

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.13.022

血清 IL-4、IL-6、IL-33 与老年重症肺炎患者肠道菌群的相关性分析及对预后的影响*

冯 薇¹ 赵 黎¹ 汪子凯¹ 范小琴¹ 宋 磊^{2Δ}

(1 成都大学附属医院老年医学科 四川 成都 610000; 2 成都市第二人民医院呼吸与危重症医学科 四川 成都 610000)

摘要 目的:探究老年重症肺炎患者血清白介素(IL)-4、IL-6、IL-33 与肠道菌群变化的相关性及其预后影响因素。**方法:**选取我院2020年1月-2022年1月期间收治的老年重症肺炎患者中筛选82例纳入重症组,从同期老年健康体检志愿者中选取50例纳入正常组。对比两组的IL-4、IL-6、IL-33与肠道菌群水平差异, Pearson 相关系数分析肠道菌群与IL-4、IL-6、IL-33水平相关性,根据重症组随访6个月的预后情况分为生存组55例、死亡组27例,对比生存组、死亡组的临床因素差异,多因素 Logistic 回归模型分析重症肺炎死亡的影响因素。**结果:**(1)对比正常组,重症组的IL-4、IL-6、IL-33水平均明显升高($P<0.05$);(2)对比正常组,重症组的大肠埃希菌水平均明显升高且双歧杆菌水平明显降低($P<0.05$);(3)大肠埃希菌与IL-4、IL-6、IL-33均呈正相关,双歧杆菌与IL-4、IL-6、IL-33均呈负相关;(4)对比生存组,死亡组年龄、急性生理和慢性健康(APACHE-II)评分、IL-4、IL-6、IL-33、大肠埃希菌、机械通气比例、餐后2h平卧比例均明显更高且双歧杆菌明显更低($P<0.05$);(5)重症肺炎死亡的独立危险因素包括年龄增加、APACHE-II评分升高、IL-4升高、IL-6升高、IL-33升高、大肠埃希菌升高、机械通气、餐后2h平卧且独立保护因素是双歧杆菌升高。**结论:**老年重症肺炎患者存在明显的炎症反应与肠道菌群失衡,患者的IL-4、IL-6、IL-33、大肠埃希菌、双歧杆菌异常变化并且存在密切关系,老年重症肺炎患者的年龄、机械通气、餐后体位等因素均会影响其预后生存结局。

关键词:老年;重症肺炎;IL-4;IL-6;IL-33;肠道菌群;预后;相关性

中图分类号:R563.1;R574.62 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)13-2513-05

Correlation Analysis of Serum IL-4, IL-6, IL-33 and Intestinal Microflora in Elderly Patients with Severe Pneumonia and Their Influence on Prognosis*

FENG Wei¹, ZHAO Li¹, WANG Zi-kai¹, FAN Xiao-qin¹, SONG Le^{2Δ}

(1 Department of Geriatric Medicine, Clinical Medical College & Affiliated Hospital of Chengdu University, Chengdu, Sichuan, 610000, China; 2 Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Chengdu Second People's Hospital, Chengdu, Sichuan, 610000, China)

ABSTRACT Objective: To explore the correlation between serum interleukin (IL)-4, IL-6, IL-33 and intestinal flora in elderly patients with severe pneumonia and the influencing factors of prognosis. **Methods:** 82 elderly patients with severe pneumonia who were admitted in our hospital from January 2020 to January 2022 were selected to be included in the severe group, and 50 elderly health volunteers from the same period were selected to be included in the normal group. The levels of IL-4, IL-6, IL-33 and intestinal flora in the two groups were compared. Pearson correlation coefficient was used to analyze the correlation between intestinal flora and the levels of IL-4, IL-6, and IL-33. According to the prognosis of the severe group at 6 months after follow-up, they were divided into survival group with 55 patients and death group with 27 patients. The differences of clinical factors between survival group and death group were compared. The influencing factors of death from severe pneumonia were analyzed by multivariate Logistic regression model. **Results:** (1) Compared with the normal group, the levels of IL-4, IL-6 and IL-33 in the severe group were significantly higher ($P<0.05$). (2) Compared with the normal group, the level of *Escherichia coli* in the severe group was significantly higher and the level of *bifidobacterium* was significantly lower ($P<0.05$). (3) *Escherichia coli* was positively correlated with IL-4, IL-6 and IL-33, while *bifidobacterium* was negatively correlated with IL-4, IL-6 and IL-33. (4) Compared with the survival group, the age, acute physiology and chronic health (APACHE-II) score, IL-4, IL-6, IL-33, *Escherichia coli*, the proportion of mechanical ventilation, and the proportion of lying flat 2 hours after meal in the death group were significantly higher and the *bifidobacterium* were significantly lower ($P<0.05$). (5) The independent risk factors of death from severe pneumonia included increased age, increased APACHE-II score, increased IL-4, increased IL-6, increased IL-33, increased *Escherichia coli*, mechanical ventilation, lying flat 2 hours after meal, and the independent protective factor was increased *bifidobacterium*. **Conclusion:** Elderly patients with severe pneumonia have obvious inflammatory response and intestinal flora imbalance, and abnormal changes of IL-4, IL-6, IL-33, *Escherichia coli* and *bifidobacterium* are closely related. Age, mechanical ventilation, after meal position

