

DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20252442

## · 专家共识 ·

## 老年人感染相关免疫功能评估与临床应用中国专家共识

国家老年疾病临床医学研究中心(湘雅医院),中南大学湘雅医院,中国人民解放军总医院,中华预防医学会医院感染控制分会,中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会

通信作者 钱招昕 E-mail: xyqzx@csu.edu.cn; 姚咏明 E-mail: c\_ff@sina.com;

吴安华 E-mail: dr\_wuanhua@sina.com

**[摘要]** 老龄化目前是全球的重大公共卫生议题,感染性疾病在老年人群中发病率及病死率高,严重影响老年人生命质量并带来沉重的经济负担。老年人的免疫功能变化复杂,感染后的免疫应答以及临床的免疫调节手段有待进一步明确。本专家共识总结了老年人免疫特点及其与感染的内在联系,糖皮质激素的应用,相关免疫调节剂的使用及特定场景下的诊治,为临床实践提供高质量的推荐意见。

**[关键词]** 老年人;感染;免疫功能;评估;治疗

**[中图分类号]** R181.3<sup>+</sup>2

## Chinese expert consensus on infection-related immune function evaluation and clinical application in elderly people

National Clinical Research Center for Geriatric Disorders (Xiangya Hospital); Xiangya Hospital, Central South University; Chinese People's Liberation Army General Hospital; Healthcare-associated Infection Control Branch of the Chinese Preventive Medicine Association; Shock and Sepsis Professional Committee of the Chinese Research Hospital Association

**Corresponding Author** QIAN Zhaoxin E-mail: xyqzx@csu.edu.cn; YAO Yongming E-mail: c\_ff@sina.com; WU Anhua E-mail: dr\_wuanhua@sina.com

**[Abstract]** Currently, aging is a major public health topic globally. Infectious diseases exhibit high incidence and mortality among the elderly, which seriously affect the quality of life of the elderly and cause a heavy economic burden. The changes of immune function in the elderly are complicated. Their immune response and clinical immune regulation methods after infection need further clarification. This expert consensus summarizes the immune characteristics of the elderly and the inherent connection with infections, the application of glucocorticoids, the use of related immune modulators, as well as diagnosis and treatment under specific conditions, providing high-quality recommendations for clinical practice.

**[Key words]** the elderly; infection; immune function; evaluation; treatment

2030年,全球老年人口预计将达到13亿,我国 $\geq 60$ 岁人口比例将超过30%,进入重度老龄化社会<sup>[1]</sup>。老年人免疫功能的变化极其复杂,主要包括固有免疫与适应性免疫的改变。环境因素也会对免疫功能造成影响。老年人常暴露于多种不利的环境因素,导致免疫功能衰退加速。此外,老年人通常伴有多种基础疾病,而基础疾病会导致进一步的免疫系统抑制,增加感染及并发症风险<sup>[2]</sup>。老年人感染后病程往往比年轻人更长,病情更严重,恢复时间更长,感染后重症化风险较年轻人高13.1倍,是老年人死

境因素,导致免疫功能衰退加速。此外,老年人通常伴有多种基础疾病,而基础疾病会导致进一步的免疫系统抑制,增加感染及并发症风险<sup>[2]</sup>。老年人感染后病程往往比年轻人更长,病情更严重,恢复时间更长,感染后重症化风险较年轻人高13.1倍,是老年人死

**[收稿日期]** 2025-05-10

**[基金项目]** 国家重点研发计划(2022YFC2009800);湖南省重点研发计划(2022SK2039、2023SK2020);湖南省科技创新领军人才项目(2023RC1030);国家老年医学临床研究中心(湘雅)重点基金项目(2023LNJJ03);湖南省卫生健康系统领军人才支持项目(No. 20230486);国家医学高层次人才项目(2024);湖南省人才托举工程项目—中青年优秀科技人才培养计划(2023TJ-Z11)

亡的重要原因,这给医疗系统带来了巨大负担<sup>[3-5]</sup>。但针对不同年龄段老年人免疫功能特点,以及其与感染、感染后并发症的关系尚不明确,感染对免疫的影响与效应及其致严重并发症的机制也不明确。因此,了解并监测老年人的动态免疫变化对老年感染性疾病的早期干预具有重要意义。本文总结老年人免疫功能特点,以及其与感染的关系,旨在为老年感染人群的免疫功能监测、评估与干预提供循证医学证据。

## 1 共识制定流程

1.1 共识制定协作组 本共识由国家老年疾病临床医学研究中心(湘雅医院)、国家重点研发计划——主动健康与老龄化科技应对专项、“老年免疫功能与感染性疾病相互作用及防控技术研究”项目组、中华预防医学会医院感染控制分会、中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会发起,由来自国内多家医院重症医学、感染控制中心、免疫学、感染病学、肿瘤学、结核病学、艾兹病学等领域的 28 位专家组成共识编写工作组,制定共识写作工作流程。本专家共识的编制采取德尔菲法。工作组通过启动、提出临床问题、文献检索、筛选文献、荟萃分析及循证医学证据汇总、初步形成推荐条目、工作组函审、工作组远程及面对面会议、修稿,以及经专家组投票表决等步骤,最终定稿。

1.2 临床问题的提出 本共识适用于中国年龄 $\geq 60$ 岁老年人,内容主要包括老年人免疫功能的特点与感染的关系,感染后免疫功能变化特点、动态评估、调节措施、干预时机,以及特殊感染场景下的诊疗等。专家组根据临床场景、需求及项目研究结果提出临床问题。所有临床问题均按照 PICO(Population, Intervention, Comparison, Outcome)原则(即人群、干预、对照、结局)提出。

1.3 文献检索及筛选策略 检索的数据库涵盖 PubMed、Embase、Ovid、Cochrane、Web of Science、万方、知网、维普。检索关键词包括“immunity”“innate immunity”“adaptive immunity”“immunotherapy”“immunosuppression”“immunomodulatory”“immunosenescence”“older”“elder”“the elderly”“geriatric”“ageing”“infection”“inflammation”“mechanism”“treatment”“lymphocyte”“neutrophil”“natural killer cell”“T cell”“B cell”“thymosin alpha 1”“microecologies”“glucocorticoid”“steroid”“immunoglobulin”“vaccine”“vaccination”“Xuebi-

jing injection”“老年人”“感染”“免疫功能”“固有免疫”“适应性免疫”“免疫衰老”“免疫调节治疗”“免疫抑制”“分子标记物”“淋巴细胞”“中性粒细胞”“T 细胞”“B 细胞”“微生物制剂”“血液净化治疗”“血必净注射液”“老年人疫苗”“淋巴细胞”“炎症因子”“胸腺肽”“糖皮质激素”“免疫球蛋白”“丙种球蛋白”。检索时间限定为 1990 年 1 月至 2025 年 3 月。发表文献语言限定为中文及英文。

纳入的参考文献类型包括临床实践指南、专家共识、综述、荟萃分析和临床研究。编写组多次召开内部会议,集中阅读并获得大量相关文献证据支持,形成老年人感染相关免疫功能评估与临床应用中国专家共识初稿。2025 年 3 月 2 日编写组通过电子邮件的形式将完整的共识条目发送给专家组 37 位专家,专家针对所有条目以邮件或电话形式再次讨论和修改,2025 年 3 月 17 日完成共识条目及初稿全文的更新,更新后的共识再次发专家组进行讨论和修改,并对条目进行打分。本共识初步拟定 23 条推荐意见,邀请专家组专家对 23 条意见进行两轮打分,同意率 $\geq 80\%$ 的推荐意见可通过, $< 80\%$ 的推荐意见被删除,最后形成 23 条专家共识推荐意见。综合推荐强度分十个等级,1~10 分,1 分为不推荐,10 分为强力推荐,分数由低到高表示推荐强度逐渐增强。每条共识意见的推荐强度以均值 $\pm$ 标准差表示。本共识为老年人患者的免疫监测、诊疗提供临床参考。鉴于老年人群的特殊性,感染后的复杂性及个体差异,本专家共识推荐意见需结合患者个体情况而定。

## 2 共识推荐条目

2.1 老年人免疫功能变化有什么特点及其与感染的关系?

### 推荐意见 1

随年龄增长,老年人免疫功能变化表现为免疫细胞数量减少及功能衰退,导致感染易感性增加,建议动态监测其免疫细胞数量和功能变化。(推荐强度:8.76 $\pm$ 1.17 分)

老年人固有免疫和适应性免疫功能发生改变,不同免疫细胞在数量和功能上都存在变化,见表 1。老年人免疫细胞数量的减少和功能的衰退导致整个免疫系统失衡。自然老化过程可引起免疫功能下降

和免疫器官退化,免疫衰老常伴随慢性炎症状态,这导致机体清除外来病原体的能力大大下降,感染易感性明显增加,尤其是对病毒和特殊病原体的易感性。老年人感染后病程长,感染所致的器官功能损

伤通常不可逆,感染相关并发症发生率明显增加,严重影响老年人的整体健康和生活质量。鉴于此,本共识推荐健康管理过程中动态监测老年人免疫细胞的数量和功能变化。

表 1 老年人免疫细胞的特征性改变

Table 1 Characteristic changes of immune cells in the elderly

| 免疫类型                 | 细胞类型类  | 老年人变化特征   |
|----------------------|--------|---|
| 固有免疫                 | 中性粒细胞  | 迁移、吞噬及杀菌功能逐渐减弱 <sup>[6]</sup>   |
|                      | 巨噬细胞   | 募集、抗原提呈、吞噬、活性氧生成及细胞因子分泌功能下降,炎症反应失调 <sup>[7]</sup>   |
|                      | 树突状细胞  | 外周血、皮肤和胸腺中数量减少;向 T 淋巴细胞抗原呈递能力减弱,吞噬和趋化等基本功能受损 <sup>[8]</sup>   |
|                      | 自然杀伤细胞 | 数量可能未显著下降,但细胞毒性通常降低;杀伤病毒感染细胞能力下降 <sup>[9]</sup>   |
| 适应性免疫(以 T 淋巴细胞衰老为核心) | T 淋巴细胞 | T 淋巴细胞群体组成比例失衡与 T 淋巴细胞受体库多样性降低 <sup>[10]</sup> ;初始 T 淋巴细胞亚群数量减少,记忆 T 淋巴细胞增加;效应 T 淋巴细胞表面协同刺激分子表达异常;T 淋巴细胞异常分化、活化及耗竭 <sup>[11-13]</sup> ;调节性 T 淋巴细胞增加 <sup>[14]</sup> |
|                      | B 淋巴细胞 | B 淋巴细胞百分比和数量随年龄增长明显减少 <sup>[15]</sup> ;B 淋巴细胞亚群表现为初始及记忆 B 淋巴细胞数量降低,同时伴衰老相关 B 淋巴细胞数量增加;B 淋巴细胞内在功能缺陷 <sup>[16]</sup>  |

2.2 如何对老年人进行免疫功能监测?

推荐意见 2

建议建立量化免疫评分体系,如 MISS 评分等,以早期识别老年人感染性疾病。(推荐强度:8.21±1.16 分)

目前,常用的免疫功能检测指标包括血常规、免疫全套、淋巴细胞亚群、细胞因子、人类白细胞抗原 DR(human leukocyte antigen DR, HLA-DR)及抗体检测、基因检测分析等。具体指标免疫监测的意义见表 2。通过动态监测免疫指标,可为老年人感染性疾病的早期诊断、病程分期及预后评估提供重要参考。

表 2 常用的免疫监测单一指标及其意义

Table 2 Commonly used single immune monitoring indicators and their significance

| 指标         | 意义   |
|------------|--|
| 白细胞计数      | 反映骨髓增殖状态,总体数目的增减反映机体整体免疫功能变化;显著减少可能导致防御功能下降,机体易受外来病原体入侵,从而引发感染       |
| 淋巴细胞       | 整体反映适应性免疫系统的功能状态   |
| 中性粒细胞      | 影响白细胞总数的主要原因,化脓性感染中显著升高,病毒性感染时降低                                     |
| 低密度中性粒细胞   | 免疫抑制性促炎细胞(不成熟中性粒细胞),数量增多提示机体免疫抑制状态                                   |
| 补体         | 增强抗体和吞噬细胞清除病原体和受损细胞的能力,促进炎症和攻击病原体细胞膜的能力                              |
| 免疫球蛋白      | 评估体液免疫状态,IgG 降低提示免疫力低下,IgE 升高提示过敏或寄生虫感染                              |
| 特异性抗体      | 包括自身抗体和保护性抗体。自身抗体提示机体免疫状态失衡,自身免疫过强;保护性抗体评估老年人疫苗接种效果                  |
| 细胞因子       | 调节免疫细胞的成熟、生长和反应性作用,是调节免疫、炎症反应的关键介质                                   |
| HLA-DR     | 抗原提呈细胞表面糖蛋白,调节和促进免疫反应,表达下调提示免疫抑制状态;可表达在活化 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞表面,调控适应性免疫功能 |
| 髓系衍生抑制细胞亚型 | 病理活化的中性粒细胞和免疫抑制状态的单核细胞的总称,数量增加提示免疫监视能力下降                             |
| 基因检测分析     | 免疫相关疾病高风险人群可进行特异基因检测   |

除上述单一指标外,研究发现多种复合指标可更全面地评估免疫功能。如中性粒细胞/淋巴细胞比值可反映机体抗感染反应能力及综合免疫状态,比值越高提示免疫功能更弱。此外,研究者整合改

