

doi:10.11816/cn.ni.2024-231316



· 论 著 ·

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

老年膝关节置换术后肺部感染病原菌及外周血 PD-1 和内毒素与 I-FABP 的预测价值

杨挺, 张志昌, 茹庆超, 路坦

[新乡医学院第一附属医院骨外科一病区(关节与创伤外科), 河南 新乡 453100]

摘要: **目的** 探讨老年膝关节置换术后肺部感染患者病原学特点及外周血程序性死亡受体-1(PD-1)、内毒素(ET)及肠脂肪酸结合蛋白(I-FABP)的预测价值。**方法** 选取 2017 年 9 月—2023 年 7 月在新乡医学院第一附属医院行膝关节置换术的老年患者 854 例为研究对象,根据患者是否合并感染分为感染组和非感染组。收集所有研究对象的临床资料,统计分析术后肺部感染患者病原学特点,分别于术后 1、3、7 d 检测外周血 PD-1、ET 及 I-FABP 水平,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析法探讨上述指标对老年膝关节置换术后肺部感染的预测价值。**结果** 本组纳入 854 例老年膝关节置换患者中,有 90 例患者出现肺部感染,感染发生率为 10.54%;共分离出 65 株病原菌,革兰阴性菌占比为 72.31%,革兰阳性菌占 24.62%,真菌占 3.08%;药敏分析显示,主要革兰阴性菌对氨苄西林、头孢唑林的耐药性较高,对亚胺培南、美罗培南较敏感;主要革兰阳性菌对青霉素的耐药性较高,对万古霉素无耐药性;术后 1、3、7 d,感染组患者的外周血 PD-1、ET 及 I-FABP 水平均高于非感染组($P < 0.05$);术后 3 d PD-1、ET 及 I-FABP 预测老年膝关节置换术后肺部感染的曲线下面积(AUC)高于术后 1 d 和 7 d;术后 3 d PD-1、ET 及 I-FABP 联合预测的 AUC 高于单一指标($P < 0.05$)。**结论** 外周血 PD-1、ET 及 I-FABP 水平在老年膝关节置换术后肺部感染患者术后 3 d 中持续升高,三者可作为术后肺部感染标志物。

关键词: 膝关节置换术; 术后肺部感染; 程序性死亡受体-1; 内毒素; 肠脂肪酸结合蛋白

中图分类号: R619⁺.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1005-4529(2024)07-1050-05

Pathogens and predictive value of peripheral blood PD-1, endotoxin and I-FABP on pulmonary infection after total knee arthroplasty in elderly patients

YANG Ting, ZHANG Zhi-chang, RU Qing-chao, LU Tan

(The First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453100, China)

Abstract: **OBJECTIVE** To explore etiological characteristics and the predictive value of peripheral blood programmed cell death-1 (PD-1), endotoxin (ET) and intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) in elderly patients with pulmonary infection after total knee arthroplasty. **METHODS** A total of 854 elderly patients undergoing total knee arthroplasty in the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University between Sep 2017 and Jul 2023 were enrolled in the study. According to whether pulmonary infection occurred, they were divided into the infection group and non-infection group. The clinical data of all patients were collected and etiological characteristics were analyzed. On the 1st, 3rd and 7th day after surgery, levels of peripheral blood PD-1, ET and I-FABP were detected, and their predictive value on pulmonary infection was explored by receiver operating characteristic (ROC) curves. **RESULTS** Among the 854 elderly patients with knee arthroplasty, there were 90 cases (10.54%)

收稿日期: 2023-10-17; 修回日期: 2023-12-21

基金项目: 河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20190450)

