

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.06.022

机体微生态变化及炎症因子表达在支气管扩张症中的 预警作用初步分析*

李媛媛¹ 常 炜² 阿丽亚·哈力克¹ 古丽茹·阿热斯兰³ 娜迪热·阿不都萨拉木^{3Δ}

(1 新疆医科大学第八附属医院呼吸与危重症医学科 新疆 乌鲁木齐 830049;

2 新疆医科大学第八附属医院院感管理科 新疆 乌鲁木齐 830049;

3 新疆医科大学第八附属医院结核科 新疆 乌鲁木齐 830049)

摘要 目的:初步探讨与分析机体微生态变化及炎症因子表达在支气管扩张症中的预警作用。**方法:**2020年6月1日-2022年3月31日选择在本院诊治的支气管扩张患者100例作为支气管扩张组,同期选择本院体检中心招募50例体检人员作为对照组。测定支气管扩张组及对照组的第一秒用力呼气容积(FEV₁),用力肺活量(FVC),血清炎症细胞因子IL-1β、IL-6、IL-8、IL-17、TNF-α含量以及外周血炎症标记物中性粒细胞(NEU)、C-反应蛋白(CRP)。将完成电子气管镜检查的患者分为急性加重期组(A组)及稳定期组(B组),同时测定A组B组肺泡灌洗液的细菌丰度并进行相关性分析。**结果:**支气管扩张组的FEV₁、FVC都明显低于对照组($P<0.05$)。支气管扩张组中急性加重期支气管扩张患者43例,稳定期支气管患者扩张例57例。支气管扩张组的血IL-1β、IL-6、IL-8、IL-17、TNF-α、NEU、CRP明显高于对照组($P<0.05$),且在急性加重时增高更明显。100例支气管扩张患者中完成电子气管镜检查的患者61例,分为急性加重期组(A组)30例及稳定期组(B组)31例,A组流感嗜血杆菌丰度明显高于B组($P<0.05$),A组铜绿假单胞菌丰度与B组无显著差异($P>0.05$)。在支气管扩张组及对照组150例入选者中,Spearman分析显示血IL-1β、IL-6、IL-8、IL-17、TNF-α、NEU、CRP与支气管扩张存在相关性($P<0.05$),在61例支气管扩张患者中,流感嗜血杆菌丰度与支气管扩张急性加重存在相关性($P<0.05$)。COX比例风险回归模型分析显示血IL-1β、IL-6、IL-8、IL-17、TNF-α、NEU、CRP都可能为导致支气管扩张发生的重要预警因子($P<0.05$)。流感嗜血杆菌丰度可能为导致支气管扩张急性加重的重要预警因子($P<0.05$)。**结论:**支气管扩张可导致患者肺功能下降,多伴随有血清炎症细胞因子IL-1β、IL-6、IL-8、IL-17、TNF-α含量的高表达以及外周血炎症标记物NEU、CRP的增高,且在急性加重时的表达和增高更明显,该因子都可能为导致支气管扩张发生的重要预警因子。支气管扩张患者肺泡灌洗液中可含有大量铜绿假单胞菌、流感嗜血杆菌,流感嗜血杆菌丰度可能为导致支气管扩张急性加重的重要预警因子,铜绿假单胞菌丰度却与支气管扩张急性加重无显著相关。

关键词:支气管扩张;肺功能;微生态**中图分类号:**R562.22 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)06-1110-06

Preliminary Analysis of The Early Warning Effect of Body Microecological Changes and Inflammatory Factor Expression in Bronchiectasis*

LI Yuan-yuan¹, CHANG Wei², Aliya·Halike¹, Guliru·Aresilan³, Nadire·Abudousalamu^{3Δ}

(1 Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The Eighth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University,

Urumqi, Xinjiang, 830049, China; 2 Department of Hospital Management,

The Eighth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830049, China;