良早期预警评分、白细胞计数、中性粒细胞/淋巴细胞比值及单核细胞分布宽度,建立了老年脓毒症早期预警模型<sup>[17]</sup>。鉴于免疫系统发挥作用需不同淋巴细胞亚群协同配合(需数量比例适宜且功能相互

制衡),因此研究<sup>[18]</sup>基于淋巴细胞数量、功能和表型组合,开发定量免疫评分模型。通过多参数建立的智能免疫评分模型评估免疫状态,或基于 TBNK 细胞亚群建模建立 MISS 评分。健康人群的 MISS 评分设为 0 分,负分和正分分别代表免疫细胞功能抑制和免疫细胞功能激活状态<sup>[19]</sup>。量化免疫评分体系,可对疾病的发生、发展及预后进行评估,并指导治疗。

处于亚健康状态的老年人群表现出总 T 淋巴细胞、T 辅助(T helper, Th)细胞及 NK 细胞比例下降。相关共识建议将 TBNK 淋巴细胞检测纳入亚健康人群的健康管理中<sup>[19]</sup>。MISS 评分 < -3 分或 > 3 分者,若常规体检未确诊疾病,可视为为亚健康人群,建议定期监测 TBNK 淋巴细胞亚群动态变化。免疫力下降会显著增加病毒感染的易感性、严重性和复发风险。老年人因免疫屏障功能受损且病原体清除能力下降,更易发生病毒感染。建立患者基线免疫档案监测动态变化,有助于感染性疾病的早期识别。

### 2.3 老年人感染后固有免疫功能如何变化?

#### 推荐意见 3

老年人感染后中性粒细胞杀菌活性减弱,单核/巨噬细胞抗原递呈能力下降,NK 细胞计数减少及补体系统过度活化,有重症倾向时可监测 NK 细胞数量与补体水平,有条件时可监测单核细胞 HLA-DR 表达。(推荐强度:8.57 ± 1.06 分)

老年人在感染发病初期,固有免疫应答机制显著受损,且其受损程度、持续时间与患者临床预后紧密相关<sup>[20-21]</sup>。

(1)中性粒细胞:杀菌活性是衡量中性粒细胞吞噬及杀菌效能的关键指标。重症感染患者,尤其是老年患者,中性粒细胞的吞噬能力减弱,释放的杀菌物质减少,杀菌活性减弱,而杀菌活性的降低与病情严重程度重及不良预后显著相关<sup>[22]</sup>。

(2)单核/巨噬细胞:抗原呈递功能通过检测单核细胞表面 HLA-DR 表达水平评估。

机体感染后单核细胞 HLA-DR 表达明显降低。感染性休克患者中,HLA-DR 持续降低更常见于死亡患者<sup>[23]</sup>。因此,动态监测 HLA-DR 水平对评估重症感染患者免疫状态及预测预后具有重要价值<sup>[24]</sup>。此外,重症感染患者外周血单核细胞经细菌脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)刺激后白细胞介素(IL)-10

释放量增加,与患者不良预后显著相关<sup>[25]</sup>。

(3)NK 细胞:重症感染患者 NK 细胞计数显著减少。NK 细胞数量保持较高水平可能提示机体固有免疫相对完好,患者预后较好<sup>[26]</sup>。NK 细胞数量减少或 HLA-DR 表达降低与脓毒症不良结局相关,其中低 NK 细胞计数合并低 HLA-DR 比例患者的病死率最高。

(4)补体系统:补体系统活化常见于重症感染患者。C3、甘露糖结合凝集素、膜攻击复合物等随病情加重而上升。C3 和膜攻击复合物可反映补体激活程度,对评估病情具有重要意义,膜攻击复合物是重症感染患者准确性较高的预后指标。C5a 是补体系统活化关键产物,可作为独立预后预测因子,高水平 C5a 与患者死亡风险和不良预后显著相关<sup>[27]</sup>。

### 2.4 老年人感染后适应性免疫功能如何变化?

#### 推荐意见 4

老年人感染后适应性免疫功能障碍表现为淋巴细胞计数持续降低,T 淋巴细胞数量下降,细胞亚群分布异常,免疫球蛋白水平降低;有重症倾向时建议监测 TBNK 亚群及免疫球蛋白。(推荐强度:8.31 ± 1.57 分)

(1)淋巴细胞:淋巴细胞计数作为临床常用指标,其特异性虽有限,但持续低于  $1.0 \times 10^9/L$  时高度提示免疫状态异常。持续的淋巴细胞降低与脓症患者医院感染发病率和死亡率升高显著相关<sup>[28]</sup>。

(2)T 淋巴细胞:T 淋巴细胞计数是评估 T 淋巴细胞功能的基础指标。重症感染患者 T 淋巴细胞亚群比例失调具有临床预测价值。

老年感染时,Th 细胞向 Th2 型显著偏移导致 Th1/Th2 比例失衡,失衡程度与预后相关<sup>[29-30]</sup>。Treg 细胞通过促进 T 淋巴细胞凋亡介导免疫抑制。感染性休克患者 Treg 比例升高与死亡风险增加相关<sup>[31]</sup>。 $\geq 65$  岁重度社区获得性肺炎(severe CAP, sCAP)患者  $CD4^+$  T 淋巴细胞数量明显降低,且伴随预后更差<sup>[32]</sup>。 $CD28^+ CD4^+$  T 淋巴细胞数量减少可预测耐碳青霉烯类肠杆菌感染重症患者的生存情况<sup>[33]</sup>。多项研究<sup>[34-36]</sup>表明, $CD8^+$  T 淋巴细胞及  $CD28^+ CD8^+$  T 淋巴细胞数量降低对侵袭性真菌感染 28 天病死率具预测价值。 $CD8^+$  T 淋巴细胞减少与鲍曼不动杆菌肺炎病情严重程度及 28 天病死率显著相关<sup>[37]</sup>。 $CD28^+ CD8^+$  T 淋巴细胞增多与巨细胞病毒感染患者死亡率升高相关<sup>[38]</sup>。不同病原体感染

中 T 淋巴细胞亚群数量与功能呈现特征性变化。

(3) B 淋巴细胞: 感染可升高 B 淋巴细胞 CD21 耗竭亚型比例并降低血清免疫球蛋白水平。老年感染患者中此现象更显著。感染初始阶段 IgG 降低不代表患者预后不良; 但 IgG 达峰后下降, 往往预示高病死率<sup>[39]</sup>。联合检测血清 IgG、IgM 及 IgA 水平对评估重症感染患者预后具有重要价值<sup>[40]</sup>。

(4) HLA-DR: 老年感染者 T 淋巴细胞 HLA-DR 比例升高, 但表达在每个 T 淋巴细胞上的 HLA-DR 数量减少; B 淋巴细胞上的 HLA-DR 数量无明显变化, 但 HLA-DR<sup>+</sup> B 淋巴细胞数量减少。综上所述, 老年感染群体 HLA-DR<sup>+</sup> 淋巴细胞总量减少, 抗原呈递功能减弱。

### 2.5 如何进行老年人感染后炎症反应评估?

#### 推荐意见 5

建议动态监测常见炎症细胞因子, 必要且有条件时联合新型标志物监测辅助临床诊疗。  
(推荐强度: 8.17 ± 1.78 分)

炎症细胞因子监测临床广泛应用, 常见炎症因子及意义见表 3。监测老年感染者(包括疑似感染或已有明确病原学诊断结果)的炎症细胞因子, 对识别早期感染及预后预测均具有一定的临床价值。但

单一指标特异性不足, 临床需结合多个指标联合评估。尽管临床已有许多常用的炎症指标, 但其特异性和敏感性仍欠佳, 促使新型标志物发展。

单核细胞分布宽度是单核细胞活化程度的一个衡量指标, 可用于评估外源性微生物感染患者的严重程度和预后<sup>[41-43]</sup>。中性粒细胞 CD64 指数(neutrophil CD64, nCD64)正常情况下在中性粒细胞表面低表达, 细菌感染后 CD64 表达增加, nCD64 有助于早期识别细菌感染及预测预后<sup>[44, 57]</sup>。S100A8/A9 作为促炎警报蛋白, 其水平与脓毒症炎症强度及死亡率相关, 动态监测可有助于评估预后<sup>[45]</sup>。TREM-1 是一种潜在感染早期标志物, 高表达 TREM-1 的中性粒细胞和单核细胞向感染组织浸润, 血液及尿液中分泌型 TREM-1 水平升高, 可能提示感染早期<sup>[46]</sup>。HMGB-1 被认为是细胞损伤标志物, 其水平与脓毒症病程进展、预后及多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)风险相关<sup>[47]</sup>。PLA2G7/PLAC8 联合检测可有效区分脓毒症与全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS), 评估感染类型及严重程度, 具有较高的临床价值<sup>[48]</sup>。此类新型标志物为感染早期识别提供新视角, 但临床普及需进一步验证其准确性、可重复性及适用性。

表 3 常见炎症因子及其意义

Table 3 Common inflammatory factors and their significance

| 常见标志物                 | 意义   |
|-----------------------|--|
| C 反应蛋白(CRP)           | 急性期蛋白 CRP, 用于评估炎症程度, 辅助鉴别感染类型, 亦可监测治疗反应  |
| 降钙素原(PCT)             | 反映全身炎症反应活跃程度。感染或应激时, PCT 会迅速升高   |
| 红细胞沉降率(ESR)           | 评估炎症反应的非特异性指标, 感染或非感染性疾病均可升高   |
| 肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ | 促炎细胞因子, 参与调节免疫应答和炎症过程, 水平升高代表体内存在炎症反应或免疫系统的激活  |
| 干扰素(IFN)- $\alpha$    | 抗病毒因子, 主要通过细胞表面受体作用使细胞产生抗病毒蛋白, 从而抑制病毒复制; 可增强 NK 细胞、巨噬细胞及 T 淋巴细胞活性, 发挥免疫调节作用, 增强抗病毒能力 |
| IFN- $\gamma$         | 水平升高提示机体处于感染、炎症或自身免疫性疾病状态  |
| IL-1 $\beta$          | 介导炎症反应, 水平升高与炎症性疾病相关   |
| IL-2                  | 调节炎症细胞的浸润和活化, 影响炎症介质的产生和释放   |
| IL-4                  | 机体内可能有炎症, 且机体正在发生免疫反应, 刺激并活化 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞增殖  |
| IL-6                  | 参与免疫调节和炎症反应, 促进急性期反应蛋白产生, 刺激 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的增殖分化, 反映机体炎症水平                           |
| IL-8                  | 感染或某些自身免疫性疾病时, 炎症局部、血清及体液中均显著增加, 介导免疫细胞趋化  |
| IL-10                 | 一种具有抗炎作用的细胞因子, 能够抑制炎症反应, 促进免疫耐受, 并参与调节免疫细胞的功能  |
| IL-12                 | 调节机体免疫反应的关键分子, 具有多种免疫调节功能的促炎症细胞因子  |
| IL-13                 | 促进肥大细胞及嗜酸性粒细胞活化和释放炎症介质, 如组胺、白三烯等, 加剧炎症反应   |
| IL-17                 | 由 T 淋巴细胞产生, 在机体内引起强烈的炎症反应, 可能介导组织损伤  |

2.6 老年人群感染后调控炎症的治疗手段有哪些？

2.6.1 糖皮质激素 老年感染者的高炎症表型以过度或失调性炎症反应为特征,核心机制涉及免疫衰老相关的固有免疫和适应性免疫功能紊乱,介导促炎因子(IL-6、TNF-α等)异常释放;同时,线粒体功能障碍引起活性氧(reactive oxygen species, ROS)累积、神经内分泌抗炎反馈减弱(如下丘脑-垂体-肾上腺轴功能下降)、慢性基础疾病(糖尿病、动脉粥样硬化等)的炎症叠加,以及肠道屏障破坏致内毒素易位,共同加剧全身炎症失控。临床表现为炎症标志物显著升高及器官损伤高风险,如急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)、脓毒性休克,多预示预后不良;治疗需兼顾抗感染与精准抗炎,通过靶向干预衰老相关通路改善患者结局。

糖皮质激素具有很强的抗炎作用,可抑制各类感染引发的炎症反应和渗出,减轻炎症对人体的刺激和损伤,减少并发症。部分老年感染者炎症风暴剧烈时,临床医生可考虑使用糖皮质激素以降低炎症反应,改善应激能力,但其对免疫功能存在多重抑制作用,主要表现为抑制吞噬细胞功能,减少循环中淋巴细胞数量并促进其破坏,诱导 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞及树突状细胞凋亡,同时抑制细胞因子产生。因临床场景复杂,糖皮质激素的应用需基于个体情况谨慎权衡。

2.6.1.1 sCAP 患者糖皮质激素应用推荐

推荐意见 6

建议在 sCAP 中,尤其是合并脓毒性休克、高炎症反应表型或需机械通气支持时,应用糖皮质激素;其种类、剂量和疗程目前尚无标准,需根据临床情况制定。(推荐强度:8.12±1.45 分)

sCAP 为需入住 ICU 或接受呼吸机/血管活性药物支持的社区获得性肺炎,其伴随着更高的病死率。sCAP 高发于老年人群,引发肺部及全身强烈炎症反应,导致气体交换障碍和器官功能衰竭。因此,糖皮质激素作为抗炎药物广泛应用于 sCAP 治疗。

