

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2024.02.005

呼吸系统疾病专题

支气管肺泡灌洗联合抗生素降阶梯疗法对重症肺炎患者细胞免疫、炎症反应及肺功能的影响

朱浩, 姜剑松, 顾维立, 王颖



基金项目: 江苏省卫生健康委员会医学研究项目(Z2022067)

作者单位: 226000 江苏南通, 南通大学第二附属医院/南通市第一人民医院重症医学科(朱浩、顾维立、王颖), 呼吸与危重症医学科(姜剑松)

通信作者: 朱浩, E-mail: zuu188@126.com

【摘要】 目的 探讨支气管肺泡灌洗联合抗生素降阶梯疗法治疗重症肺炎(SP)患者临床疗效及对细胞免疫、炎症反应及肺功能的影响。方法 选择2021年7月—2022年12月江苏省南通市第一人民医院呼吸科收治的SP患者66例为研究对象,采用随机数字表法分为观察组33例和对照组33例。对照组给予抗生素降阶梯疗法治疗,观察组给予支气管肺泡灌洗联合抗生素降阶梯疗法。治疗2周后,比较2组临床疗效、不良反应及治疗前后细胞免疫、炎症因子、肺功能指标变化。结果 观察组总有效率为87.88%,明显高于对照组66.67% ($\chi^2/P=4.228/0.040$)。治疗2周后,观察组细胞免疫指标CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺均高于对照组,CD8⁺低于对照组 ($t/P=3.007/0.004$, 2.457/0.017, 2.943/0.005, 2.106/0.039);血清炎症因子C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)均低于对照组 ($t/P=3.027/0.004$, 3.636/0.001, 4.829/<0.001, 6.248/<0.001);肺功能最大呼气流量(PEF)、第1秒用力呼气容积(FEV₁)、FEV₁占用力肺活量(FVC)比值(FEV₁/FVC)高于对照组 ($t/P=7.631/<0.001$, 4.887/<0.001, 5.406/<0.001)。2组治疗期间不良反应比较差异无统计学意义(21.21% vs. 12.12%, $\chi^2/P=0.098/0.322$)。结论 支气管肺泡灌洗联合抗生素降阶梯疗法能够提高SP患者临床疗效,可能与改善细胞免疫功能、拮抗炎症反应、促进肺功能恢复等因素有关。

【关键词】 重症肺炎;抗生素降阶梯疗法;支气管肺泡灌洗;细胞免疫功能;炎症因子;肺功能**【中图分类号】** R563.1 **【文献标识码】** A

The effects of bronchoalveolar lavage combined with antibiotic downgrading therapy on cellular immunity, inflammatory response, and lung function in patients with severe pneumonia

Zhu Hao*, Jiang Jiansong, Gu Weili, Wang Ying. * Department of Intensive Care Medicine, Second Affiliated Hospital of Nantong University/First People's Hospital of Nantong City, Jiangsu Province, Nantong 226000, China

Corresponding author: Zhu Hao, E-mail: zuu188@126.com

Funding program: Medical Research Project of Jiangsu Provincial Health Commission (Z2022067)

【Abstract】 Objective To study the clinical efficacy of bronchoalveolar lavage combined with antibiotic downgrading therapy in the treatment of severe pneumonia (SP) patients and its impact on cellular immunity, inflammatory response, and lung function. **Methods** Sixty-six SP patients admitted to the Respiratory Department of the First People's Hospital of Nantong City, Jiangsu Province from July 2021 to December 2022 were selected as the research subjects. They were randomly divided into an observation group of 33 cases and a control group of 33 cases using a random number table method. The control group received antibiotic ladder lowering therapy, while the observation group received bronchoalveolar lavage combined with antibiotic ladder lowering therapy. After 2 weeks of treatment, compare the clinical efficacy, adverse reactions, and changes in cellular immunity, inflammatory factors, and lung function indicators between the two groups before and after treatment. **Results** The total effective rate of the observation group was 87.88%, significantly higher than the control group's 66.67% ($\chi^2/P=4.228/0.040$). After 2 weeks of treatment, the cellular immune indicators CD3⁺, CD4⁺, and CD4⁺/CD8⁺ in the observation group were higher than those in the control group, while CD8⁺ was lower than those in the control group ($t/P=3.007/0.004$, 2.457/0.017, 2.943/0.005, 2.106/0.039). Serum inflammatory factor C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) were lower than the control group ($t/P=3.027/0.004$, 3.636/0.001, 4.829/<0.001, 6.248/