通讯作者: 路坦, E-mail: lutan1982@163.com

作者简介: 杨挺(1991-), 男, 硕士, 主治医师, 研究方向: 关节及运动医学

引用本文: 杨挺, 张志昌, 茹庆超, 等. 老年膝关节置换术后肺部感染病原菌及外周血 PD-1 和内毒素与 I-FABP 的预测价值

[J]. 中华医院感染学杂志, 2024, 34(7): 1050-1054. doi:10.11816/cn.ni.2024-231316

with pulmonary infection. In the infection patients, 65 strains of pathogens were isolated, and proportions of gram-negative bacteria, gram-positive bacteria and fungi were 72.31%, 24.62% and 3.08%, respectively. Drug sensitivity analysis showed that drug-resistant rates of the main gram-negative bacteria were high to ampicillin and cefazolin, and they were sensitive to imipenem and meropenem. The drug-resistant rates of the main gram-positive bacteria were high to penicillin, but they were drug-sensitive to vancomycin. On the 1st, 3rd and 7th day after surgery, levels of peripheral blood PD-1, ET and I-FABP in the infection group were higher than those in the non-infection group ($P < 0.05$). Area under curve (AUC) values of PD-1, ET and I-FABP for predicting pulmonary infection on 3rd day after surgery were higher than those on the 1st and 7th day after surgery. On the 3rd day after surgery, AUC of the combined detection of the three indexes was larger than that of individual detection ($P < 0.05$). **CONCLUSION** The levels of peripheral blood PD-1, ET and I-FABP continue to increase in elderly patients with pulmonary infection there days after total knee arthroplasty, and three indexes can be applied as predictive markers of postoperative pulmonary infection.

Key words: Knee arthroplasty; Postoperative pulmonary infection; Programmed cell death-1; Endotoxin; Intestinal fatty acid binding protein

膝关节炎在临床多采取手术治疗的方式来实
现纠正关节潜在畸形的目的^[1-2]。然而,老年患者由于
于年纪较大,常合并多种基础性疾病,术后并发症的
发生风险较高^[3]。肺部感染是老年关节置换术后最
为常见的并发症之一,患者合并感染后,不但会影响
后续恢复,延长住院时间,增加患者经济负担,严重
时甚至会导致患者死亡^[4-5]。因此,提高对老年膝关
节置换患者术后肺部感染的早期诊断具有重要意义。
近年来有研究^[6]发现,程序性死亡受体-1(Programmed cell death-1, PD-1)是具有负性协同共刺
激信号的调节分子,可调节 T 细胞的诱导增殖、活
化及凋亡。内毒素(Endotoxin, ET)是革兰阴性菌
细胞壁的一种重要成分,被证实与革兰阴性菌感染
关系密切^[7]。肠脂肪酸结合蛋白(Intestinal fatty
acid binding protein, I-FABP)则是一种胞液蛋白,
与多种肠道疾病的关系密切,近年来也有学者将其
视作重症监护室(Intensive care unit, ICU)患者病
情严重程度及预后评估的指标之一^[8-9]。然而,目前
有关老年膝关节置换术后肺部感染患者外周血
PD-1、ET 及 I-FABP 水平变化的研究尚未见报道。
本研究旨在探讨老年膝关节置换患者外周血 PD-1、
ET 及 I-FABP 与术后肺部感染的关系,现报告
如下。

1 对象与方法

1.1 对象 选取 2017 年 9 月—2023 年 7 月在新
乡医学院第一附属医院行膝关节置换术的 854 例老
年患者为研究对象。本研究经过新乡医学院第一附
属医院伦理委员会批准,患者及其家属均签署知情
同意书。纳入标准:在医院行膝关节置换术;初次
行膝关节置换手术;性别不限,年龄 60~80 岁;意

识清醒,自愿配合相关指标检测;临床资料完整。
排除标准:术前已明确合并肺部感染或其他感染性
疾病;化脓性关节炎;合并肿瘤等严重消耗性疾病;
合并先天免疫缺陷性疾病、心肝肾严重功能不全;
长期服用激素或免疫抑制剂;入组前 3 个月内
有手术史;既往有精神疾病史。根据患者术后是否
合并肺部感染^[10]分为感染组和非感染组。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 制定统一的临床研究表,收集患
者性别、年龄、体质量指数(Body mass index,
BMI)、吸烟(≥ 1 支/d,持续 ≥ 1 年)、饮酒(烈性酒 \geq
1次/周,饮酒量 ≥ 50 ml)、糖尿病史、高血压史、患
膝、K-L 分级、美国麻醉医师协会(American society
of anesthesiologists, ASA)分级等资料。

1.2.2 病原学检查 严格遵循无菌操作原则,于
术后 7 d 采集患者的痰液标本,随后立即送至检验
科微生物室进行病原菌菌株的分离、培养,将采集
的样本进行病原菌培养。使用法国梅里埃公司全
自动细菌鉴定及药敏分析系统对病原菌进行培养
和鉴定。采用纸片扩散法分析病原菌的耐药性,按
照美国临床实验室标准化协会指导原则^[11]判断结
果。质控菌株:金黄色葡萄球菌 ATCC 29213、粪肠
球菌 ATCC 29212、铜绿假单胞菌 ATCC 27853 菌株、
鲍氏不动杆菌 ATCC 19606、肺炎克雷伯菌 ATCC
700603、大肠埃希菌 ATCC 25922(国家卫生健康委
临床检验中心)。