一项纳入 7 项随机对照试验(RCT)研究<sup>[49]</sup>的荟萃分析发现,糖皮质激素可改善 CAP 患者临床结局,且不增加不良反应风险。最新多中心 RCT<sup>[50]</sup>证实,需 ICU 治疗的 sCAP 患者使用糖皮质激素可有效降低 28 天病死率。真实世界研究<sup>[51]</sup>同样表

明,糖皮质激素对特定 CAP 患者,如脓毒性休克、高炎症反应表型或需机械通气支持的患者获益更显著。另一项纳入 18 项 RCT 荟萃分析(其中 14 项针对年龄>60 岁老年人群,11 项纳入 sCAP 患者)显示,中等质量证据,支持糖皮质激素可降低 sCAP 死亡率<sup>[52]</sup>。但上述研究中 sCAP 定义不一致,且缺乏统一分级标准。美国一项关于 CAP 的临床指南<sup>[53]</sup>不建议在非重度、sCAP 及流感相关重症肺炎中常规应用糖皮质激素,但支持复发性脓毒性休克 CAP 患者使用糖皮质激素治疗,该条目获美国重症学会推荐。基于此,共识建议 sCAP 患者酌情使用糖皮质激素。需注意的是,在大多数研究中,不同糖皮质激素的用法、用量差异较大,目前尚未形成标准方案。

2.6.1.2 新型冠状病毒(新冠)感染患者糖皮质激素应用推荐

推荐意见 7

建议对氧合指标进行性恶化、影像学进展迅速、机体炎症反应过度激活状态的重型/危重型新冠感染患者使用糖皮质激素。推荐用量为甲泼尼龙 40 mg/d 或地塞米松 5 mg/d,疗程≤10 d。(推荐强度:8.05±1.53 分)

新冠感染治疗中,糖皮质激素可抑制过度的炎症反应,减轻肺部损伤。一项 RCT 研究<sup>[54]</sup>显示,地塞米松显著降低需呼吸支持的新冠肺炎住院患者 28 天病死率。不同于静脉使用地塞米松,吸入糖皮质激素如布地奈德<sup>[55-56]</sup>和环索奈德<sup>[57-58]</sup>疗效尚未统一。糖皮质激素对高 CRP 重症新冠肺炎患者有效<sup>[59]</sup>。美国指南推荐糖皮质激素用于需氧疗支持的住院患者<sup>[60]</sup>。中国指南建议对氧合指标进行性恶化、影像学进展迅速、机体炎症反应过度激活状态的重型/危重型病例,可酌情短期内(≤10 d)使用小剂量糖皮质激素,推荐甲泼尼龙 40 mg/d 或地塞米松 5 mg/d。

2.6.1.3 脓毒性休克老年患者糖皮质激素应用推荐

推荐意见 8

建议在脓毒性休克老年患者中使用糖皮质激素,但应避免大剂量、不规范应用(>400 mg/d 氢化可的松)。非脓毒性休克患者不建议常规应用糖皮质激素。(推荐强度:8.36±1.78 分)

脓毒症是宿主对感染反应失衡引起的临床综合征,全球范围内的发生率和死亡率均较高。在美国

脓毒症患者中,至少 60% 为  $\geq 65$  岁老年人<sup>[61]</sup>。我国相关流行病学数据尚不充分。老年人是脓毒症的高危及主要患病人群。目前大部分脓毒症研究纳入人群的平均年龄  $> 60$  岁。

2019 年一项纳入 37 项 RCT 的荟萃分析<sup>[62]</sup>发现,糖皮质激素的应用与临床结局的有效改善及 28 天病死率下降显著相关。在这 37 项 RCT 研究中,24 项研究主要或全部纳入脓毒性休克患者,21 项研究纳入人群的平均年龄  $\geq 60$  岁。然而,另一项仅纳入 23 项脓毒性休克相关 RCT 的荟萃分析指出,目前尚无明确证据支持任何一种糖皮质激素或治疗方案能降低脓毒性休克的病死率、胃肠出血及超级感染发生率。与安慰剂和甲泼尼龙相比,口服或输注氢化可的松更有可能逆转休克<sup>[63]</sup>。2024 年更新的美国脓毒症指南<sup>[64]</sup>建议,在脓毒性休克成年患者中使用糖皮质激素,但应避免大剂量应用 ( $> 400$  mg/d 氢化可的松)。另一项纳入 15 项 RCT 的荟萃分析<sup>[65]</sup>发现,糖皮质激素可降低 ICU 病死率和住院病死率,但未能改善 28 天病死率和长期死亡率。综上,糖皮质激素对更严重的脓毒症改善效果更好,适用于老年患者;对于非严重脓毒症,暂不推荐常规应用。关于糖皮质激素的具体种类、给药剂量及疗程,既往研究治疗方案差异较大,尚无法给出具体推荐意见。

#### 2.6.1.4 重症 ARDS 患者糖皮质激素应用推荐

##### 推荐意见 9

推荐在重症 ARDS 患者中应用糖皮质激素,并根据患者病情调整用量。(推荐强度:  $7.88 \pm 1.23$  分)

糖皮质激素可显著抑制 ARDS 促炎细胞因子的合成,降低过度炎症反应。一项纳入 18 项 RCT 的荟萃分析<sup>[66]</sup>表明,糖皮质激素可能有助于降低 ARDS 病死率,其中 12 项研究针对非新冠相关 ARDS 患者。与短期治疗 ( $\leq 7$  d) 相比,长期糖皮质激素治疗 ( $> 7$  d) 可能更有利于改善患者生存率。关于糖皮质激素的潜在不良反应,如肌无力、胃肠道出血,目前观点尚不一致,相关证据也不充分。另一项同时纳入 RCT 和观察性研究的荟萃分析<sup>[67]</sup>亚组分析显示,RCT 部分综合分析提示糖皮质激素可降低 ARDS 病死率;然而观察性研究部分却发现,无论是小剂量还是常规剂量的糖皮质激素均可能增加非新冠相关 ARDS 病死率。2024 年更新的美国重症学会指南<sup>[64]</sup>建议,在重症 ARDS 患者中应用糖皮

质激素,推荐使用甲泼尼龙,并根据患者病程个性化调整剂量。

#### 2.6.1.5 老年手术/创伤后感染患者糖皮质激素应用推荐

##### 推荐意见 10

目前证据不支持在大手术或创伤后发生感染的老年患者中常规应用糖皮质激素。(推荐强度:  $9.07 \pm 0.89$  分)

重大手术或创伤等应激事件可导致老年患者免疫失衡及炎症反应失调。有学者提出可将糖皮质激素用于重大应激后继发感染的治疗。然而,当前的循证医学证据和临床实践经验不支持在此类老年感染患者中常规应用糖皮质激素。一项观察性研究<sup>[68]</sup>发现,老年骨折患者易并发下呼吸道感染,在抗菌药物治疗期间静脉使用糖皮质激素会显著增加其全因死亡风险。口服糖皮质激素可显著增加  $\geq 80$  岁老年患者下呼吸道感染 30 d 内住院或全因死亡风险<sup>[69]</sup>。老年患者使用吸入性糖皮质激素可能导致骨折、肺炎、白内障、高血糖和心血管事件等不良事件,且其发生率与用药剂量呈正相关<sup>[70-71]</sup>。此外,糖皮质激素的应用是老年神经重症患者肺部感染的独立危险因素<sup>[72]</sup>。高剂量糖皮质激素(甲泼尼龙或等效剂量  $> 60$  mg/d)与免疫力低下患者(如老年人群)死亡风险增加相关<sup>[73]</sup>。

糖皮质激素在老年患者中的应用推荐遵循以下原则:

- (1) 避免非必要用药,尤其应避免在无明确指征时使用高剂量糖皮质激素;
- (2) 全面、仔细评估风险,对所有需使用糖皮质激素的老年患者进行全面评估,重点关注合并症及潜在感染风险;
- (3) 替代治疗,优先考虑选用非糖皮质激素类药物,以降低不良事件发生风险;
- (4) 个体化治疗,在考虑使用糖皮质激素时,必须基于患者的具体病情和整体健康状况进行个体化评估,确保治疗获益大于潜在风险。否则,盲目应用可能带来负面影响。

#### 2.6.2 其他新型抗炎治疗

##### 推荐意见 11

其他新型抗炎治疗暂不推荐常规用于临床治疗中。(推荐强度:  $8.90 \pm 1.03$  分)

除经典抗炎药物糖皮质激素外,新型治疗策略及相关证据详见表 4。因现有证据强度不足,本共

识不作推荐,临床应用需综合评估患者个体情况、治疗可及性及经济承担能力。

表 4 调控炎症水平的相关新治疗措施总结

Table 4 Summary of relevant new treatment measures for regulating inflammatory levels

| 措施  | 机制   | 证据   |
|---|--|--|
| 阿非莫单抗   | 可通过阻断 TNF- $\alpha$ 与受体的结合,抑制炎症细胞活化及炎症介质释放 | 一项 III 期临床试验 <sup>[74]</sup> 研究阿非莫单抗在脓毒症中的作用,结果显示仅 IL-6 水平 > 1 000 pg/mL 的患者 28 天病死率降低;RCT 研究 <sup>[75]</sup> 显示,阿非莫单抗降低脓毒症患者死亡率,但差异无统计学意义   |
| 妥珠单抗  | 拮抗 IL-6,下调炎症反应                             | 2021 年系统综述 <sup>[76]</sup> 认为,妥珠单抗在新冠中应用的安全性和有效性仍需进一步证据支持。一项纳入 1 万余例新冠患者的荟萃分析 <sup>[77]</sup> 中,患者平均年龄 61 岁,妥珠单抗的使用显著降低 28 天全因死亡率;中国新冠感染诊疗指南建议,对 IL-6 升高的重症患者可考虑应用妥珠单抗   |
| 体外血液净化治疗 (continuous blood purification, CBP) | 通过滤过和吸附作用,清除血液中炎症介质,减轻炎症反应及组织器官损伤          | 多项研究 <sup>[78-80]</sup> 表明,CBP 可显著降低脓毒症患者内毒素及细胞因子;荟萃分析 <sup>[81]</sup> 发现,CBP 治疗可显著降低脓毒症患者的死亡率,最新的一项荟萃分析 <sup>[82]</sup> 显示,内毒素吸附治疗可能与脓毒症患者 28 天病死率降低、乳酸水平下降、去甲肾上腺素用量减少及 ICU 住院时间缩短相关,总证据等级较低  |
| 乌司他丁  | 抑制炎症介质释放,提升抗炎因子水平,最终减轻炎症反应;稳定细胞膜,减轻细胞损伤    | 乌司他丁可有效降低脓毒症和脓毒性休克患者血清 IL-6 及 TNF- $\alpha$ 水平、急性生理与慢性健康评分 (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)、多器官功能障碍综合征发生率、全因死亡率 <sup>[83]</sup> 。乌司他丁联合基础免疫调节治疗可显著降低脓毒症患者的全因死亡率及机械通气时长 <sup>[84-85]</sup> 。乌司他丁可降低脓毒症患者住院死亡率和机械通气时间,缩短 ICU 住院时长,减少抗菌药物和升压药物的使用 <sup>[86]</sup> 。一项多中心研究 <sup>[87]</sup> 显示,乌司他丁可独立降低 28 天全因死亡率 |

2.6.3 微生态制剂

推荐意见 12

微生态制剂可能通过调节炎症因子水平,缩短老年感染者病程,但因证据不足,不推荐常规应用。(推荐强度:7.19±1.60 分)

近年来,微生态制剂因调节肠道微生态、增强免疫功能等潜在作用备受关注<sup>[88-109]</sup>。研究显示,接受益生菌干预的老年患者感染病程缩短,NK 细胞比例小幅提升(+0.49%),T 淋巴细胞比率轻度增加(+0.11%)<sup>[96, 110]</sup>。乳酸菌可能通过提升 NK 细胞和 T 淋巴细胞活性增强老年免疫反应。益生元作为肠道微生态调节剂,通过改善肠道菌群平衡及调节免疫反应受到临床广泛关注<sup>[111-113]</sup>。双歧寡糖可降低老年患者促炎因子(如 IL-6、IL-1 $\beta$ )水平并提高抗炎因子(IL-10)的水平,或有助于缓解慢性炎症<sup>[111-112]</sup>。临床应用需结合个体情况慎重决策,充分评估潜在获益与风险。

2.7 临床上可用于免疫调控的治疗手段有哪些?

