



[DOI] 10.3969/j. issn. 1001-9057. 2025. 12. 003

http://www. lenkzz. com/CN/10.3969/j. issn. 1001-9057. 2025. 12. 003

· 综述与讲座 ·

免疫低下宿主需与脓毒症鉴别的合并症

白玉平 王常松

[摘要] 免疫低下宿主(ICH)以免疫系统功能缺陷或抑制为特征,该类人群更容易发生脓毒症,且其发生脓毒症时的表现往往不典型,容易与多种合并症混淆,在临床诊治过程中面临重大挑战。本文系统综述了 ICH 需与脓毒症鉴别的各类合并症,包括噬血细胞综合征、巨噬细胞活化综合征、肿瘤溶解综合征、细胞因子释放综合征[与嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)治疗或双特异性抗体治疗相关]等,通过分析其临床表现、鉴别要点等,为临床早期诊断及干预提供参考依据。

[关键词] 免疫低下宿主; 脓毒症; 鉴别诊断; 噬血细胞综合征; 肿瘤溶解综合征

[中图分类号] R593.3 **[文献标识码]** A

免疫低下可由先天免疫缺陷、肠道感染、获得性疾病、极端年龄段(包括新生儿免疫不成熟、老年人免疫衰老)及接受化疗或免疫抑制剂等治疗引起^[1],不同诱因引起的免疫低下可有不同表型^[2]。ICU 中不仅有显著免疫功能低下患者(约 1/3 有至少 1 种免疫抑制风险),大量非显著免疫抑制患者也伴有可改变免疫反应的潜在疾病^[3]。尽管过去数十年来对免疫低下宿主(ICH)有了较为明显的治疗方法改进,但脓毒症仍是该群体主要死因,根据 Sepsis-3 标准,脓毒症指危及生命的器官功能障碍,由宿主对感染反应失控引起^[4]。其患病率及死亡率均居高不下(20%~50%)^[5],每年患者数量达 97 万以上,是常见疾病之一。ICH 发生脓毒症时的表现及生物标志物往往不典型,易发生误诊及漏诊的情况,其风险显著高于免疫功能正常人群^[2],是脓毒症预后的重要因素^[1]。本文简要介绍需与脓毒症鉴别诊断的各种并发症,分析其特征,为改善这类人群预后提供诊断思路。

一、噬血细胞综合征(HLH)

HLH 原发性形式多属遗传,儿童常见;继发性形式由感染、自身免疫疾病[即巨噬细胞活化综合征(MAS/MAS-HLH)]等引发,成年人高发^[6]。HLH 可迅速进展为多器官衰竭,有反复发热、过度炎症反应、脓毒症样综合征等和脓毒症相似的临床表现,易混淆诊断^[7-8]。然而,HLH 所需的治疗方式与脓毒症治疗方

案不同,因此早期精准鉴别至关重要^[7]。

1. 鉴别及治疗:HLH 具有一系列特征性的临床表现,包括血细胞显著减少、脾脏肿大、高铁蛋白血症、低纤维蛋白原血症及成人患者存在高甘油三酯血症,这些关键指标为鉴别 HLH 与脓毒症提供了重要诊断线索。基因检测、免疫表型分析等也是有效辅助手段。而发热、可溶性白细胞介素-2 受体(sCD25)水平不能作为鉴别的关键因素^[7,9]。有研究提出,HLH 过度炎症反应有特异性 T 细胞激活标志,此点与早期脓毒症存在本质区别。因此,CD38^{high}/HLA-DR⁺CD8⁺T 细胞激活频率增加被认为是鉴别活动性 HLH 的关键诊断指标^[8]。鉴别要点见表 1。

表 1 HLH 与脓毒症的鉴别要点

临床特征及治疗原则	HLH	脓毒症
发热	持续高热	体温表现多样
血细胞减少	早期即可出现贫血和 PLT 计数减少	也可出现,程度较轻
脾脏肿大	常见且显著	不常见或轻度
铁蛋白	显著升高	往往低于 HLH 患者诊断标准
纤维蛋白原	显著降低	正常或升高
甘油三酯	显著升高	正常或轻度升高
sCD25	显著升高	中度升高
CD38 ^{high} /HLA-DR ⁺ CD8 ⁺ T	细胞激活频率增加	细胞激活频率不增加(早期脓毒症)
治疗原则	免疫抑制	抗感染、支持治疗

