

多重耐药菌感染肺炎的预后与细胞免疫相关研究及危险因素分析

包 榕¹, 张恒瑞¹▲

1.南京医科大学第二附属医院呼吸与危重症医学科, 江苏省南京市 210000

▲通信作者: 张恒瑞, 出生年月: 1996.08, 男, 硕士, 主治医师, 研究方向: 呼吸系统疾病

摘要: **目的** 探讨多重耐药菌(multi drug resistant, MDR)感染肺炎患者外周血 T 淋巴细胞亚群计数与其预后的相关研究及其危险因素分析。**方法** 回顾性分析 2022 年 1 月~2025 年 6 月南京医科大学第二附属医院呼吸与危重症医学科诊治的多重耐药菌感染肺炎患者 86 例, 根据 30 天内死亡与存活情况分为死亡组与存活组。比较两组患者一般资料、T 淋巴细胞亚群计数、临床指标及急性生理学与慢性健康状况评分 II (Acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)之间的差异。多因素 Logistic 回归分析多重耐药菌感染肺炎患者死亡的危险因素。采用受试者工作特征(Receiver operating characteristic curve, ROC)曲线计算曲线下面积 (Area under the curve, AUC)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。**结果** 死亡组 CD4⁺、CD8⁺及 CD3⁺T 淋巴细胞计数明显低于存活组 ($P < 0.05$) ; 多因素 Logistic 回归分析结果提示 APACHE II 评分和 CD4⁺T 淋巴细胞计数为多重耐药菌感染性肺炎患者死亡的独立危险因素; CD4⁺T 淋巴细胞计数、APACHE II 评分、CD4⁺T 淋巴细胞计数联合 APACHE II 评分预测多重耐药菌感染性肺炎短期死亡 ROC 曲线下面积 (AUC), 分别为 0.714、0.913、0.932, 最佳截断值分别为 325.00 μ l、17.5 分、0.289。**结论** 多重耐药菌感染肺炎患者 CD4⁺T 淋巴细胞计数低于 325.00 μ l、APACHE II 评分高于 17.5 分时死亡风险较大, 入院时检测外周血 T 淋巴细胞计数联合 APACHE II 评分能够提高对多重耐药菌感染性肺炎病情及预后的预测价值。

关键词: 多重耐药菌感染性肺炎; T 淋巴细胞亚群计数; APACHE II 评分; 危险因素分析

中国图书分类号: R563.1

Research on the prognosis of pneumonia caused by multi-drug resistant bacteria and its correlation with cellular immunity and analysis of risk factors

BAO Rong¹, ZHANG Hengrui¹▲

10.12201/bmr.202606.00062V1

1.Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, 210000, Jiangsu, China

▲Corresponding author: ZHANG Hengrui, Date of Birth: August 1996, Male, Master's degree, Chief Physician, Research Direction: Respiratory System Diseases

Abstract : Objective To investigate the correlation between peripheral blood T lymphocyte subset counts and the prognosis of patients with multi-drug resistant (MDR) bacterial pneumonia and to analyze the risk factors for mortality. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 86 patients with MDR bacterial pneumonia diagnosed and treated in the Department of Respiratory and Critical Care Medicine at the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University from January 2022 to June 2025. Based on their 30-day survival status, patients were divided into a death group and a survival group. The general characteristics, T lymphocyte subset counts, clinical indicators, and acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) scores were compared between the two groups. Multivariate logistic regression analysis was used to identify risk factors for mortality in patients with MDR pneumonia. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to calculate the area under the curve (AUC). A P-value < 0.05 was considered statistically significant. **Results** The counts of CD4+, CD8+, and CD3+ T lymphocytes in the death group were significantly lower than those in the survival group (P < 0.05). The APACHE II score was significantly higher in the death group than in the survival group. Multivariate logistic regression analysis indicated that both a high APACHE II score and a low CD4+ T lymphocyte count were independent risk factors for mortality in patients with MDR pneumonia. The areas under the ROC curve (AUC) for predicting short-term mortality using the CD4+ T lymphocyte count, APACHE II score, and their combination were 0.714, 0.913, and 0.932, respectively. The optimal cut-off values were 325.00/ μ L, 17.5 points, and 0.289, respectively. **Conclusion** Patients with MDR pneumonia face a significantly higher risk of mortality when their CD4+ T lymphocyte count falls below 325.00/ μ L or their APACHE II score exceeds 17.5 points. The detection of peripheral blood T lymphocyte count at admission combined with the APACHE II score can improve the predictive value for the condition and prognosis of multidrug-resistant bacterial infectious pneumonia.