3 Department of Tuberculosis, The Eighth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830049, China)

ABSTRACT Objective: To explore and analyze the early warning role of microecological changes and expression of inflammatory factors in bronchiectasis. **Methods:** From June 1st, 2020 to March 31st, 2022, 100 patients with bronchiectasis diagnosed and treated in our hospital were selected as the bronchiectasis group, and 50 physical examiners were recruited from the physical examination center of our hospital as the control group. The first second forced expiratory volume (FEV₁), forced vital capacity (FVC), Blood inflammatory markers IL-1β, IL-6, IL-8, IL-17, TNF-α, Contents of neutrophils (NEU) and C-reactive protein (CRP) were measured in the bronchiectasis group and the control group. Patients in the bronchiectasis group who completed electronic bronchoscopy were divided into stable group (group A) and acute exacerbation group (group B). At the same time, the bacterial abundance of alveolar lavage fluid in group A and group B was measured and analyzed. **Results:** FEV₁ and FVC in bronchiectasis group were lower than those in control group ($P<0.05$). In the bronchiectasis group, there were 43 cases of acute bronchiectasis and 57 cases of chronic bronchiectasis. Blood IL-1β,

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2020D01A108)

作者简介:李媛媛(1981-),女,本科,副主任医师,研究方向:呼吸与危重症,E-mail: yuan13899806869@163.com

Δ 通讯作者:娜迪热·阿不都萨拉木(1975-),女,本科,主任医师,研究方向:呼吸与危重症,E-mail: yuan13899806869@163.com

(收稿日期:2022-07-05 接受日期:2022-07-30)

IL-6, IL-8, IL-17, TNF- α , NEU and CRP in bronchiectasis group were higher than those in the control group ($P<0.05$), and increased more in the acute exacerbation period. Among 100 patients with bronchiectasis, 61 patients who completed electronic tracheoscopy were divided into 30 cases in acute exacerbation group (group A) and 31 cases in stable group (group B). The abundance of *Haemophilus influenzae* in group A was higher than that in group B ($P<0.05$), and there was no difference in the abundance of *Pseudomonas aeruginosa* between group A and group B ($P>0.05$). Spearmen analysis showed that the levels of blood IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17, TNF- α , NEU and CRP in 150 patients in the bronchiectasis group and the control group were correlated with bronchiectasis ($P<0.05$). Among 61 patients with bronchiectasis, *Haemophilus influenzae* abundance was correlated with acute exacerbation of bronchiectasis ($P<0.05$). Cox proportional hazards regression model analysis showed that IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17, TNF- α , NEU and CRP may be important early warning factors leading to bronchiectasis ($P<0.05$). The abundance of *Haemophilus influenzae* may be an important early warning factor for the acute exacerbation of bronchiectasis ($P<0.05$). **Conclusion:** Bronchiectasis can lead to the decline of lung function in patients, which is often accompanied by the high expression of serum inflammatory cytokines IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17, and TNF- α and the expression of peripheral blood inflammatory markers NEU and CRP. The expression and increase are more obvious in acute exacerbation, and this factor may be an important early warning factor for the occurrence of bronchiectasis. The bronchoalveolar lavage fluid of patients with bronchiectasis may contain a large amount of *Pseudomonas aeruginosa* and *Haemophilus influenzae*, and the abundance of *Haemophilus influenzae* may be an important early warning factor leading to acute exacerbation of bronchiectasis. No association with dilated exacerbations.

Key words: Bronchiectasis; Pulmonary function; Microecology

Chinese Library Classification(CLC): R562.22 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)06-1110-06

