

双歧杆菌四联活菌辅助治疗对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者BODE指数及免疫炎症因子的影响

刘 梦, 孟激光, 韩志海*

解放军总医院第六医学中心 呼吸与危重症医学科, 北京 100037

摘要: **目的** 探究双歧杆菌四联活菌辅助治疗对慢性阻塞性肺疾病(COPD)稳定期患者BODE指数及免疫炎症因子表达的影响。**方法** 选取2019年6月—2021年6月在解放军总医院第六医学中心诊治的稳定期COPD患者112例,随机数字表法将研究对象分为对照组和试验组,每组56例。对照组采用常规治疗,试验组在对照组基础上加用双歧杆菌四联活菌辅助治疗。比较两组疗效、治疗前后BODE指数、肺功能[第1秒用力呼气量(FEV_1)、最大呼气流速峰值(PEF)、最大肺活量(FVC)]、免疫功能($CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$)、炎症因子水平[C反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、可溶性血管细胞黏附分子1(sVCAM-1)]、不良反应发生率。**结果** 试验组总有效率96.43%,较对照组82.14%显著升高($P<0.05$);治疗后试验组BODE指数较对照组显著降低($P<0.05$);治疗后试验组 FEV_1 、PEF、FVC较对照组显著升高($P<0.05$);治疗后,试验组患者免疫功能明显优于对照组,差异显著($P<0.05$);治疗后试验组血清CRP、IL-6、sVCAM-1水平较对照组显著降低($P<0.05$);两组药物不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 双歧杆菌四联活菌辅助治疗稳定期COPD患者,临床效果好,可以很好缓解患者的症状,改善免疫功能和肺功能,减轻机体炎症,安全性高。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; 益生菌; 双歧杆菌四联活菌; 稳定期; BODE指数; 免疫炎症因子

中图分类号: R974

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2023)11-2415-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.11.018

Effects of probiotic adjuvant therapy on BODE index and expression of immune inflammatory factors in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease

LIU Meng, MENG Jiguang, HAN Zhihai

Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, The Sixth Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100037, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of probiotics on BODE index and expression of inflammatory cytokines in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** A total of 112 patients with stable COPD treated in the Sixth Medical Center of the PLA General Hospital were enrolled in the study from June 2019 to June 2021. The subjects were randomly divided into control group and experimental group by random number table method, each group contained 56 samples. The control group was treated with conventional therapy, and the experimental group was treated with probiotics on the basis of the control group. The efficacy, BODE index, pulmonary function (FEV_1 , PEF, and FVC), immune function ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, and $CD4^+/CD8^+$), inflammatory factors (CRP, IL-6, and Svcam-1), and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of experimental group was 96.43%, which was higher than that of control group (82.14%, $P<0.05$), the BODE Index of experimental group was lower than that of control group after treatment ($P<0.05$), the FEV_1 , PEF, FVC of experimental group were higher than that of control group after treatment ($P<0.05$). After treatment, the levels of CRP, IL-6 and Svcam-1 in the experimental group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$), there was no significant difference in the incidence of adverse drug reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Probiotics as an adjunctive therapy for COPD patients in stable stage has a good clinical effect, which can relieve the symptoms, improve the immune function and lung function, and reduce the inflammation of the body, high security.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; probiotics; probiotic adjuvant therapy; stable period; BODE index; immune inflammatory factors

收稿日期: 2023-06-12

基金项目: 海军总医院创新培育基金(CXPY201725)

