD、终末期肾病、肥胖等都会导致全身性或器官特异性抗感染防御力下降,使患者成为潜在的免疫低下宿主^[7]。糖尿病与中性粒细胞吞噬功能缺陷相关;肝硬化会损害肝脏的关键“过滤”功能;而 COPD 会改变肺部对细菌的免疫反应。(4)其他特殊人群,如老年人、新生儿、

妊娠女性、营养不良患者等,有潜在免疫功能低下可能,其感染风险也较高。其中,老龄过程以慢性系统性炎症、细胞衰老、免疫衰老、器官功能障碍为特征。自然老化过程会出现初始 T 细胞减少、T 细胞库受限及先天免疫细胞功能改变,导致抗原呈递能力、吞噬与趋化下降^[39]。新生儿免疫系统未成熟,免疫应答受限,如幼稚吞噬细胞的抗菌反应下降与 B 细胞生成高亲和力和抗体能力受限^[40]。

2. 新定义的功能维度:判断 ICU 患者是否为免疫低下宿主和其免疫功能强弱时,需要从“宿主信号”和“病原体线索”两个“功能维度”进行全面评估^[14,41]。

对于“宿主信号”,全血细胞计数和淋巴细胞亚群分析是第一层级、至关重要的判断依据。血清免疫球蛋白测定(如 IgG、IgA、IgM)和补体系统检测(如补体 C3、C4)可提供更精确、更细致的依据。免疫抑制生物标志物[如单核细胞人类白细胞抗原 DR 位点(mHLA-DR)]^[42-43]、免疫功能性测定(如淋巴细胞增殖试验、中性粒细胞呼吸爆发与吞噬能力、自然杀伤细胞数量与细胞毒功能)及激活标志物测定(如 IL-2 受体、 β 2-微球蛋白)可对先天性与适应性免疫各组成部分的功能提供最有力的证据。

对于“病原体线索”,识别机会性感染或特殊部位感染可提示免疫功能受损,其涉及先天及适应性免疫各类细胞数量或功能的改变^[6,30-31,44]。判断时应综合病原体载量、感染部位、临床相关性,避免因病原体定植或低载量核酸信号误判。主要病原体包括:(1)巨细胞病毒、单纯疱疹病毒、EB 病毒、水痘-带状疱疹病毒、人乳头瘤病毒、BK 病毒、腺病毒、人疱疹病毒 6 型、乙型或丙型肝炎病毒等病毒。(2)结核分枝杆菌、铜绿假单胞菌、艰难梭菌、嗜肺军团菌、沙门菌属、支原体属、李斯特菌等在非免疫功能低下患者中毒力有限的机会性细菌。(3)曲霉菌、念珠菌、毛霉菌、新型隐球菌、耶氏肺孢子菌等真菌。(4)弓形虫、隐孢子虫、粪类圆线虫等寄生虫。

三、新定义的优势和局限性

本研究提出的“时间维度 + 功能维度”新定义框架,在传统“既存标签”之外系统纳入了隐匿性与 ICU 获得性来源,能够捕捉住院过程中免疫功能的时变性及时机会感染风险,从而实现了对免疫低下宿主的更完整覆盖。该新定义框架以时间维度先界定来源,再依据功能维度的可及指标与线索进行确认,便于跨学科沟通和临床记录的标准化。

然而,功能维度中的部分检测(如 mHLA-DR、免疫功能学测定)在不同机构间可得性与方法学不一,

且病原体线索易受定植、污染与低载量核酸信号干扰。因免疫状态常处于变化中, 单次评估不足, 仍应在关键节点进行动态复评。总体而言, 免疫低下宿主的新定义可作为识别与沟通工具, 但不能替代治疗决策路径, 需将其与抗菌药物管理和感染防控流程有效衔接。

四、结语

在重症医学临床实践和科研场景中, 由于患者情况的复杂性, 对于免疫低下的定义需要可沟通、可追踪、可验证的统一定义。本文提出的免疫低下宿主新定义, 旨在将“患者来自何处的免疫受损”和“当前是否存在功能性证据”两件事拆分清楚、分别记录。其价值不在于替代现有经典定义, 而旨在为多学科团队提供一把识别与沟通的尺子, 期望改善免疫低下宿主的早期识别和一致化管理, 并促进研究分层和证据积累。

参 考 文 献

[1] Azoulay E, Pickkers P, Soares M, et al. Acute hypoxemic respiratory failure in immunocompromised patients: the Efrain multinational prospective cohort study[J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(12): 1808-1819.