<0.001). The maximum expiratory flow (PEF), forced expiratory volume at 1 second (FEV₁), and FEV₁ to forced vital capacity (FVC) ratio (FEV₁/FVC) were higher in the lung function group than in the control group (*t*/*P*=7.631/<0.001, 4.887/<0.001, 5.406/<0.001). There was no statistically significant difference in adverse reactions between the two treatment groups (21.21% vs. 12.12%, χ^2 /*P*=0.098/0.322). **Conclusion** Bronchoalveolar lavage combined with antibiotic downgrading therapy can improve the clinical efficacy of SP patients, which may be related to factors such as improving cellular immune function, antagonizing inflammatory reactions, and promoting lung function recovery.

【Key words】 Severe pneumonia; Antibiotic de-escalation therapy; Bronchoalveolar lavage; Cellular immune function; Inflammatory factors; Pulmonary function

重症肺炎 (severe pneumonia, SP) 是肺组织炎性反应发展到一定疾病阶段, 恶化加重所致器官功能障碍, 甚至危及患者生命。抗感染治疗、预防并发症是治疗 SP 的基本原则^[1]。抗生素降阶梯疗法是指在治疗初期采用强效广谱抗生素治疗, 病情缓解后根据细菌培养及药敏试验结果, 选用窄谱抗生素治疗^[2-3]。支气管肺泡灌洗能够清除肺泡分泌物和炎性物质, 病灶内注入抗生素, 能够直接杀死致病菌, 迅速控制感染症状^[4]。两者联合应用具有协同作用机制, 治疗 SP 患者预期能够获得更好的临床疗效。

SP 是一种重度炎性浸润性疾病, 持续炎性浸润也会诱发机体免疫应答异常, 表现为免疫功能低下 (或免疫功能抑制)、肺功能严重受损^[5-6]。改善免疫功能、拮抗炎性反应是治疗 SP 患者的关键“靶点”。本研究主要观察支气管肺泡灌洗联合抗生素降阶梯疗法治疗 SP 患者临床疗效及其对免疫细胞、炎性反应及肺功能的影响, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2021 年 7 月—2022 年 12 月于江苏省南通市第一人民医院呼吸科收治的 SP 患者 66 例为研究对象, 男 40 例, 女 26 例; 年龄 52~76 岁; 病程 3~12 d; Luna 等^[7] 修订版临床肺部感染评分 (CPIS) 6~10 分, 急性生理及慢性健康评分系统 II (APACHE II 评分) 16~30 分; 合并基础疾病: 高血压 20 例, 糖尿病 14 例, 冠心病 11 例, 慢性阻塞性肺疾病 13 例。采用随机数字表法分为观察组 33 例和对照组 33 例。2 组患者性别、年龄、病程、CPIS、APACHE II 评分和合并症比较差异无统计学意义 (*P*>0.05), 具有可比性, 见表 1。本研究经医院医学伦理委员会批准, 患者及家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 纳入标准: ①均符合《中国急诊重症肺炎临床实践专家共识》^[8] SP 诊断标准: 符合 2 项主要指标 (需行气管插管机械通气治疗等) 中 1 项、9 项次要指标 (呼吸频率 ≥ 30 次/min 等) 中 3 项确诊者; ②年龄 45~76 岁; ③研究过程中未接受影响疗效评估的其他治疗。排除标准: ①严重肝肾功能不全者;

②合并恶性心律失常、心肌梗死、心源性肺水肿者; ③对本研究药物过敏者; ④急性呼吸衰竭、重度肺功能不全等肺泡灌洗术禁忌者; ⑤伴有颅脑外伤、恶性肿瘤者。

表 1 2 组重症肺炎患者临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data between two groups of severe pneumonia patients

指 标	对照组 (<i>n</i> =33)	观察组 (<i>n</i> =33)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
性别 [例 (%)]	男	22 (66.67)	1.015	0.314
	女	11 (33.33)		
年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	60.17 \pm 7.26	62.42 \pm 7.15	1.269	0.209
病程 ($\bar{x}\pm s$, d)	7.06 \pm 1.14	7.25 \pm 1.02	0.714	0.478
CPIS ($\bar{x}\pm s$, 分)	7.23 \pm 1.05	7.56 \pm 1.12	1.235	0.221
APACHE II 评分 ($\bar{x}\pm s$, 分)	22.26 \pm 4.32	23.52 \pm 4.15	1.208	0.231
合并基础疾病 [例 (%)]	高血压	8 (24.24)	1.148	0.284
	糖尿病	6 (18.18)	0.777	0.378
	冠心病	4 (12.12)	0.982	0.322
	慢性阻塞性肺疾病	8 (24.24)	0.363	0.547