第一作者: 刘 梦(1990—),女,博士研究生,主治医师,研究方向为肺癌介入治疗及慢性阻塞性肺疾病治疗。E-mail: fanntacy@163.com

*通信作者: 韩志海,主任医师,研究方向为呼吸危重症(脓毒症、急性呼吸窘迫综合征)、肺结节病临床表型。E-mail: xgreng356020@163.com

慢性阻塞性肺疾病(COPD)在临床上简称为慢阻肺,是比较常见的一种慢性呼吸系统疾病,是以进行性发展的持续气流受限为特征的慢性炎症性疾病,临床依据病症进展程度分为急性期与稳定期,稳定期时患者主要症状有气短、咳嗽、咳痰等,对患者的日常生活有明显影响^[1-2]。对于稳定期患者,临床多采用支气管扩张剂、糖皮质激素、止咳化痰药物等对症治疗,但整体效果有限^[3]。近年来随着研究深入,发现肠道菌群微生物对维持机体内环境稳定发挥重要作用,稳定的肠道菌群可阻止外界致病菌侵入,而肠道菌群紊乱时,肠源性内毒素释放、菌群移位等使炎症递质释放,引发慢性炎症,直接或间接促进COPD发生、发展^[4]。双歧杆菌制剂是临床上比较常用的一种肠道微生态调节剂,对肠道菌群稳定维持有良好的作用,可以有效抑制肠源性毒素的产生,从而减轻机体炎症,对COPD的治疗具有一定帮助^[5]。但临床关于稳定期COPD患者采用益生菌辅助治疗的临床报道较少。基于此,将益生菌制剂应用于稳定期COPD患者的辅助治疗中,从多个方面考察其对COPD的辅助治疗效果,为临床COPD患者的治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2019年6月—2021年6月在解放军总医院第六医学中心治疗的稳定期COPD患者112例,其中男64例,女48例,年龄50~71岁,平均 (60.70 ± 4.21) 岁;身体质量指数(BMI) $18.3 \sim 25.9 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$,平均 $(22.45 \pm 1.38) \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$;COPD病程3~9年,合并高血压49例、糖尿病30例、冠心病25例。纳入标准:(1)符合COPD诊断标准^[6],均为稳定期;(2)依从性良好,能有效配合临床检查、治疗;(3)生命指标没有明显异常;(4)均对研究知情且签署同意书。排除标准:(1)认知功能异常或者合并精神疾病者;(2)伴恶性肿瘤者;(3)凝血功能障碍者;(4)自身免疫性疾病者;(5)重要器官功能缺陷者;(6)伴有全身性感染疾病者;(7)对相关用药过敏或者有使用禁忌证者。纳入病例依据随机数字表法分为对照组和试验组。本研究方案经解放军总医院第六医学中心伦理委员会审查,同意开展(批准号:2019-0120003)。

1.2 治疗方法

所有入组患者在临床中均给予解痉平喘、祛痰止咳等治疗,对相关症状进行改善,同时叮嘱患者戒烟。对照组患者均予以常规治疗,具体用药:布

地奈德福莫特罗粉吸入剂(AstraZeneca AB,批准文号H20040737,生产批号:180422,每吸包含富马酸福莫特罗 $4.5 \mu\text{g}$ 、布地奈德 $160 \mu\text{g}$),每次1喷,每天1次;噻托溴铵吸入喷雾剂(Boehringer Ingelheim International GmbH,批准文号H20160227,生产批号:180516,规格 $18 \mu\text{g}$),每次1吸,每天1次。试验组在对照组基础上予以患者益生菌进行辅助治疗,具体服用双歧杆菌四联活菌片(杭州远大生物制药有限公司,批准文号:国药准字S20060010,规格:每片 0.5 g ,生产批号:180306),每次 1.5 g ,每天3次。所有患者均持续用药1个月。

1.3 疗效评估

参照《中药新药临床研究指导原则》^[7]评估疗效,具体分为显效[胸闷、喘息、咳嗽、咳痰等症状明显改善, $25\% \leq$ 第1秒用力呼气量(FEV_1)增加量 $\leq 35\%$]、有效(胸闷、喘息、咳嗽、咳痰等症状有所缓解, $15\% \leq \text{FEV}_1$ 增加量 $< 25\%$)、无效(病症无明显变化或者病情加重, FEV_1 测定值无改善)。

总有效率=(显效+有效)例数/总例数

1.4 观察指标

1.4.1 疗效 两组治疗1个月后进行疗效评定。

1.4.2 BODE指数^[8] B为BMI, $\text{BMI} > 21 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 为0分, $\text{BMI} \leq 21 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 为1分;O为气流阻塞, FEV_1 占预计值的百分比($\text{FEV}_1\%$) $\geq 65\%$ 为0分, $50\% \leq \text{FEV}_1\% < 65\%$ 为1分, $35\% < \text{FEV}_1\% < 50\%$ 为2分, $\text{FEV}_1\% \leq 35\%$ 为3分;D为呼吸困难,无明显呼吸困难(处剧烈活动外)为0级,上缓坡或快走出现气短为1级,呼吸难,相较同龄人步速慢或者平地行走需要停下呼吸为2级;平地步行几分钟或者100 m左右需要停下呼吸为3级,无法自行走出房屋、脱穿衣出现气短等明显呼吸困难为4级,其中0~1级为0分,2级为1分,3级为2分,4级为3分;E为运动能力,6 min步行距离(6MWT) $\geq 350 \text{ m}$ 为0分, $250 \text{ m} \leq 6\text{MWT} < 350 \text{ m}$ 为1分, $150 \leq 6\text{MWT} < 250 \text{ m}$ 为2分, $6\text{MWT} < 150 \text{ m}$ 为3分。BODE指数总分为0~10分,得分越高,健康状态越差。比较2组治疗前后患者BODE指数。

