

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.11.005

论著·临床

特发性肺间质纤维化急性加重患者呼吸道微生态成分与不良预后的关系

陈熔, 王旭, 舒静, 莫尚尧, 邓浩

基金项目: 四川省卫生健康科研课题(19pj223)

作者单位: 637000 四川省南充市中心医院呼吸与危重症医学科(陈熔、舒静、莫尚尧、邓浩), 南充市中心医院嘉陵分院内一科(王旭)

通信作者: 陈熔, E-mail: xiaochong2005@sohu.com

【摘要】 目的 分析特发性肺间质纤维化急性加重患者呼吸道微生态成分与不良预后的关系。方法 选取 2020 年 1 月—2021 年 1 月四川省南充市中心医院呼吸与危重症医学科诊治特发性肺间质纤维化急性加重患者 98 例作为研究组, 并根据预后情况分为预后良好亚组 54 例和预后不良亚组 44 例, 另外选取同期特发性肺间质纤维化稳定期患者 50 例作为对照组。检测并比较 2 组患者及不同预后特发性肺间质纤维化急性加重患者体内细菌丰度(chao 指数、sobs 指数、ace 指数)、多样性(shannon 指数、simpson 指数)、菌门(拟杆菌门、厚壁菌门、变形菌门、放线菌门)的表达变化, 受试者工作特征曲线(ROC)分析微生态成分对特发性肺间质纤维化急性加重患者不良预后的诊断价值。结果 与对照组比较, 研究组 chao 指数、sobs 指数、ace 指数、shannon 指数及拟杆菌门、放线菌门占比降低($t = 6.361$ 、 8.253 、 4.440 、 6.483 、 18.680 、 10.610 , P 均 < 0.001), simpson 指数及厚壁菌门、变形菌门占比均升高($t = 6.955$ 、 14.230 、 13.730 , P 均 < 0.001)。与预后良好亚组比较, 预后不良亚组 chao 指数、sobs 指数、ace 指数、shannon 指数及拟杆菌门、放线菌门占比降低($t = 6.709$ 、 8.061 、 4.653 、 11.530 、 11.540 、 5.083 , P 均 < 0.001), simpson 指数及厚壁菌门、变形菌门占比升高($t = 3.776$ 、 4.390 、 8.017 , P 均 < 0.001)。ROC 曲线显示, chao 指数、sobs 指数、ace 指数、simpson 指数、shannon 指数、拟杆菌门、厚壁菌门、变形菌门、放线菌门及联合检测诊断特发性肺间质纤维化急性加重患者不良预后的 AUC 为 0.709 、 0.751 、 0.679 、 0.709 、 0.777 、 0.724 、 0.732 、 0.688 、 0.697 、 0.908 , 联合检测价值高于单项指标检测。结论 呼吸道微生态成分与特发性肺间质纤维化急性加重患者病情相关, 且微生物成分紊乱可影响患者预后, 检测其表达可对患者不良预后进行诊断。

【关键词】 特发性肺间质纤维化, 急性加重; 呼吸道微生态成分; 不良预后**【中图分类号】** R563.1⁺3**【文献标识码】** A

Relationship between respiratory microecological components and adverse prognosis in patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary interstitial fibrosis Chen Rong^{*}, Wang Xu, Shu Jing, Mo Shangyao, Deng Hao.^{*} Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Nanchong Central Hospital, Sichuan Province, Nanchong 637000, China

Corresponding author: Chen Rong, E-mail: xiaochong2005@sohu.com

Funding program: Sichuan Health Research Project (19pj223)

【Abstract】 Objective To analyze the relationship between respiratory microecological components and adverse prognosis in patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary interstitial fibrosis. **Methods** From January 2020 to January 2021, 98 patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis diagnosed and treated by the Department of Respiratory and Critical Care Medicine of Nanchong Central Hospital in Sichuan Province were selected as the study group, and were divided into 54 subgroups with good prognosis and 44 subgroups with poor prognosis according to the prognosis. In addition, 50 patients with stable idiopathic pulmonary fibrosis were selected as the control group. Detect and compare the expression changes of bacterial abundance (chao index, sobs index, ace index), diversity (shannon index, simpson index), and bacteria (Bacteroides, Firmicutes, Proteus, Actinomycetes) in the two groups of patients and patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary interstitial fibrosis with different prognosis. The diagnostic value of microecological components in the poor prognosis of patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary interstitial fibrosis was analyzed by receiver operating characteristic curve (ROC). **Results** Compared with the control group, the chao index, sobs index, ace index, shannon index and the proportion of Bacteroides and Actinomyces in the study group decreased ($t = 6.361$, 8.253 , 4.440 , 6.483 , 18.680 ,