1.3 治疗方法 所有患者均给予扩张支气管、祛痰、吸氧、维持水电解质及酸碱平衡、保护肾功能、营养支持等对症治疗。必要时行机械通气治疗。

对照组: 给予抗生素降阶梯疗法治疗。亚胺培南—西司他丁钠 (默沙东有限公司生产) 0.5 g 加入 0.9% 氯化钠注射液 100 ml 中静脉滴注 (根据患者肾功能耐受情况调整滴注速度, 每次 6~12 h 滴注完毕)。连续治疗 3 d 后根据细菌培养和药敏结果, 采用抗生素降阶梯疗法。2 项阴性者, 继续使用药物抗感染治疗 3~5 d 后, 再选用针对性强的窄谱抗生素维持治疗。治疗时间为 2 周。

观察组: 给予支气管肺泡灌洗联合抗生素降阶梯疗法。抗生素降阶梯疗法同对照组。支气管肺泡灌洗术: 术前禁食禁饮 6~8 h, 2% 利多卡因局部麻醉。经鼻插入纤维支气管镜 (珠海迈德豪医用科技有限公司, A41201035), 观察主支气管及气管、叶段、亚段支气管, 清除气道内分泌物。当纤维支气管镜到达病灶

部位后,采用灌洗液(100 ml 温度 37℃生理盐水、0.2 g 丁胺卡、5 mg 地塞米松、4 000 U 糜蛋白酶等组成)反复冲洗(每次灌洗用量 5~20 ml),至吸出灌洗液清澈时停止。对感染重的肺叶(或肺段)注入敏感抗生素(5~10 ml)、地塞米松(5 mg)。每 2 d 灌洗 1 次,连续 2 周。

1.4 观察指标与方法

1.4.1 细胞免疫功能检测:治疗前、治疗 2 周后,采集患者空腹静脉血 4 ml,采用流式细胞仪(美国贝克曼 DxFLEx)检测 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 水平,计算 CD4⁺/CD8⁺ 值。

1.4.2 血清炎性因子检测:治疗前、治疗 2 周后,采集患者空腹静脉血 4 ml,3 000 r/min 离心 10 min 取血清,采用全自动生化分析仪(日本日立 7600)检测 C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平。

1.4.3 肺功能测定:治疗前、治疗 2 周后,采用肺功能检测仪(美国麦加菲肺功能仪)检测最大呼气流量(PEF)、第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)、FEV₁ 占用力肺活量(FVC)比值(FEV₁/FVC)。

1.4.4 不良反应:统计治疗期间咽痒、呕吐、恶心、一过性低氧血症发生率。

1.5 临床疗效判断标准 参照《中国急诊重症肺炎临床实践专家共识》^[8]、Luna 等^[7]修订版 CPIS 拟定疗效判断标准。显效:症状、体征、病原学检查及实验室检查 4 项均恢复正常,CPIS 评分降低 ≥75%;有效:症状、体征、病原学检查及实验室检查 4 项指标明显改善,CPIS 评分降低 ≥30%~<75%;无效:症状、体征、病原学检查及实验室检查 4 项指标无改善甚至加重,CPIS 评分降低 <30%。总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。

1.6 统计学分析 采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分

析。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用配对 *t* 检验,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料用频数或率(%)表示,组间比较采用独立样本 χ^2 检验,等级资料采用 *Z* 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床疗效比较 观察组患者总有效率为 87.88%,明显高于对照组 66.67% ($\chi^2 = 4.228, P < 0.05$),见表 2。

表 2 观察组和对照组重症肺炎患者临床疗效比较 [例(%)]

Tab.2 Comparison of Clinical Efficacy between the Observation Group and the Control Group in Severe Pneumonia Patients

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	33	10(30.30)	12(36.36)	11(33.33)	66.67
观察组	33	17(51.52)	12(36.36)	4(12.12)	87.88
<i>Z</i> χ^2 值			<i>Z</i> = 5.081		$\chi^2 = 4.228$
<i>P</i> 值			0.079		0.040

2.2 2 组患者治疗前后细胞免疫功能比较 治疗前,2 组患者 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 比较差异无统计学意义 (*P*>0.05);治疗 2 周后,2 组患者 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均高于本组治疗前,CD8⁺ 低于本组治疗前 (*P*<0.05),且观察组患者 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 高于对照组,CD8⁺ 低于对照组 (*P*<0.05),见表 3。