* 基金项目:四川省卫生和计划生育委员会科研项目(18PJ405);成都大学附属医院院级科研课题(2020YYZ31)

作者简介:冯薇(1987-),女,本科,主治医师,研究方向:老年呼吸系统疾病、老年感染性疾病,E-mail: fengweicd173@163.com

Δ 通讯作者:宋磊(1986-),男,硕士,主治医师,研究方向:呼吸与危重症,E-mail: 787555797@qq.com

(收稿日期:2023-01-05 接受日期:2023-01-27)

and other factors in elderly patients with severe pneumonia can affect their prognosis and survival outcome.

Key words: Elderly; Severe pneumonia; IL-4; IL-6; IL-33; Intestinal flora; Prognosis; Correlation

Chinese Library Classification(CLC): R563.1; R574.62 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)13-2513-05

前言

肺炎是临床常见的呼吸系统疾病,在各个年龄层均有发生,若未及时治疗会造成疾病恶化并发展为重症肺炎(SP),而老年人因年龄增长导致肺部纤毛摆动功能与巨噬细胞免疫功能减弱,并且多数老年患者合并其他系统疾病,因此老年人是重症肺炎的高危群体^[1]。老年重症肺炎患者会出现急性呼吸衰竭、低氧血症、低血压、休克等临床症状,且老年重症肺炎患者的致死率随年龄增长而升高,致死率在 20.00%~50.00%^[2]。重症肺炎病理机制较为复杂,在一定程度上增加了临床诊疗工作的难度,探寻早期预测重症肺炎的敏感指标具有重要意义^[3,4]。有临床研究认为炎症反应、肠道菌群变化均与肺部感染性疾病的发生与发展存在密切关联^[5,6],但针对老年重症肺炎患者的炎症因子变化与肠道菌群相关性的研究文献较少。因此本研究对比分析老年重症肺炎患者的血清白细胞介素(IL)-4、IL-6、IL-33与肠道菌群水平变化及其相关性,并进一步探究患者预后的影响因素,为老年重症肺炎患者的治疗与预后提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取本院 2020 年 1 月-2022 年 1 月期间收治的 82 例老年重症肺炎患者作为研究对象纳入重症组,另选取 50 例同期老年健康体检志愿者纳入正常组。病例组年龄 77~93(90.79±1.23)岁,男性 49 例,女性 33 例,糖尿病史 39 例,高血压史 35 例,吸烟史 35 例,正常组年龄 75~93(90.45±1.43)岁,男性 29 例,女性 21 例。纳入标准:(1)年龄≥75 岁;(2)结合诊断标准、病史及实验室检查确诊为重症肺炎^[7],具体如下:①近期呼吸道感染等症状加重,并伴有剧烈咳嗽、出现脓性痰的患者;②出现全身发热症状;③肺部体征发生实变,检测双肺闻及湿性啰音;④血液常规检测中白细胞(WBC)值超出最大值 10×10⁹/L 或低于最小值 4×10⁹/L;⑤影像学"或者 CT 平扫报告可看出肺部出现浸润性阴影,且阴影呈片状或斑片状,且患者肺部发生间质性改变,以上 1-4 项中出现任一项症状并具备第 5 项症状即确诊为重症肺炎;(3)参与研究前已在本院各科室进行全方面的检查,临床资料完整;(4)知情本研究并签署知情同意书。