10.610, $P < 0.001$), and the simpson index and the proportion of Firmicutes and Proteus increased ($t = 6.955, 14.230, 13.730, P < 0.001$). Compared with the subgroup with good prognosis, the chao index, sobs index, ace index, shannon index and the proportion of Bacteroides and Actinomycetes in the subgroup with poor prognosis decreased ($t = 6.709, 8.061, 4.653, 11.530, 11.540, 5.083, P < 0.001$), and the simpson index and the proportion of Firmicutes and Proteus increased ($t = 3.776, 4.390, 8.017, P < 0.001$). ROC curve shows that the AUC of chao index, sobs index, ace index, simpson index, shannon index, Bacteroides, Firmicutes, Proteus, Actinomycetes and their combined detection for the diagnosis of adverse prognosis in patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis is 0.709, 0.751, 0.679, 0.709, 0.777, 0.724, 0.732, 0.688, 0.697, 0.908, and the combined detection value is higher than that of single indicator detection. **Conclusion** Respiratory microecological composition is related to the condition of patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary interstitial fibrosis, and the disorder of microbial composition can affect the prognosis of patients. Detection of its expression can diagnose the poor prognosis of patients.

【Key words】 Idiopathic pulmonary interstitial fibrosis, acute exacerbation; Microecological components of respiratory tract; Poor prognosis

特发性肺纤维化为特发性肺炎中常见类型, 发病率逐年升高, 且预后较差, 临床病死率高, 治疗不及时, 可发展为弥漫性的间质性肺纤维化, 对患者生命安全造成威胁^[1-2]。随着病情的发展, 其可逐渐进展为低氧血症、心肺功能衰竭, 导致患者死亡^[3]。临床研究显示^[4], 呼吸道菌群主要由共生、病原微生物组成, 肺部菌群的负荷、丰度、多样性可受到病情严重程度、机体生理功能影响, 菌群变化特点在肺部疾病的发生、发展、急性发作中具有重要作用, 且微生态失衡可对疾病的预后造成影响。病情重、全身情况差患者机体内常伴有感染的发生, 可致机体肺部微生物群落改变, 促进不良预后的发生^[5]。基于此, 现分析特发性肺间质纤维化急性加重患者呼吸道微生态成分与不良预后的关系, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 1 月—2021 年 1 月四川省南充市中心医院呼吸与危重症医学科诊治特发性肺间质纤维化急性加重患者 98 例作为研究组, 男 55 例, 女 43 例, 年龄 50 ~ 75 (65.32 ± 4.85) 岁; BMI 19 ~ 23 (23.22 ± 4.36) kg/m²; 随访 1 年, 再以患者预后情况分为预后良好亚组 54 例、预后不良亚组 44 例。另外选取同期特发性肺间质纤维化稳定期患者 50 例作为对照组, 男 28 例, 女 22 例, 年龄 52 ~ 74 (64.98 ± 4.77) 岁; BMI 19 ~ 24 (23.57 ± 4.61) kg/m²。2 组一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究经医院伦理委员会审核批准 (2020 伦审第 063 号), 患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: 研究组患者符合“特发性肺纤维化急性加重诊断和治疗中国专家共识”^[6]中对于特发性肺间质纤维化急性加重期的诊治标准, 患者经 CT 检查确诊, 近期存在不明原因呼吸困

难、肺功能恶化。(2) 排除标准: 患者为过敏性肺炎、存在结节病、结缔组织病, 近期使用免疫抑制剂, 存在冠心病、糖尿病等慢性疾病。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 呼吸道微生态成分检测: (1) 呼吸道菌群标本采集、DNA 提取: 患者入住 ICU 24 h 内, 采用纤维支气管镜 (奥林巴斯有限公司生产, BF-P60 型) 检查肺泡灌洗液, 使用生理盐水冲洗患者支气管肺泡, 对回收液进行冲洗, 4℃ 保存。将冲洗液离心弃去上层清液留取沉淀物, 采用无菌磷酸盐缓冲液 200 μl 对沉淀物进行重悬, 后使用 DNA 提取试剂盒 (上海晶诺生物科技有限公司)、PCR 扩增试剂盒 (北京天根生化科技有限公司) 对悬浮物中 DNA 进行抽取。(2) 菌群测序评定: 采用高通量测序平台 (武汉基诺赛克科技有限公司, 型号 HiSeq TM2000) 对细菌丰度、多样性、菌群门进行分析, 根据基因表达标签分类细菌物种, 对群落丰度、多样性进行分析。采用 Mothur 对群落多样性进行计算, 使用 Alpha 多样性根据实际观测到的分类操作单元 (OTU) 数目进行评估, 群落丰度采用 chao 指数、sobs 指数、ace 指数, 丰度与数值相关, 可反映群落丰度; 采用 shannon 指数、simpson 指数对群落多样性进行评估, 判断样品中物种丰度、物种均匀度, 数值越大, 多样性越低。