2.3 2 组患者治疗前后血清炎性因子比较 治疗前,2 组患者血清 CRP、PCT、IL-6、TNF-α 水平比较差异无统计学意义 (*P*>0.05);治疗 2 周后,2 组患者血清 CRP、PCT、IL-6、TNF-α 均低于本组治疗前 (*P*<0.01),且观察组患者血清 CRP、PCT、IL-6、TNF-α 均低于同期对照组 (*P*<0.01),见表 4。

表 3 观察组和对照组重症肺炎患者治疗前后血清细胞免疫功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.3 Comparison of serum cellular immune function between the observation group and the control group of severe pneumonia patients before and after treatment

组别	时间	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照组 (<i>n</i> = 33)	治疗前	44.12±6.26	34.12±5.45	32.04±5.20	1.10±0.32
	治疗后	56.28±8.32	37.50±6.17	28.42±4.25	1.32±0.35
观察组 (<i>n</i> = 33)	治疗前	42.63±6.15	34.54±5.23	33.35±5.14	1.04±0.30
	治疗后	62.52±8.54	41.25±6.23	26.25±4.12	1.57±0.34
<i>t/P</i> 对照组内值		6.710/<0.001	2.359/0.025	3.095/0.004	2.872/0.007
<i>t/P</i> 观察组内值		10.861/<0.001	4.741/<0.001	6.198/<0.001	6.766/<0.001
<i>t/P</i> 治疗后组间值		3.007/0.004	2.457/0.017	2.106/0.039	2.943/0.005

表 4 观察组和对照组重症肺炎患者治疗前后血清炎性因子水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.4 Comparison of serum inflammatory factor levels before and after treatment between the observation group and the control group of severe pneumonia patients

组别	时间	CRP (mg/L)	PCT (ng/L)	IL-6 (ng/L)	TNF- α (ng/L)
对照组 (n=33)	治疗前	145.53 \pm 24.15	3.46 \pm 0.60	204.13 \pm 30.15	14.52 \pm 3.06
	治疗后	48.15 \pm 7.43	1.75 \pm 0.46	153.45 \pm 23.24	9.12 \pm 1.25
观察组 (n=33)	治疗前	152.47 \pm 22.52	3.54 \pm 0.62	212.24 \pm 32.26	15.45 \pm 3.12
	治疗后	42.68 \pm 7.25	1.36 \pm 0.41	127.50 \pm 20.32	7.28 \pm 1.14
t/P 对照组内值		22.137/ $<$ 0.001	12.925/ $<$ 0.001	7.647/ $<$ 0.001	9.372/ $<$ 0.001
t/P 观察组内值		26.657/ $<$ 0.001	16.923/ $<$ 0.001	12.767/ $<$ 0.001	14.137/ $<$ 0.001
t/P 治疗后组间值		3.027/ 0.004	3.636/ 0.001	4.829/ $<$ 0.001	6.248/ $<$ 0.001

2.4 2 组患者治疗前后肺功能指标比较 治疗前,2 组 PEF、FEV₁、FEV₁/FVC 比较差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗 2 周后,2 组 PEF、FEV₁、FEV₁/FVC 均高于本组治疗前 ($P<0.01$), 且观察组 PEF、FEV₁、FEV₁/FVC 高于同期对照组 ($P<0.01$), 见表 5。

表 5 观察组和对照组重症肺炎患者治疗前后肺功能指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.5 Comparison of lung function indicators before and after treatment between the observation group and the control group of severe pneumonia patients

组别	时间	PEF (L/s)	FEV ₁ (L)	FEV ₁ /FVC (%)
对照组 (n=33)	治疗前	1.96 \pm 0.44	1.83 \pm 0.40	54.10 \pm 7.34
	治疗后	2.82 \pm 0.48	2.56 \pm 0.51	63.43 \pm 9.12
观察组 (n=33)	治疗前	1.90 \pm 0.42	1.72 \pm 0.36	52.65 \pm 7.12
	治疗后	3.76 \pm 0.52	3.15 \pm 0.47	75.13 \pm 8.45
t/P 对照组内值		7.601/ $<$ 0.001	6.452/ $<$ 0.001	4.577/ $<$ 0.001
t/P 观察组内值		15.948/ $<$ 0.001	13.923/ $<$ 0.001	11.687/ $<$ 0.001
t/P 治疗后组间值		7.631/ $<$ 0.001	4.887/ $<$ 0.001	5.406/ $<$ 0.001