1.2.3 标本采集 于患者术后 1、3、7 d 时,采
集空腹外周静脉血 5 ml,分别放入肝素钠抗凝管、
普通不抗凝试管中保存。

1.2.4 血清 ET 及 I-FABP 水平检测 取普通不
抗凝全血样本,3 000 r/min 离心 15 min 分离上清,

采用分光光度法检测血清 ET 水平(试剂盒:上海润成生物科技有限公司),采用酶联免疫吸附法检测血清 I-FABP 水平(试剂盒:南京博研生物科技有限公司)。

1.2.5 T 淋巴细胞表面 PD-1 表达水平检测 采用流式细胞术检测 T 淋巴细胞表面 PD-1 表达水平。取肝素抗凝全血样本 3 ml,依次加入抗人 CD3-APC(美国 BD 公司)和抗人 PD-1-PE 单克隆抗体(美国 eBiosciences 公司),室温避光下孵育 15 min,然后加入稀释 10 倍的溶血素混匀。3 000 r/min 离心 15 min,弃去上清液,磷酸盐缓冲液洗涤后重悬,使用 Coulter GalliosTM 流式细胞仪(美国 Beckman Coulter 公司)上机检测,Cellquest 软件分析数据。

1.3 统计分析 采用 SPSS 22.0 软件对所得数据进行分析,对符合正态性检验且两组间方差齐的计量资料,均以($\bar{x} \pm s$)表示,两组外周血 PD-1、ET 及 I-FABP 水平比较采用 *t* 检验或重复测量方差分析;计数资料均以例数或率表示,采用 χ^2 检验;采用受试者工作特征(Receiver operating characteristic, ROC)曲线评估 PD-1、ET 及 I-FABP 对老年膝关节置换患者术后肺部感染的预测价值。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 术后肺部感染情况 本组共纳入 854 例老年膝关节置换患者,其中肺部感染患者 90 例,发生率为 10.54%。共分离出 65 株病原菌,革兰阴性菌 47 株,占 72.31%;革兰阳性菌为 16 株,占 24.62%;真菌 2 株,占 3.08%,见表 1。

表 1 病原菌分布

Table 1 Distribution of pathogenic bacteria

病原菌	株数($n=65$)	构成比(%)
革兰阴性菌	47	72.31
肺炎克雷伯菌	19	29.23
铜绿假单胞菌	11	16.92
鲍氏不动杆菌	8	12.31
大肠埃希菌	6	9.23
阴沟肠杆菌	3	4.62
革兰阳性菌	16	24.62
表皮葡萄球菌	8	12.31
金黄色葡萄球菌	5	7.69
肺炎链球菌	3	4.62
真菌	2	3.08
假丝酵母	2	3.08

2.2 术后肺部感染病原菌耐药性 药敏分析显示,

主要革兰阴性菌肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌对氨苄西林、头孢唑林的耐药性较高,耐药株数分别为 16、18 株和 10、11 株,对亚胺培南、美罗培南较敏感,耐药株数分别为 0、1 株和 0、0 株。主要革兰阳性菌表皮葡萄球菌和金黄色葡萄球菌对青霉素的耐药性较高,耐药株数分别为 7、5 株,对万古霉素无耐药性。

2.3 两组临床资料比较 感染组和非感染组患者在年龄、吸烟史、ASA 分级方面比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组临床资料比较

Table 2 Comparison of clinical data between the two groups

临床资料		感染组	非感染组	统计量	P 值
		($n=90$)	($n=764$)		
性别(例)	男	56	489	0.111	0.739
	女	34	275		
年龄(岁)		73.59 \pm 2.35	72.89 \pm 3.08	2.085	0.037
BMI(kg/m ²)		22.46 \pm 2.29	22.33 \pm 2.61	0.452	0.651
吸烟史(例)	有	25	139	4.767	0.029
	无	65	625		
饮酒史(例)	有	21	146	0.913	0.339
	无	69	618		
糖尿病史(例)	有	23	171	0.462	0.497
	无	67	593		
高血压史(例)	有	44	365	0.040	0.841
	无	46	399		
患膝(例)	左侧	43	370	0.014	0.907
	右侧	47	394		
K-L 分级(例)	Ⅱ级	18	175	2.109	0.146
	Ⅲ级	50	363		
	Ⅳ级	22	226		
ASA 分级(例)	I~Ⅱ	17	229	4.824	0.028
	Ⅲ~Ⅳ	73	535		