1.4.3 肺功能检测 比较两组治疗前后肺功能[FEV_1 、最大呼气流速峰值(PEF)、最大肺活量(FVC)]指标,采用肺功能测量仪(伟亚安医疗器械公司,型号:MasterScreen)测定。

1.4.4 比较两组治疗前后免疫功能($\text{CD}3^+$ 、 $\text{CD}4^+$ 、 $\text{CD}8^+$ 、 $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$)水平 晨起空腹,肘静脉取静脉血 4 mL ,24 h内以BD公司FACS CantoII流式细胞仪

检测。加入CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺抗体,同时设同型对照管,混匀后4℃避光孵育30 min,离心、洗涤、弃上清液,加入0.5 mL预冷的PBS重悬细胞,流式细胞分析仪检测CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺,每管获取10 000个细胞,结果以百分率表示。

1.4.5 比较两组治疗前后炎症因子水平[C反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、可溶性血管细胞黏附分子1(sVCAM-1)] 采用酶联免疫吸附法(试剂盒由罗氏诊断公司提供),酶联免疫检测仪(Bio-Tek,美国)测定。

1.4.6 不良反应观察 对两组患者的药物不良反应发生状况(均为用药之前无这些症状而用药后出现这些症状)进行对比,常见不良反应包括皮疹、心悸、头痛、恶心、失眠。

1.5 统计学方法

本研究数据用SPSS 27.0软件进行处理,计数资料例数或百分率表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间行 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

依据随机数字表法将患者分为对照组和试验组,每组各56例。两组患者的性别、年龄、合并症(1个患者可能患有1种或多种疾病)、BMI和COPD病程比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表1。

2.2 两组疗效比较

试验组总有效率96.43%,较对照组82.14%显著升高($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组BODE指数比较

治疗前两组BODE指数比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后两组BODE指数均较本组治疗前显著降低($P < 0.05$),且试验组较对照组更显著($P < 0.05$),见表3。

2.4 两组肺功能比较

治疗前2组FEV₁、PEF、FVC比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后两组FEV₁、PEF、FVC均较治疗前显著升高($P < 0.05$),且试验组显著高于对照组($P < 0.05$),见表4。

2.5 两组免疫功能比较

治疗前两组CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后两组CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺水平均较本组治疗前改善($P < 0.05$),且试验组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺显著高于对照组($P < 0.05$),CD8⁺显著低于对照组($P < 0.05$),见表5。

2.6 两组炎症因子水平比较

治疗前,两组患者的血清CRP、IL-6、sVCAM-1水平对比,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后,两组患者血清指标CRP、IL-6、sVCAM-1水平均明显低于本组治疗前,且试验组显著低于对照组($P < 0.05$),见表6。

表1 两组患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between two groups

项目	对照组($n=56$)	试验组($n=56$)	t/χ^2	P
性别/例(男/女)	31/25	33/23	0.146	0.703
年龄/岁($\bar{x} \pm s$)	50~70(60.14±4.81)	51~71(61.25±4.43)	1.270	0.207
BMI/(kg·m ⁻² , $\bar{x} \pm s$)	18.3~25.9(22.39±1.52)	18.7~25.6(22.51±1.48)	0.423	0.673
COPD病程/年($\bar{x} \pm s$)	3~9(5.63±1.21)	3~8(5.54±1.15)	0.404	0.687
合并症				
高血压/例(占比/%)	23(41.07)	26(46.43)	0.327	0.568
糖尿病/例(占比/%)	16(28.57)	14(25.00)	0.182	0.670
冠心病/例(占比/%)	14(25.00)	11(19.64)	0.463	0.496