2.7.1 免疫球蛋白

推荐意见 13

老年感染患者不推荐常规使用静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)。(推荐强度:8.79±1.16 分)

免疫球蛋白可抑制免疫细胞增殖活化,调节免疫细胞凋亡,抑制免疫细胞黏附和吞噬,调节细胞因子合成分泌,抑制补体系统的活性,以及中和超抗原的免疫激活作用,更适用于免疫功能紊乱患者。

一项荟萃分析<sup>[114]</sup>显示,IVIG 显著降低脓症患者死亡率。最新荟萃分析纳入 31 项 RCT,总结出 IVIG 可显著降低脓症患者死亡率,在中高收入国家获益显著,低收入国家获益有限。小样本观察性研究<sup>[115]</sup>发现,低血清 IgG 水平脓症患者使用 IVIG 可改善预后。但两项 RCT<sup>[116-117]</sup>显示,IVIG 不能改善脓症患者预后,其他专家共识亦不推荐 IVIG 用于脓症治疗<sup>[118]</sup>。此外,IVIG 治疗 sCAP 未显著增加患者脱离呼吸机的日数<sup>[119]</sup>。荟萃分析<sup>[120]</sup>还发现,IVIG 不能提高住院新冠患者生存率,并可能延长住院时间。研究<sup>[121]</sup>发现,高剂量 IVIG 可能引发高黏滞血症与血栓形成,合并心血管疾病的老年患者使用风险更高。IVIG 疗效取决于制备工艺、使用时机及剂量、患者炎症免疫状态。因此,感染患者尤其是老年患者能否从 IVIG 获益,尚存争议。鉴于 IVIG 在老年感染患者中疗效证据不足,且存在不良反应及高成本问题,故不推荐常规使用。

2.7.2 胸腺肽  $\alpha 1$ (thymosin  $\alpha 1$ , T $\alpha 1$ )

**推荐意见 14**

$T_{\alpha 1}$  可改善老年肺部感染及脓毒症患者的临床结局,提高免疫功能,推荐临床个体化应用。(推荐强度:8.05±1.27 分)

$T_{\alpha 1}$  是一种具有广泛应用前景的免疫调节药物,可减少 T 淋巴细胞衰竭,刺激 T 淋巴细胞分化与成熟,增加 T 淋巴细胞受体的多样性,从而增强机体细胞免疫功能,调节炎症反应,通过抑制促炎细胞因子的产生,减轻炎症损伤,此外,还具有抗衰老的作用。

两篇荟萃分析<sup>[122-123]</sup>显示,使用  $T_{\alpha 1}$  可降低脓毒症患者 28 天病死率,但对 ICU 住院时长、机械通气时间、抗菌药物和血管活性药物使用时长、28 天 APACHE II 评分的影响尚不清楚。一项国内小样本观察性研究<sup>[124]</sup>发现,辅助应用  $T_{\alpha 1}$  能有效提高老年肺部感染患者的细胞免疫功能,表现为  $CD3^+$ 、 $CD4^+$  淋巴细胞亚群比例及  $CD4^+/CD8^+$  比值升高,促进感染控制。此外, $T_{\alpha 1}$  可有效增强超高龄(>80 岁)肺部感染患者细胞免疫功能,促进炎症吸收并改善预后<sup>[125]</sup>。RCT 研究<sup>[86]</sup>结果显示, $T_{\alpha 1}$  联合乌司他丁可降低严重脓毒症病死率,缩短 ICU 住院时长、机械通气时长,以及抗菌药物和血管活性药物使用时长。然而,多中心 RCT 研究<sup>[126]</sup>发现, $T_{\alpha 1}$  未明显降低脓毒症患者 28 天全因死亡率;进一步亚组分析发现,≥60 岁人群,患糖尿病、高血压、冠心病患者可能获益。一项荟萃分析<sup>[127]</sup>虽不支持  $T_{\alpha 1}$  应用在新冠感染患者中,但亚组分析显示,在特定人群中对病死率有所改善,如平均年龄>60 岁、研究对象中女性所占比例≤40%,以及重型/危重症患者。另一项荟萃分析<sup>[128]</sup>发现, $T_{\alpha 1}$  可改善中重度新冠患者的临床结局,但证据质量有待进一步加强。综上, $T_{\alpha 1}$  或可改善老年患者免疫功能及临床结局,但需更多高质量研究验证。

**2.7.3 新型免疫刺激药物****推荐意见 15**

新型免疫刺激药物循证证据尚不充分,暂不推荐常规应用于临床治疗。(推荐强度:9.07±0.95 分)

鉴于老年人免疫细胞数量和功能的变化,目前研究提出了多种新型的免疫刺激策略。IFN- $\gamma$  可提高巨噬细胞的吞噬和杀菌能力,增强其消灭病原体的能力,恢复重症新冠患者固有免疫功能,清除病毒

和细菌感染<sup>[129]</sup>。IFN- $\gamma$  在治疗脓毒症免疫抑制中耐受性良好,可提升 T 淋巴细胞功能<sup>[130]</sup>。

重组 IL-7 可通过促进 T 淋巴细胞增殖和抑制细胞凋亡,增加 T 淋巴细胞数量。在真菌所致的二次脓毒症中,IL-7 可明显减轻患者免疫失调并提高生存率<sup>[131]</sup>。IL-7 治疗不会引起过度炎症反应或加重器官功能障碍,显著增加脓毒症患者的  $CD4^+$  和  $CD8^+$  T 淋巴细胞数量<sup>[132]</sup>。外源性 IL-7 可逆转重症新冠患者 T 淋巴细胞衰竭,改善预后<sup>[133]</sup>。

粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)可通过增强中性粒细胞、单核/巨噬细胞的吞噬杀菌能力,改善免疫功能。针对非外伤性腹腔感染的脓毒症患者,使用抗菌药物的基础上加用 GM-CSF 可以缩短抗菌药物使用时间和住院时间,减少感染相关并发症,但不降低其医院内病死率<sup>[134]</sup>。而在脓毒症所致的免疫麻痹状态下,人重组 GM-CSF 可缩短住院时间,降低继发感染风险<sup>[135]</sup>,或有益于肿瘤合并感染的老年患者。

**2.7.4 血必净注射液****推荐意见 16**

血必净注射液可能在老年重症感染人群中发挥免疫调理作用,推荐临床个体化应用。(推荐强度:7.76±1.41 分)

血必净注射液由红花、赤芍、川芎、丹参、当归五味中药组成,自 2004 年在国内被批准用于治疗脓毒症,能抑制促炎细胞因子释放,降低 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、IL-8 和 IL-17 等促炎细胞因子的表达水平,同时抑制巨噬细胞迁移抑制因子的分泌和表达<sup>[136]</sup>。研究<sup>[137]</sup>显示,在脓毒症早期,血必净可提高 IL-10 的水平,抑制炎症反应。荟萃分析<sup>[138]</sup>显示,血必净注射液联合常规治疗可降低脓毒症患者 28 天病死率、APACHE II 评分和体温,且无严重不良反应。高剂量血必净治疗可降低白细胞计数,然而,联合治疗患者与常规治疗患者在治疗期间的病死率无显著差异。最近的 RCT 研究<sup>[139]</sup>发现,血必净组脓毒症患者 28 天全因病死率降低了 7.3%,亚组分析结果显示可明显改善老年人病死率。在 sCAP 患者中,RCT 研究<sup>[140]</sup>发现血必净可显著改善肺炎严重程度,同时降低全因死亡率,减少机械通气时长和 ICU 住院时长。RCT 事后分析进一步提示血必净可显著并安全地提高>65 岁患者的生存率<sup>[141]</sup>。一

项回顾性研究<sup>[142]</sup>纳入近 600 例重症感染患者(其中 70% 为老年患者),发现血必净不能降低 14 天病死率,但可减轻患者炎症反应,对肝肾功能有保护作用。综上所述,共识认为血必净注射液可能发挥免疫调理作用,对老年感染患者临床结局改善有待进一步确认,宜谨慎使用。

## 2.8 老年人是否需要应用免疫调节手段预防感染?

### 2.8.1 接种疫苗

#### 推荐意见 17

推荐老年人适时接种常见疾病的疫苗,以降低感染发生和重症化风险。(推荐强度:8.36±1.75 分)

在感染性疾病负担较重的情况下,尽管有疫苗接种获益的证据,我国疫苗的整体接种率仍较低,尤其是老年人群体。老年人因 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞功能受损,疫苗效果常降低<sup>[143]</sup>。社区老年人常接种的疫苗包括流感疫苗、肺炎球菌疫苗和带状疱疹疫苗。临床试验已证实,针对老年人群开发的高剂量疫苗和佐剂疫苗在提高免疫应答方面效果显著,使用高剂量流感疫苗可显著提升老年人保护性抗体水平<sup>[144-145]</sup>。荟萃分析<sup>[146]</sup>结果表明,老年人接种流感疫苗对预防流感病毒的保护效力为 58%。流感疫苗可降低老年人流感相关并发症发生率、老年人慢性疾病的住院率和死亡率、流感相关住院率及死亡率<sup>[147]</sup>。国内研究<sup>[148]</sup>肺炎球菌 23 价多糖疫苗(Pneumococcal Vaccine Polyvalent 23, PPV23)接种后 1 年追踪显示,下呼吸道感染、抗菌药物使用和住院频率均有下降,保护效率分别为 69.7%、72.6% 和 65.9%。一项前瞻性队列研究<sup>[149]</sup>显示,2008—2011 年,在年龄≥60 岁老年人中,5 年内接种过 PPV23 者较未接种者肺炎球菌所致社区获得性肺炎发生率下降 51%。一项巢式病例对照研究<sup>[150]</sup>显示,在≥65 岁老年人中,接种 PPV23 可显著降低侵袭性肺炎链球菌病(invasive pneumococcal disease, IPD)风险达 42%,在 65~74 岁老年人中可进一步降低侵袭性肺炎链球菌疾病风险达 46%。另一种常见疫苗——带状疱疹疫苗,建议≥50 岁人群接种。全球 18 个国家和地区的 III 期临床试验显示,带状疱疹疫苗在年龄≥50 岁受试者中保护效力为 97.2%,其中 50~59 岁人群为 96.6%,60~69 岁人群为 97.4%,不同年龄组的保护效力无明显差异<sup>[151]</sup>。国家卫生健康委员会建议老年人定期接种肺炎球菌

疫苗和带状疱疹疫苗,流感流行季前在医生指导下接种流感疫苗<sup>[152]</sup>。免疫力低下[如人类免疫缺陷病毒(HIV)感染]的老年人建议接种灭活疫苗,HIV 感染者的家庭成员在接种减毒活疫苗时应避免在 7 d 内与 HIV 感染者接触<sup>[153]</sup>。

### 2.8.2 免疫调节剂

#### 推荐意见 18

老年人未出现疾病征兆的情况下,不宜“关口前移”应用免疫调节剂预防感染。(推荐强度:8.55±1.83 分)

正常免疫系统通过免疫防御、免疫监视和免疫自稳三大功能维持健康。对于大多数健康或亚健康老年人,免疫防御(如中性粒细胞、巨噬细胞吞噬功能)和免疫监视(清除异常细胞)机制虽随年龄增长有所衰退,但整体处于平衡状态,未达到需要干预的阈值<sup>[6-16]</sup>。免疫调节剂的提前干预可能打破免疫稳态,引发过度炎症或免疫抑制反应。此外,免疫调节剂的应用需基于明确诊断,而非普遍应用于老年人群。目前无高质量研究支持对老年人群体常规使用免疫调节剂(如免疫球蛋白<sup>[116-118]</sup>、Tα1<sup>[126-128]</sup>)以预防感染。因此,不宜在老年人群中“关口前移”应用免疫调节剂预防感染。

## 2.9 老年人结核分枝杆菌感染应如何进行免疫监测?

结核分枝杆菌感染过程中,宿主免疫系统通过固有免疫与适应性免疫双重机制与病原体相互作用,最终可能呈现三种结局:①病原体被固有免疫系统完全清除;②免疫失衡导致活动性结核(active tuberculosis, ATB);③免疫控制下形成潜伏结核感染(latent tuberculosis infection, LTBI)。在此过程中,多项免疫指标对疾病监测具有临床意义。

#### 推荐意见 19

建议监测结核病患者 T 淋巴细胞、NK 细胞数量及相关细胞因子(IFN-γ、IL-2、TNF-α、IL-10)表达水平。(推荐强度:8.26±1.40 分)

单中心观察性研究<sup>[154-157]</sup>显示,ATB 患者 CD4<sup>+</sup>及 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞水平低于对照人群,推荐老年 ATB 患者随访检测 CD4<sup>+</sup>及 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞。在结核分枝杆菌感染情况下,相关细胞因子包括 IFN-γ、IL-2、TNF-α 等较对照组升高<sup>[157-159]</sup>。研究表明,在 LTBI 进展为 ATB 时,NK 细胞数量明显降低;在

ATB 治疗过程中,随着治疗好转,NK 细胞数量明显上升<sup>[160-161]</sup>。

#### 推荐意见 20

推荐 ATB 患者定期监测 nCD64,可协助评估患者病情严重程度及治疗效果。(推荐强度:8.31±1.00 分)

固有免疫参与 ATB 免疫反应。ATB 患者 nCD64 高于健康对照及其他细菌感染,肺结核患者该指数高于细菌性肺炎患者,以 3.74 为诊断界值,诊断活动性肺结核的灵敏度为 63.89%,特异度为 78.38%,治疗好转时该指数可降至正常<sup>[162]</sup>。结核性脑膜炎患者 nCD64 明显升高,以 13.77 为诊断界值,诊断结核性脑膜炎的灵敏度为 53.85%,特异度为 100%,治疗好转时该指数同样可降至正常。

#### 推荐意见 21

老年患者若 IFN- $\gamma$  释放试验阳性,但临床表现、病原学和影像学不能确认是否为 ATB 时,建议检测结核特异性 CD38<sup>+</sup> HLA-DR<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> IFN- $\gamma$ <sup>+</sup> T 淋巴细胞亚群,有助于区分 ATB 与 LTBI。(推荐强度:8.14±0.98 分)

一项回顾性研究<sup>[163]</sup>显示,在结核特异性 CD4<sup>+</sup> IFN- $\gamma$ <sup>+</sup> 细胞亚群中,CD27<sup>-</sup> HLA-DR<sup>+</sup> CD38<sup>+</sup> T 淋巴细胞表达水平 ATB 患者高于 LTBI 患者,以 CD38<sup>+</sup> HLA-DR<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> IFN- $\gamma$ <sup>+</sup> T 淋巴细胞亚群的比例 22.35% 为诊断界值,受试者操作特征曲线下面积为 0.93,灵敏度和特异度分别为 79.70%、100%,阳性预测值和阴性预测值分别为 100%、75.47%。