Key words Multi-drug resistant bacterial pneumonia; T lymphocyte subset count; APACHE II score; Risk factor analysis

随着抗生素广泛使用，细菌对抗菌药物的耐药机制不断演变进化，耐药病原体的流行趋势也不断变化，基因突变或获得外源性耐药基因的情况层出不穷，使得传统的抗菌药物治疗不佳，加大了临床治疗难度，感染多重耐药肺炎患者病程长、并发症增多，所需的医疗费用和占用的资源更多，死亡率更高，引起全球各界广泛关注^[1-2]。多重耐药菌(MDR)是指对通常敏感的3类或以上抗菌药物同时呈现耐药的细菌^[3]。机体免疫系统在感染性疾病的发生发展中起到重要作用，免疫功能低下者，细菌容易突破机体的防御机制，从而引发严重感染。T淋巴细胞是有多种功能的免疫细胞，CD4⁺T淋巴细胞亚群和CD8⁺T淋巴细胞亚群是其主要亚群。T淋巴细胞主要反映细胞免疫功能状态，其细胞数目变化是免疫抑制和感染的重要原因，在参与细胞免疫和炎症反应中具有重要作用^[4]。本研究通过对比多重耐药感染肺炎存活与死亡患者的T淋巴细胞计数水平及死亡危险因素分析，为观察和预测

多重耐药感染肺炎病情及预后提供一定的信息。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2022 年 1 月至 2025 年 6 月南京医科大学第二附属医院诊治多重耐药菌感染肺炎患者 86 例，依据 30 天内患者的预后情况，分为存活组 55 例，死亡组 31 例。该研究已通过南京医科大学第二附属医院医学伦理委员会的批准，批准编号为 2025-KY-427-01。纳入标准：①年龄 ≥ 18 岁；根据影像学检查（如胸部 X 线片、胸部 CT 等）确定肺炎；②两次及以上无菌获取的标本行痰培养或/和肺泡灌洗液培养结果一致，并进一步获取药敏试验结果，确诊为多重耐药菌感染性肺炎的患者；③符合《多重耐药菌医院感染预防与控制中国专家共识》中多重耐药菌感染的诊断标准^[3]；④病例资料完整。排除标准：①合并活动性肺结核、肺部肿瘤、间质性肺病等疾病。②合并其他系统感染性疾病。③合并血液系统疾病、恶性肿瘤等疾病。④长期接受免疫调节剂或激素治疗者。⑤合并免疫功能缺陷等疾病。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

收集患者姓名、性别、年龄、住院天数、既往病史、吸烟史等一般资料，详细记录入院时生命体征。于次日清晨采集静脉血 5ml，通过 SemiBio 全自动可视化细胞检测仪、SemiBio CD 系列（CD3/4/8）细胞检测玻片、YR-25 生物组织自动染色机及配套检测试剂（上海汇中细胞生物科技有限公司）检测 T 淋巴细胞计数，使用血细胞分析仪检测白细胞计数（WBC）、淋巴细胞计数(LC)、中性粒细胞计数 (NEU)、超敏 C 反应蛋白 (HS-CRP)，外周血白蛋白，肾功能中血清尿素氮、肌酐，电解质中血钠、血钾，凝血常规中血浆纤维蛋白原、血浆 D 二聚体等化验结果。规范无菌采集痰、肺泡灌洗液等标本，通过病原体培养基培养及微生物鉴定与药敏分析系统仪器行病原学培养及药敏试验。每位患者至少留两次以上标本行病原学培养。入院后计算 APACHE II 评分结果。