表2 两组疗效比较

Table 2 Comparison of curative effect between two groups

组别	n /例	显效/例(占比/%)	有效/例(占比/%)	无效/例(占比/%)	总有效率/%
对照	56	25(44.64)	21(37.50)	10(17.86)	82.14
试验	56	30(53.57)	24(42.86)	2(3.57)	96.43*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表3 两组BODE指数比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of BODE index between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	时间	得分				BODE指数
			B	O	D	E	
对照	56	治疗前	0.69±0.21	1.59±0.60	1.10±0.38	1.16±0.51	4.54±1.14
		治疗后	0.35±0.11*	0.73±0.25*	0.57±0.20*	0.48±0.15*	2.13±0.66*
试验	56	治疗前	0.65±0.18	1.66±0.56	1.05±0.42	1.09±0.45	4.45±1.06
		治疗后	0.26±0.09* [#]	0.62±0.20* [#]	0.41±0.12* [#]	0.39±0.10* [#]	1.68±0.58* [#]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; * $P < 0.05$ vs control group after treatment表4 两组肺功能比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of lung function between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	时间	FEV ₁ /L	FVC/L	PEF/(L·s ⁻¹)
对照	56	治疗前	1.12±0.32	2.38±0.47	3.28±0.31
		治疗后	1.59±0.29*	2.87±0.44*	3.81±0.57*
试验	56	治疗前	1.16±0.26	2.51±0.42	3.22±0.28
		治疗后	1.75±0.36* [#]	3.05±0.41* [#]	4.25±0.68* [#]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; * $P < 0.05$ vs control group after treatment表5 两组免疫功能比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison of immune function between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	时间	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照	56	治疗前	51.77±4.59	26.33±3.42	24.37±3.34	1.12±0.25
		治疗后	58.09±4.54*	34.36±3.81*	21.01±2.52*	1.64±0.33*
试验	56	治疗前	52.26±4.05	25.84±3.60	23.42±3.22	1.08±0.21
		治疗后	60.75±4.47* [#]	37.65±4.07* [#]	19.97±2.17* [#]	1.89±0.29* [#]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; * $P < 0.05$ vs control group after treatment表6 两组炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 6 Comparison of levels of inflammatory factors between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	时间	CRP/(mg·L ⁻¹)	IL-6/(ng·L ⁻¹)	sVCAM-1/(mg·L ⁻¹)
对照	56	治疗前	9.01±2.01	21.83±4.03	2.06±0.43
		治疗后	4.38±1.14*	9.21±2.79*	0.92±0.24*
试验	56	治疗前	8.84±1.63	20.52±3.26	1.98±0.41
		治疗后	3.95±0.91* [#]	7.14±2.33* [#]	0.71±0.19* [#]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; * $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.7 药物不良反应发生率

试验组和对照组患者药物不良反应发生率比较,差异不显著($P > 0.05$),见表7。

3 讨论

COPD依据病情进展速度分为稳定期与急性加重期,急性加重期患者的病情进展速度快,病症较重,痰液黏稠且量多,有严重的呼吸受阻,多需要进

行吸氧支持治疗,治疗不及时可危及生命;而稳定期患者病情较为平稳,症状较轻,但在此期间仍需采用药物治疗以控制病情进展、防止急性加重^[9-10]。慢性炎症、气流受限为COPD主要特征,针对稳定期COPD患者,临床多采用支气管扩张剂、糖皮质激素等进行治疗,布地奈德福莫特罗粉吸入剂是常见治疗药物^[11-12]。但临床应用显示仍有部分患者控制效