#### 2.10 老年人 HIV 感染如何进行免疫监测?

我国对“老年人”的界定是“ $\geq 60$  岁人群”,但在艾滋病研究领域,年龄 $\geq 50$  岁的 HIV 感染者即定义为老年 HIV 感染者<sup>[164-165]</sup>。

#### 推荐意见 22

建议监测 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞、CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞及 CD4/CD8 比值等 T 淋巴细胞亚群,评估老年 HIV 感染(old people living with HIV, OPLWH)的免疫功能状态及疗效。(推荐强度:8.60±1.13 分)

HIV 在感染者体内不断复制,导致免疫系统受损,CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数逐渐下降,CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值倒置。当 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数 $< 200/\mu\text{L}$ 时,

患者进入 HIV 感染晚期阶段,可能出现 HIV 相关症状、体征及多种机会性感染和肿瘤<sup>[166]</sup>。CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞在 HIV 急性感染期迅速扩增,通过杀伤 HIV 感染的 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞和分泌抗病毒细胞因子抑制病毒扩散。慢性 HIV 感染导致 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞持续活化,分泌大量促炎因子(如 IL-6、TNF- $\alpha$ ),加剧全身炎症及免疫耗竭。CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值下降通常与晚期获得性免疫缺陷综合征(AIDS)、慢性炎症及机会性感染易感性增加有关。CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞 $> 350/\mu\text{L}$ 及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值升高与抗逆转录病毒治疗(ART)后的免疫功能重建相关。

年龄较大的艾滋病患者更容易发生免疫重建不全,严重免疫衰老显著抑制 CD31<sup>-</sup> naïve CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞的代偿性增殖<sup>[167]</sup>,并降低患者 ART 后 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞恢复能力<sup>[168-169]</sup>。此外 naïve CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞的比例可作为晚期 HIV 感染者免疫重建潜力的预测因子<sup>[170]</sup>。

#### 推荐意见 23

建议通过监测炎症标志物 CRP、细胞因子 IL-6 和 TNF- $\alpha$ ,以及纤溶标志物 D-二聚体水平,评估 OPLWH 慢性炎症和共病发生风险。(推荐强度:8.07±1.33 分)

即使老年 HIV 感染者病毒载量被有效抑制,CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞计数稳定,HIV 持续感染引发的炎症和免疫活化仍维持较高水平。同时,非艾滋病相关疾病(如心血管疾病、糖尿病、肾病、神经系统疾病、恶性肿瘤及骨质疏松症等)发生率呈指数增长。CRP 升高与心血管风险增加相关<sup>[171]</sup>。IL-6、D-二聚体持续升高,与获得病毒抑制的 OPLWH 年龄相关共病和死亡率独立相关<sup>[172]</sup>。TNF- $\alpha$  水平增加与患者认知能力下降有关<sup>[173]</sup>。IL-6、CRP 和 D-二聚体升高,以及低 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值和高免疫激活标志物(CD8<sup>+</sup> CD38<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> HLA-DR<sup>+</sup>)与 HIV 人群的衰弱相关<sup>[174]</sup>。

### 3 总结

综上所述,本专家共识总结了老年人免疫功能特点、及其与感染的关系、免疫调节药物应用、疫苗接种策略及特殊感染情况下的免疫监测和干预方案,旨在为临床诊疗决策提供指导。见表 5。本共识基于现有有限证据和专家经验制订,仅供医学专业人士参考,不作为法律依据,并将随后续研究深化与证据积累持续更新。

表 5 专家共识推荐意见总结表

Table 5 Summary of expert consensus recommendations

| 推荐意见  | 推荐强度(分)   |
|---|-----------|
| 1. 随年龄增长,老年人免疫功能变化表现为免疫细胞数量减少及功能衰退,导致感染易感性增加,建议动态监测其免疫细胞数量和功能变化   | 8.76±1.17 |
| 2. 建议建立量化免疫评分体系,如 MISS 评分等,以早期识别老年人感染性疾病  | 8.21±1.16 |
| 3. 老年人感染后中性粒细胞杀菌活性减弱,单核/巨噬细胞抗原递呈能力下降,NK 细胞计数减少及补体系统过度活化;有重症倾向时可监测 NK 细胞数量与补体水平,有条件时可监测单核细胞 HLA-DR 表达  | 8.57±1.06 |
| 4. 老年人感染后适应性免疫功能障碍表现为淋巴细胞计数持续降低,T 淋巴细胞数量下降,细胞亚群分布异常,免疫球蛋白水平降低;有重症倾向时建议可监测 TBNK 亚群及免疫球蛋白   | 8.31±1.57 |
| 5. 建议动态监测常见炎症细胞因子,必要且有条件时联合新型标志物监测辅助临床诊疗  | 8.17±1.78 |
| 6. 建议在 sCAP 中,尤其是发生脓毒性休克、高炎症反应表型或需机械通气支持时,应用糖皮质激素;但种类、剂量和疗程目前尚无标准,需根据临床情况制定   | 8.12±1.45 |
| 7. 建议对氧合指标进行性恶化、影像学进展迅速、机体炎症反应过度激活状态的重型/危重型新冠感染患者使用糖皮质激素。推荐用量为甲泼尼龙 40 mg/d 或地塞米松 5 mg/d,疗程≤10 d   | 8.05±1.53 |
| 8. 建议在脓毒性休克老年患者中使用糖皮质激素,但应避免大剂量、不规范应用(>400 mg/d 氢化可的松)。非脓毒性休克患者不建议常规应用糖皮质激素   | 8.36±1.78 |
| 9. 推荐在重症 ARDS 患者中应用糖皮质激素,并根据患者病情调整用量  | 7.88±1.23 |
| 10. 目前证据不支持在大手术或创伤后发生感染的老年患者中常规应用糖皮质激素  | 9.07±0.89 |
| 11. 其他新型抗炎治疗暂不推荐常规应用在临床治疗中  | 8.90±1.03 |
| 12. 微生态制剂可能通过调节炎症因子水平,缩短老年感染者病程,但因证据不足,不推荐常规应用  | 7.19±1.60 |
| 13. 在老年感染患者不推荐常规使用 IVIG   | 8.79±1.16 |
| 14. Tα1 可改善老年肺部感染及脓毒症患者的临床结局,提高免疫功能,推荐临床个体化应用   | 8.05±1.27 |
| 15. 新型免疫刺激药物循证医学证据尚不充分,暂不推荐常规应用于临床治疗  | 9.07±0.95 |
| 16. 血必净注射液可能在老年重症感染人群中发挥免疫调理作用,推荐临床个体化应用  | 7.76±1.41 |
| 17. 推荐老年人适时接种常见疾病的疫苗,以降低感染发生和重症化风险  | 8.36±1.75 |
| 18. 老年人未出现疾病征兆的情况下,不宜“关口前移”应用免疫调节剂预防感染  | 8.55±1.83 |
| 19. 建议监测结核病患者 T 淋巴细胞、NK 细胞数量及相关细胞因子(IFN-γ,IL-2,TNF-α,IL-10)表达水平   | 8.26±1.40 |
| 20. 推荐 ATB 患者定期监测 nCD64,可协助评估患者病情严重程度及治疗效果  | 8.31±1.00 |
| 21. 老年患者若 IFN-γ 释放试验阳性,但临床表现、病原学和影像学不能确认是否为 ATB 时,建议检测结核特异性 CD38 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> IFN-γ <sup>+</sup> T 淋巴细胞亚群,有助于区分 ATB 与 LTBI | 8.14±0.98 |
| 22. 建议监测 CD4 <sup>+</sup> T 淋巴细胞、CD8 <sup>+</sup> T 淋巴细胞及 CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> 比值等 T 淋巴细胞亚群,评估 OPLWH 的免疫功能状态及疗效                                   | 8.60±1.13 |
| 23. 建议通过监测炎症标志物 CRP、细胞因子 IL-6 和 TNF-α,以及纤溶标志物 D-二聚体表达水平,评估 OPLWH 慢性炎症和共病发生风险  | 8.07±1.33 |

执笔

左志红 张丽娜 李春辉 王先文 李建波 李冬凯  
崔娜

编写组成员(按姓氏笔画排序)

王占稳 王先文 左志红 叶智欢 刘林涛 刘泽赋  
刘薇 阳嘉仪 吴林知 李冬凯 李建波 李春辉  
张欢 张丽娜 张佳慧 孟秀娟 郑芳 尚游  
金嘉琳 段菊屏 高岩 崔娜 彭米林 符苗苗  
黄昕琼 程卫 廖娅 廖雪莲

专家组成员(按姓氏笔画排序)

丁仁或 王洪亮 田国宝 吕奔 刘丽霞 刘景仑  
刘翠华 吴安华 吴昊 吴健锋 李金秀 李春辉  
何智辉 张文宏 张东 张西京 张丽娜 杨晓军  
周飞虎 周建亮 姚咏明 贵春梅 柯路 赵鸣雁  
钱招昕 秦秉玉 隆云 崔娜 康焰 黄英姿  
曾振华 曾振国 彭志勇 钟鸣 粟斌 廖雪莲  
戴新贵

## 作者单位

国家老年疾病临床医学研究中心(湘雅医院) 中南大学湘雅医院重症医学科(钱招昕、张丽娜、彭米林、刘薇、王占稳、左志红、王先文、刘林涛、符苗苗、廖娅)、感染控制中心(吴安华、李春辉、阳嘉仪、叶智欢、吴林知)、肿瘤科(黄昕琼、刘泽赋),四川大学华西医院重症医学科(康焰、廖雪莲、李建波),中国医学科学院附属北京协和医院重症医学科(隆云、张佳慧、李冬凯、程卫),国家传染病医学中心 复旦大学附属华山医院感染科(张文宏、金嘉琳、高岩),复旦大学附属中山医院重症医学科(钟鸣),中国科学院微生物研究所病原微生物与免疫学研究室(刘翠华),首都医科大学附属北京朝阳医院重症医学科(崔娜),中山大学附属第一医院重症医学科(吴健锋),中山大学医学院(田国宝),中国人民解放军总医院医学创新研究部(姚咏明),东部战区总医院重症医学科(柯路),中南大学湘雅二医院重症医学科(吕奔、李金秀),中南大学湘雅三医院重症医学科(何智辉),首都医科大学附属北京佑安医院感染中心(粟斌、吴昊),空军军医大学西京医院重症医学科(张西京),华中科技大学同济医学院附属协和医院重症医学科(尚游),哈尔滨医科大学附属第一医院重症医学科(赵鸣雁),哈尔滨医科大学附属第二医院重症医学科(王洪亮),郴州市第一人民医院重症医学科(戴新贵),重庆医科大学附属第一医院重症医学科(刘景仑),东南大学附属中大医院重症医学科(黄英姿),中国医科大学附属第一医院重症医学科(丁仁彧),南方医科大学南方医院重症医学科(曾振华),宁夏医科大学总医院重症医学科(杨晓军),济宁医学院附属医院感染管理部(孟秀娟),湖南中医药大学附属长沙市中医医院药学部(段菊屏),常德市第一人民医院重症医学科(贵春梅),湖南医药学院总院重症医学科(周建亮),武汉大学中南医院重症医学科(彭志勇),解放军总医院第一医学中心重症医学科(周飞虎),吉林大学附属第一医院重症医学科(张东),河北医科大学第四医院重症医学科(刘丽霞),河南省人民医院重症医学科(秦秉玉),南昌大学第一附属医院重症医学科(曾振国);长沙市第一医院感染与免疫科(郑芳)

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

## [参考文献]

- [1] 宋新明. 中国人口老龄化及其健康挑战与疫苗免疫服务[J]. 健康研究, 2024, 44(2): 121-125.  
Song XM. Population aging, its health challenges and vaccination services in China[J]. Health Research, 2024, 44(2): 121-125.
- [2] Gubbels Bupp MR, Potluri T, Fink AL, et al. The confluence of sex hormones and aging on immunity[J]. Front Immunol, 2018, 9: 1269.
- [3] Weyh C, Krüger K, Strasser B. Physical activity and diet shape the immune system during aging[J]. Nutrients, 2020, 12(3): 622.
- [4] Cisneros B, García-Aguirre I, Unzueta J, et al. Immune system modulation in aging: molecular mechanisms and therapeutic targets[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1059173.
- [5] Pereira B, Xu XN, Akbar AN. Targeting inflammation and immunosenescence to improve vaccine responses in the elderly [J]. Front Immunol, 2020, 11: 583019.
- [6] Kolaczowska E. The older the faster: aged neutrophils in inflammation[J]. Blood, 2016, 128(19): 2280-2282.
- [7] Solana R, Tarazona R, Gayoso I, et al. Innate immunosenescence: effect of aging on cells and receptors of the innate immune system in humans[J]. Semin Immunol, 2012, 24(5): 331-341.
- [8] 李娜, 孙希, 邵筱, 等. 衰老相关的免疫细胞及分子变化研究进展[J]. 国际医学寄生虫病杂志, 2014, 41(3): 170-175.  
Li N, Sun X, Shao X, et al. Research progress on the change of senescence-associated immune cells and immune molecules [J]. International Journal of Medical Parasitic Diseases, 2014, 41(3): 170-175.
- [9] 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.
- [10] 谭心怡, 吕之晗, 朱明昭. T 细胞免疫衰老的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(6): 1121-1129.  
Tan XY, Lv ZH, Zhu MZ. Research progress in mechanism of T cell senescence[J]. Chinese Journal of Immunology, 2023, 39(6): 1121-1129.
- [11] Weyand CM, Yang Z, Goronzy JJ. T-cell aging in rheumatoid arthritis[J]. Curr Opin Rheumatol, 2014, 26(1): 93-100.
- [12] Goronzy JJ, Weyand CM. Mechanisms underlying T cell ageing [J]. Nat Rev Immunol, 2019, 19(9): 573-583.
- [13] Thome JJC, Grinshpun B, Kumar BV, et al. Longterm maintenance of human naive T cells through in situ homeostasis in lymphoid tissue sites [J]. Sci Immunol, 2016, 1(6): eaah6506.
- [14] Mittelbrunn M, Kroemer G. Hallmarks of T cell aging[J]. Nat Immunol, 2021, 22(6): 687-698.