除标准:(1)合并血液系统性疾病;(2)合并其他呼吸道疾病;(3)有严重心、肝、肾功能障碍者;(4)智力障碍或认知障碍,不能配合本研究。根据重症组随访 6 个月的生存预后情况分

为生存组、死亡组,分别为 55 例、27 例。

1.2 方法

1.2.1 实验室指标检测 (1)采集研究对象 3 mL 空腹静脉血样本并按照 3000 r/min 转速、7 cm 半径离心 10 min,采用新样品杯单独保存血清样本。用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清 IL-6、IL-4、IL-33 的水平。(2)采集所有研究对象入院 24 h 内的粪便标本,使用 Stool DNA Kit 试剂盒(美国 Omega Bio Tek 公司)提取粪便样本总脱氧核糖核酸(DNA)并测定 DNA 质量、浓度和纯度。将稀释的 DNA 作为模板进行实时荧光定量聚合酶链式反应(PCR)。双歧杆菌属上游引物 5'-CCTCCTG-GAAACGGGTGG-3',下游引物 5'-CGGTGTTCTTCCC-GATATCTACA-3',大肠埃希菌上游引物 5'-CATGCcGCGTG-TATGAAGAA-3',下游引物 5'-CGGGTAACGTCATGAG-CAAA-3'。采用 5.0 μL 5× Fast Pfu Buffer, DNA 模板与 2.0 μL 的 2.5 mmol/L 的 dNTPs, 0.8 μL 的上下游引物、0.4 μL Fast Pfu DNA polymerase 以及蒸馏水建立 20.0 μL PCR 反应体系,按照 98℃反应 3 min; 98℃反应 10 s, 54℃反应 30 s, 72℃反应 45 s, 共 35 个循环条件进行 PCR 扩增反应。采用 Veriti Fast PCR 仪(中国赛默飞世尔科技有限公司)定量分析大肠埃希菌、双歧杆菌肠道菌群数量。

1.2.2 随访方法 重症组患者入院到随访截止至 2022 年 7 月 30 日期间,通过短信电话、上门调查邮件或患者回院复查等方式对其进行为期 6 个月的随访,随访内容为患者的生存情况。

1.3 资料收集

建立研究对象的病历档案,收集年龄、性别、吸烟史、机械通气、基础疾病史等基线资料以及记录急性生理和慢性健康(APACHE-II)评分、餐后 2 h 平卧等情况。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 26.0 对本研究数据进行数据处理,对计量资料行正态检验,表示方法为($\bar{x} \pm s$),使用 t 检验,计数资料表示方法为%,采用 χ^2 进行检验;Pearson 相关系数分析肠道菌群与 IL-4、IL-6、IL-33 水平相关性;采用多因素 Logistic 回归模型分析重症肺炎死亡的影响因素; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 对比重症组与正常组的 IL-4、IL-6、IL-33 水平差异

重症组的 IL-4、IL-6、IL-33 水平均明显高于正常组,数据存在统计学差异($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 对比重症组与正常组的 IL-4、IL-6、IL-33 水平差异($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Compared the levels of IL-4, IL-6 and IL-33 between the severe group and the normal group($\bar{x} \pm s$)

Groups	IL-4(μ/L)	IL-6(ng/mL)	IL-33(ng/L)
Severe group(n=82)	71.89±14.87	147.81±17.89	402.93±97.83
Normal group(n=50)	16.11±7.16	74.76±12.32	259.59±58.55
t	24.803	25.414	9.379
P	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 对比重症组与正常组的肠道菌群水平差异

菌水平低于正常组,数据存在统计学差异($P<0.05$)。见表 2。

重症组的大肠埃希菌水平明显高于正常组并且双歧杆

表 2 对比重症组与正常组的肠道菌群水平差异($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of intestinal flora levels between the severe group and the normal group($\bar{x}\pm s$)

Groups	Escherichia coli(MPN/100 g)	Bifidobacterium(MPN/100 g)
Severe group(n=82)	13.09± 1.65	6.01± 1.72
Normal group(n=50)	6.57± 1.58	12.30± 2.38
t	22.376	-17.575
P	<0.001	<0.001