目前,HLH 诊断标准为 HLH-2004 标准^[10-12];其治疗方案涵盖多种药物及方法^[12]。

2. 特殊考虑:脓毒症合并 HLH 可导致感染与过度炎症同时触发,抗感染与免疫抑制的治疗矛盾使其变得极为棘手。

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82472198)
作者单位:150001 哈尔滨,哈尔滨医科大学附属第一医院重症医学科
通讯作者:王常松,E-mail:changsongwangicu@163.com

二、MAS/MAS-HLH

MAS 特指风湿性疾病相关的 HLH, 与几乎所有系统性风湿病相关。其过度免疫激活可致全身细胞因子风暴, 但启动因子可能与其他 HLH 不同^[6], 巨噬细胞过度活化的脓毒症患者可表现出与 MAS 相似的临床表现, 如高铁蛋白、弥散性血管内凝血等^[13], 其他临床表现往往是非典型的, 诊断标准跟一般脓毒症有所不同, 因此也有些研究者将其称为巨噬细胞激活样综合征 (MALS)^[14-15]。

对于继发性 HLH (sHLH)/MAS, 其公认的诊断及鉴定标准是国际组织细胞学会制定的 HLH-2004 标准。此外, HScore 可用于临床辅助评估 sHLH^[16]。有研究指出, 利用血清铁蛋白对脓毒症 MALS 进行早期检测似乎有更高的敏感性及特异性^[14, 17]。

有效的治疗依赖于早期识别诊断及实施个性化分级治疗^[15, 18]。皮质类固醇通常被认为是一线治疗方法^[6]。

三、肿瘤溶解综合征 (TLS)

TLS 一般发生于化疗后或高肿瘤负荷患者, 其电解质及代谢紊乱 (高尿酸、高钾、高磷、低钙) 可并发急性肾损伤、心律失常、癫痫乃至多器官衰竭死亡^[19]。尽管 TLS 与脓毒症均可导致多器官功能障碍, 但 TLS 的特征在于其独特的肿瘤背景与代谢紊乱。

临床可根据患者肿瘤特征及风险来决定 TLS 的预防方案: 中高危患者, 化疗前可启动强力水化和降尿酸治疗; 一旦发生 TLS, 治疗的重点则是纠正电解质紊乱 (尤其是致命性的高钾血症) 及支持肾功能^[19]。

四、嵌合抗原受体 T 细胞 (CAR-T) 治疗或双特异性抗体治疗后的细胞因子释放综合征 (CRS)

作为严重的全身性炎症, CRS 典型特征为低血压、高烧、呼吸困难等, 常继发临床与微生物感染, 是导致不良预后的关键因素^[20-21]。

CRS 常有特定的用药史 (如 CAR-T), 在输注后不久发生。其诊断及严重程度分级应根据国际公认的 ASTCT 标准, 治疗则采用阶梯式方案, 最终目的在于有效控制过度炎症的同时, 最大限度保留 CAR-T 治疗的抗肿瘤作用^[22]。

五、移植物抗宿主病 (GVHD)

GVHD 常发生于造血干细胞移植后。皮疹、发热、腹泻、肝衰竭等临床表现可发生在急性患者身上, 极易误认为是脓毒症^[23]。

伴高热、寒战、休克且降钙素原水平显著升高时, 应优先考虑脓毒症, 并立即采取强力抗感染和支持治疗。反之, 若患者以大量绿色水样腹泻、典型皮疹为主要表现, 且降钙素原水平正常或仅轻度升高, 则更倾向 GVHD 诊断。欧洲血液和骨髓移植学会发布的共识建议提出了关于 GVHD 预防和管理的权威治疗指南^[24]。

六、中性粒细胞减少性小肠结肠炎 (NE)

中性粒细胞减少的患者可能缺乏炎症典型体征, 使早期诊断复杂化。NE 是好发于回盲部的危重病, 常发生于免疫抑制 (如近期化疗后) 伴中性粒细胞减少的患者, 临床表现为发热、胃肠道症状、影像学异常和微生物检查阳性, 临床表现与脓毒症部分重叠。诊断时需与 GVHD、复发性恶性肿瘤等相鉴别^[19-21, 23, 25-28], 是近期化疗后出现的一种严重并发症。

明确 NE 需在排除完所有其他合理诊断的基础上, 最终依靠组织学检测结果来确认^[1]。对于发热伴中性粒细胞减少的患者, 应尽早予以经验性抗生素治疗, 直到有其他诊断依据明确支持^[28]。

七、ICH 治疗药物相关

ICH 治疗药物包括免疫抑制剂、抗感染药物、血液制品等, 均可引起药物热或输液反应等类脓毒症表现。化疗可引起非感染性发热、WBC 计数升高。恶性肿瘤患者皮质类固醇治疗可能会掩盖其发热表现^[1, 29-30]。