- [15] Cancro MP. Age-associated B cells[J]. *Annu Rev Immunol*, 2020, 38: 315–340.
- [16] Jenks SA, Cashman KS, Zumaquero E, et al. Distinct effector B cells induced by unregulated toll-like receptor 7 contribute to pathogenic responses in systemic lupus erythematosus[J]. *Immunity*, 2020, 52(1): 203.
- [17] Lin SF, Lin HA, Pan YH, et al. A novel scoring system combining modified early warning score with biomarkers of monocyte distribution width, white blood cell counts, and neutrophil-to-lymphocyte ratio to improve early sepsis prediction in older adults[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2023, 61(1): 162–172.
- [18] Tang GX, Yuan X, Luo Y, et al. Establishing immune scoring model based on combination of the number, function, and phenotype of lymphocytes[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(10): 9328–9343.
- [19] 中国医疗保健国际交流促进会肝脏移植学分会, 中国医疗保健国际交流促进会肾脏移植学分会, 中国医药生物技术协会生物诊断技术分会, 等. 免疫细胞功能状态量化检测评估与临床应用专家共识[J]. *器官移植*, 2024, 15(4): 548–557. China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care (CPAM), Society of Liver Transplantation, Society of Kidney Transplantation, China Medicinal Biotech Association (CMBA), Society of Biological Diagnostics, et al. Expert consensus on quantify monitoring and assessment of immune cell function status and clinical application[J]. *Organ Transplantation*, 2024, 15(4): 548–557.
- [20] Venet F, Monneret G. Advances in the understanding and treatment of sepsis-induced immunosuppression[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14(2): 121–137.
- [21] Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy[J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(12): 862–874.
- [22] Kaufmann I, Hoelzl A, Schliephake F, et al. Polymorphonuclear leukocyte dysfunction syndrome in patients with increasing sepsis severity[J]. *Shock*, 2006, 26(3): 254–261.
- [23] Monneret G, Lepape A, Voirin N, et al. Persisting low monocyte human leukocyte antigen-DR expression predicts mortality in septic shock[J]. *Intensive Care Med*, 2006, 32(8): 1175–1183.
- [24] Yang HM, Yu Y, Chai JK, et al. Low HLA-DR expression on CD14<sup>+</sup> monocytes of burn victims with sepsis, and the effect of carbachol in vitro[J]. *Burns*, 2008, 34(8): 1158–1162.
- [25] Pachot A, Monneret G, Voirin N, et al. Longitudinal study of cytokine and immune transcription factor mRNA expression in septic shock[J]. *Clin Immunol*, 2005, 114(1): 61–69.
- [26] Forel JM, Chiche L, Thomas G, et al. Phenotype and functions of natural killer cells in critically-ill septic patients[J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e50446.
- [27] Gressner OA, Koch A, Sanson E, et al. High C5a levels are associated with increased mortality in sepsis patients – no enhancing effect by actin-free Gc-globulin[J]. *Clin Biochem*, 2008, 41(12): 974–980.
- [28] Stortz JA, Murphy TJ, Raymond SL, et al. Evidence for persistent immune suppression in patients who develop chronic critical illness after sepsis[J]. *Shock*, 2018, 49(3): 249–258.
- [29] Gupta DL, Bhoi S, Mohan T, et al. Coexistence of Th1/Th2 and Th17/Treg imbalances in patients with post traumatic sepsis[J]. *Cytokine*, 2016, 88: 214–221.
- [30] Li J, Li M, Su LX, et al. Alterations of T helper lymphocyte subpopulations in sepsis, severe sepsis, and septic shock: a prospective observational study[J]. *Inflammation*, 2015, 38(3): 995–1002.
- [31] Monneret G, Debard AL, Venet F, et al. Marked elevation of human circulating CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells in sepsis-induced immunoparalysis[J]. *Crit Care Med*, 2003, 31(7): 2068–2071.
- [32] Wang J, Pei L, Zhao T, et al. CD4<sup>+</sup> T cells related to disease severity in elderly and frailty community-acquired pneumonia patients: a retrospective cohort study[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2023, 11(9): e1009.
- [33] Cheng W, Wang H, Zhang JH, et al. Lymphocyte subset counts as diagnostic and prognostic markers for carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) infection in critically ill patients[J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 96: 315–322.
- [34] Zhang JH, Cui N, Wang H, et al. Invasive fungal disease in critically ill patients at high risk: usefulness of lymphocyte subtyping[J]. *J Intensive Care Med*, 2020, 35(9): 909–918.
- [35] Zhang JH, Cui N, Long Y, et al. Prospective evaluation of lymphocyte subtyping for the diagnosis of invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients[J]. *Int J Infect Dis*, 2019, 78: 140–147.
- [36] Zhang JH, Cheng W, Li DK, et al. Development and validation of a risk score for predicting invasive candidiasis in intensive care unit patients by incorporating clinical risk factors and lymphocyte subtyping[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 829066.
- [37] Cheng W, Zhang JH, Li DK, et al. Early alterations of lymphocyte subsets in acute respiratory distress syndrome caused by *Acinetobacter baumannii* pneumonia: a prospective observational study[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 762724.
- [38] Bai GX, Cui N, Wang H, et al. T-lymphocyte subtyping: an early warning and a potential prognostic indicator of active cytomegalovirus infection in patients with sepsis[J]. *Immunol Cell Biol*, 2022, 100(10): 777–790.
- [39] Dietz S, Lautenschläger C, Müller-Werdan U, et al. Serum IgG levels and mortality in patients with severe sepsis and septic shock: the SBITS data[J]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, 2017, 112(5): 462–470.
- [40] Bermejo-Martín JF, Rodríguez-Fernández A, Herrán-Monge R, et al. Immunoglobulins IgG1, IgM and IgA: a synergistic team influencing survival in sepsis[J]. *J Intern Med*, 2014, 276(4): 404–412.

- [41] Hausfater P, Robert Boter N, Morales Indiano C, et al. Monocyte distribution width (MDW) performance as an early sepsis indicator in the emergency department; comparison with CRP and procalcitonin in a multicenter international European prospective study[J]. *Crit Care*, 2021, 25(1): 227.
- [42] Huang YH, Chen CJ, Shao SC, et al. Comparison of the diagnostic accuracies of monocyte distribution width, procalcitonin, and C-reactive protein for sepsis: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Crit Care Med*, 2023, 51(5): e106–e114.
- [43] Lin YH, Chang SH, Hsu TC, et al. Elevated monocyte distribution width in patients with active adult-onset Still's disease; a novel activity indicator[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2023, 41(10): 2062–2070.
- [44] Wang X, Li ZY, Zeng L, et al. Neutrophil CD64 expression as a diagnostic marker for sepsis in adult patients; a Meta-analysis[J]. *Crit Care*, 2015, 19(1): 245.
- [45] Miyashita D, Inoue R, Tsuno T, et al. Protective effects of S100A8 on sepsis mortality; links to sepsis risk in obesity and diabetes[J]. *iScience*, 2022, 25(12): 105662.
- [46] Wu YP, Wang F, Fan XH, et al. Accuracy of plasma sTREM-1 for sepsis diagnosis in systemic inflammatory patients; a systematic review and Meta-analysis[J]. *Crit Care*, 2012, 16(6): R229.
- [47] Bitto A, Barone M, David A, et al. High mobility group box-1 expression correlates with poor outcome in lung injury patients [J]. *Pharmacol Res*, 2010, 61(2): 116–120.
- [48] McHugh L, Seldon TA, Brandon RA, et al. A molecular host response assay to discriminate between sepsis and infection-negative systemic inflammation in critically ill patients; discovery and validation in independent cohorts [J]. *PLoS Med*, 2015, 12(12): e1001916.
- [49] Wu JY, Tsai YW, Hsu WH, et al. Efficacy and safety of adjunctive corticosteroids in the treatment of severe community-acquired pneumonia; a systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Crit Care*, 2023, 27(1): 274.
- [50] Dequin PF, Meziani F, Quenot JP, et al. Hydrocortisone in severe community-acquired pneumonia [J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(21): 1931–1941.
- [51] Ceccato A, Russo A, Barbata E, et al. Real-world corticosteroid use in severe pneumonia; a propensity-score-matched study [J]. *Crit Care*, 2021, 25(1): 432.
- [52] Pitre T, Abdali D, Chaudhuri D, et al. Corticosteroids in community-acquired bacterial pneumonia; a systematic review, pairwise and dose-response Meta-analysis [J]. *J Gen Intern Med*, 2023, 38(11): 2593–2606.
- [53] Metlay JP, Waterer GW, Long AC, 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 [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 200(7): e45–e67.
- [54] Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(8): 693–704.
- [55] Yu LM, Bafadhel M, Dorward J, et al. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial [J]. *Lancet*, 2021, 398(10303): 843–855.
- [56] Ramakrishnan S, Nicolau DV Jr, Langford B, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(7): 763–772.
- [57] Clemency BM, Varughese R, Gonzalez-Rojas Y, et al. Efficacy of inhaled ciclesonide for outpatient treatment of adolescents and adults with symptomatic COVID-19: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Intern Med*, 2022, 182(1): 42–49.
- [58] Ezer N, Belga S, Daneman N, et al. Inhaled and intranasal ciclesonide for the treatment of COVID-19 in adult outpatients; CONTAIN phase II randomised controlled trial [J]. *BMJ*, 2021, 375: e068060.
- [59] Mussini C, Cozzi-Lepri A, Meschiari M, et al. Do all critically ill patients with COVID-19 disease benefit from adding tocilizumab to glucocorticoids? A retrospective cohort study [J]. *Viruses*, 2023, 15(2): 294.
- [60] Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19 [J]. *Clin Infect Dis*, 2024, 78(7): e250–e349.
- [61] Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States; analysis of incidence, outcome, and associated costs of care [J]. *Crit Care Med*, 2001, 29(7): 1303–1310.
- [62] Rochweg B, Oczkowski SJ, Siemieniuk RAC, et al. Corticosteroids in sepsis; an updated systematic review and Meta-analysis [J]. *Crit Care Med*, 2018, 46(9): 1411–1420.
- [63] Gibbison B, López-López JA, Higgins JPT, et al. Corticosteroids in septic shock; a systematic review and network Meta-analysis [J]. *Crit Care*, 2017, 21(1): 78.
- [64] Chaudhuri D, Nei AM, Rochweg B, et al. 2024 focused update; guidelines on use of corticosteroids in sepsis, acute respiratory distress syndrome, and community-acquired pneumonia [J]. *Crit Care Med*, 2024, 52(5): e219–e233.
- [65] Liang HY, Song H, Zhai RQ, et al. Corticosteroids for treating sepsis in adult patients; a systematic review and Meta-analysis [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 709155.
- [66] Chaudhuri D, Sasaki K, Karkar A, et al. Corticosteroids in COVID-19 and non-COVID-19 ARDS; a systematic review and Meta-analysis [J]. *Intensive Care Med*, 2021, 47(5): 521–537.
- [67] Li GW, Chen DF, Gao F, et al. Efficacy of corticosteroids in patients with acute respiratory distress syndrome; a Meta-analysis [J]. *Ann Med*, 2024, 56(1): 2381086.
- [68] Yuan Y, Tian W, Deng XH, et al. Elderly patients with concurrent hip fracture and lower respiratory tract infection; the