2.3 IL-4、IL-6、IL-33 与肠道菌群相关性

IL-4、IL-6、IL-33 与大肠埃希菌均呈正相关($r=0.834, 0.825, 0.590; P=0.000, 0.000, 0.000$), IL-4、IL-6、IL-33 与双歧杆菌均呈负相关($r=-0.793, -0.771, -0.543; P=0.000, 0.000, 0.000$)。

死亡组年龄、APACHE- II 评分、IL-4、IL-6、IL-33、大肠埃希菌水平与机械通气、餐后 2 h 平卧比例均高于生存组,死亡组双歧杆菌水平明显低于生存组,数据均存在统计学差异($P<0.05$)。而两组在性别、吸烟史、高血压史、糖尿病史数据比较无统计学差异($P>0.05$)。见表 3。

2.4 对比生存组与死亡组重症肺炎患者的临床因素差异

表 3 对比生存组与死亡组重症肺炎患者的临床因素差异

Table 3 Comparison of clinical factors between survival group and death group in patients with severe pneumonia

Factors	Survival group(n=55)	Death group(n=27)	t/χ^2	P
Age(years)	78.56± 2.43	92.34± 0.12	-29.356	<0.001
Gender(%)			0.004	0.949
Male	33(60.00)	16(59.26)		
Female	22(40.00)	11(40.74)		
History of diabetes(%)	25(45.45)	14(51.85)	0.297	0.586
History of high blood pressure(%)	22(40.00)	13(48.15)	0.491	0.483
History of Smoking(%)	21(38.18)	14(51.85)	1.383	0.240
Mechanical ventilation(%)	16(29.09)	17(62.96)	8.640	0.003
APACHE- II score(scores)	15.23± 2.44	24.44± 5.31	-10.795	<0.001
IL-4(μ /L)	54.44± 15.45	107.44± 21.33	-12.831	<0.001
IL-6(ng/ml)	122.78± 32.32	198.80± 44.12	-8.845	<0.001
IL-33(ng/L)	354.77± 29.43	501.03± 43.23	-18.028	<0.001
Escherichia coli(MPN/100 g)	9.88± 2.32	19.63± 4.33	-13.304	<0.001
Bifidobacterium(MPN/100 g)	6.88± 1.43	4.24± 1.21	8.246	<0.001
Lying flat 2 hours after meal(%)	14(25.45)	17(62.96)	10.836	0.003

2.5 多因素 Logistic 回归模型分析重症肺炎死亡的影响因素

将 $P<0.05$ 的年龄、APACHE- II 评分、IL-4、IL-6、IL-33、大肠埃希菌、机械通气、餐后 2 h 平卧、双歧杆菌因素作为自变量,重症肺炎预后作为因变量,多因素 Logistic 回归模型分析显示年龄增加、APACHE- II 评分升高、IL-4 升高、IL-6 升高、IL-3 升高 3、大肠埃希菌升高、使用机械通气、餐后 2 h 平卧是重症肺炎死亡的独立危险因素,双歧杆菌升高是重症肺炎死亡的独立保护因素($P<0.05$)。见表 4-5。

3 讨论

重症肺炎患者体内的 C 反应蛋白(CRP)刺激淋巴细胞、吞噬细胞,机体受到病原体侵袭导致免疫平衡被打破,进而促使

CRP 等炎症因子大量分泌,最终引发机体全身性炎症反应,炎症过强刺激或持续刺激导致炎症反应过度失衡,继而造成自身性损害,降低机体的免疫能力,增加病原菌侵入机体订正并引发感染的风险,进而诱发多器官衰竭,危及患者生命^[89]。而机体发生全身性炎症反应时,体内炎症因子呈高表达状态,进而可引发机体凝血功能紊乱,严重者可导致休克的发生^[10]。有研究结果显示,机体感染细菌、病毒后免疫系统会释放大炎症因子,进而引发炎症反应^[11,12]。本研究中重症组患者 IL-4、IL-6、IL-33 水平呈高表达,与以上研究结论相符,提示老年重症肺炎患者存在明显的炎症反应。本研究中 IL-4、IL-6、IL-33 水平均升高是老年重症患者预后死亡的独立危险因素,其原因可能是发生重症肺炎后 IL-4、IL-6、IL-33 大量生成,进一步加重机体的炎