前言

支气管扩张症是各种原因引起的支气管树的病理性、永久性扩张,导致反复发生化脓性感染的气道慢性炎症,其因反复感染,特别是广泛性支气管扩张可严重损害肺组织和功能,严重影响患者生活质量^[1,2]。大部分支气管扩张症患者最常见的症状为持续或反复性咳嗽、咳痰,有时伴有咯血,可导致呼吸功能障碍及慢性肺源性心脏病,临床症状的轻重与支气管病变的轻重和感染程度有关^[3,4]。当前支气管扩张细菌谱研究仍不全面,获得性病变的主要原因为感染及支气管堵塞,但其具体触发机制仍未阐明^[5,6]。当机体微生态发生变化时,减弱呼吸道粘膜屏障功能,导致大量内毒素侵入呼吸道,释放出大量炎症因子,对呼吸道进行攻击,从而形成恶性循环^[7,8]。为此是否有微生态变化参与了支气管扩张肺部病变的进展,使得微生态变化后引起的免疫反应是否通过炎症因子的级联反应从而导致支气管扩张的发生、急性加重甚至死亡需要探讨。本文初步分析了机体微生态变化及炎症因子表达在支气管扩张症中的预警作用,希望能够有效延缓支气管扩张患者的疾病进程,提高此类患者的生活质量。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2020年6月1日-2022年3月31日选择在本院诊治的支气管扩张患者100例作为支气管扩张组。

纳入标准:(1)符合支气管扩张症诊断条件(胸部CT或高分辨率CT检查满足)^[9];直接征象包括:a支气管内径/伴行肺动脉直径 >1 ;b从中心到外周,支气管未逐渐变细;c距外周胸膜1cm或接近纵隔胸膜范围内可见支气管影。间接征象包括:d支气管壁增厚;e黏液嵌塞;f呼气相CT发现"马赛克"征或"气体陷闭"。此外还可见到支气管呈柱状或囊状改变、气管壁增厚。(2)年龄为18-65岁。(3)调查期间无出现病情恶化情况。

排除标准:患者临床资料不全;不能耐受电子支气管镜者;合并新冠或有新冠接触史的患者。

同期选择本院体检中心招募50例体检人员作为对照组,纳入标准:体检中未发现任何疾病;肺功能和胸部X线均正常;年龄18-65岁。

支气管扩张组与对照组人群一般资料对比无差异($P>0.05$)。见表1。患者自愿参与本研究;医院伦理委员会批准此次研究。

表1 一般资料对比

Table 1 The comparison of the general data

Groups	n	Gender (male / female)	Age (year)	Body mass index (kg/m ²)	Heart rate (secondary / min)	Systolic blood pressure (mmHg)	Diastolic blood pressure (mmHg)
Bronchiectasis group	100	55/45	46.23 $\pm$ 3.40	21.22 $\pm$ 1.11	87.11 $\pm$ 4.58	124.09 $\pm$ 9.10	78.24 $\pm$ 6.66
Control group	50	23/27	46.50 $\pm$ 3.20	21.73 $\pm$ 0.92	87.84 $\pm$ 4.17	124.58 $\pm$ 6.79	78.30 $\pm$ 3.33

1.2 观察指标

(1)采用肺功能检查仪(德国耶格 MASTER-SCREEN 型肺

功能检查仪)测定与记录所有人群的肺功能相关指标,包括第一秒用力呼气容积 (Forced expiratory volume in one second,

FEV₁)、用力肺活量(Forced vital capacity, FVC)等。

(2)EDTA 管抽取所有人群的空腹静脉血 2-3 mL, 使用全自动流式细胞仪双抗夹心法检测炎症细胞因子 IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-17、TNF- α 含量及检测外周血炎症性标记物 NEU、CRP。

(3) 患者经电子支气管镜行病灶部位灌洗, 灌洗液采用 16S rRNA 测序记录铜绿假单胞菌丰度、流感嗜血杆菌丰度。灌洗液合格标准为:① 达到规定的回收量;② 不混有血液(特别是含有红细胞将影响结果的判断), 一般红细胞不超过 10 %;③ 不应混有较多上皮细胞, 上皮细胞应小于 3.0 %。

(4)支气管扩张类型判断标准^[9]:如患者出现下列 6 项中的 3 项及以上出现恶化, 时间超过 48 h 纳入急性期支气管扩张组:咳嗽、痰量变化、脓性痰、呼吸困难或者运动耐受度、乏力或不适、咯血。其余则为稳定期支气管扩张组。