2.5 2 组不良反应比较 2 组不良反应比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.098, P=0.322$), 见表 6。

表 6 观察组和对照组治疗期间不良反应比较 [例(%)]

Tab.6 Comparison of adverse reactions during treatment between the observation group and the control group

组别	例数	咽痒	呕吐	恶心	一过性低氧血症	合计
观察组	33	2(6.06)	2(6.06)	2(6.06)	1(3.03)	7(21.21)
对照组	33	1(3.03)	2(6.06)	1(3.03)	0	4(12.12)

3 讨论

SP 也称中毒性肺炎, 是一种因病原体诱导所致的肺实质性炎性反应。抗生素抗感染是治疗 SP 的主要方法, 在传统治疗中抗生素使用遵循“逐代升级、分别袭击”原则的升级疗法, 常出现初始抗生素未能覆盖病原谱, 导致无法控制致病菌、控制感染效果差的弊

端^[9]。初始使用强效广谱抗生素, 能够最大限度覆盖所有致病菌, 实现迅速控制感染、减少细菌耐药的目的。病情缓解后, 根据细菌培养与药敏试验结果, 针对性使用窄谱抗生素, 可减少抗生素的使用及细菌耐药发生^[10]。降阶梯疗法遵循“一步到位、重拳出击”的原则, 能够达成“迅速控制临床症状、尽早脱离生命危险”的目标, 但对于 SP 患者, 降阶梯疗法疗效似乎已到“瓶颈”期^[11]。支气管肺泡灌洗术能够直达肺部深处, 通过反复冲洗和吸引, 能够促进分泌物吸收、缓解气道阻塞。也可通过直接(病灶内注入抗生素)或间接(促进降阶梯疗法抗生素吸收)作用, 增强局部血药浓度, 提高杀灭致病菌效果^[12-13]。而且肺泡灌洗术也是细菌学检查、指导敏感抗菌药物使用的有效方法^[14]。一项 Meta 分析表明, 支气管肺泡灌洗术联合药物治疗能够缩短 SP 患者住院时间 (MD = -4.38, 95%CI = -5.53 ~ -3.25, $P<0.001$), 提高整体有效率 (OR = 0.16, 95%CI = 0.13 ~ 0.19, $P<0.001$)^[15]。本研究中, 观察组有效率明显高于对照组, 说明支气管肺泡灌洗术联合药物治疗 SP 患者, 效果值得肯定。

SP 是一种重度肺部感染性炎性疾病, 炎性反应参与 SP 发生、发展全过程。炎性反应的发生, 也是导致肺泡上皮细胞损伤与通透性增加的主要原因^[16]。CRP 是一种与肺炎链球菌荚膜 C 多糖结合形成复合物的蛋白质, PCT 为无激素活性降钙素前肽物质, 两者均为急性时相反应蛋白家族成员, 与细菌感染、应激创伤等密切相关^[17]。IL-6 是重要内源性趋化因子, TNF- α 是由巨噬细胞分泌的小分子蛋白, 两者均为重要炎性因子, 参与机体炎性反应^[18]。持续炎性反应也是导致机体免疫应答失衡与免疫抑制的重要原因。抗生素降阶梯疗法初始选用强效广谱抗生素, 拮抗炎性反应、控制感染有一定效果^[19]。但抗生素降阶梯疗法只能发挥基础性治疗作用, 由于气道阻塞、血气屏障等因素的影响, 局部抗生素血药浓度明显不足, 直接影响杀菌效果^[20]。支气管肺泡灌洗一则可以清除炎性分

分泌物,二则能够局部注射抗生素,二者均能直接杀菌、抗感染^[21]。同时灌洗液有湿化、刺激气道的作用,能够促进药物扩散与吸收,有增强抗生素血药浓度、间接抗感染的效果^[22]。姚振刚等^[23]研究报道,纤维支气管镜肺泡灌洗术联合抗生素降阶梯疗法可通过下调血清 IL-6、IL-8、TNF- α 水平,上调转化生长因子- β (TGF- β) 等途径,拮抗 SP 患者炎症反应,也可通过调节 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平,改善 SP 患者免疫功能^[24]。本研究中,观察组患者 CD3⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 高于同期对照组,CRP、PCT、IL-6、TNF- α 、CD8⁺ 低于对照组,所得结论也支持上述文献观点。