表 4 变量赋值表
Table 4 Variable assignment table

Factors	Variable	Assignment
Bifidobacterium	X1	Original value input
Age	X2	Original value input
APACHE- II score	X3	Original value input
IL-4	X4	Original value input
IL-6	X5	Original value input
IL-33	X6	Original value input
<i>Escherichia coli</i>	X7	Original value input
Mechanical ventilation	X8	1=yes, 2=no
Lying flat 2 hours after meal	X9	1=yes, 2=no
Death from severe pneumonia	Y	1=yes, 2=no

表 5 多因素 Logistic 回归模型分析重症肺炎死亡的影响因素
Table 5 Multifactor Logistic regression model analysis of the influencing factors of the death from severe pneumonia

Variable	Multifactor regression					
	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
Increased bifidobacterium	-3.118	1.747	5.420	0.748	0.467~0.806	<0.001
Increased age	0.602	0.278	4.621	1.242	1.055~2.890	0.019
Increased APACHE- II score	0.821	0.210	5.034	1.446	1.244~8.388	0.009
Increased IL-4	0.237	0.843	8.145	1.502	1.121~9.476	0.006
Increased IL-6	1.832	1.211	5.013	2.057	1.357~10.336	0.012
Increased IL-33	1.248	0.854	8.156	3.512	1.988~13.441	0.005
Increased <i>Escherichia coli</i>	2.238	0.858	9.543	4.532	3.243~14.433	<0.001
Mechanical ventilation	1.430	0.293	7.041	3.846	2.451~11.016	0.008
Lying flat 2 hours after meal	1.944	1.305	5.901	3.073	1.476~9.476	0.008

症反应,进而加重病情,最终增加患者的死亡风险。进一步分析其原因如下:IL-6 是一种可以诱导 B 细胞分化并分泌抗体的促炎因子,通过刺激 T 细胞活化、分化的途径参与免疫应答过程,在肺炎患者中异常升高^[13]。机体 CD4⁺T 细胞功能性亚群主要包括 Th1、Th2, Th1 细胞亚群主导细胞免疫并且可以分泌 IFN- γ ^[14],而主导体液免疫的 Th2 主要分泌 IL-4, Th1/Th2 在机体正常情况下维持动态平衡,并保证机体正常免疫反应,IL-4 通过 B 淋巴细胞分泌 Ig E,介导过敏反应,其水平高有利于机体增强抗炎效应,减轻炎症损伤,因此在机体发生严重炎症反应时,IL-4 抗炎因子为减轻炎症损伤、维持免疫平衡其水平会反向增长,因此 IL-4 水平明显升高可作为预测患者肺炎严重程度加重的敏感标志之一^[15]。IL-33 是在多种组织中广泛表达的促炎因子,可以通过促进炎症反应参与肺损伤的发生和发展过程^[16]。

肠道是微生物聚集的主要部位,肠道定植的细菌、病毒和真菌超过 1 000 种,肠道微环境在正常生理条件下处于平衡、稳定状态,并且可以通过分解食物获取营养参与机体免疫反应、代谢等过程^[17]。本研究结果显示重症组比正常组的大肠埃希菌水平明显更高并且双歧杆菌水平明显更低,并且均是重症肺炎患者预后的影响因素,说明重症肺炎患者的肠道菌群平衡

被打破,并且对患者的预后产生明显影响。分析其原因如下:双歧杆菌是肠道中的重要益生菌,可抑制致病菌增殖并参与肠黏膜屏障形成过程,对维持肠道菌群平衡具有重要意义,而机体感染、创伤等刺激下,肠道菌群平衡被打破,肠道中的菌群种类、比例相应发生变化,双歧杆菌等肠道内益生菌减少,大肠埃希菌等致病菌快速增殖,同时造成肠黏膜屏障损伤,进而加重病情并增加死亡风险^[18,19]。

有研究指出肠道菌群水平与炎症因子变化有关,并且与肺部感染疾病发展存在密切联系^[20]。本研究中 IL-4、IL-6、IL-33 与肠道菌群的大肠埃希菌、双歧杆菌均存在显著相关性,分析其原因是肠道菌群失衡导致肠道黏膜屏障受损,进而增加肠道通透性,促进各种炎症因子进入血液循环,从而激活、加重全身炎症反应,而 IL-4、IL-6、IL-33 炎症因子的异常升高反向调控其他炎症因子合成、释放,进而加重炎症级联反应与肠道菌群失调,促使重症肺炎患者病情加重与死亡风险增加^[21]。