免疫检查点抑制剂 (ICIs) 相关鉴别是一个不容忽视的问题。ICIs 是阻断免疫检查点对免疫细胞抑制作用、使其重新激活工作来消灭肿瘤细胞的一类抗肿瘤药物, 但其在治疗肿瘤的同时, 非特异性地激活免疫系统, 导致免疫稳态破坏, 产生与治疗相关特殊不良反应, 称为免疫相关不良事件 (irAEs), 严重者会发生多器官功能障碍 (MO-irAE)^[31], 能够发生在机体各个器官系统, 病死率较高。目前关于 ICIs 与脓毒症所致多器官功能障碍的鉴别研究证据尚不充分, 仍需深入探索。

ICH 治疗药物相关类脓毒症表现, 常无明确的感染灶, 可能伴皮疹。全身中毒症状相对较轻, 停用可疑药物后症状可缓解。MO-irAE 患者特点中常有 ICIs 用药史, 通常在用药后数周至数月内发生, 有延迟反应的报道, 发热或不典型, 器官受累及临床表现可有皮肤 (皮疹)、结肠 (腹泻)、肝脏 (肝炎)、内分泌腺体 (甲状腺炎) 等; 可同时累及多个脏器, 以两个器官受累最为常见^[32]。此外, 有研究提出, MO-irAE 有时会形成固定器官损伤, 以“皮肤-胃肠道”、“皮肤-内分泌”和“心肌炎-肌炎-重症肌无力三联征”模式最为典型^[33]。脓毒症所致多器官功能障碍有相关感染灶或高危因素。

目前,类固醇激素被广泛用于 irAEs 一线治疗方案。然而,激素是一把双刃剑,治疗效果显著的同时可能引发一系列不良反应。鉴别要点见表 2。

表 2 MO-irAE 与脓毒症多器官功能障碍的鉴别要点

临床特征及治疗原则	MO-irAE	脓毒症多器官功能障碍
基础疾病	ICIs 用药史是主要的背景特征	存在创伤、手术等感染高危因素
时间窗口	常在 ICIs 用药后数周至数月内发生	无特定时间关联
感染相关	无明确感染灶,无细菌、病毒等病原学检测证据	有明确或可疑感染灶
发热模式	或不典型	常伴发热
典型器官	常累及特异性器官,皮肤、心肌、胃肠道等	常表现为全身性、非特异性器官功能下降
治疗原则	激素治疗	抗感染、支持治疗

八、疾病复发或进展

由于免疫抑制疗法、人体自然保护屏障受损、免疫细胞损伤等多种免疫缺陷增加了各种感染风险,免疫抑制患者(特别是与日俱增的恶性肿瘤人群)成为发生严重感染的高危群体。这些免疫特征的多样性及可能发生类脓毒症综合征的情况加重了诊断和治疗的复杂性。例如,疾病复发或进展可能会出现类脓毒症综合征表现;癌症群体可出现肿瘤热或肿瘤快速进展导致的全身症状;系统性红斑狼疮活动期也可表现为发热和多器官受累;恶性肿瘤急症可导致发热、红肿、疼痛等^[1]。对于上述情况应优化诊疗策略,深入了解易复发和进展型危重症的病理生理学特点,并拓展新型免疫治疗药物与方案的应用^[34-35]。除患者年龄、疾病分期、恶性肿瘤类型及既往治疗反应外,识别其他预后因素对指导 ICU 决策和改善预后至关重要^[36]。

九、其他

特发性肺炎综合征(IPS)、血栓性微血管病(TMA)等非感染性综合征临床表现也可酷似脓毒症,需仔细鉴别^[2]。

十、总结

在 ICH 中,多种类脓毒症综合征临床表现与脓毒症高度相似,构成了重大诊断挑战。这些疾病常涉及失控的过度炎症反应或治疗相关毒性等。所以,ICH 发生脓毒症时,其临床症状、体征及 C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)等常规炎症标志物可表现不典型或缺失,易导致其诊断延迟。例如,免疫低下宿主伴有社区获得性肺炎,可缺乏典型肺部影像学表现,又因传统严