1.3.2 预后情况: 对患者进行 1 年的随访, 时间截至 2022 年 2 月。患者咳嗽、咯痰、肺部啰音症状缓解, 胸部 X 线片检测异常影像减少为预后良好, 患者临床症状未发生变化, 胸部 X 线片检查异常影像增多为预后不良。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件包对数据进行统计分析处理。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述, 2 组间比较采用独立样本 t 检验; 计数资料以频数或率 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 以受试者工作特征

曲线(ROC)分析呼吸道微生态成分对特发性肺间质纤维化急性加重患者不良预后的诊断价值,并计算曲线下面积(AUC)。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组临床特征比较 2组患者性别、年龄、病程、BMI、饮酒、吸烟、有无治疗史比较,差异无统计学意义(P>0.05)。研究组患者TLC、VC、FEV₁/FVC、IFN-γ低于对照组,病情程度重、干咳、胸闷、有家族遗传史比例及BMI、TNF-α、IL-4高于对照组,差异均有统计学意义(P<0.05),见表1。

2.2 2组微生态丰度、多样性、菌门比较 与对照组比较 研究组chao指数、sobs指数、ace指数、shannon

指数及拟杆菌门、放线菌门占比降低,simpson指数及厚壁菌门、变形菌门占比升高(P<0.01),见表2。

2.3 不同预后亚组间微生态丰度、多样性、菌门比较 随访1年研究组患者预后良好54例、预后不良44例。与预后良好亚组比较,预后不良亚组chao指数、sobs指数、ace指数、shannon指数及拟杆菌门、放线菌门占比降低,simpson指数及厚壁菌门、变形菌门占比升高(P<0.01),见表3。

表3 不同预后亚组患者呼吸道微生态丰度、多样性、菌门比较 (x̄±s)

Tab. 3 Comparison of respiratory microecology abundance, diversity, and bacteria of patients with different prognosis subgroups

项目	预后良好亚组 (n=54)	预后不良亚组 (n=44)	t值	P值
chao指数	168.62±48.14	122.01±35.14	6.709	0.001
sobs指数	192.31±53.14	131.02±38.14	8.061	0.001
ace指数	268.14±75.15	213.01±64.37	4.653	0.001
simpson指数	0.62±0.14	0.73±0.18	3.776	0.001
shannon指数	2.68±0.92	1.22±0.61	11.530	0.001
拟杆菌门(%)	25.63±7.24	12.63±2.01	11.540	0.001
厚壁菌门(%)	54.25±18.21	72.14±22.14	4.390	0.001
变形菌门(%)	8.26±2.57	12.94±3.21	8.017	0.001
放线菌门(%)	8.27±2.44	6.27±1.02	5.083	0.001

表2 对照组与研究组患者呼吸道微生态丰度、多样性、菌门比较 (x̄±s)

Tab. 2 Comparison of respiratory microecological abundance, diversity and bacteria between the control group and the study group

项目	对照组(n=50)	研究组(n=98)	t值	P值
chao指数	198.62±52.63	147.85±42.14	6.361	0.001
sobs指数	239.14±73.62	156.95±46.95	8.253	0.001
ace指数	295.63±79.14	239.14±70.02	4.440	0.001
simpson指数	0.51±0.12	0.68±0.15	6.955	0.001
shannon指数	3.01±1.02	1.97±0.87	6.483	0.001
拟杆菌门(%)	53.62±17.25	18.62±4.97	18.680	0.001
厚壁菌门(%)	30.22±8.05	66.42±17.02	14.230	0.001
变形菌门(%)	3.45±1.08	10.36±3.47	13.730	0.001
放线菌门(%)	13.65±4.24	7.98±2.27	10.610	0.001

2.4 呼吸道微生态成分对特发性肺间质纤维化急性加重患者不良预后的诊断价值 绘制ROC曲线,结果

表1 对照组与研究组患者临床特征比较

Tab. 1 Comparison of clinical characteristics between the control group and the study group