[2] Zampieri FG, Romano TG, Salluh JIF, et al. Trends in clinical profiles, organ support use and outcomes of patients with cancer requiring unplanned ICU admission: a multicenter cohort study[J]. *Intensive Care Med*, 2021, 47(2): 170-179.

[3] Azoulay E, Schellongowski P, Darmon M, et al. The Intensive Care Medicine research agenda on critically ill oncology and hematology patients[J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(9): 1366-1382.

[4] Torres LK, Pickkers P, van der Poll T. Sepsis-induced immunosuppression[J]. *Annu Rev Physiol*, 2022, 84: 157-181.

[5] Rubio I, Osuchowski MF, Shankar-Hari M, et al. Current gaps in sepsis immunology: new opportunities for translational research[J]. *Lancet Infect Dis*, 2019, 19(12): e422-e436.

[6] Venet F, Monneret G. Advances in the understanding and treatment of sepsis-induced immunosuppression[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14(2): 121-137.

[7] Kreitmann L, Helms J, Martin-Loeches I, et al. ICU-acquired infections in immunocompromised patients[J]. *Intensive Care Med*, 2024, 50(3): 332-349.

[8] Tolsma V, Schwebel C, Azoulay E, et al. Sepsis severe or septic shock: outcome according to immune status and immunodeficiency profile[J]. *Chest*, 2014, 146(5): 1205-1213.

[9] Greenberg JA, Hohmann SF, James BD, et al. Hospital volume of immunosuppressed patients with sepsis and sepsis mortality[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2018, 15(8): 962-969.

[10] Heffernan AJ, Denny KJ. Host diagnostic biomarkers of infection in the ICU: where are we and where are we going? [J]. *Curr Infect Dis Rep*, 2021, 23(4): 4.

[11] Azoulay E, Russell L, Van de Louw A, et al. Diagnosis of severe respiratory infections in immunocompromised patients[J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(2): 298-314.

[12] Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee[J]. *J Clin Immunol*, 2020, 40(1): 24-64.

[13] Azoulay E, Mokart D, Kouatchet A, et al. Acute respiratory failure in immunocompromised adults[J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(2): 173-186.

[14] Deinhardt-Emmer S, Chousterman BG, Schefold JC, et al. Sepsis in patients who are immunocompromised: diagnostic challenges and future therapies[J]. *Lancet Respir Med*, 2025, 13(7): 623-637.

[15] Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee[J]. *J Clin Immunol*, 2022, 42(7): 1473-1507.

[16] Poli MC, Aksentijevich I, Bousfiha AA, et al. Human inborn errors of immunity: 2024 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee[J]. *J Hum Immunol*, 2025, 1(1): e20250003.

[17] Ghembaza A, Vautier M, Cacoub P, et al. Risk factors and prevention of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with autoimmune and in-

flammatory diseases[J]. *Chest*, 2020, 158(5): 2326-2342.

[18] Li H, Pan X, Zhang S, et al. Association of autoimmune diseases with the occurrence and 28-day mortality of sepsis: an observational and Mendelian randomization study[J]. *Crit Care*, 2023, 27(1): 476.

[19] Tektonidou MG, Dasgupta A, Ward MM. Interhospital variation in mortality among patients with systemic lupus erythematosus and sepsis in the USA[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 58(10): 1794-1801.

[20] Podestà MA, Remuzzi G, Casiraghi F. Mesenchymal stromal cell therapy in solid organ transplantation[J]. *Front Immunol*, 2021, 11: 618243.

[21] Boekhoud L, Schaap HMEA, Huizinga RL, et al. Predictive performance of NEWS and qSOFA in immunocompromised sepsis patients at the emergency department[J]. *Infection*, 2024, 52(11): 1863-1873.

[22] Richter A, Listing J, Schneider M, et al. Impact of treatment with biologic DMARDs on the risk of sepsis or mortality after serious infection in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(9): 1667-1673.