肺功能受损是 SP 患者常见并发症,如肺泡氧合功能受损、气道阻力增加、肺脏顺应性降低、呼吸衰竭等。抗生素降阶梯疗法能够最大限度杀灭致病菌,迅速控制感染,有利于 SP 患者肺功能的恢复。支气管肺泡灌洗的反复冲洗与吸引,能够最大限度清除气道分泌物,促进通气功能恢复。而且灌洗液有湿化、刺激气道的作用,能缓解气道黏膜水肿、恢复气道黏膜纤毛功能,诱导咳嗽反射,改善血液循环^[25]。临床研究中,支气管镜肺泡灌洗术能够改善重度急性发作期支气管哮喘患儿肺通气功能(FEV₁、FEV₁/FVC)^[26]。本研究中,观察组 PEF、FEV₁、FEV₁/FVC 高于对照组,雷雪超等^[27]也有类似的文献报道,说明支气管肺泡灌洗术联合抗生素降阶梯疗法能够促进 SP 患者肺功能恢复。

本研究结果表明,支气管肺泡灌洗术联合抗生素降阶梯疗法可能通过拮抗炎症反应、改善免疫功能、促进肺功能恢复等途径,达到提高 SP 患者临床疗效的目的。本研究尚缺乏联合治疗可能作用机制的深入分析,同时也缺乏临床疗效与免疫细胞功能、炎症反应、肺功能的相关性分析,可能会导致所得结论的偏倚,需要在后续研究中进一步完善。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

朱浩:论文设计与实施、论文撰写;姜剑松:负责资料收集与整理、数据统计;顾维立:提出研究思路、项目指导、文献调研及整理,设计论文框架、论文审核;王颖:数据统计分析,课题实施

参考文献

[1] 章婵,娄可,饶文娇,等.高流量氧疗辅助丙种球蛋白治疗对老年重症肺炎患者免疫、炎症水平的影响[J].中国老年学杂志,2023,43(1):2876-2879. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2023.12.016.

[2] Deshpande A, Richter SS, Haessler S, et al. De-escalation of empiric antibiotics following negative cultures in hospitalized patients with pneumonia, rates and outcomes [J]. Clin Infect Dis, 2021, 72(8): 1314-1322. DOI: 10.1093/cid/ciaa212.

[3] 张丽,徐燕,张斌,等.清金化痰汤联合抗生素降阶梯疗法治疗重

症肺炎痰热壅肺证临床研究[J].新中医,2021,53(7):27-30. DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2021.07.007.

[4] 沈亚青,余仙娟,何飞.支气管镜下肺泡灌洗对支气管扩张并感染者的疗效及对感染指标的影响[J].实用医学杂志,2021,37(11):1414-1417. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2021.11.008.

[5] Popescu I, Snyder ME, Iasella CJ, et al. CD4⁺ T-Cell dysfunction in severe COVID-19 disease is tumor necrosis factor- α /tumor necrosis factor receptor 1-dependent [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2022, 205(12): 1403-1418. DOI: 10.1164/rccm.202111-2493OC.

[6] 李智强,黄剑明,周畅军,等.重症肺炎患者肠道菌群变化及其与免疫功能的关系[J].山东医药,2023,63(11):15-18. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2023.11.004.

[7] Luna CM, Blanzaco D, Niederman MS, et al. Resolution of ventilator-associated pneumonia, prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome [J]. Crit Care Med, 2003, 31: 676-682. DOI: 10.1097/01.CCM.0000055380.86458.1E

[8] 中国医师协会急诊医师分会.中国急诊重症肺炎临床实践专家共识[J].中国急救医学,2016,36(2):97-107. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2016.02.001.

[9] 郝菲,姚晨,韩俊婷,等.降阶梯治疗策略结合血清 PCT 动态监测在老年重症肺炎患者中的应用[J].河北医药,2019,41(21):3219-3223. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2019.21.004.

[10] Soo KB, Ho CS, Younsuck K, et al. Safety of antimicrobial de-escalation for culture-negative severe pneumonia [J]. J Crit Care, 2019, 54: 1-19. DOI: 10.1016/j.jcrc.2019.06.026.

[11] 闫伟华,许华.支气管肺泡灌洗联合振动排痰对老年重症肺炎合并呼吸衰竭患者 PTX-3 水平影响及肺部感染控制[J].中国老年学杂志,2021,41(10):2073-2076. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2021.10.018.

[12] 吴瑶,彭洁,谢梅,等.经纤维支气管镜行支气管肺泡灌洗术治疗重症肺炎疗效及动脉血气指标和呼吸动力学的影响[J].河北医学,2021,27(7):1123-1127. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2021.07.014.