2.4 两组外周血 PD-1、ET 及 I-FABP 水平比较 术后 1、3、7 d,感染组患者的外周血 PD-1、ET 及 I-FABP 水平均高于非感染组($P < 0.05$),见表 3。

2.5 PD-1、ET 及 I-FABP 对老年膝关节置换患者术后肺部感染的预测价值 以感染组为阳性样本,以非感染组为阴性样本,绘制 ROC 曲线,结果显示,各指标术后 3 d 的 AUC 高于术后 1 d 和 7 d,且 PD-1、ET 及 I-FABP 联合的 AUC 高于单一指标($P < 0.05$),见表 4。

3 讨论

近年来随着社会老年化程度的加剧,老年群体的比例不断增大,膝关节炎患者的数量也随之增多^[12-13]。该疾病的早期多由关节面压力不平衡,超

表 3 两组外周血 PD-1、ET 及 I-FABP 水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of PD-1, ET and I-FABP levels in peripheral blood between the two groups($\bar{x} \pm s$)

指标	感染组 (n=90)	非感染组 (n=764)	t 值	P 值	
PD-1(%)	术后 1 d	28.22±6.67	25.93±7.02	2.942	0.003
	术后 3 d	34.63±9.22	25.48±8.29	9.784	<0.001
	术后 7 d	32.35±8.32	25.16±7.99	8.039	<0.001
ET(EU/ml)	术后 1 d	0.18±0.07	0.14±0.06	5.872	<0.001
	术后 3 d	0.45±0.29	0.15±0.05	25.638	<0.001
	术后 7 d	0.37±0.22	0.16±0.07	19.390	<0.001
I-FABP ($\mu\text{g/L}$)	术后 1 d	5.26±1.41	4.39±1.37	5.681	<0.001
	术后 3 d	6.95±2.23	4.58±1.52	13.218	<0.001
	术后 7 d	6.49±2.06	4.51±1.50	11.332	<0.001

表 4 PD-1、ET 及 I-FABP 对老年膝关节置换患者术后肺部感染的诊断特性

Table 4 Diagnostic characteristics of PD-1, ET and I-FABP for postoperative pulmonary infection in elderly patients with knee replacement

项目	最佳临界值	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC	SE	95%CI
PD-1(%)	术后 1 d	28.78	51.11	66.36	0.592	0.558~0.625
	术后 3 d	31.51	63.33	76.96	0.769	0.739~0.797
	术后 7 d	28.76	68.89	69.37	0.735	0.704~0.764
ET(EU/ml)	术后 1 d	0.18	54.44	77.75	0.679	0.647~0.710
	术后 3 d	0.25	80.00	98.30	0.863	0.838~0.885
	术后 7 d	0.27	64.44	96.07	0.835	0.808~0.859
I-FABP($\mu\text{g/L}$)	术后 1 d	5.40	50.00	79.06	0.675	0.643~0.706
	术后 3 d	6.15	70.00	85.99	0.814	0.786~0.839
	术后 7 d	6.07	57.78	86.39	0.784	0.755~0.811
联合	术后 1 d	...	72.22	71.47	0.749	0.719~0.778
	术后 3 d	...	86.67	94.50	0.932	0.913~0.948
	术后 7 d	...	80.00	93.06	0.918	0.897~0.935

注：“...”该项无数据。

林、头孢唑林的耐药性较高,对亚胺培南、美罗培南较敏感。主要革兰阳性菌对青霉素的耐药性较高,对万古霉素无耐药性。由于医院环境较为复杂,医院感染后极易获得多种耐药机制。例如葡萄球菌可通过形成生物被膜,阻挡抗菌药物的渗入,导致耐药性的产生。肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌可通过产生 β -内酰胺酶、生物被膜的形成、外膜孔蛋白的缺失等多种机制耐药。提示临床应加强对革兰阴性菌尤其是肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌感染的重视程度,密切观察患者术后体征及实验室指标,早期预防。