重程度评分在此类人群中未充分验证,可导致病情急剧恶化^[26-27]。为改善此类患者预后,临床实践中有必要引入更敏感、更特异的微生物与宿主反应生物标志物,并应降低住院评估门槛^[1,28,37]。因此,精准的早期鉴别是第一道防线,有赖于对特定指标(如 HLH 的铁蛋白、CD8⁺T 细胞表型、TLS 的代谢紊乱、CRS/GVHD 的特定用药史等)的深入理解及综合判断,并推荐患者进行全面免疫状态评估,包括淋巴细胞亚群分析、免疫球蛋白及补体检测等。积极应用分子诊断技术以识别罕见或机会性病原体,核心在于精准鉴别并实施差异化策略。一旦确诊,迅速作出正确的治疗是改善预后的第二道防线。必须明确,脓毒症与类脓毒症综合征(如 HLH/MAS、TLS、CRS 等)的治疗原则存在根本差异。针对脓毒症本身,核心原则是强力抗感染治疗及提供全面器官功能支持;针对类脓毒症综合征,需明确识别并掌握治疗原则。

综上,对 ICH 精准管理,识别其非典型临床表现,超越传统指标之外的诊断,与脓毒症及严重感染相鉴别是至关重要的。在临床试验中应纳入更广泛群体,以减少得出有偏倚结论^[38]。核心在于精准诊断基础上的差异化治疗,因为治疗原则可能截然相反^[2]。并通过多学科团队共同决策,提供综合护理,为患者健康保驾护航。

参 考 文 献

[1] Nates JL, Pène F, Darmon M, et al. Septic shock in the immunocompromised cancer patient: a narrative review [J]. Crit Care, 2024, 28 (1): 285.

[2] 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.

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

[4] Singer M, Deutschman C, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315 (8): 801-810.

[5] Chen X, Wu R, Li L, et al. Pregnancy-induced changes to the gut microbiota drive macrophage pyroptosis and exacerbate septic inflammation [J]. Immunity, 2023, 56 (2): 336-352. e9.

[6] La Rosée P, Horne A, Hines M, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults [J]. Blood, 2019, 133 (23): 2465-2477.

[7] 张佳慧, 崔娜. 噬血细胞综合征与脓毒症的鉴别要点 [J]. 临床内科杂志, 2022, 39 (2): 84-86.

[8] Chaturvedi V, Marsh RA, Zoref-Lorenz A, et al. T-cell activation profiles distinguish hemophagocytic lymphohistiocytosis and early sepsis [J]. Blood, 2021, 137 (17): 2337-2346.

[9] Machowicz R, Janka G, Wiktor-Jedrzejczak W, et al. Similar but not the same: Differential diagnosis of HLH and sepsis [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2017, 114: 1-12.

[10] 噬血细胞综合征中国专家联盟, 中华医学会儿科学分会血液学组. 噬血细胞综合征诊治中国专家共识 [J]. 中华医学杂志, 2018, 98 (2): 91-95.

[11] Knaak C, Nyvlt P, Schuster FS, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill patients: diagnostic reliability of HLH-2004 criteria and HScore [J]. Crit Care, 2020, 24 (1): 244.

[12] Machowicz R, Janka G, Wiktor-Jedrzejczak W, et al. Your critical care patient may have HLH (hemophagocytic lymphohistiocytosis) [J]. Crit Care, 2016, 20 (1): 215.



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.12.004

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.12.004

· 综述与讲座 ·

免疫低下宿主合并脓毒症的免疫监测与治疗

陈婉仪 裴飞 吴健锋

[摘要] 脓毒症是宿主对感染免疫反应失调引发的一系列危及生命的器官功能障碍综合征。其中,免疫低下宿主患者因持续免疫功能受损成为脓毒症发病及死亡的高危人群。免疫低下宿主合并脓毒症患者的临床表现不典型,易造成诊断延迟,错失最佳治疗窗口。因此,在免疫低下宿主合并脓毒症患者中进行免疫状态监测和精准免疫治疗是改善预后的关键。本文将聚焦该类人群免疫监测及免疫调节治疗的关键进展进行综述,旨在推动该领域从经验医学向循证医学快速转化。

[关键词] 免疫低下宿主; 脓毒症; 免疫抑制; 免疫监测; 免疫治疗

[中图分类号] R631

[文献标识码] A

基金项目:国家自然科学基金(82302415,82472221);广东省重点领域研发计划项目(2023B1111020002、2024B1515230008);中山大学 5010 研究项目(2024006);广东省急危重症医学临床研究中心项目(2020B1111170005)