- pathogens and prognosis over different bedridden periods[J]. J Orthop Surg Res, 2021, 16(1): 246.
- [69] van de Nadort C, Smeets HM, Bont J, et al. Prognosis of primary care patients aged 80 years and older with lower respiratory tract infection[J]. Br J Gen Pract, 2009, 59(561): e110–e115.
- [70] Mattishent K, Thavarajah M, Blanco P, et al. Meta-review; adverse effects of inhaled corticosteroids relevant to older patients[J]. Drugs, 2014, 74(5): 539–547.
- [71] Han XD, Chen L, Li H, et al. Prognostic factors for cardiovascular events in elderly patients with community acquired pneumonia: results from the CAP-China network[J]. Clin Interv Aging, 2022, 17: 603–614.
- [72] 袁佳, 刘颖, 刘颀, 等. 老年神经重症患者并发肺部感染的影响因素及预测价值[J]. 中华危重病急救医学, 2023, 35(1): 66–70.
- Yuan J, Liu Y, Liu D, et al. Factors influencing pulmonary infection in elderly neurocritical patients and their predictive values[J]. Chinese Critical Care Medicine, 2023, 35(1): 66–70.
- [73] Wang G, Xu YL, Zhu Y, et al. Clinical efficacy of low-dose glucocorticoid therapy for critically ill patients with severe fever with thrombocytopenia syndrome: a retrospective cohort study[J]. Int J Infect Dis, 2023, 130: 153–160.
- [74] Panacek EA, Marshall JC, Albertson TE, et al. Efficacy and safety of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody F (ab')<sub>2</sub> fragment afelimomab in patients with severe sepsis and elevated interleukin-6 levels[J]. Crit Care Med, 2004, 32(11): 2173–2182.
- [75] Reinhart K, Menges T, Gardlund B, et al. Randomized, placebo-controlled trial of the anti-tumor necrosis factor antibody fragment afelimomab in hyperinflammatory response during severe sepsis: the RAMSES study[J]. Crit Care Med, 2001, 29(4): 765–769.
- [76] Cortegiani A, Ippolito M, Greco M, et al. Rationale and evidence on the use of tocilizumab in COVID-19: a systematic review[J]. Pulmonology, 2021, 27(1): 52–66.
- [77] WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Shankar-Hari M, Vale CL, et al. Association between administration of IL-6 antagonists and mortality among patients hospitalized for COVID-19: a Meta-analysis[J]. JAMA, 2021, 326(6): 499–518.
- [78] Peng YZ, Yuan ZQ, Li HB. Removal of inflammatory cytokines and endotoxin by veno-venous continuous renal replacement therapy for burned patients with sepsis[J]. Burns, 2005, 31(5): 623–628.
- [79] Quinto BMR, Iizuka IJ, Monte JCM, et al. TNF- $\alpha$  depuration is a predictor of mortality in critically ill patients under continuous veno-venous hemodiafiltration treatment[J]. Cytokine, 2015, 71(2): 255–260.
- [80] Zhang Y, Wang L, Meng L, et al. Expression changes of autophagy-related proteins in AKI patients treated with CRRT and their effects on prognosis of adult and elderly patients[J]. Immun Ageing, 2018, 15: 23.
- [81] Zhou FH, Peng ZY, Murugan R, et al. Blood purification and mortality in sepsis: a Meta-analysis of randomized trials[J]. Crit Care Med, 2013, 41(9): 2209–2220.
- [82] Wang GZ, He YX, Guo QL, et al. Continuous renal replacement therapy with the adsorptive oXiris filter may be associated with the lower 28-day mortality in sepsis: a systematic review and Meta-analysis[J]. Crit Care, 2023, 27(1): 275.
- [83] Wang HF, Liu B, Tang Y, et al. Improvement of sepsis prognosis by ulinastatin: a systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 1370.
- [84] Han D, Shang WL, Wang GZ, et al. Ulinastatin- and thymosin  $\alpha$ 1-based immunomodulatory strategy for sepsis: a Meta-analysis[J]. Int Immunopharmacol, 2015, 29(2): 377–382.
- [85] Liu DD, Yu ZY, Yin JT, et al. Effect of ulinastatin combined with thymosin  $\alpha$ 1 on sepsis: a systematic review and Meta-analysis of Chinese and Indian patients[J]. J Crit Care, 2017, 39: 259–266.
- [86] Chen H, He MY, Li YM. Treatment of patients with severe sepsis using ulinastatin and thymosin  $\alpha$ 1: a prospective, randomized, controlled pilot study[J]. Chin Med J (Engl), 2009, 122(8): 883–888.
- [87] Karnad DR, Bhadade R, Verma PK, et al. Intravenous administration of ulinastatin (human urinary trypsin inhibitor) in severe sepsis: a multicenter randomized controlled study[J]. Intensive Care Med, 2014, 40(6): 830–838.
- [88] Spanhaak S, Havenaar R, Schaafsma G. The effect of consumption of milk fermented by *Lactobacillus casei* strain *Shirota* on the intestinal microflora and immune parameters in humans[J]. Eur J Clin Nutr, 1998, 52(12): 899–907.
- [89] Arunachalam K, Gill HS, Chandra RK. Enhancement of natural immune function by dietary consumption of *Bifidobacterium lactis* (HN019)[J]. Eur J Clin Nutr, 2000, 54(3): 263–267.
- [90] Gill HS, Rutherford KJ, Cross ML, et al. Enhancement of immunity in the elderly by dietary supplementation with the probiotic *Bifidobacterium lactis* HN019[J]. Am J Clin Nutr, 2001, 74(6): 833–839.
- [91] Sheih YH, Chiang BL, Wang LH, et al. Systemic immunity-enhancing effects in healthy subjects following dietary consumption of the lactic acid bacterium *Lactobacillus rhamnosus* HN001[J]. J Am Coll Nutr, 2001, 20(Suppl 2): 149–156.
- [92] Ouwehand AC, Bergsma N, Parhiala R, et al. *Bifidobacterium* microbiota and parameters of immune function in elderly subjects[J]. FEMS Immunol Med Microbiol, 2008, 53(1): 18–25.
- [93] Ouwehand AC, Tiihonen K, Saarinen M, et al. Influence of a combination of *Lactobacillus acidophilus* NCFM and lactitol on healthy elderly: intestinal and immune parameters[J]. Br J Nutr, 2009, 101(3): 367–375.

- [94] Makino S, Ikegami S, Kume A, et al. Reducing the risk of infection in the elderly by dietary intake of yoghurt fermented with *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* OLL1073R-1 [J]. Br J Nutr, 2010, 104(7): 998–1006.
- [95] Akatsu H, Iwabuchi N, Xiao JZ, et al. Clinical effects of probiotic *Bifidobacterium longum* BB536 on immune function and intestinal microbiota in elderly patients receiving enteral tube feeding[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2013, 37(5): 631–640.
- [96] Dong HL, Rowland I, Thomas LV, et al. Immunomodulatory effects of a probiotic drink containing *Lactobacillus casei* *Shirota* in healthy older volunteers[J]. Eur J Nutr, 2013, 52(8): 1853–1863.
- [97] Moro-García MA, Alonso-Arias R, Baltadjieva M, et al. Oral supplementation with *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* 8481 enhances systemic immunity in elderly subjects[J]. Age (Dordr), 2013, 35(4): 1311–1326.
- [98] Shinkai S, Toba M, Saito T, et al. Immunoprotective effects of oral intake of heat-killed *Lactobacillus pentosus* strain b240 in elderly adults; a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Br J Nutr, 2013, 109(10): 1856–1865.
- [99] Lefevre M, Racedo SM, Ripert G, et al. Probiotic strain *Bacillus subtilis* CU1 stimulates immune system of elderly during common infectious disease period; a randomized, double-blind placebo-controlled study[J]. Immun Ageing, 2015, 12: 24.
- [100] Miyazawa K, Kawase M, Kubota A, et al. Heat-killed *Lactobacillus gasseri* can enhance immunity in the elderly in a double-blind, placebo-controlled clinical study [J]. Benef Microbes, 2015, 6(4): 441–449.
- [101] Nyangale EP, Farmer S, Cash HA, et al. *Bacillus coagulans* GBI-30, 6086 modulates *Faecalibacterium prausnitzii* in older men and women[J]. J Nutr, 2015, 145(7): 1446–1452.
- [102] Nagata S, Asahara T, Wang CX, et al. The effectiveness of *Lactobacillus* beverages in controlling infections among the residents of an aged care facility: a randomized placebo-controlled double-blind trial[J]. Ann Nutr Metab, 2016, 68(1): 51–59.
- [103] Costabile A, Bergillos-Meca T, Rasinkangas P, et al. Effects of soluble corn fiber alone or in synbiotic combination with *Lactobacillus rhamnosus* GG and the pilus-deficient derivative GG-PB12 on fecal microbiota, metabolism, and markers of immune function; a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study in healthy elderly (Saimes study)[J]. Front Immunol, 2017, 8: 1443.
- [104] Yamamoto Y, Saruta J, Takahashi T, et al. Effect of ingesting yogurt fermented with *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* OLL1073R-1 on influenza virus-bound salivary IgA in elderly residents of nursing homes; a randomized controlled trial[J]. Acta Odontol Scand, 2019, 77(7): 517–524.
- [105] Ahrén IL, Hillman M, Nordström EA, et al. Fewer community-acquired colds with daily consumption of *Lactiplantibacillus plantarum* HEAL9 and *Lactocaseibacillus paracasei* 8700:2. a randomized, placebo-controlled clinical trial[J]. J Nutr, 2021, 151(1): 214–222.
- [106] Castro-Herrera VM, Fisk HL, Wootton M, et al. Combination of the probiotics *Lactocaseibacillus rhamnosus* GG and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, BB-12 has limited effect on biomarkers of immunity and inflammation in older people resident in care homes: results from the probiotics to reduce infections in Care home residents randomized, controlled trial[J]. Front Immunol, 2021, 12: 643321.
- [107] Kim CS, Jung MH, Choi EY, et al. Probiotic supplementation has sex-dependent effects on immune responses in association with the gut microbiota in community-dwelling older adults; a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial[J]. Nutr Res Pract, 2023, 17(5): 883–898.
- [108] Xin H, Zhang XJ, Li P, et al. *Bifidobacterium bifidum* supplementation improves ischemic stroke outcomes in elderly patients; a retrospective study[J]. Medicine (Baltimore), 2024, 103(14): e37682.
- [109] Sandionigi A, De Giani A, Tursi F, et al. Effectiveness of multistrain probiotic formulation on common infectious disease symptoms and gut microbiota modulation in flu-vaccinated healthy elderly subjects[J]. Biomed Res Int, 2022, 2022: 3860896.
- [110] Parra MD, Martínez de Morentin BE, Cobo JM, et al. Daily ingestion of fermented milk containing *Lactobacillus casei* DN114001 improves innate-defense capacity in healthy middle-aged people[J]. J Physiol Biochem, 2004, 60(2): 85–91.
- [111] Vulevic J, Drakoularakou A, Yaqoob P, et al. Modulation of the fecal microflora profile and immune function by a novel trans-galactooligosaccharide mixture (B-GOS) in healthy elderly volunteers[J]. Am J Clin Nutr, 2008, 88(5): 1438–1446.
- [112] Vulevic J, Juric A, Walton GE, et al. Influence of galacto-oligosaccharide mixture (B-GOS) on gut microbiota, immune parameters and metabolomics in elderly persons[J]. Br J Nutr, 2015, 114(4): 586–595.
- [113] Wilms E, An R, Smolinska A, et al. Galacto-oligosaccharides supplementation in prefrail older and healthy adults increased faecal bifidobacteria, but did not impact immune function and oxidative stress[J]. Clin Nutr, 2021, 40(5): 3019–3031.
- [114] Cui J, Wei XX, Lv HJ, et al. The clinical efficacy of intravenous IgM-enriched immunoglobulin (pentaglobin) in sepsis or septic shock: a Meta-analysis with trial sequential analysis[J]. Ann Intensive Care, 2019, 9(1): 27.
- [115] Akatsuka M, Masuda Y, Tatsumi H, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin therapy for patients with sepsis and low immunoglobulin G levels; a single-center retrospective study[J]. Clin Ther, 2022, 44(2): 295–303.
- [116] Croke SN, Ovsyannikova IG, Poland GA, et al. Immunosenescence: a systems-level overview of immune cell biology and strategies for improving vaccine responses[J]. Exp Gerontol, 2019, 124: 110632.