项目		对照组(n=50)	研究组(n=98)	χ ² /t值	P值
性别[例(%)]	男	28(56.00)	55(56.12)	0.001	0.989
	女	22(44.00)	43(43.88)		
年龄[例(%)]	≤65岁	23(46.00)	52(53.06)	0.660	0.416
	>60岁	27(54.00)	46(46.94)		
病程(x̄±s,年)		1.34±0.20	1.36±0.22	0.591	0.539
BMI(x̄±s,kg/m ²)		23.57±4.61	23.22±4.36	0.453	0.651
病情严重程度[例(%)]	轻	20(40.00)	22(22.44)	8.335	0.015
	中	18(36.00)	30(30.61)		
	重	12(24.00)	46(46.93)		
饮酒[例(%)]		22(44.00)	42(42.86)	0.018	0.894
吸烟[例(%)]		30(60.00)	49(50.00)	1.330	24.873
干咳[例(%)]		2(4.00)	68(69.39)	56.788	0.001
胸闷[例(%)]		3(6.00)	55(56.12)	34.902	0.001
肺功能(x̄±s)	TLC(L)	64.29±7.29	55.94±6.24	7.268	0.001
	VC(L)	66.14±7.33	52.97±6.31	11.360	0.001
	FEV ₁ /FVC(%)	60.03±7.12	42.14±5.31	17.220	0.001
炎性因子(x̄±s)	TNF-α(ng/L)	10.02±1.03	15.97±2.33	17.200	0.001
	IL-4(ng/L)	52.03±6.22	79.62±8.14	21.030	0.001
	IFN-γ(ng/L)	29.14±3.41	20.01±2.55	18.320	0.001
既往治疗史[例(%)]		18(36.00)	42(42.85)	0.910	0.340
家族遗传史[例(%)]		25(50.00)	68(69.39)	5.329	0.020

显示 ,chao 指数、sobs 指数、ace 指数、simpson 指数、shannon 指数、拟杆菌门、厚壁菌门、变形菌门、放线菌门及联合检测诊断特发性肺间质纤维化急性加重患者不良预后的 AUC 为 0. 709、0. 751、0. 679、0. 709、0. 777、0. 724、0. 732、0. 688、0. 697、0. 908 联合检测价值高于单项指标检测 ,见表 4。

3 讨论

特发性肺间质纤维化是以侵袭肺泡壁为主的 ,肺泡组织、周边支撑结构病变疾病的总称 ,随着临床病情的不断发展 ,患者出现呼吸困难、刺激性咳嗽症状^[7-8]。临床对于特发性肺间质纤维化发病机制尚未明确 ,相关研究显示 ,慢性炎症反应、细胞外基质过度沉积可导致特发性肺间质纤维化的发展^[9-11]。

TNF- α 为炎症反应调节因子 ,可刺激超氧化物的产生 ,使成纤维细胞增殖速度加快 ,促进胶原蛋白的合成 ,TNF- α 可结合肺泡上皮细胞 ,使肺泡上皮细胞凋亡、再生、坏死 ,导致 TNF- α 产生 ,使其发生纤维化。IL-4 主要是由杀伤 T 细胞产生 ,在免疫反应中具有重要作用 ,IL-4 可使纤维细胞增殖 ,到最后肺组织重构 ,降低肺功能^[12-13]。IFN- γ 可抵抗病毒的产生 ,并对免疫系统进行调控。研究显示^[14] ,呼吸道微生态平衡主要是由微生物进入呼吸道、呼吸道微生物的清除、微生态生长环境 3 个因素决定的 ,决定因素平衡失调后 ,可使患者呼吸道生态发生变化。在健康机体环境内 ,不适于细菌生长 ,机体内细菌繁殖较少 ,机体出现疾病后 ,可导致微生物生长环境发生变化 ,呼吸道微生物菌群大量繁殖^[15]。呼吸道微生态失调与呼吸系统疾病的发生密切相关 ,在慢性呼吸系统疾病患者中 ,多数患者伴有胃肠道功能紊乱 ,且部分炎性肠病患者呼吸道症状较为严重 ,肠道免疫健康可对患者肺部健康造成影响^[16]。疾病发生后 ,患者肠道、呼吸道微生态环境