上述所有检测操作相关操作严格按照仪器说明书进行, 同时进行实验室内质控与室间质控。

1.3 统计方法

采用 SPSS24.00 分析, $P < 0.05$ 表示对比差异存在统计学意义。计量数据与计数数据分别采用均数 $\pm$ 标准差、率等表示对比方法为 t 检验与卡方 χ^2 检验等, 相关性分析采用 Spearmen 分析, 预警因素分析采用 COX 比例风险回归模型分析, 检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 肺功能指标对比

支气管扩张组的 FEV₁、FVC 都明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 肺功能指标对比 (L, 均数 $\pm$ 标准差)

Table 2 Comparison of lung function index (L, mean $\pm$ standard deviation)

Groups	n	FEV ₁	FVC
Bronchiectasis group	100	1.67 $\pm$ 0.18*	2.09 $\pm$ 0.32*
Control group	50	2.32 $\pm$ 0.17	2.92 $\pm$ 0.16

Note: compared with the control group, * $P < 0.05$.

2.2 炎症性细胞因子谱及炎症性标记物对比

支气管扩张组中急性加重期支气管扩张患者 43 例, 稳定期支气管扩张患者 57 例。支气管扩张组的血 IL-1 β 、IL-6、IL-8、

IL-17、TNF- α 、NEU、CRP 明显高于对照组 ($P < 0.05$), 且在急性加重时增高更明显。见表 3。

表 3 炎症性细胞因子谱及炎症性标记物对比 (pg/mL, 均数 $\pm$ 标准差)

Table 3 Comparison of serum IL-6, IL-17 and IL-1 content (pg/mL, mean $\pm$ standard deviation)

	Indexs	Bronchiectasis group		Control group(n=50)
		Acute exacerbation(n=43)	Stable period(n=57)	
Blood inflammatory factor profile	IL-1β	12.50±0.24	8.32±0.33**	3.33±0.24*
	IL-6	15.02±0.32	11.09±1.47**	5.02±0.24*
	IL-8	19.28±1.11	12.47±1.84**	3.18±0.11*
	IL-17	21.77±0.89	13.09±1.73**	4.49±0.17*
Blood inflammatory markers	TNF-α	24.01±1.67	12.88±1.11**	5.01±0.25*
	NEU	11.39±0.32	8.98±0.24**	3.01±0.15*
	CRP	14.20±0.23	10.22±0.22**	4.56±0.27*

Note: Comparison of acute exacerbation patients with stable patients in the bronchiectasis group, ** $P < 0.05$.

2.3 肺泡灌洗液微生态分布对比

100 例支气管扩张患者中同意并完成电子气管镜检查的患者 61 例, 分为急性加重期组(A 组)30 例及稳定期组(B 组)31 例, A 组流感嗜血杆菌丰度明显高于 B 组 ($P < 0.05$), A 组铜绿假单胞菌丰度与 B 组无差异 ($P > 0.05$)。见表 4。

2.4 相关性分析

2.4.1 机体炎症因子表达与支气管扩张的相关性 在 150 例入选者中, Spearmen 分析分析显示血 IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-17、TNF- α 、NEU、CRP 与支气管扩张存在相关性 ($P < 0.05$)。见表 5。

2.4.2 机体微生态变化表达与支气管扩张的相关性 在 61 例入选者中, Spearmen 分析显示流感嗜血杆菌丰度与支气管扩

张急性加重存在相关性 ($P < 0.05$), 铜绿假单胞菌丰度与支气管扩张急性加重不存在相关性 ($P > 0.05$)。见表 6。

2.5 预警因素分析

2.5.1 机体微生态变化及血清炎症因子表达在支气管扩张症中的预警作用 在支气管扩张组及对照组 150 例入选者中, COX 比例风险回归模型分析显示血 IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-17、TNF- α 、NEU、CRP 都为导致支气管扩张发生的重要预警因子 ($P < 0.05$)。见表 7。

2.5.2 机体微生态变化及血清炎症因子表达在支气管扩张症中的预警作用 在 61 例入选者中, COX 比例风险回归模型分析显示流感嗜血杆菌丰度为导致支气管扩张急性加重的重要

表 4 肺泡灌洗液微生态分布对比(log CFU/g, 均数±标准差)

Table 4 Comparison of microecological distribution of alveolar lavage fluid (log CFU / g, mean ± standard deviation)

Groups	n	<i>Haemophilus influenzae</i> abundance	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> abundance
Group A	30	3.10±0.22*	2.37±0.25
Group B	31	1.48±0.32	2.34±0.31

Note: Compared with the Group B, * $P<0.05$.