1.2.2 评分系统

采用急性生理学与慢性健康状况评分 II (Acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)。APACHE II 评分内容包括年龄、急性生理评分(APS)和慢性健康评分(CPS)三部分，总分为 71 分,得分越高表示患者健康状况越差。

1.3 统计分析

数据分析采用 SPSS25.0 软件,符合正态分布的计量资料使用(均数 \pm 标准差) ($\bar{x}\pm s$)表示,且满足方差齐性的计量资料组间比较采用单因素方差分析。非正态分布的计量资料采用中位数（四分位数间距）[M(Q₁,Q₃)]表示,及符合正态分布但不满足方差齐性的计量资料,组间比较采用秩和检验。计数资料以例数（百分数）[n(%)]表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验,并使用 Bonferroni 校正。采用 Spearman 等级相关分析法分析 CD4⁺T 淋巴细胞计数与 APACHE II 评分的相关关系;多因素 Logistic 回归分析多重耐药菌感染肺炎患者 30 天内死亡的独立危险因素;采用受试者工作特征(Receiver operating characteristic curve, ROC)曲线计算曲线下面积 (Area under the curve, AUC)。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 多重耐药菌感染肺炎患者一般资料的比较，性别、吸烟史、住院天数以及分别合并糖尿病、心血管疾病、慢性肾衰竭、慢性肺部疾病等病史差异无统计学意义。存活组与死亡组比较，死亡组 APACHE II 评分更高，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

表 1 多重耐药菌感染肺炎存活组与死亡组一般资料的比较[N (%)]

一般资料	存活组 (n=55)	死亡组 (n=31)	Z	P
性别 男[n]	34 (61.8)	22 (71.0)	0.731	0.393
女[n]	21 (38.2)	9 (29.0)		
年龄 (岁)	74 (62, 84)	82 (68, 90)	-1.814	0.070
住院天数 (天)	15.0 (10.0, 20.0)	15.0 (10.0, 22.0)	-0.059	0.953
吸烟史[n]	22(40.0)	18(58.1)	2.601	0.107
心血管疾病[n]	34	20 (64.5)	0.062	0.804
糖尿病[n]	10 (18.2)	6 (19.4)	0.018	0.893
慢性肾衰竭[n]	6 (10.9)	6 (19.4)	1.178	0.278
慢性肺部病[n]	32 (58.2)	15 (48.4)	0.767	0.381
急性生理学与慢性健康状况评分 II (分)	13.00 (9.00, 16.00)	21.00 (18.00, 24.00)	-6.351	<0.001*

注: *表示 $P < 0.05$ 。

2.2 多重耐药菌感染肺炎存活组与死亡组患者的外周血 T 淋巴细胞计数比较，死亡组 CD4⁺、CD8⁺、CD3⁺T 淋巴细胞计数水平显著低于存活组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；CD4⁺与 CD8⁺的比值，两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组感染、生化、凝血等指标比较，死亡组患者 WBC、NEU、血清尿素氮显著高于存活组，血清白蛋白显著低于存活组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；两组 LC、CRP、血清肌酐、血钾、血钠、纤维蛋白原、D-二聚体等水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 2。

表 2 多重耐药菌感染肺炎存活组与死亡组 T 淋巴细胞计数及临床资料的比较[M (Q₁, Q₃)]