发生改变 ,导致微生物组成发生变化 ,肠道微生物菌群可通过对肺部微生物免疫应答的调控影响呼吸系统疾病的发生。研究显示^[17-18] ,益生菌可使细胞免疫、体液免疫增强 ,对机体内免疫应答进行调节 ,预防慢性呼吸系统疾病的发展。本研究发现 2 组患者 TLC、VC、FEV₁/FVC、TNF- α 、IL-4、IFN- γ 表达水平具有一定差异性 ,可导致患者不良预后。相关学者研究显示^[19-21] ,机体呼吸道内菌群系统较为复杂 ,肺部微生态平衡遭到破坏后 ,患者可出现肺部疾病 ,导致其不良结局 ,特发性肺间质纤维化急性加重期患者预后较差 ,且患者病情不稳定 ,机体内生理系统较为紊乱 ,对患者体内微生态平衡造成破坏 ,导致不良预后的发生 ,与本研究结果一致 ,表明特发性肺间质纤维化急性加重期患者呼吸道微生态失调后可造成预后不良的发生。

研究显示^[22-24] ,肺部微生态的稳定性主要取决于菌群的组成、丰度、多样性 ,呼吸道微生态多样性、定植 ,可对黏膜纤毛清除功能进行破坏 ,使黏液生成量增加 ,肺部菌群受到破坏 ,并损伤气道上皮 ,导致机体出现免疫反应 ,造成恶性循环。chao 指数、sobs 指数、ace 指数、shannon 指数、simpson 指数为 Alpha 多样性指数 ,sobs 指数、chao 指数、ace 指数可反映群落丰富度 ,chao 指数可对物种总数进行估计 ,chao 指数越大 ,表明物种越多 ,shannon 指数、simpson 指数可对菌群多样性进行判定 ,样品中物种丰富度、物种均匀度可对 chao 指数、sobs 指数、ace 指数、shannon 指数、simpson 指数造成影响。本研究发现 ,chao 指数、sobs 指数、ace 指数、shannon 指数在特发性肺间质纤维化急性加重患者体内表达降低 ,simpson 指数升高 ,且预后不良患者体内 chao 指数、sobs 指数、ace 指数、shannon 指数降低 ,simpson 指数升高。相关学者研究表明^[25-27] ,肺炎、肺囊性纤维化、特发性肺间质纤维化发生时 ,可导致患

表 4 呼吸道微生态成分对特发性肺间质纤维化急性加重患者不良预后的诊断价值

Tab. 4 Diagnostic value of respiratory microecological components for poor prognosis of patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary interstitial fibrosis

变 量	cut-off 值	OR(95% CI)	P 值	敏感度	特异度	约登指数
chao 指数	152. 63	0. 709(0. 605 ~0. 813)	<0. 001	0. 682	0. 648	0. 330
sobs 指数	179. 24	0. 751(0. 653 ~0. 849)	<0. 001	0. 727	0. 722	0. 449
ace 指数	256. 31	0. 679(0. 573 ~0. 786)	<0. 001	0. 886	0. 852	0. 738
simpson 指数	0. 64	0. 709(0. 602 ~0. 815)	<0. 001	0. 796	0. 778	0. 574
shannon 指数	2. 43	0. 777(0. 683 ~0. 872)	<0. 001	0. 841	0. 815	0. 656
拟杆菌门	20. 34	0. 724(0. 547 ~0. 795)	<0. 001	0. 864	0. 759	0. 623
厚壁菌门	60. 03	0. 732(0. 624 ~0. 825)	<0. 001	0. 773	0. 741	0. 574
变形菌门	9. 22	0. 688(0. 567 ~0. 724)	<0. 001	0. 796	0. 796	0. 592
放线菌门	8. 03	0. 697(0. 602 ~0. 847)	<0. 001	0. 818	0. 870	0. 688
联合检测	-	0. 908(0. 842 ~0. 975)	<0. 001	0. 909	0. 907	0. 816

者菌群多样性、群落负荷发生改变,破坏肺部菌群、黏膜纤毛清除功能,导致机体出现免疫反应,加重患者病情,与本研究保持一致,表明特发性肺间质纤维化急性加重期是由共生菌减少、致病菌繁殖导致的,且可导致患者不良预后。ROC 曲线显示,Chao 指数、Sobs 指数、Ace 指数、Shannon 指数、Simpson 指数、各菌门占比情况联合诊断特发性肺间质纤维化急性加重期患者不良预后具有较高诊断价值。

综上所述,呼吸道微生态成分变化与特发性肺间质纤维化急性加重期患者不良预后相关,对其呼吸道微生态成分进行分析,可用于临床特发性肺间质纤维化急性加重期患者不良预后的诊断,具有较高的使用价值。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

陈熔:设计研究方案,提出研究思路,实施研究过程,论文撰写、审核;王旭:分析试验数据,进行统计学分析;舒静、莫尚尧、邓浩:资料搜集整理

参考文献

[1] Spagnolo P ,Kropski JA ,Jones MG ,et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Disease mechanisms and drug development [J]. *Pharmacol Ther* , 2021 , 222: 107798. DOI: 10. 1016/j. pharmthera. 2020. 107798.