[23] Kelesidis T, Daikos G, Boumpas D, et al. Does rituximab increase the incidence of infectious complications? A narrative review[J]. *Int J Infect Dis*, 2011, 15(1): e2-e16.

[24] Hensley MK, Donnelly JP, Carlton EF, et al. Epidemiology and outcomes of cancer-related versus non-cancer-related sepsis hospitalizations[J]. *Crit Care Med*, 2019, 47(10): 1310-1316.

[25] Williams JC, Ford ML, Coopersmith CM. Cancer and sepsis[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2023, 137(11): 881-893.

[26] Cappell KM, Kochenderfer JN. Long-term outcomes following CAR T cell therapy: what we know so far[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(6): 359-371.

[27] Kumar G, Ahmad S, Taneja A, et al. Severe sepsis in hematopoietic stem cell transplant recipients[J]. *Crit Care Med*, 2015, 43(2): 411-421.

[28] Grossman Z, Meier-Schellersheim M, Sousa AE, et al. CD4⁺ T-cell depletion in HIV infection: Are we closer to understanding the cause? [J]. *Nat Med*, 2002, 8(4): 319-323.

[29] Barbier F, Mer M, Szychowiak P, et al. Management of HIV-infected patients in the intensive care unit[J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(2): 329-342.

[30] Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy[J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(12): 862-874.

[31] Venet F, Textoris J, Blein S, et al. Immune profiling demonstrates a common immune signature of delayed acquired immunodeficiency in patients with various etiologies of severe injury[J]. *Crit Care Med*, 2022, 50(4): 565-575.

[32] Yang JH, Bhargava P, McCloskey D, et al. Antibiotic-induced changes to the host metabolic environment inhibit drug efficacy and alter immune function[J]. *Cell Host Microbe*, 2017, 22(6): 757-765.

[33] Arulkumar N, Routledge M, Schleich S, et al. Antimicrobial-associated harm in critical care: a narrative review[J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(2): 225-235.

[34] Stolk RF, van der Pasch E, Naumann F, et al. Norepinephrine dysregulates the immune response and compromises host defense during sepsis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 202(6): 830-842.

[35] Péju E, Litiş JF, Charpentier J, et al. Impact of blood product transfusions on the risk of ICU-acquired infections in septic shock[J]. *Crit Care Med*, 2021, 49(6): 912-922.

[36] Rohde JM, Dimcheff DE, Blumberg N, et al. Health care-associated infection after red blood cell transfusion: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA*, 2014, 311(13): 1317-1326.

[37] Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system[J]. *Science*, 2012, 336(6086): 1268-1273.

[38] Belkaid Y, Harrison OJ. Homeostatic immunity and the microbiota[J]. *Immunity*, 2017, 46(4): 562-576.

[39] Yousefzadeh MJ, Flores RR, Zhu Y, et al. An aged immune system drives senescence and ageing of solid organs[J]. *Nature*, 2021, 594(7861): 100-105.

[40] Tsafaras GP, Ntontsi P, Xanthou G, et al. Advantages and limitations of the neonatal immune system[J]. *Front Pediatr*, 2020, 8: 5.

[41] Avery RK, Pasternack MS. Approach to adult patients with recurrent infections[J]. *Cleve Clin J Med*, 1997, 64(5): 249-256.

[42] Schefold JC. Measurement of monocytic HLA-DR (mHLA-DR) expression in patients with severe sepsis and septic shock: assessment of immune organ failure[J]. *Intensive Care Med*, 2010, 36(10): 1810-1812.

[43] Leijte GP, Rimmelé T, Kox M, et al. Monocytic HLA-DR expression kinetics in septic shock patients with different pathogens, sites of infection and adverse outcomes[J]. *Critical Care*, 2020, 24(1): 110.

[44] van Vught LA, Klein Klouwenberg PMC, Spitoni C, et al. Incidence, risk factors, and attributable mortality of secondary infections in the intensive care unit after admission for sepsis[J]. *JAMA*, 2016, 315(14): 1469-1479.

(收稿日期: 2025-11-23)

(本文编辑: 余晓曼)