表7 两组不良反应发生率比较

Table 7 Comparison of incidence of adverse reactions between two groups

组别	n/例	心悸/例	头痛/例	皮疹/例	恶心/例	失眠/例	总发生率/%
对照	56	0	2	1	1	0	7.14
试验	56	1	1	0	2	1	8.93

果欠佳。近年来,随着对COPD的深入了解发现,肠道、肺部微生物群及二者间互作关系逐步被阐释,这一发现可能成为COPD的新治疗靶点^[13]。有研究指出,COPD患者受诸多因素影响导致肠道菌群微生态失衡,表现为有益菌减少,有害菌增多,使内毒素分泌增加,正常机体在肠黏膜保护下,内部微生物及毒素不会发生移位,而当肠道菌群紊乱时,肠黏膜受损,从而导致内毒素移位,引发慢性炎症,加重肺部炎症,直接或间接促使COPD进展,导致肺功能受损、气道重塑等,从而形成恶性循环^[14-15]。因此,维持肠道菌群稳定、减少内毒素损伤,成为COPD治疗中的一个新切入点。张梦洁等^[16]学者指出,COPD患者在常规治疗的基础上予以益生菌治疗可提升治疗效果,改善肺功能,维持肠道菌群稳定。基于此,本研究采用益生菌辅助治疗稳定期COPD患者发现,疗效显著提升,且治疗后试验组BODE指数较对照组低,FEV₁、PEF、FVC较对照组高,可见双歧杆菌四联活菌可通过维持肠道内环境稳定,降低细菌及内毒素移位,从而缓解临床症状,改善肺功能。这是因为双歧杆菌四联活菌是肠道益生菌的重要组成部分,在进行口服治疗后能够有效对肠内益生菌(双歧杆菌、乳酸杆菌)进行补充,抑制有害菌(粪肠球菌、屎肠球菌)增长,从而纠正菌群失调,使肠道菌群平衡,防止外部病原菌入侵,阻止淋巴细胞、中性粒细胞等向肺部聚集,从而减轻肺部炎症损伤,改善呼吸状态,继而缓解临床症状^[17]。因此在常规治疗的基础上予以益生菌治疗不仅能发挥抗炎效果,扩张支气管,缓解临床症状,还能维持肠道菌群稳定,减轻内源性损伤,从多角度发挥作用,从而提升治疗效果。此外,采用双歧杆菌四联活菌治疗并未明显增加药物不良反应,可见用药安全性良好。

在此基础上,本研究围绕免疫炎症因子做进一步分析,以全面探讨益生菌辅助治疗的综合应用效果。肠道微生态失衡导致肠内细菌、内毒素侵入肠系膜淋巴结、肠壁浆膜等肠外组织及远处器官,引发肠源性炎症,同时内毒素会随血液经下腔静脉进入右心房中,然后随毛细血管与肺动脉进入肺脏中,致使患者的肺组织受损,从而加重肺部炎症^[18]。其中sVCAM-1可介导炎性细胞浸润,参与肺部损伤;IL-6、CRP为机体产生最早的炎症介质,能够有

效扩大炎症反应^[19-20]。本研究结果表明,在进行相应治疗后,试验组患者的血清CRP、IL-6、sVCAM-1水平显著降低,可见益生菌辅助治疗可有效减轻机体炎症,从而减轻肺部损伤,促使临床症状改善。分析原因在于双歧杆菌四联活菌能够良好稳定肠内环境,降低菌群移位,益生菌的补充是机体内的抗菌肽产生增加,对免疫球蛋白的产生也有明显的促进作用,还可抑制NF- κ B炎症信号通路,有效改善患者的炎症^[21]。此外,肠道微生态失衡导致肠黏膜屏障功能减退,从而无法有效抵抗病原微生物侵袭,易引发感染,而肠道黏膜免疫系统与呼吸道黏膜免疫通过共同黏膜免疫系统相联系,因此肠黏膜免疫系统受损也会影响呼吸道黏膜免疫^[22]。本研究通过分析治疗前后免疫功能发现,治疗后试验组免疫功能明显提升,由此推测双歧杆菌四联活菌通过维持肠道菌群稳定,降低内毒素水平,减轻肠道损伤,促使肠黏膜免疫功能恢复,从而提高呼吸道黏膜免疫功能。但具体相关作用机制并没有完全明确,在后续研究中可作为重点内容。

综上所述,益生菌辅助治疗稳定期COPD患者效果显著,可通过维持肠道菌群稳定发挥抗炎、提升免疫功能作用,从而减轻肺部损伤,促使症状改善,安全性高。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘金良, 庞军, 孙志红, 等. 胸部CT定量技术对慢性阻塞性肺疾病病人心肺功能的评估价值 [J]. 蚌埠医学院学报, 2021, 46(3): 382-387.
Liu J L, Pang J, Sun Z H, et al. Application value of chest CT quantitative technology in assessing cardiopulmonary function in patients with COPD [J]. J Bengbu Med Coll, 2021, 46(3): 382-387.
- [2] Zha Z Q, Leng R X, Xu W, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in Anhui Province, China: A population-based survey [J]. BMC Pulm Med, 2019, 19(1): 102.
- [3] Schumann D M, Tamm M, Kostikas K, et al. Stability of the blood eosinophilic phenotype in stable and exacerbated COPD [J]. Chest, 2019, 156(3): 456-465.
- [4] Schuijt T J, Lankelma J M, Scicluna B P, et al. The gut microbiota plays a protective role in the host defence