本次研究结果中年龄增加、APACHE- II 评分升高、IL-4 升高、IL-6 升高、IL-33 升高、大肠埃希菌升高、使用机械通气、餐后 2h 平卧是重症肺炎死亡的独立危险因素,双歧杆菌升高是重症肺炎死亡的独立保护因素,与既往研究^[22,23]结果相符。分析其原因如下:(1)年龄:高龄患者因年龄增长导致机体免疫系统

功能减弱,并且合并其他并发症的风险较高,因此在接受临床侵入性操作等治疗后的死亡风险更高^[24]。(2)机械通气:据相关研究指出^[25],机械通气会增加重症肺炎患者的死亡风险。老年患者治疗过程中可能会出现病情恶化,需要采取机械通气与其他侵入性操作等辅助治疗,部分患者因不合理使用抗生素诱发其他严重并发症,进而增加患者的死亡风险^[26]。(3)APACHE-II评分:APACHE-II评分是现阶段临床危重症患者病情发展与预后定量评价的常用工具,该评分包括急性生理评分、年龄评分、慢性健康状况评分三个部分,能准确评价患者的病情发展情况以及预后结局,分值越高,表示患者的预后越差,因此评分升高可以作为老年重症肺炎患者预后的独立危险因素进行病情预测^[27,28]。(4)餐后2h平卧:已有研究指出肺炎患者餐后的体位姿势对其预后具有重要影响^[29]。老年患者的各项身体机能逐渐衰退,食管括约肌有所松弛,患者进餐后2h内采用平卧位会造成胃食管反流,另外患者的吞咽反射与咳嗽反射因年龄增长有所降低,进而导致餐后2h平卧体位易发生误吸,进而增加患者的肺部感染风险,最终对患者的生存预后造成影响^[30]。因此老年重症肺炎患者日常进食后2h内尽量选取坐立体位,避免食物误吸引发感染,对预后造成不利影响。

综上所述,老年重症肺炎患者的IL-4、IL-6、IL-33、大肠埃希菌水平异常升高并且双歧杆菌异常降低,炎性因子水平与肠道菌群均参与老年重症肺炎患者的疾病发生过程并且二者水平变化存在密切关系,老年重症肺炎患者年龄、机械通气、餐后2h平卧、IL-4、IL-6、IL-33、大肠埃希菌、双歧杆菌水平是其预后影响因素。然本研究纳入的病例样本不足100例并且研究时间跨度较短,导致研究设计存在样本量不足、时间跨度短、随访时间短等不足,可能会增加数据偏倚性,为增强本研究数据的参考价值,后续应扩大样本量进行大样本深入研究。

参考文献(References)