[13] Wang CY, Ye S, Wang XC, et al. Clinical efficacy and safety of mechanical ventilation combined with fiberoptic bronchoalveolar lavage in patients with severe pulmonary infection [J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 5401-5407. DOI: 10.12659/MSM.915507.

[14] 朱常军,杜兴冉,吕敏捷,等.支气管肺泡灌洗液高通量测序技术在成人肺部感染中的应用价值[J].国际呼吸杂志,2022,42(15):1148-1157. DOI: 10.3760/cma.j.cn131368-20220428-00336.

[15] 刘茂华,吴仰聪,叶欣鑫,等.重症肺炎经支气管镜灌洗联合常规治疗的临床疗效的 Meta 分析[J].中国内镜杂志,2023,29(2):64-75. DOI: 10.12235/E20220482.

[16] Mardani R, Namavar M, Ghorbi E, et al. Association between serum inflammatory parameters and the disease severity in COVID-19 patients [J]. J Clin Lab Anal, 2022, 36(1): e24162. DOI: 10.1002/jcla.24162.

[17] 翁海美,许花芬,蔡冬,等.新生儿感染性肺炎血清 sTREM-1 水平与炎症因子、免疫球蛋白的相关性分析[J].疑难病杂志,2019,18(4):353-357. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.04.007.

(下转 159 页)

- (10):713-724.DOI:10.1016/S2352-4642(22)00185-7.
- [5] 李芳冬,李超乾.益生菌和灭活益生菌在哮喘防治中的研究进展[J].国际呼吸杂志,2022,42(22):1746-1750.DOI:10.3760/cma.j.cn131368-20220721-00630.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组.支气管哮喘防治指南(2020年版)[J].中华结核和呼吸杂志,2020,43(12):1023-1048.DOI:10.3760/cma.j.cn112147-20200618-00721.
- [7] 唐鸿,翟慧媛,方小谦,等.钩薄过敏煎联合贴敷治疗咳嗽变异性哮喘的疗效及对 IL-4、IFN- γ 、FeNO 和 CaNO 的影响[J].中医学报,2022,50(2):72-77. DOI: 10.19664/j.cnki.1002-2392.220040.
- [8] Sharma V, Cowan DC. Obesity, Inflammation, and Severe Asthma: An Update[J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2021, 21(12):46-51. DOI: 10.1007/s11882-021-01024-9.
- [9] Al Heialy S, Ramakrishnan RK, Hamid Q. Recent advances in the immunopathogenesis of severe asthma [J]. J Allergy Clin Immunol, 2022, 149(2):455-465. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.12.765.
- [10] Miethe S, Karsonova A, Karaulov A, et al. Obesity and asthma [J]. J Allergy Clin Immunol, 2020, 146(4):685-693. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.08.011.
- [11] 邱萌.支气管哮喘患儿血清维生素 D 与气道呼吸参数关系及对预后的影响[J].河北医学,2021,27(8):1339-1343. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2021.08.023.
- [12] Malden S, Gillespie J, Hughes A, et al. Obesity in young children and its relationship with diagnosis of asthma, vitamin D deficiency, iron deficiency, specific allergies and flat-footedness: A systematic review and meta-analysis[J]. Obes Rev, 2021, 22(3):1023-1027. DOI: 10.1111/obr.13129.
- [13] 张梦洁,唐继红.口服益生菌对慢性阻塞性肺病患者肠道菌群和肺功能及预后的影响[J].中国微生态学杂志,2021,33(7):803-805,809. DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202107011.
- [14] 江璇,叶焰,丘梅清,等.支气管哮喘患者血清 CCR5、eotaxin 水平变化及其对免疫 Th17、Treg 细胞平衡的影响[J].免疫学杂志,2021,37(11):1001-1006. DOI: 10.13431/j.cnki.immunol.j.20210141.
- [15] 耿珊珊.变应性鼻炎患者血清维生素 D 与 Treg/Th17 细胞的相关性研究[D].石家庄:河北医科大学,2017.
- [16] Ma JG, Wu GJ, Xiao HL, et al. Vitamin D has an effect on airway inflammation and Th17/Treg balance in asthmatic mice [J]. Kaohsiung J Med Sci, 2021, 37(12):1113-1121. DOI: 10.1002/kjm2.12441.
- [17] Westfall S, Caracci F, Zhao D, et al. Microbiota metabolites modulate the T helper 17 to regulatory T cell (Th17/Treg) imbalance promoting resilience to stress-induced anxiety- and depressive-like behaviors [J]. Brain Behav Immun, 2021, 18(33):350-368. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.10.013.
- [18] 韩静,赵锐恒,王建新,等.超重或肥胖对哮喘患者气道炎症、哮喘控制水平及中医体质的影响[J].现代中西医结合杂志,2022,31(8):1023-1026,1033. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2022.08.001.
- [19] 崔一帆,董明明,胡丹,等.血清趋化素、瘦素、脂联素浓度与学龄前单纯性肥胖儿童糖脂代谢的关系[J].中国儿童保健杂志,2022,30(5):548-552. DOI: 10.11852/zgetbjzz2021-1197.
- [20] Zeng H, Safratowich BD, Liu Z, et al. Adequacy of calcium and vitamin D reduces inflammation, β -catenin signaling, and dysbiotic Parasutterella bacteria in the colon of C57BL/6 mice fed a western-style diet [J]. J Nutr Biochem, 2021, 13(20):1024-1029. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2021.108613.
- [21] 马媛媛,钟斌,黄冬平,等.哮喘患儿血清 miR-29b 与外周血 Th1、Th2 细胞失衡的相关性研究[J].河北医药,2021,43(11):1640-1643,1648. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2021.11.008.
- [22] Fang D, Cui K, Cao Y, et al. Differential regulation of transcription factor T-bet induction during NK cell development and T helper-1 cell differentiation [J]. Immunity, 2022, 55(4):639-655. DOI: 10.1016/j.immuni.2022.03.005.