PD-1 属于 CD28 家族,是一种 I 型跨膜表面受体蛋白^[17-18]。研究^[19-20]显示,PD-1 在负性调节中有着关键作用,对 T 细胞的诱导增殖、活化及凋亡方面也扮演重要角色。术后感染的发生常与机体免疫功能密切相关,张浩等^[21]研究发现,老年股骨转子间骨折髓内钉固定术后感染患者的 PD-1 表达显著上调,其 PD-1 水平变化对于预测术后 28 d 内感染

重负荷使关节磨损,从而使关节炎症介质不平衡,导致进一步的关节软骨软化和丧失、软骨下骨质硬化、囊肿形成、骨质增生和骨重塑^[14-15]。但由于老年患者膝关节置换术后,经常性卧床极易诱发肺部感染,严重影响患者术后恢复。

本研究结果显示,本组 854 例老年膝关节置换患者中,有 90 例患者出现肺部感染,感染发生率为 10.54%,在分离出来的 68 株病原菌中,以肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌等革兰阴性菌占比最高,其次为革兰阳性菌,与既往在关节置换术后肺部感染病原学类似^[16],仅在各病原体分离率及构成比上存在部分差异。药敏分析显示,主要革兰阴性菌对氨苄西

发生具有重要价值。本研究在老年膝关节置换患者中亦观察到类似的现象,结果表明,术后 3 d,感染组外周血 PD-1 水平明显上升,且其用于预测老年膝关节置换术后肺部感染的 AUC 为 0.769,具有一定的临床价值。ET 又名酯多糖,是菌体的结构成份之一,当人体受到感染时,革兰阴性菌不断生长繁殖,并伴有陆续死亡,ET 随之被释出,因此有学者认为 ET 对于感染的鉴别诊断及预测具有重要意义^[22-23]。本研究中,老年膝关节置换术后肺部感染患者的血清 ET 水平明显上升,且具有较高的预测价值。目前对于 I-FABP 的研究多聚焦在其与肠道疾病之间的关系,尚未见国内学者报道血清 I-FABP 水平与老年膝关节置换术后肺部感染之间的联系^[24-25]。本研究观察到老年膝关节置换术后肺部感染患者的血清 I-FABP 水平明显上升,其用于预测感染的 AUC 可达 0.814,提示血清 I-FABP 水平可能是潜在的术后肺部感染预测指标。此外,分析

术后 1、3、7 d 外周血 PD-1、ET 及 I-FABP 水平及其对老年膝关节置换术后肺部感染的预测价值,结果显示,各指标术后 3 d 的 AUC 高于术后 1 d 和 7 d,提示术后 3 d 使用 PD-1、ET 及 I-FABP 预测老年膝关节置换术后肺部感染的预测价值较高,临床应在此节点对患者进行风险评估,可为临床提供更可靠的参考。