[2] Shenderov K ,Collins SL ,Powell JD ,et al. Immune dysregulation as a driver of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *J Clin Invest* ,2021 ,131 (2) : e143226. DOI: 10. 1172/JCI143226.

[3] Zhang Y ,Lu P ,Qin H ,et al. Traditional chinese medicine combined with pulmonary drug delivery system and idiopathic pulmonary fibrosis: Rationale and therapeutic potential [J]. *Biomed Pharmacother* , 2021 ,133: 111072. DOI: 10. 1016/j. biopha. 2020. 111072.

[4] 郑君. 呼吸道菌群与黏膜免疫在哮喘发病机制中的作用 [J]. *国际儿科学杂志* ,2022 ,49 (4) : 249-253. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4408. 2022. 04. 008.

Zheng J. The role of respiratory tract flora and mucosal immunity in the pathogenesis of asthma [J]. *International Journal of Pediatrics* , 2022 ,49 (4) : 249-253. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4408. 2022. 04. 008.

[5] 王四蛟,邵长周. 支气管扩张症和下呼吸道菌群的研究进展 [J]. *中国临床医学* ,2019 ,26 (1) : 141-144. DOI: 10. 12025/j. issn. 1008-6358. 2019. 20181203.

Wang SJ ,Shao CZ. Progress in bronchiectasis and lower respiratory tract flora [J]. *Clinical Medicine in China* ,2019 ,26 (1) : 141-144. DOI: 10. 12025/j. issn. 1008-6358. 2019. 20181203.

[6] 中华医学会呼吸病学分会间质性肺病学组,中国医师协会呼吸医师分会间质性肺病工作委员会. 特发性肺纤维化急性加重诊断和治疗中国专家共识 [J]. *中华医学杂志* ,2019 ,99 (26) : 2014-2023. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0376-2491. 2019. 26. 005.

Interstitial Pulmonary Disease Group ,Respiratory Disease Branch of Chinese Medical Association ,Interstitial Pulmonary Disease Working Committee ,Respiratory Physician Branch of Chinese Medical Doctor

Association. The Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of acute aggravation of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Chinese Medical Journal* ,2019 ,99 (26) : 2014-2023. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0376-2491. 2019. 26. 005.

[7] 刘薇,张玲,鲍洁,等. 特发性肺间质纤维化患者预后不良的影响因素及预测价值 [J]. *川北医学院学报* ,2022 ,37 (4) : 426-429. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-3697. 2022. 04. 004.

Liu W ,Zhang L ,Bao J ,et al. Impact factors and predictive value of poor prognosis in patients with idiopathic pulmonary interstitial fibrosis [J]. *Journal of North Sichuan Medical College* ,2022 ,37 (4) : 426-429. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-3697. 2022. 04. 004.

[8] 赖德清,袁亚迪,谢晓梅,等. 心肺康复运动训练对特发性肺间质纤维化患者心肺功能的影响研究 [J]. *实用心脑血管病杂志* ,2021 ,29 (10) : 86-91. DOI: 10. 12114/j. issn. 1008-5971. 2021. 00. 222.

Lai DQ ,Yuan YD ,Xie XM ,et al. Effects of cardiopulmonary rehabilitation exercise training on cardiopulmonary function in patients with idiopathic pulmonary interstitial fibrosis [J]. *Journal of Practical Cardiology* , 2021 ,29 (10) : 86-91. DOI: 10. 12114/j. issn. 1008-5971. 2021. 00. 222.

[9] 张帆,韩卫全,庞艳,等. 系统性硬化症合并肺间质病变患者外周血中 IL-8、CXCR1、CXCR2 的表达及意义 [J]. *疑难病杂志* ,2020 ,19 (1) : 21-25. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2020. 01. 006.

Zhang F ,Han WQ ,Pang Y ,et al. Expression and significance of IL-8 , CXCR1 and CXCR2 in peripheral blood of patients with systemic sclerosis and pulmonary interstitial disease [J]. *Chin J Diffic and Compl Cas* ,2020 ,19 (1) : 21-25. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2020. 01. 006.