T 细胞计数与临床指标	存活组 (n=55)	死亡组 (n=31)	Z	P
CD4 ⁺ T 淋巴计数 (/ μl)	404 (232, 520)	232 (198, 312)	-3.283	0.001*
CD8 ⁺ T 淋巴计数 (/ μl)	280 (160, 563)	164 (116, 300)	-2.631	0.009*
CD3 ⁺ T 淋巴计数 (/ μl)	708 (468,1038.81)	484 (348,604)	-3.315	0.001*
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.34 (0.78, 1.88)	1.28 (0.93, 1.83)	-0.112	0.910
白细胞计数 (×10 ⁹ /L)	8.67.10 (6.30, 11.50)	10.74 (7.70, 18.70)	-2.136	0.033*
中性粒细胞计数 (×10 ⁹ /L)	6.50 (4.79, 9.82)	9.30 (6.81, 15.10)	-2.716	0.011*
淋巴细胞计数 (×10 ⁹ /L)	0.90 (0.58, 1.31)	0.77 (0.50,1.30)	-0.360	0.719
超敏 C 反应蛋白 (mg/L)	71.17 (16.38,155.67)	52.30 (18.00, 139.27)	-0.463	0.643
血尿素氮 (mmol/L)	5.67 (4.09, 9.43)	10.10 (6.15, 18.30)	-2.716	0.007*
血清肌酐 (μmol/L)	61.00 (45.00, 82.00)	53.00 (41.00, 101.30)	-0.495	0.621
血钾 (mmol/L)	4.08±0.65	4.09±0.69	-0.009	0.993
血钠 (mmol/L)	138.18±5.74	137.55±6.94	-0.958	0.338
纤维蛋白原 (g/L)	4.93±1.90	5.06±2.58	-0.045	0.964

血浆D-二聚体 (mg/L)	1.81 (1.12, 3.28)	2.63 (1.28, 7.38)	-1.507	0.132
血清白蛋白 (g/L)	33.60 (30.50, 38.90)	31.90 (25.50, 35.50)	-2.334	0.020*

注: *表示 $P < 0.05$ 。

2.3 经 Spearman 相关分析，多重耐药菌感染肺炎患者整体人群的急性生理学与慢性健康状况评分 II (APACHE II) 与 CD4⁺T 淋巴细胞计数呈负相关关系，相关系数 (r) =

-0.292 ($P < 0.05$)，差异有统计学意义 ($r = -0.292$, $P < 0.05$)。

2.4 共检出 104 株致病菌株，其中革兰阴性杆菌 93 株，革兰阳性球菌 11 株。其中鲍曼不动杆菌 27 株，铜绿假单胞菌 26 株，肺炎克雷伯杆菌 16 株，大肠埃希菌 7 株，金黄色葡萄球菌 7 株，阴沟肠杆菌 2 株，屎肠球菌 1 株，其他杆菌 15 株，其他球菌 3 株。

2.5 对多重耐药菌感染性肺炎死亡的危险因素 Logistic 回归分析

将存活组与死亡组一般资料、临床资料指标比较的结果中，8 项因素具有统计学意义，其中 CD4⁺、CD8⁺、CD3⁺T 淋巴细胞计数 3 项因素具有共线性，为减少偏倚和干扰，选取 CD4⁺T 淋巴细胞计数纳入多因素 Logistic 回归分析，同理 WBC 与 NEU 具有共线性，纳入 NEU。最终 5 项因素 (APACHE II 评分、CD4⁺T 淋巴细胞计数、NEU、血尿素氮、血清白蛋白) 纳入多因素 Logistic 回归分析，结果表明 APACHE II 评分、CD4⁺T 淋巴细胞计数为多重耐药菌感染性肺炎患者死亡的独立危险因素，见表 3。

表 3 多重耐药菌感染肺炎死亡危险因素的多因素 Logistic 回归分析结果

	回归系数	标准误差	P	OR 比值	95%置信区间
急性生理学与慢性健康状况评分 II (分)	0.478	0.117	0.000*	1.612	1.283~2.027
CD4 ⁺ T 淋巴细胞计数 (/ μl)	-0.006	0.003	0.034*	0.994	0.989~1.000
中性粒细胞计数 ($\times 10^9/L$)	0.060	0.081	0.459	1.062	0.906~1.244
血尿素氮 (mmol/L)	0.054	0.054	0.324	1.055	0.949~1.173
血清白蛋白 (g/L)	0.001	0.020	0.962	1.038	0.962~1.042

注: *表示 $P < 0.05$ 。

2.6 对多重耐药菌感染性肺炎短期死亡的预测价值分析

分别计算 CD4⁺T 淋巴细胞计数、APACHE II 评分、CD4⁺T 淋巴细胞计数+APACHE II 评分预测多重耐药菌感染性肺炎短期死亡 ROC 曲线下面积 (AUC)，分别为