表 5 机体炎症因子表达与支气管扩张的相关性(n=150)

Table 5 Correlation between body inflammatory factor expression and bronchiectasis (n=150)

Indexs	IL-1 β	IL-6	IL-8	IL-17	TNF- α	NEU	CRP
<i>r</i>	0.672	0.590	0.614	0.722	0.654	0.666	0.692
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 6 机体微生态变化表达与支气管扩张的相关性(n=150)

Table 6 Correlation between expression of body microecological changes and bronchiectasis (n=150)

Indexs	<i>Haemophilus influenzae</i> abundance	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> abundance
<i>r</i>	0.683	0.122
<i>P</i>	0.000	0.173

表 7 机体微生态变化及血清炎症因子表达在支气管扩张症中的预警作用(n=150)

Table 7 Early warning effect of body microecological changes and the expression of inflammatory factors in bronchiectasis (n=150)

Indexs	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
IL-1 β	1.853	0.433	14.253	0.000	1.493	1.111-1.968
IL-6	1.652	0.333	15.105	0.000	2.222	1.093-3.256
IL-8	1.982	0.265	18.166	0.000	1.983	1.388-4.184
IL-17	2.174	0.331	21.764	0.000	2.747	1.678-5.167
TNF- α	1.922	0.493	20.222	0.000	3.194	1.457-6.167
NEU	1.666	0.418	16.748	0.000	2.866	1.877-5.285
CRP	1.837	0.517	15.177	0.000	3.014	1.496-5.711

表 8 机体微生态变化及血清炎症因子表达在支气管扩张症中的预警作用(n=150)

Table 8 Early warning effect of body microecological changes and the expression of inflammatory factors in bronchiectasis (n=150)

Indexs	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> abundance	2.775	0.194	11.748	0.000	1.748	1.111-3.948
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> abundance	1.002	0.322	1.093	0.980	0.766	0.677-1.742

预警因子($P<0.05$),铜绿假单胞菌丰度却与急性加重无显著相关。见表 8。

3 讨论

支气管扩张症是一种复杂且异质性较高的疾病,同时也将是一个医学快速发展的领域。而我国对于支气管扩张症方面的报道较少,目前支气管扩张症的诊疗尚无指南,主要基于专家意见^[10]。病因总体上结核后支气管扩张、特发性支气管扩张比例较高,相当比例的支气管扩张是不明原因的,需要进一步明确病因。当前需要积极开展支气管扩张症治疗药物相关临床试

验,探索预防急性加重的方法^[11]。

本研究显示支气管扩张组的 FEV₁、FVC 低于对照组,这是因为支气管扩张症随着病程的进展和反复的急性发作,可出现更严重的临床症状,持续的气道炎症和粘液高分泌,可导致痰栓形成、支气管壁增厚和结构破坏,进而造成肺功能的损害^[12,13]。通过分析 100 例支气管扩张组及 50 例健康对照组患者,发现支气管扩张组的血 IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-17、TNF- α 、NEU、CRP 高于对照组,且在急性期增高更明显。表明支气管扩张患者多伴随有炎性标记物的高表达,且在急性加重时增高更明显。该结果与国内多项^[14,15]报道具有一致性,在支扩患者受病