作者单位:510080 广州,中山大学附属第一医院重症医学科 广东省急危重症医学临床研究中心

通讯作者:吴健锋,E-mail:wujianf@mail.sysu.edu.cn

- [13] Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, et al. Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of macrophage activation syndrome: reanalysis of a prior phase III trial[J]. Crit Care Med, 2016, 44(2):275-281.
- [14] Karakike E, Giamarellos-Bourboulis EJ. Macrophage activation-like syndrome: a distinct entity leading to early death in sepsis[J]. Front Immunol, 2019, 10:55.
- [15] Henter JJ, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Pediatr Blood Cancer, 2007, 48(2):124-131.
- [16] Fardet L, Galicier L, Lambotte O, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome[J]. Arthritis Rheumatol, 2014, 66(9):2613-2620.
- [17] Kyriazopoulou E, Leventogiannis K, Norrby-Teglund A, et al. Macrophage activation-like syndrome: an immunological entity associated with rapid progression to death in sepsis[J]. BMC Med, 2017, 15(1):172.
- [18] Kumar B, Aleem S, Saleh H, et al. A personalized diagnostic and treatment approach for macrophage activation syndrome and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults[J]. J Clin Immunol, 2017, 37(7):638-643.
- [19] Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome[J]. N Engl J Med, 2011, 364(19):1844-1854.
- [20] Hill JA, Li D, Hay KA, et al. Infectious complications of CD19-targeted chimeric antigen receptor-modified T-cell immunotherapy[J]. Blood, 2018, 131(1):121-130.
- [21] Azoulay É, Castro P, Maamar A, et al. Outcomes in patients treated with chimeric antigen receptor T-cell therapy who were admitted to intensive care(CARTTA S): an international, multicentre, observational cohort study[J]. Lancet Haematol, 2021, 8(5):e355-e364.
- [22] Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2019, 25(4):625-638.
- [23] Zeiser R, Blazar BR. Acute graft-versus-host disease: biologic process, prevention, and therapy[J]. N Engl J Med, 2017, 377(22):2167-2179.
- [24] Penack O, Marchetti M, Ruutu T, et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for hematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation[J]. Lancet Haematol, 2020, 7(2):e157-e167.
- [25] Sachak T, Arnold MA, Naini BV, et al. Neutropenic enterocolitis: new insights into a deadly entity[J]. Am J Surg Pathol, 2015, 39(12):1635-1642.
- [26] Di Pasquale MF, Sotgiu G, Gramegna A, et al. Prevalence and etiology of community-acquired pneumonia in immunocompromised patients[J]. Clin Infect Dis, 2019, 68(9):1482-1493.
- [27] Ramirez JA, Musher DM, Evans SE, et al. Treatment of community-acquired pneumonia in immunocompromised adults: a consensus statement regarding initial strategies[J]. Chest, 2020, 158(5):1896-1911.
- [28] McCreery RJ, Florescu DF, Kalil AC. Sepsis in immunocompromised patients without human immunodeficiency virus[J]. J Infect Dis, 2020, 222(Suppl 2):S156-S165.
- [29] Guarana M, Nucci M, Nouér SA. Shock and early death in hematologic patients with febrile neutropenia[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2019, 63(11):e01250-e1319.
- [30] Rhee CK, Kang JY, Kim YH, et al. Risk factors for acute respiratory distress syndrome during neutropenia recovery in patients with hematologic malignancies[J]. Crit Care, 2009, 13(6):R173.
- [31] Yuan M, Han N, Shu L, et al. Case report: Multi-organ injuries induced by tislelizumab[J]. Front Immunol, 2025, 16:1508293.
- [32] Kichenadasse G, Miners JO, Mangoni AA, et al. Multiorgan immune-related adverse events during treatment with atezolizumab[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2020, 18(9):1191-1199.
- [33] 王秋实, 徐瑞涛, 李松, 等. 免疫检查点抑制剂相关多器官不良反应研究进展[J]. 国际肿瘤学杂志, 2024, 51(8):510-514.
- [34] Hernandez Gonzalez VL, Alaminos MO, Mir AS, et al. Can artificial intelligence and machine learning techniques improve the ability to detect sepsis and septic shock: a retrospective study of 218562 adult patients in a university hospital[J]. J Crit Care, 2024, 81:154684.
- [35] Henry KE, Adams R, Parent C, et al. Factors driving provider adoption of the TREWS machine learning-based early warning system and its effects on sepsis treatment timing[J]. Nat Med, 2022, 28(7):1447-1454.
- [36] 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.
- [37] Shrotriya S, Walsh D, Bennani-Baiti N, et al. C-reactive protein is an important biomarker for prognosis tumor recurrence and treatment response in adult solid tumors: a systematic review[J]. PLoS One, 2015, 10(12):e0143080.
- [38] Rocque GB, Andrews C, Lawhon VM, et al. Physician perspectives on reducing curative cancer treatment intensity for populations underrepresented in clinical trials[J]. Oncologist, 2022, 27(12):1067-1073.

(收稿日期:2025-11-21)

(本文编辑:余晓曼)