- [1] 余让辉,陈辉,柳晓峰,等.基于流行病学与临床资料调查的重症肺炎患者预后影响因素研究[J].解放军预防医学杂志,2020,38(2): 88-90, 94
- [2] 杜春雨,王佳贺.老年重症肺炎临床特点及诊治进展[J].实用老年医学,2018,32(10): 907-910
- [3] Mizgerd JP. Pathogenesis of severe pneumonia: advances and knowledge gaps[J]. Curr Opin Pulm Med, 2017, 23(3): 193-197
- [4] 邵长周.老年重症肺炎的病因学及诊断[J].实用老年医学,2012,26(2): 102-105
- [5] Kumar V. Pulmonary Innate Immune Response Determines the Outcome of Inflammation During Pneumonia and Sepsis-Associated Acute Lung Injury[J]. Front Immunol, 2020, 11(8): 1722
- [6] 李轶峰,刘超,尹皓原.重症肺炎患者外周血Treg/Th17及其相关细胞因子与肠道菌群的相关性[J].标记免疫分析与临床,2021,28(2): 318-321
- [7] 中华医学会呼吸病学分会.中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016年版)[J].中华结核和呼吸杂志,2016,39(4): 253-279
- [8] 张添威,郭微微,张蓉映,等.动态监测血清CRP对指导重症肺炎患者临床用药的意义及联合IL-8、Th1对预后预警的价值[J].广东医学,2021,42(3): 283-287
- [9] 陈鹏,庞健健,付慧,等.重症肺炎患者血清氧化应激指标和炎症因子的表达及其与肺部感染评分的关系[J].现代生物医学进展,2019,19(9): 1778-1781
- [10] Varela ML, Mogildea M, Moreno I, et al. Acute Inflammation and Metabolism[J]. Inflammation, 2018, 41(4): 1115-1127
- [11] Jiao Y, Sun J. Bacterial Manipulation of Autophagic Responses in Infection and Inflammation[J]. Front Immunol, 2019, 10(12): 2821
- [12] Tay MZ, Poh CM, Ré nia L, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention[J]. Nat Rev Immunol, 2020, 20(6): 363-374
- [13] 牛芳,张翠翠,唐素娟.sTREM-1、BNP、D-二聚体、PCT、IL-6在老年重症肺炎中的评估价值[J].临床肺科杂志,2021,26(8): 1208-1211
- [14] Ruterbusch M, Pruner KB, Shehata L, et al. In Vivo CD4 T Cell Differentiation and Function: Revisiting the Th1/Th2 Paradigm[J]. Annu Rev Immunol, 2020, 38(4): 705-725
- [15] Li S, Wang L, Zhang Y, et al. Role of Interleukin-4 (IL-4) in Respiratory Infection and Allergy Caused by Early-Life Chlamydia Infection[J]. J Microbiol Biotechnol, 2021, 31(8): 1109-1114
- [16] Krishack PA, Hollinger MK, Kuzel TG, et al. IL-33-mediated Eosinophilia Protects against Acute Lung Injury[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2021, 64(5): 569-578
- [17] 李琼华,李珊珊,张红英,等.早期肠内免疫微生态营养在重症肺炎治疗中的应用观察[J].中国微生态学杂志,2021,33(3): 339-343
- [18] Lim HJ, Shin HS. Antimicrobial and Immunomodulatory Effects of Bifidobacterium Strains: A Review[J]. J Microbiol Biotechnol, 2020, 30(12): 1793-1800
- [19] 张小亚,杨小娟,张振祺,等.基于16SrDNA测序技术分析重症肺炎患者肠道菌群的变化[J].中华危重病急救医学,2019,31(12): 1479-1484
- [20] Donovan C, Liu G, Shen S, et al. The role of the microbiome and the NLRP3 inflammasome in the gut and lung [J]. J Leukoc Biol, 2020, 108(3): 925-935
- [21] 陈曦,焦蓉,常立文.重症肺炎患儿肠道菌群紊乱与全身炎症反应及应激反应程度的相关性[J].海南医学院学报,2018,24(13): 1272-1275
- [22] 冯谢宇.影响老年重症肺炎患者预后的相关因素分析[J].中国医学工程,2020,28(2): 20-23
- [23] 周瑜,代艳梅,王一平,等.老年重症肺炎患者细胞炎症因子、凝血功能情况及预后的影响因素分析[J].临床肺科杂志,2020,25(1): 70-73
- [24] 梅海霞,唐玉珍,杨辉,等.老年重症肺炎患者的临床特征、病原菌分布以及影响患者死亡的危险因素分析[J].实用预防医学,2019,26(3): 352-354
- [25] Sakamoto Y, Yamauchi Y, Yasunaga H, et al. Guidelines-concordant empiric antimicrobial therapy and mortality in patients with severe community-acquired pneumonia requiring mechanical ventilation[J]. Respir Investig, 2017, 55(1): 39-44
- [26] 林宗钦,张欢欢,关开泮,等.影响老年重症肺炎患者死亡的危险因素分析[J].河北医学,2018,24(1): 142-145
- [27] Godinjak A, Iglica A, Rama A, et al. Predictive value of SAPS II and APACHE II scoring systems for patient outcome in a medical intensive care unit[J]. Acta Med Acad, 2016, 45(2): 97-103
- [28] 贾明旺,廖广园,彭芳,等.CURB-65、PSI、APACHE II评分在重症肺炎患者预后评估中的应用[J].广州医科大学学报,2019,47(1): 50-53
- [29] 王爱皎.老年重症肺炎患者的临床特点、病原菌耐药性及死亡相关因素[J].中国医刊,2017,52(3): 84-87
- [30] 郭霞,喻昌利,安庆丽,等.老年重症肺炎患者病原学分布及预后危险因素分析[J].广东医学,2016,37(6): 873-875