原微生物感染后,诱导体内免疫细胞释放炎症因子,调节中性粒细胞的聚集、激活,主要表现为气道内中性粒细胞的增多以及 IL-6、IL-8 和 TNF- α 水平的增高。过度应激反应会在生理条件下破坏人体的体内平衡,导致细胞因子大量增加,激活的 IL-1 β 在被细胞表面受体识别后,作用于急性和慢性炎症^[16]。临床研究提示铜绿假单胞菌感染的支气管扩张症患者存在更为严重的全身炎症反应,并可在血清中观察到持续性、高浓度的 IL-17^[17]。TNF- α 对中性粒细胞、肥大细胞、淋巴细胞等具有激活作用^[18]。NEU 与 CRF 均在机体内发挥调节免疫应答反应、激活补体和促进吞噬细胞吞噬细菌等作用,其水平的长期升高意味着长期的严重且不受控制的免疫反应,以及进展的全身炎症反应^[19,20]。以上这些均表明,IL-6、IL-8、IL-17、TNF- α 气道炎症中重要的促炎因子,NEU 及 CRF 是支气管扩张恶性循环发病机制中的一环。

机体微生态是一个动态的生态系统,包括健康和疾病状态。目前大量报道显示肺部微生物菌群在多种呼吸系统疾病中发生了改变。既往传统涂片及培养阳性率低,而肺泡灌洗可获得气管镜所不能探及下气道的细胞和溶质,在临床诊断具有更高的敏感性与特异性,可更加准确全面地反映呼吸道微生物群的存在^[21,22]。多项研究表明^[23,24]铜绿假单胞菌、流感嗜血杆菌是测序结果中最常见的优势病原菌。既往 Davies 等^[25]研究认为铜绿假单胞菌是支气管扩张患者最重要的定植菌,也是导致支气管扩张症加重的重要病原菌。而钟南山团队最新研究^[26]则表达了相反的观点,新出现的细菌感染与支扩急性加重显著相关,分离出的定植菌却与急性加重无显著的相关。并进一步指出,与急性加重最为相关的新分离出来的细菌主要为流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌。本研究显示支气管扩张患者肺泡灌洗液中可含有大量铜绿假单胞菌、流感嗜血杆菌,支气管扩张症急性加重期流感嗜血杆菌丰度明显高于稳定期,而铜绿假单胞菌丰度在支气管扩张症急性期及稳定期之间却无显著差异。这与钟南山团队研究结果一致,也对急性加重时抗生素的应用提供了思路,同时在一定程度上解释了为何抗生素治疗后绝大多数支扩急性加重的炎症反应可以得到缓解、症状得以减轻。

长期以来临床上对支气管扩张缺乏重视,治疗上药物虽能控制支气管扩张的炎症反应,但由于支气管扩张本身病变为不可逆的,在抵抗力低时常有继发性感染发生,严重者合并大咯血危及生命^[28,29]。同时支气管扩张症流行病学资料不足,患病率被大大低估,获得性病变的主要原因为感染及支气管堵塞,缺乏病因诊断的标准流程。本研究 Spearsman 分析显示血清 IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-17、TNF- α 、NEU、CRP 与支气管扩张存在相关性,流感嗜血杆菌丰度与支气管扩张急性加重存在相关性。COX 比例风险回归模型分析显示血 IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-17、TNF- α 、NEU、CRP 都可能为导致支气管扩张发生的重要预警因子。流感嗜血杆菌丰度可能为导致支气管扩张急性加重的重要预警因子。表明机体微生态变化及炎症因子表达在支气管扩张症具有很好的预警作用。但因缺乏统一的标准指导与费用较高等因素的影响,涉及的患者数量比较少,可能会降低某些指标的统计效能,且我们也可能低估了厌氧菌或者少见细菌感染、真菌以及病毒对支气管扩张症急性加重的影响,这些都

需要在后续研究中进一步探讨。

总之,支气管扩张可导致患者肺功能下降,多伴有血清 IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-17、TNF- α 、NEU、CRP 的高表达,且以上因子均可能为导致支气管扩张发生的重要预警因子,这提示我们可尝试将血清炎症指标与其他生物学和非生物学指标联合用于支气管扩张发生的预测,弥补 BSI 及 E-FACED 评分系统的不足。支气管扩张症患者肺泡灌洗液中可含有大量铜绿假单胞菌、流感嗜血杆菌,流感嗜血杆菌丰度可能为导致支气管扩张急性加重的重要预警因子,这提示新出现的细菌感染更可能与支气管扩张急性加重显著相关,而非定值细菌感染。