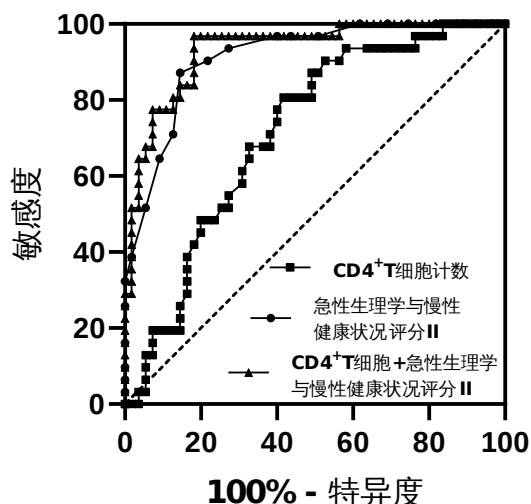
0.714、0.913、0.932，最佳截断值分别为 325.00 μl、17.5 分、0.289。APACHE II 评分与 CD4⁺T 淋巴细胞计数联合预测的 AUC 最大，优于单一指标，灵敏度 (96.8%) 明显提高，见表 4、图 1。

表 4 多重耐药菌感染肺炎短期死亡的预测价值分析结果

	AUC	95%CI	P	阈值	敏感度	特异度
CD4 ⁺ T 淋巴细胞计数 (/ μl)	0.714	0.606~0.823	0.001*	325.00	0.806	0.582
急性生理学与慢性健康状况评分 II (分)	0.913	0.854~0.973	0.000*	17.5	0.871	0.855
CD4 ⁺ T 淋巴细胞计数+急性生理学与慢性健康状况评分 II	0.932	0.879~0.985	0.000*	0.289	0.968	0.818

注: *表示 $P < 0.05$ 。

图 1. 各指标预测多重耐药菌感染性肺炎死亡预后的 ROC 曲线图



注：CD4⁺T淋巴细胞计数、急性生理学与慢性健康状况评分II（APACHE II评分）、CD4⁺T淋巴计数联合急性生理学与慢性健康状况评分II（APACHE II评分）分别预测多重耐药菌感染肺炎死亡预后的ROC曲线图

3 讨论

本研究通过对86例多重耐药菌感染肺炎患者的回顾性分析，明确了影响患者30天预后的核心指标及危险因素。在免疫功能指标方面，死亡组外周血CD4⁺、CD8⁺及CD3⁺T淋巴细胞计数显著低于存活组，其中死亡组CD4⁺T淋巴细胞计数中位数为232/μl，而存活组达404/μl，差异具有统计学意义（P=0.001）；病情严重程度评分层面，死亡组APACHEII评分中位数为21.00分，显著高于存活组的13.00分（P<0.001）。相关性分析显示，APACHEII评分与CD4⁺T淋巴细胞计数呈弱负相关（r=-0.292，P=0.006）。多因素Logistic回归分析进一步证实，APACHEII评分（OR=1.612，95%CI 1.283~2.027，P=0.000）与CD4⁺T淋巴细胞计数（OR=0.994，95%CI 0.989~1.000，P=0.034）是患者30天死亡的独立危险因素。在预后预测价值方面，CD4⁺T淋巴细胞计数、APACHEII评分及两者联合的ROC曲线下面积（AUC）分别为0.714、0.913和0.932，最佳截断值依次为325.00/μl、17.5分和0.289，其中联合预测的敏感度高达96.8%，显著优于单一指标。病原学分析显示，本研究中多重耐药菌株以革兰阴性杆菌为主（93/104株），其中鲍曼不动杆菌（27株）、铜绿假单胞菌（26株）和肺炎克雷伯杆菌（16株）为主要致病菌，这与临床常见的多重耐药菌感染谱一致。