参考文献

- [1] Oussedik S, Abdel MP, Victor J, *et al.* Alignment in total knee arthroplasty [J]. *Bone Joint J*, 2020,102-b(3):276-279.
- [2] Resende VAC, Neto AC, Nunes C, *et al.* Higher age, female gender, osteoarthritis and blood transfusion protect against periprosthetic joint infection in total hip or knee arthroplasties: a systematic review and meta-analysis [J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2021,29(1):8-43.
- [3] Ripolles-Melchor J, Abad-Motos A, Diez-Remesal Y, *et al.* Association between use of enhanced recovery after surgery protocol and postoperative complications in total hip and knee arthroplasty in the postoperative outcomes within enhanced recovery after surgery protocol in elective total hip and knee arthroplasty study (POWER2) [J]. *JAMA Surg*, 2020,155(4):e196024.
- [4] Orland MD, Lee RY, Naami EE, *et al.* Surgical duration implicated in major postoperative complications in total hip and total knee arthroplasty: a retrospective cohort study [J]. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev*, 2020,4(11):e20.00043.
- [5] Caron E, Gabrion A, Ehlinger M, *et al.* Complications and failures of non-tumoral hinged total knee arthroplasty in primary and aseptic revision surgery: a review of 290 cases [J]. *Orthop Traumatol Surg Res*, 2021,107(3):102875.
- [6] Mysore KR, Ghobrial RM, Kannanganat S, *et al.* Longitudinal assessment of T cell inhibitory receptors in liver transplant recipients and their association with posttransplant infections [J]. *Am J Transplant*, 2018,18(2):351-363.
- [7] Akbarpour M, Lecuona E, Chiu SF, *et al.* Residual endotoxin induces primary graft dysfunction through ischemia/reperfusion-primed alveolar macrophages [J]. *J Clin Invest*, 2020,130(8):4456-4469.
- [8] El-Abd Ahmed A, Hassan MH, Abo-Halawa N, *et al.* Lactate and intestinal fatty acid binding protein as essential biomarkers in neonates with necrotizing enterocolitis: ultrasonographic and surgical considerations [J]. *Pediatr Neonatol*, 2020,61(5):481-489.
- [9] Mahmood A, Faisal MN, Khan JA, *et al.* Association of a high-fat diet with I-FABP as a biomarker of intestinal barrier dysfunction driven by metabolic changes in Wistar rats [J]. *Lipids Health Dis*, 2023,22(1):68.
- [10] 中华人民共和国卫生部. 关于印发医院感染诊断标准(试行)的通知 [EB/OL]. (2001-11-07) [2023-08-21]. <http://www.nhc.gov.cn/zycgj/s3593/200804/e19e4448378643a09913ccf2a055c79d.shtml>.
- [11] 张薇薇, 王辉. 2015 年 CLSI M100-S25 主要更新内容介绍 [J]. *中华检验医学杂志*, 2015,38(4):229-232.
- [12] Kizaki K, Shanmugaraj A, Yamashita F, *et al.* Total knee arthroplasty using patient-specific instrumentation for osteoarthritis of the knee: a meta-analysis [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2019,20(1):561.
- [13] Lee CH, Kim IH. Aquatic exercise and land exercise treatments after total knee replacement arthroplasty in elderly women: a comparative study [J]. *Medicina*, 2021,57(6):589.
- [14] Lacko M, Harvanova D, Slovinska L, *et al.* Effect of intra-articular injection of platelet-rich plasma on the serum levels of osteoarthritic biomarkers in patients with unilateral knee osteoarthritis [J]. *J Clin Med*, 2021,10(24):5801.
- [15] Meyer M, Gotz J, Parik L, *et al.* Postoperative delirium is a risk factor for complications and poor outcome after total hip and knee arthroplasty [J]. *Acta Orthop*, 2021,92(6):695-700.
- [16] Cheng T, Yang C, Ding C, *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease is associated with serious infection and venous thromboembolism in patients undergoing hip or knee arthroplasties: a meta-analysis of observational studies [J]. *J Arthroplasty*, 2023,38(3):578-585.
- [17] Xia LL, Liu YY, Wang Y. PD-1/PD-L1 blockade therapy in advanced non-small-cell lung cancer: current status and future directions [J]. *Oncologist*, 2019,24(Suppl 1):S31-S41.
- [18] Delaney N, Michot JM, Comont T, *et al.* Haematological immune-related adverse events induced by anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: a descriptive observational study [J]. *Lancet Haematol*, 2019,6(1):e48-e57.
- [19] Davis RJ, Lina I, Ding DC, *et al.* Increased expression of PD-1 and PD-L1 in patients with laryngotracheal Stenosis [J]. *Laryngoscope*, 2021,131(5):967-974.
- [20] Jadhav RR, Im SJ, Hu B, *et al.* Epigenetic signature of PD-1 + TCF1+ CD8⁺ T cells that act as resource cells during chronic viral infection and respond to PD-1 blockade [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019,116(28):14113-14118.
- [21] 张浩, 陈楚鹰, 何久盛, 等. 老年股骨转子间骨折患者围手术期程序性死亡受体-1 表达水平在判断术后感染中的作用 [J]. *中华创伤骨科杂志*, 2019,21(9):752-757.
- [22] Neelakantan P, Herrera DR, Pecorari VGA, *et al.* Endotoxin levels after chemomechanical preparation of root canals with sodium hypochlorite or chlorhexidine: a systematic review of clinical trials and meta-analysis [J]. *Int Endod J*, 2019,52(1):19-27.
- [23] 杨帆, 冯亚民, 齐良刚. 血清炎性指标与内毒素及 sTREM-1 在肺癌患者术后肺部感染中的临床意义 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2019,29(19):2916-2920.
- [24] Nuzzo A, Guedj K, Curac S, *et al.* Accuracy of citrulline, I-FABP and D-lactate in the diagnosis of acute mesenteric ischemia [J]. *Sci Rep*, 2021,11(1):18929.
- [25] Seethaler B, Basrai M, Neyrinck AM, *et al.* Biomarkers for assessment of intestinal permeability in clinical practice [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2021,321(1):G11-G17.