参考文献(References)

- [1] Amati F, Simonetta E, Gramegna A, et al. The biology of pulmonary exacerbations in bronchiectasis [J]. Eur Respir Rev, 2019, 28(154): 190055
- [2] O'Donnell AE. Bronchiectasis update [J]. Curr Opin Infect Dis, 2018, 31(2): 194-198
- [3] Visser SK, Bye P, Morgan L. Management of bronchiectasis in adults [J]. Med J Aust, 2018, 209(4): 177-183
- [4] Lee E, Sol I S, Kim J D, et al. Long-term macrolide treatment for non-cystic fibrosis bronchiectasis in children: a meta-analysis [J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 24287-24289
- [5] McShane PJ, Tino G. Bronchiectasis[J]. Chest, 2019, 155(4): 825-833
- [6] Lim R K, Tremblay A, Lu S, et al. Evaluating hemoptysis hospitalizations among patients with bronchiectasis in the United States: a population-based cohort study[J]. BMC Pulm Med, 2021, 21(1): 392
- [7] Chandrasekaran R, Mac Aogáin M, Chalmers JD, et al. Geographic variation in the aetiology, epidemiology and microbiology of bronchiectasis[J]. BMC Pulm Med, 2018, 18(1): 83
- [8] 支气管扩张症专家共识撰写协作组, 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人支气管扩张症诊断与治疗专家共识 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(4): 11
- [9] Medical Masterclass contributors, Firth J. Respiratory medicine: bronchiectasis[J]. Clin Med (Lond), 2019, 19(1): 64-67
- [10] Cuthbertson L, Felton I, James P, et al. The fungal airway microbiome in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis [J]. J Cyst Fibros, 2021, 20(2): 295-302
- [11] 王月平, 尹飞飞, 赵国厚, 等. 血清 CRP、IL-6、PCT 在支气管扩张症合并肺部感染中的表达水平及意义 [J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(9): 5
- [12] Dicker A J, Loneragan M, Keir H R, et al. The sputum microbiome and clinical outcomes in patients with bronchiectasis: a prospective observational study[J]. Lancet Respir Med, 2021, 9(8): 885-896
- [13] Martinez Garcia MA, Oscullo G, Posadas T, et al. Pseudomonas aeruginosa and lung function decline in patients with bronchiectasis[J]. Clin Microbiol Infect, 2021, 27(3): 428-434
- [14] Menéndez R, Méndez R, Amara-Elori I, et al. Systemic Inflammation during and after Bronchiectasis Exacerbations: Impact of Pseudomonas aeruginosa[J]. J Clin Med, 2020, 9(8): 2631
- [15] 张邦禹, 赵兰, 徐瑛. 阿奇霉素和支扩养阴颗粒联合给药对大鼠支气管扩张模型的影响及机制[J]. 中国抗生素杂志, 2018, 43(1): 6
- [16] 徐琳, 路苹, 姚红梅, 等. 支气管扩张症合并感染患者血清人分泌