本研究结果与既往相关研究既有共识，也存在独特发现。在共识层面，多项研究已证实T淋巴细胞亚群与感染预后的密切关联，如有研究中提到CD4⁺T细胞通过分泌细胞因子调控免疫应答，其功能受损会导致细菌清除能力下降^[5-6]，这与本研究中CD4⁺T细胞计数降低提示不良预后的结论一致；同时，APACHEII评分作为ICU患者病情评估的经典工具，在临床研究中也证实与多重耐药菌肺炎患者的治疗反应及死亡率相关^[7]，本研究进一步明确其在多重耐药菌感染肺炎中的独立预测价值。本研究的独特之处在于聚焦CD4⁺T淋巴细胞计数与APACHEII评分的联合预测价值，因为单一指标难以反映多重耐药菌感染患者的复杂病理状态——APACHEII评分强调器官功能损伤，CD4⁺T细胞计数反映细胞免疫能力，二者联合更符合临床对患者整体状况的评估逻辑。此外，本研究发现两组间CD4⁺/CD8⁺比值无显著差异，不同于部分研究提出的“比值失衡提示预后不良”的观点^[8]。推测原因在于本研究对象多为老年患者，基础免疫功能普遍低下，CD4⁺与CD8⁺T细胞

同步下降，从而使比值相对稳定。

CD4⁺T 淋巴细胞作为适应性免疫的核心细胞，其预测价值源于其在多重耐药菌肺炎中的关键作用：一方面，CD4⁺T 细胞可分化为 Th1 型细胞分泌 IFN- γ ，激活肺泡巨噬细胞的吞噬功能，增强对革兰阴性杆菌的清除能力^[9]；另一方面，其通过调控 IL-17 等细胞因子募集中性粒细胞，构建黏膜免疫屏障。当 CD4⁺T 细胞计数低于 325.00/ μ l 时，上述免疫防御机制被破坏，耐药菌易发生免疫逃逸，导致感染迁延并引发多器官损伤^[10-11]。APACHEII 评分的预测机制则基于其对“急性生理紊乱+慢性基础疾病”的综合评估，评分 > 17.5 分时，提示患者存在严重的呼吸、循环或代谢紊乱，且慢性基础疾病削弱了机体代偿能力，这与研究中“高 APACHEII 评分患者更易出现治疗失败”的结论相呼应，本质是反映了机体对耐药菌感染的耐受极限^[12]。

两者联合的优势在于实现“免疫状态-病情严重度”的互补：CD4⁺T 细胞计数反映机体能否有效清除耐药菌^[13]；APACHEII 评分反映感染已造成的器官功能损害^[14]。当 CD4⁺T 细胞计数降低（免疫缺陷）与 APACHEII 评分升高（器官损伤）同时存在时，形成“感染无法控制+损伤持续加重”的恶性循环^[17]，这也是联合预测 AUC 高达 0.932 的核心机制。例如，鲍曼不动杆菌感染患者若 CD4⁺T 细胞 < 325/ μ l 且 APACHEII > 17.5 分，其肺泡巨噬细胞活性低下，无法清除耐药菌，同时已存在的呼吸衰竭会进一步加重免疫抑制，导致死亡风险骤升。

基于上述机制，两者联合检测可应用于临床多环节：在入院筛查阶段，针对 CD4⁺T 细胞 < 325/ μ l 且 APACHEII > 17.5 分的患者，实施单间隔离并启动经验性强效抗菌治疗（如文档 1 中推荐的头孢地尔）；在治疗监测阶段，动态观察 CD4⁺T 细胞计数回升情况，若治疗 1 周后仍低于阈值，提示需联合免疫调节治疗（如免疫球蛋白）；在预后评估阶段，联合指标可作为判断是否终止积极治疗的参考依据，避免过度医疗。

本研究存在以下局限性：第一，单中心回顾性设计导致选择偏倚，研究对象均来自南京医科大学第二附属医院，样本地域代表性不足，且部分患者因资料不全被排除，可能影响结果外推性；第二，样本量相对有限（86 例），尤其是死亡组仅 31 例，在亚组分析时统计效能不足，无法明确鲍曼不动杆菌与铜绿假单胞菌感染患者的指标差异；第三，未纳入动态监测数据，仅分析了入院时的 CD4⁺T 细胞计数和 APACHEII 评分，无法反映治疗过程中指标变化与预后的关联；第四，未探讨其他潜在影响因素，如文档 1 中提及的“抗生素暴露史”等，可能遗漏部分混杂因素；第五，缺乏机制研究支持，未深入探讨 CD4⁺T 细胞调控耐药菌感染的具体分子通路。