(收稿日期:2023-09-26)

(上接 153 页)

- [18] Kandhaya-Pillai R, Yang XM, Tchkonja T, et al. TNF- α /IFN- γ synergy amplifies senescence-associated inflammation and SARS-CoV-2 receptor expression via hyper-activated JAK/STAT1 [J]. Aging Cell, 2022, 21(6):e13646. DOI: 10.1111/ace1.13646.
- [19] Uda A, Tokimatsu I, Koike C, et al. Antibiotic de-escalation therapy in patients with community-acquired nonbacteremic pneumococcal pneumonia [J]. Int J Clin Pharm, 2019, 41(6):1611-1617. DOI: 10.1007/s11096-019-00926-z.
- [20] You AS, Fukunaga BT, Hanlon AL, et al. The Daniel K. Inouye College of Pharmacy Scripts, the effects of vancomycin use and de-escalation in patients hospitalized with pneumonia [J]. Hawaii J Med Public Health, 2018, 77(10):261-267.
- [21] 牛侠,陈秀梅,郑艳会.吸入性乙酰半胱氨酸肺泡灌洗对重症肺炎患者治疗效果观察[J].首都医科大学学报,2021,42(6):950-955. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7795.2021.06.008.
- [22] 欧阳惠利,赵亮,陈远平.纤支镜肺泡灌洗联合注射用亚胺培南西司他丁钠治疗医院获得性重症肺炎的临床研究[J].广州医科大学学报,2019,47(1):103-106. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9664.2019.01.26.
- [23] 姚振刚,周学军,郭霖星,等.纤支镜肺泡灌洗术配合抗生素降阶梯疗法对重症肺炎患者呼吸力学及炎症指标的影响[J].数理医学杂志,2022,35(7):986-988. DOI: 10.3969/j.issn.1004-4337.2022.07.012.
- [24] 谢晓东,庞礴.泰能联合纤维支气管镜灌洗治疗重症肺炎临床效果及对血清炎症指标的影响[J].川北医学院学报,2021,36(11):1501-1503,1507. DOI: 10.3969/j.issn.1005-3697.2021.11.023.
- [25] Liu J, Zhao HR, Wei HL, et al. Efficacy of bronchoalveolar lavage as adjunct therapy in the treatment of neonatal severe pneumonia, a prospective case-control study [J]. J Trop Pediatr, 2020, 66(5):528-533. DOI: 10.1093/tropej/fmaa010.
- [26] 黄伟,刘立宏,姜佳玲.纤维支气管镜肺泡灌洗术辅助治疗 ≥ 6 岁小儿重度急性发作期支气管哮喘疗效观察[J].山东医药,2022,62(35):71-74. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2022.35.017.
- [27] 雷雪超,李峰,梁国彩.纤维支气管镜肺泡灌洗对重症肺炎伴呼吸衰竭患者临床疗效、肺功能及炎症因子的影响[J].解放军医药杂志,2022,34(1):69-71. DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2022.01.015.

(收稿日期:2023-09-05)