- 型磷脂酶 A2-X 表达情况及其与炎性指标的相关性研究 [J]. 中国全科医学, 2020, 23(24): 6
- [17] 王真, 张家艳, 王玉霞, 等. 重症肺炎合并脓毒症患者外周静脉血 TLR-4、CRP、TNF- α 、PCT 表达水平及近期生存情况[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(11): 2517-2523
- [18] Amati F, Simonetta E, Gramegna A, et al. The biology of pulmonary exacerbations in bronchiectasis [J]. Eur Respir Rev, 2019, 28(154): 190055
- [19] Sever ZK, Bircan HA, Sirin FB, et al. Serum biomarkers in patients with stable and exacerbated COPD-bronchiectasis overlap syndrome [J]. Clin Respir J, 2020, 14(11): 1032-1039
- [20] Wei L, Zhao J, Bao J, et al. The characteristics and clinical significance of mucin levels in bronchoalveolar lavage fluid of patients with interstitial lung disease [J]. J Investig Med, 2019, 67(4): 761-766
- [21] Roach DJ, Ruangnapa K, Fleck RJ, et al. Structural lung abnormalities on computed tomography correlate with asthma inflammation in bronchoscopic alveolar lavage fluid [J]. J Asthma, 2020, 57(9): 968-979
- [22] Dickson RP, Erb-Downward JR, Freeman CM, et al. Bacterial Topography of the Healthy Human Lower Respiratory Tract[J]. mBio, 2017, 8(1): e02287-16
- [23] Byun MK, Chang J, Kim HJ, et al. Differences of lung microbiome in patients with clinically stable and exacerbated bronchiectasis[J]. PLoS One, 2017, 12(8): e0183553
- [24] Davies G, Wells AU, Doffman S, et al. The effect of *Pseudomonas aeruginosa* on pulmonary function in patients with bronchiectasis[J]. Eur Respir J, 2006, 28(5): 974-979
- [25] Chen CL, Huang Y, Yuan JJ, et al. The Roles of Bacteria and Viruses in Bronchiectasis Exacerbation: A Prospective Study [J]. Arch Bronconeumol (Engl Ed), 2020, 56(10): 621-629
- [26] Periseleris J, Schelenz S, Loeblinger M, et al. Bronchiectasis severity correlates with outcome in patients with primary antibody deficiency [J]. Thorax, 2021, 76(10): 1036-1039
- [27] Martínez-García MA, Oliveira C, Máz L, et al. Bronchiectasis: A Complex, Heterogeneous Disease[J]. Arch Bronconeumol (Engl Ed), 2019, 55(8): 427-433
- [28] Richardson H, Dicker AJ, Barclay H, et al. The microbiome in bronchiectasis[J]. Eur Respir Rev, 2019, 28(153): 190048
- [29] Shkeiri R, Saliba W, Stein N, et al. Exploring factors associated with acquisition and chronicity of infection in bronchiectasis: A population-based study[J]. Respir Med, 2021, 185(8): 106487

(上接第 1080 页)

- [21] 田娇, 宁静, 徐勇胜. 微小 RNA(microRNA)与儿童支气管哮喘关系的研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2021, 37(5): 460-466
- [22] Wu C, Xu K, Wang Z, et al. A novel microRNA miR-1165-3p as a potential diagnostic biomarker for allergic asthma [J]. Biomarkers, 2019, 24(1): 56-63
- [23] O'Leary L, Sevinç K, Papazoglou IM, et al. Airway smooth muscle inflammation is regulated by microRNA-145 in COPD[J]. FEBS Lett, 2016, 590(9): 1324-1334
- [24] 李颖, 任炳臣, 韩晓庆, 等. 支气管哮喘患者血清 MicroRNA-145 水平表达与肺功能、气道重塑及 Th1/Th2 平衡的关系分析 [J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(5): 133-137, 179
- [25] 刘兰英. 微 RNA 在支气管哮喘中与 Th2 相关促炎因子的研究进展[J]. 医学综述, 2015, 21(23): 4252-4255
- [26] Dahan D, Ekman M, Larsson-Callerfelt AK, et al. Induction of angiotensin-converting enzyme after miR-143/145 deletion is critical for impaired smooth muscle contractility [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2014, 307(12): C1093-C1101
- [27] 陈培芬, 邱智辉, 黄国华, 等. Anti-miR-145 促进人气道平滑肌细胞增殖及骨桥蛋白合成[J]. 南方医科大学学报, 2015(7): 1073-1075
- [28] Lacedonia D, Palladino GP, Foschino-Barbaro MP, et al. Expression profiling of miRNA-145 and miRNA-338 in serum and sputum of patients with COPD, asthma, and asthma-COPD overlap syndrome phenotype[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2017, 12: 1811-1817
- [29] 滕飞, 胡波. 诱导痰生物标志物在哮喘-COPD 重叠综合征中的应用[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(21): 4684-4687
- [30] Carpagnano GE, Lacedonia D, Carone M, et al. Study of mitochondrial DNA alteration in the exhaled breath condensate of patients affected by obstructive lung diseases [J]. J Breath Res, 2016, 10(2): 026005