4. 结论

多重耐药菌感染肺炎患者入院时 CD4⁺T 淋巴细胞计数 < 325.00/ μ l、APACHEII 评分 > 17.5 分是 30 天死亡的独立危险因素，两者联合预测的 AUC 达 0.932，敏感度 96.8%，显著优于单一指标。临床中可通过联合检测这两项指标，快速识别高危患者并实施分层管理。未来需开展多中心前瞻性研究，扩大样本量并纳入动态监测数据，进一步验证该联合模型的有效性，同时结合基础实验明确 CD4⁺T 细胞调控多重耐药菌感染的分子机制，为开发靶向免疫治疗提供依据

参考文献

- [1] Lopez-Montesinos I, Dominguez-Guasch A, Gomez-Zorrilla S, et al. Clinical and economic burden of community-onset multidrug-resistant infections requiring hospitalization[J]. J

- Infect, 2020,80(3):271-278.
- [2] Luo Q, Lu P, Chen Y, et al. ESKAPE in China: epidemiology and characteristics of antibiotic resistance[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2024,13(1):1-21.
 - [3] 黄勋, 邓子德, 倪语星, 等. 多重耐药菌医院感染预防与控制中国专家共识[J]. *中国感染控制杂志*, 2015,14(01):1-9.
 - [4] Lu Y, An L, Liu Q, et al. Expression and clinical correlations of costimulatory molecules on peripheral T lymphocyte subsets of early-stage severe sepsis: A prospective observational study[J]. *Shock*, 2018,49(6):631-640.
 - [5] Ferrara F, Castagna T, Pantolini B, et al. The challenge of antimicrobial resistance (AMR): current status and future prospects[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2024,397(12):9603-9615.
 - [6] Murray CJL, Ikuta KS, Sharara F, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis[J]. *Lancet*, 2022,399(10325):629-655.
 - [7] Zhang C, Fu X, Liu Y, et al. Burden of infectious diseases and bacterial antimicrobial resistance in China: A systematic analysis for the global burden of disease study 2019[J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2024,43(100972):1-12.
 - [8] Cilloniz C, Dominedo C, Torres A. Multidrug resistant gram-negative bacteria in community-acquired pneumonia[J]. *Crit Care*, 2019,23(79):1-9.
 - [9] Moro-Garcia M A, Mayo J C, Sainz R M, et al. Influence of inflammation in the process of T lymphocyte differentiation: Proliferative, metabolic, and oxidative changes[J]. *Front Immunol*, 2018,9(339):1-18.
 - [10] Hotchkiss R S, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy[J]. *Nat Rev Immunol*, 2013,13(12):862-874.
 - [11] Huang W, Berube J, McNamara M, et al. Lymphocyte subset counts in COVID-19 Patients: A Meta-analysis[J]. *Cytometry A*, 2020,97(8):772-776.
 - [12] Metlay J P, Waterer G W, Long A C, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American thoracic society and infectious diseases society of America[M]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019 Oct 1,200(7):e45-e67.
 - [13] Nelson S A, Dileepan T, Rasley A, et al. Intranasal nanoparticle vaccination elicits a persistent, polyfunctional CD4 T cell response in the murine lung specific for a highly conserved influenza virus antigen that is sufficient to mediate protection from influenza virus challenge[J]. *J Virol*, 2021,95(16):1-19.
 - [14] Sedlon P, Kamenik L, Skvaril J, et al. Comparison of the accuracy and correctness of mortality estimates for intensive care unit patients in internal clinics of the Czech Republic using APACHE II, APACHE IV, SAPS 3 and MPMoIII models[J]. *Med Glas (Zenica)*, 2016,13(2):82-89.