[10] 顾一丹,任允琰,章朱峰,等. 基于网络药理学与分子对接探索人参-五味子配伍治疗特发性肺间质纤维化的分子机制 [J]. *山东科学* ,2022 ,35 (1) : 28-36. DOI: 10. 3976/j. issn. 1002-4026. 2022. 01. 005.

Gu YD ,Ren YY ,Zhang ZF ,et al. Exploring the molecular mechanism of ginseng-andra compatibility in the treatment of idiopathic pulmonary interstitial fibrosis based on network pharmacology and molecular docking [J]. *Shandong Science* ,2022 ,35 (1) : 28-36. DOI: 10. 3976/j. issn. 1002-4026. 2022. 01. 005.

[11] 范林建,丁光辉,马洪方,等. 抗肺合剂辅助治疗特发性肺间质纤维化的疗效观察 [J]. *湖南师范大学学报: 医学版* ,2020 ,17 (5) : 176-179. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-016X. 2020. 05. 052.

Fan LJ ,Ding GH ,Ma HF ,et al. Observation of the efficacy of antipulmonary fibrosis in idiopathic pulmonary interstitial fibrosis [J]. *Journal of Hunan Normal University: Medical edition* ,2020 ,17 (5) : 176-179. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-016X. 2020. 05. 052.

[12] 左艳华,刘靓,许化恒,等. 结缔组织病相关性间质性肺炎患者唾液糖链抗原与 T 细胞亚群水平变化及其临床意义 [J]. *临床军医杂志* ,2021 ,49 (3) : 336-337. DOI: 10. 16680/j. 1671-3826. 2021. 03. 36.

[13] 赖德清,袁亚迪,谢晓梅,等. 心肺康复运动训练对特发性肺间质纤维化患者心肺功能的影响研究 [J]. *实用心脑血管病杂志* ,2021 ,29 (10) : 86-91. DOI: 10. 12114/j. issn. 1008-5971. 2021. 00. 222.

Lai DQ ,Yuan YD ,Xie XM ,et al. Effect of Cardiopulmonary Rehabilitation Exercise Training on Cardio-pulmonary Function in Patients

- with Idiopathic Pulmonary Fibrosis[J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease 2021 ,29(10) : 86-91. DOI: 10. 12114/j. issn. 1008-5971. 2021. 00. 222.
- [14] 盛美玲,汪群智.慢性阻塞性肺疾病急性加重风险高危与低危患者呼吸道微生态系统差异分析[J].临床肺科杂志,2020,25(12):1787-1790. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-6663. 2020. 12. 002. Sheng ML, Wang QZ. Analysis of respiratory microecosystem differences in patients at high risk of acute aggravation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Journal of Clinical Pulmonary Sciences 2020 25(12) : 1787-1790. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-6663. 2020. 12. 002.
- [15] 王睿姍,陈毅斐.重症肺炎机械通气患者上呼吸道微生态差异性分析及死亡危险因素分析[J].临床军医杂志,2020,48(3):340-341,344. DOI: 10. 16680/j. 1671-3826. 2020. 03. 37. Wang RS, Chen YF. Analysis of microecological differences of upper respiratory tract and death risk factors in mechanically ventilated patients with severe pneumonia[J]. Journal of Clinical Military Medicine 2020 ,48(3) : 340-341,344. DOI: 10. 16680/j. 1671-3826. 2020. 03. 37.
- [16] Flerlage T, Boyd DF, Meliopoulos V, et al. Influenza virus and SARS-CoV-2: pathogenesis and host responses in the respiratory tract[J]. Nat Rev Microbiol 2021 ,19(7) : 425-441. DOI: 10. 1038/s41579-021-00542-7.
- [17] 彭纯颖,陆国平.儿童呼吸机相关性肺炎的下呼吸道微生态研究进展[J].中国小儿急救医学,2020,27(1):55-58. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4912. 2020. 01. 012. Peng CY, Lu GP. Progress in the microecology of the lower respiratory tract of ventilator-associated pneumonia in children[J]. Chinese Pediatric Emergency Medicine 2020 ,27(1) : 55-58. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4912. 2020. 01. 012.
- [18] 李冰玉,肖纯凌,李新鸣,等.沈阳市夏冬季慢性阻塞性肺疾病患者上呼吸道微生态状况[J].中国微生态学杂志,2019,31(3):269-272. DOI: 10. 13381/j. cnki. cjm. 201903005. Li BY, Xiao CL, Li XM, et al. Microecological status of the upper respiratory tract in patients with chronic obstructive pulmonary disease in summer and winter in Shenyang[J]. The Chinese Journal of Microecology, 2019 ,31(3) : 269-272. DOI: 10. 13381/j. cnki. cjm. 201903005.
- [19] 汪亚南,曹玲.呼吸道微生态及其与呼吸道疾病关系的研究进展[J].中华实用儿科临床杂志,2022,37(3):231-233. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101070-20200815-01347.
- [20] 王辉,叶彩虹,马焕丽,等.吸烟介导的 COPD 呼吸道微生态失调对 Treg/Th17 失衡的影响[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(3):437-440,444. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-6929. 2021. 03. 026.
- [21] 孙僮,高建华.呼吸道微生态与新生儿疾病关系的研究进展[J].中国小儿急救医学,2020,27(9):688-692. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4912. 2020. 09. 012.
- [22] Hage R, Gautschi F, Steinack C, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE) clinical features and management[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2021 ,16: 167-177. DOI: 10. 2147/COPD. S286360.
- [23] Goos T, De Sadeleer LJ, Yserbyt J, et al. Progression in the management of non-idiopathic pulmonary fibrosis interstitial lung diseases , where are we now and where we would like to be[J]. J Clin Med , 2021 ,10(6) : 1330. DOI: 10. 3390/jcm10061330.
- [24] Redente EF, Black BP, Backos DS, et al. Persistent , progressive pulmonary fibrosis and epithelial remodeling in mice[J]. Am J Respir Cell Mol Biol , 2021 ,64(6) : 669-676. DOI: 10. 1165/rcmb. 2020-0542MA.
- [25] Luppi F, Kalluri M, Faverio P, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis beyond the lung: understanding disease mechanisms to improve diagnosis and management[J]. Respir Res 2021 ,22(1) : 109. DOI: 10. 1186/s12931-021-01711-1.
- [26] Yao C, Guan X, Carraro G, et al. Senescence of alveolar type 2 cells drives progressive pulmonary fibrosis [J]. Am J Respir Crit Care Med , 2021 , 203 (6) : 707-717. DOI: 10. 1164/rccm. 202004-1274OC.
- [27] Valenzi E, Tabib T, Papazoglou A, et al. Disparate interferon signaling and shared aberrant basaloid cells in single-cell profiling of idiopathic pulmonary fibrosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease[J]. Front Immunol 2021 ,12(7) : 59-61. DOI: 10. 3389/fimmu. 2021. 595811. eCollection 2021.