- [117]Werdan K, Pilz G, Müller-Werdan U, et al. Immunoglobulin G treatment of postcardiac surgery patients with score-identified severe systemic inflammatory response syndrome—the ES-SICS study[J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(3): 716–723.
- [118]Pei F, Yao RQ, Ren C, et al. Expert consensus on the monitoring and treatment of sepsis-induced immunosuppression[J]. *Mil Med Res*, 2022, 9(1): 74.
- [119]Welte T, Dellinger RP, Ebelt H, et al. Efficacy and safety of trimodulin, a novel polyclonal antibody preparation, in patients with severe community-acquired pneumonia: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter, phase II trial (CIGMA study)[J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44(4): 438–448.
- [120]Marcec R, Dodig VM, Radanovic I, et al. Intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy in hospitalised adult COVID-19 patients: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Rev Med Virol*, 2022, 32(6): e2397.
- [121]Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin and serum viscosity: risk of precipitating thromboembolic events[J]. *Neurology*, 1994, 44(2): 223–226.
- [122]Feng ZS, Shi QX, Fan YN, et al. Ulinastatin and/or thymosin  $\alpha 1$  for severe sepsis: a systematic review and Meta-analysis [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2016, 80(2): 335–340.
- [123]Li CC, Bo LY, Liu QQ, et al. Thymosin  $\alpha 1$  based immunomodulatory therapy for sepsis: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Int J Infect Dis*, 2015, 33: 90–96.
- [124]何小霞. 胸腺肽  $\alpha 1$  免疫调节对高龄老年肺部感染的应用价值分析[J]. *中国药业*, 2015(11): 6–7.  
He XX. Analysis on application value of thymosin  $\alpha 1$  immunoregulation in senile pulmonary infection[J]. *China Pharmaceuticals*, 2015(11): 6–7.
- [125]赵晟珣, 王桦, 杨帆, 等. 高龄老年肺部感染应用胸腺肽  $\alpha 1$  的免疫调节疗效[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2014, 35(3): 407–409.  
Zhao SX, Wang H, Yang F, et al. Immune regulation effect on advanced age lung infection patients with thymosin  $\alpha 1$  [J]. *Medical Journal of Wuhan University*, 2014, 35(3): 407–409.
- [126]Wu JF, Pei F, Zhou LX, et al. The efficacy and safety of thymosin  $\alpha 1$  for sepsis (TESTS): multicentre, double blinded, randomised, placebo controlled, phase 3 trial[J]. *BMJ*, 2025, 388: e082583.
- [127]Shang WF, Zhang B, Ren YL, et al. Thymosin  $\alpha 1$  use in adult COVID-19 patients: a systematic review and Meta-analysis on clinical outcomes[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 114: 109584.
- [128]Soeroto AY, Suryadinata H, Yanto TA, et al. The efficacy of thymosin  $\alpha 1$  therapy in moderate to critical COVID-19 patients: a systematic review, Meta-analysis, and Meta-regression[J]. *Inflammopharmacology*, 2023, 31(6): 3317–3325.
- [129]De Waard A, Lefebvre L, Textoris J, et al. Case report: intercurrent infections in COVID-19-induced sustained immunodepression: is interferon gamma a suitable drug [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1183665.
- [130]Payen D, Faivre V, Miatello J, et al. Multicentric experience with interferon gamma therapy in sepsis induced immunosuppression. A case series[J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1): 931.
- [131]Unsinger J, Burnham CAD, McDonough J, et al. Interleukin-7 ameliorates immune dysfunction and improves survival in a 2-hit model of fungal sepsis[J]. *J Infect Dis*, 2012, 206(4): 606–616.
- [132]Francois B, Jeannot R, Daix T, et al. Interleukin-7 restores lymphocytes in septic shock; the IRIS-7 randomized clinical trial[J]. *JCI insight*, 2018, 3(5): 98960.
- [133]Chen ZY, John Wherry E. T cell responses in patients with COVID-19[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(9): 529–536.
- [134]Orozco H, Arch J, Medina-Franco H, et al. Molgramostim (GM-CSF) associated with antibiotic treatment in nontraumatic abdominal sepsis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial[J]. *Arch Surg*, 2006, 141(2): 150–153; discussion 154.
- [135]Joshi I, Carney WP, Rock EP. Utility of monocyte HLA-DR and rationale for therapeutic GM-CSF in sepsis immunoparalysis[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1130214.
- [136]Li CY, Wang P, Li M, et al. The current evidence for the treatment of sepsis with Xuebijing injection: Bioactive constituents, findings of clinical studies and potential mechanisms [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 265: 113301.
- [137]季忠旺, 洪广亮, 孙琦, 等. 血必净对创伤弧菌脓毒症大鼠肺组织核因子- $\kappa B$  p65 表达作用的研究[J]. *中国急救医学*, 2010, 30(10): 905–909.  
Li ZW, Hong GL, Sun Q, et al. Expression of nuclear factor- $\kappa B$  p65 in the lung of the rat with *Vibrio vulnificus* sepsis and intervention with Xuebijing injection[J]. *Chinese Journal of Critical Care Medicine*, 2010, 30(10): 905–909.
- [138]Li CY, Wang P, Zhang L, et al. Efficacy and safety of Xuebijing injection (a Chinese patent) for sepsis: a Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 224: 512–521.
- [139]Liu SQ, Yao C, Xie JF, et al. Effect of an herbal-based injection on 28-day mortality in patients with sepsis: the EXIT-SEP randomized clinical trial[J]. *JAMA Intern Med*, 2023, 183(7): 647–655.
- [140]Song YL, Yao C, Yao YM, et al. Xuebijing injection versus placebo for critically ill patients with severe community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial[J]. *Crit Care Med*, 2019, 47(9): e735–e743.
- [141]Liu Y, Zhang C, Li CY, et al. Marked reduction in 28-day mortality among elderly patients with severe community-acquired pneumonia: post hoc analysis of a large randomized controlled trial[J]. *Clin Interv Aging*, 2020, 15: 2109–2115.
- [142]Gong ZT, Yang HX, Zhu BB, et al. Clinical efficacy of Xuebi-

- jing injection for the treatment of sepsis: a retrospective cohort study[J]. *J Integr Med*, 2024, 22(6): 645–651.
- [143] Goronzy JJ, Weyand CM. Understanding immunosenescence to improve responses to vaccines[J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(5): 428–436.
- [144] DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, et al. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(7): 635–645.
- [145] Bricout H, Levant MC, Assi N, et al. The relative effectiveness of a high-dose quadrivalent influenza vaccine versus standard-dose quadrivalent influenza vaccines in older adults in France: a retrospective cohort study during the 2021–2022 influenza season[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2024, 30(12): 1592–1598.
- [146] Demicheli V, Jefferson T, Di Pietrantonj C, et al. Vaccines for preventing influenza in the elderly[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 2(2): CD004876.
- [147] 国家免疫规划技术工作组流感疫苗工作组. 中国流感疫苗预防接种技术指南(2020–2021)[J]. *中华预防医学杂志*, 2020, 54(10): 1035–1059.
- National Immunization Advisory Committee Technical Working Group. Technical guidelines for seasonal influenza vaccination in China (2020–2021)[J]. *Chinese Journal of Preventive Medicine*, 2020, 54(10): 1035–1059.
- [148] 徐英, 董碧蓉. 23 价肺炎球菌多糖疫苗预防老年人下呼吸道感染的效果考察[J]. *中国计划免疫*, 2005, 11(4): 287–291.
- Xu Y, Dong BR. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine to prevent LRTIs in the elderly population[J]. *Chinese Journal of Vaccines and Immunization*, 2005, 11(4): 287–291.
- [149] Ochoa-Gondar O, Vila-Corcoles A, Rodriguez-Blanco T, et al. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against community-acquired pneumonia in the general population aged  $\geq 60$  years: 3 years of follow-up in the CAPA-MIS study[J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 58(7): 909–917.
- [150] Leventer-Roberts M, Feldman BS, Brufman I, et al. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive disease and hospital-treated pneumonia among people aged  $\geq 65$  years: a retrospective case-control study[J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 60(10): 1472–1480.
- [151] Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(22): 2087–2096.
- [152] 国家卫生健康委办公厅. 国家卫生健康委办公厅关于印发老年失能预防核心信息的通知: 国卫办老龄函〔2019〕689号[EB/OL]. (2019–08–23)[2021–11–10]. [http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2019-11/18/content\\_5453051.htm](http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2019-11/18/content_5453051.htm).
- General Office of the National Health Commission. Notice from the General Office of the National Health Commission on issuing the core information for the prevention of elderly disability: National Health Office Aging Letter [2019] No. 689 [EB/OL]. (2019–08–23)[2021–11–10]. [http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2019-11/18/content\\_5453051.htm](http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2019-11/18/content_5453051.htm).
- [153] 刘元宝, 李靖欣, 朱媛媛, 等. 艾滋病病毒感染者的疫苗接种进展与展望[J]. *中华疾病控制杂志*, 2017, 21(12): 1187–1190.
- Liu YB, Li JX, Zhu YY, et al. Review for progress of vaccination for patients with HIV infection[J]. *Chinese Journal of Disease Control & Prevention*, 2017, 21(12): 1187–1190.
- [154] Bernal-Fernandez G, Espinosa-Cueto P, Leyva-Meza R, et al. Decreased expression of T-cell costimulatory molecule CD28 on CD4 and CD8 T cells of Mexican patients with pulmonary tuberculosis[J]. *Tuberc Res Treat*, 2010, 2010: 517547.
- [155] 谢蓝田, 阮桂仁, 刘晓清, 等. 212 例活动性结核病患者外周血淋巴细胞亚群特点: 单中心描述性研究[J]. *协和医学杂志*, 2023, 14(1): 131–138.
- Xie LT, Ruan GR, Liu XQ, et al. Changes of peripheral blood lymphocyte subsets in 212 active tuberculosis patients: a uni-centered descriptive study[J]. *Medical Journal of Peking Union Medical College Hospital*, 2023, 14(1): 131–138.
- [156] Luo Y, Xue Y, Tang GX, et al. Lymphocyte-related immunological indicators for stratifying *Mycobacterium tuberculosis* infection[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 658843.
- [157] 马锡慧, 李彬钰, 韩永, 等. 结核病患者外周血淋巴细胞亚群以及 12 项血浆细胞因子流式检测分析[J]. *中华检验医学杂志*, 2024, 47(7): 755–762.
- Ma XH, Li BY, Han Y, et al. Analysis of peripheral blood lymphocyte subsets and 12 plasma cytokines by flow cytometry in patients with tuberculosis[J]. *Chinese Journal of Laboratory Medicine*, 2024, 47(7): 755–762.
- [158] Çavuşoğlu C, Çoğulu Ö, Durmaz A, et al. Investigation of miRNA and cytokine expressions in latent tuberculosis infection and active tuberculosis[J]. *Turk J Med Sci*, 2022, 52(3): 649–657.
- [159] 谈介凡, 沈燕雅, 范惠娟. 结核病患者细胞因子检测及其保护性免疫机制研究[J]. *中华检验医学杂志*, 2006, 29(7): 612–614.
- Tan JF, Shen YY, Fan HJ. Cytokine detection of tuberculosis patients and study of protective immune mechanism[J]. *Chinese Journal of Laboratory Medicine*, 2006, 29(7): 612–614.
- [160] Roy Chowdhury R, Vallania F, Yang QT, et al. A multi-cohort study of the immune factors associated with *M. tuberculosis* infection outcomes[J]. *Nature*, 2018, 560(7720): 644–648.
- [161] Wang J, Chai QY, Lei ZH, et al. LILRB1-HLA-G axis defines a checkpoint driving natural killer cell exhaustion in tuberculosis[J]. *EMBO Mol Med*, 2024, 16(8): 1755–1790.
- [162] Liu QQ, Gao Y, Ou QF, et al. Differential expression of CD64 in patients with *Mycobacterium tuberculosis* infection: a potential biomarker for clinical diagnosis and prognosis[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(23): 13961–13972.

- [163]何张琦璠,周晶雨,周哲,等. 新型生物标志物组合在鉴别活动性结核与结核潜伏感染中的应用[J]. 中华传染病杂志, 2023, 41(6): 407-411.  
He ZYF, Zhou JY, Zhou Z, et al. Novel biomarkers combination in the application of discriminating active tuberculosis and latent tuberculosis infection[J]. Chinese Journal of Infectious Diseases, 2023, 41(6): 407-411.
- [164]粟斌,夏炜,姜太一,等. 老年 HIV 感染群体的扩大已呈不容忽视的发展趋势[J]. 中国艾滋病性病, 2019, 25(2): 201-203.  
Su B, Xia W, Jiang TY, et al. Expansion of the elderly HIV infection group—a trend to be never underestimated[J]. Chinese Journal of AIDS & STD, 2019, 25(2): 201-203.
- [165]He XY, Wang XW, Li S, et al. Immunosenescence and its related comorbidities in older people living with HIV[J]. Infect Dis Immun, 2024, 5(1): 44-55.
- [166]中华医学会感染病学分会艾滋病学组, 中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南(2024 版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2024, 17(3): 161-190.  
Acquired Immunodeficiency Syndrome Professional Group of Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association, Chinese Center for Disease Control and Prevention. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of human immunodeficiency virus infection/acquired immunodeficiency syndrome (2024 Edition)[J]. Chinese Journal of Clinical Infectious Diseases, 2024, 17(3): 161-190.
- [167]Kilpatrick RD, Rickabaugh T, Hultin LE, et al. Homeostasis of the naive CD4<sup>+</sup> T cell compartment during aging[J]. J Immunol, 2008, 180(3): 1499-1507.
- [168]Appay V, Fastenackels S, Katlama C, et al. Old age and anti-cytomegalovirus immunity are associated with altered T-cell reconstitution in HIV-1-infected patients[J]. AIDS, 2011, 25(15): 1813-1822.
- [169]Kirk JB, Goetz MB. Human immunodeficiency virus in an aging population, a complication of success[J]. J Am Geriatr Soc, 2009, 57(11): 2129-2138.
- [170]Bordoni V, Brando B, Piselli P, et al. Naïve/effector CD4 T cell ratio as a useful predictive marker of immune reconstitution in late presenter HIV patients; a multicenter study[J]. PLoS One, 2019, 14(12): e0225415.
- [171]Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, et al. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction[J]. N Engl J Med, 2012, 367(14): 1310-1320.
- [172]Grund B, Baker JV, Deeks SG, et al. Relevance of interleukin-6 and D-dimer for serious non-AIDS morbidity and death among HIV-positive adults on suppressive antiretroviral therapy[J]. PLoS One, 2016, 11(5): e0155100.
- [173]Baruch K, Schwartz M. CNS-specific T cells shape brain function via the choroid plexus[J]. Brain Behav Immun, 2013, 34: 11-16.
- [174]Falutz J. Frailty in people living with HIV[J]. Curr HIV/AIDS Rep, 2020, 17(3): 226-236.

(本文编辑:翟若南、左双燕)

本文引用格式:国家老年疾病临床医学研究中心(湘雅医院),中南大学湘雅医院,中国人民解放军总医院,等. 老年人感染相关免疫功能评估与临床应用中国专家共识[J]. 中国感染控制杂志, 2025, 24(6): 733-752. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20252442.

**Cite this article as:** National Clinical Research Center for Geriatric Disorders (Xiangya Hospital); Xiangya Hospital, Central South University; Chinese People's Liberation Army General Hospital; et al. Chinese expert consensus on infection-related immune function evaluation and clinical application in elderly people[J]. Chin J Infect Control, 2025, 24(6): 733-752. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20252442.