(收稿日期: 2022 - 07 - 20)

(上接 1140 页)

- [20] Kong F, Sun Y, Song W, et al. MiR-216a alleviates LPS-induced acute lung injury via regulating JAK2/STAT3 and NF- κ B signaling [J]. Hum Cell 2020 ,33(1) : 67-78. DOI: 10. 1007/s13577-019-00289-7.
- [21] Fernández-Hernando C, Suárez Y. ANGPTL4: a multifunctional protein involved in metabolism and vascular homeostasis [J]. Curr Opin Hematol 2020 27(3) : 206-213. DOI: 10. 1097/MOH. 0000000000000580.
- [22] Qin L, Zhang R, Yang S, et al. Knockdown of ANGPTL-4 inhibits inflammatory response and extracellular matrix accumulation in glomerular mesangial cells cultured under high glucose condition [J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2019 ,47(1) : 3368-3373. DOI: 10. 1080/21691401. 2019. 1649274.
- [23] Lu Q, Lu P, Chen W, et al. ANGPTL-4 induces diabetic retinal inflammation by activating Profilin-1 [J]. Exp Eye Res, 2018 ,166: 140-150. DOI: 10. 1016/j. exer. 2017. 10. 009.
- [24] Hung CF, Holton S, Chow YH, et al. Pericyte-like cells undergo transcriptional reprogramming and distinct functional adaptations in acute lung injury [J]. FASEB J, 2021 ,35(4) : e21323. DOI: 10. 1096/fj. 201903192RR.
- [25] Li L, Foo BJW, Kwok KW, et al. Antibody treatment against angiotensin-like 4 reduces pulmonary edema and injury in secondary pneumococcal pneumonia [J]. mBio 2019 ,10(3) : e02469-18. DOI: 10. 1128/mBio. 02469-18.
- [26] Guo L, Li S, Zhao Y, et al. Silencing angiotensin-like protein 4 (ANGPTL4) protects against lipopolysaccharide-induced acute lung injury via regulating SIRT1 /NF- κ B pathway [J]. J Cell Physiol , 2015 230(10) : 2390-2402. DOI: 10. 1002/jcp. 24969.

(收稿日期: 2022 - 06 - 25)