- against pneumococcal pneumonia [J]. Gut, 2016, 65(4): 575-583.
- [5] 邓素敏, 朱涛峰, 陈如华, 等. 慢性阻塞性肺疾病稳定期患者肠道菌群状态与炎性指标及肺功能的相关性分析 [J]. 中国全科医学, 2020, 23(17): 2137-2141.
Deng S M, Zhu T F, Chen R H, et al. Correlation between intestinal flora status and inflammatory indexes and lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease at stable phase [J]. Chin Gen Pract, 2020, 23(17): 2137-2141.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2007年修订版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(1): 8-17.
Chronic Obstructive Pulmonary Disease Group, BranchRespiratory, Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease (revised edition, 2007) [J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2007, 30(1): 8-17.
- [7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
Zheng X Y. Guiding Principles for Clinical Research of New Traditional Chinese Medicine [M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2002.
- [8] 张黎娟, 朱晓萍. 超声评估慢阻肺患者膈肌移动度与肺功能和BODE指数的关系 [J]. 宁夏医科大学学报, 2017, 39(5): 534-536, 483.
Zhang L J, Zhu X P. Ultrasonographic assessment of the diaphragm mobility in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Relationships with pulmonary function and BODE index [J]. J Ningxia Med Univ, 2017, 39(5): 534-536, 483.
- [9] Vogelmeier C F, Criner G J, Martinez F J, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. GOLD executive summary [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 195(5): 557-582.
- [10] Sinha R, Weissenburger-Moser L A, Clarke J L, et al. Short term dynamics of the sputum microbiome among COPD patients [J]. PLoS One, 2018, 13(3): e0191499.
- [11] 区健民, 祝小林, 张强, 等. 布地奈德福莫特罗粉吸入剂与氨茶碱片治疗缓解期慢性阻塞性肺疾病的疗效对比 [J]. 广西医科大学学报, 2017, 34(4): 575-578.
Ou J M, Zhu X L, Zhang Q, et al. Comparative analysis of budesonide and aminophylline in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease in remittent stage [J]. J Guangxi Med Univ, 2017, 34(4): 575-578.
- [12] 李志强. 布地奈德福莫特罗、沙美特罗替卡松吸入治疗缓解期慢性阻塞性肺病的效果、安全性及生存质量对比研究 [J]. 贵州医药, 2019, 43(4): 553-555.
Li Z Q. Comparative study on the efficacy, safety and quality of life of budesonide formoterol and salmeterol fluticasone inhalation in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in remission stage [J]. Guizhou Med J, 2019, 43(4): 553-555.
- [13] Rizzetto L, Fava F, Tuohy K M, et al. Connecting the immune system, systemic chronic inflammation and the gut microbiome: The role of sex [J]. J Autoimmun, 2018, 92: 12-34.
- [14] Raftery A L, Tsantikos E, Harris N L, et al. Links between inflammatory bowel disease and chronic obstructive pulmonary disease [J]. Front Immunol, 2020, 11: 2144.
- [15] Pei C X, Wu Y C, Wang X M, et al. Effect of probiotics, prebiotics and synbiotics for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease: A protocol for systematic review and meta-analysis [J]. Medicine, 2020, 99(45): e23045.
- [16] 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.
Zhang M J, Tang J H. Effect of pobiotics therapy on intestinal flora, lung function and prognosis of COPD patients [J]. Chin J Microecol, 2021, 33(7): 803-805, 809.
- [17] 胡银霞, 范忠杰, 张丽. 双歧杆菌四联活菌片联合肠内营养对慢性阻塞性肺疾病合并呼吸衰竭患者的临床疗效 [J]. 中国微生态学杂志, 2021, 33(1): 58-61.
Hu Y X, Fan Z J, Zhang L. Clinical effect of *Bifidobacterium* Tetralogy Tablets combined with enteral nutrition on COPD patients with respiratory failure [J]. Chin J Microecol, 2021, 33(1): 58-61.
- [18] AnanyaFN, AhammedMR, FahemMM, et al. Association of intestinal microbial dysbiosis with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Cureus, 2021, 13(11): e19343.
- [19] Barnes P J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, 138(1): 16-27.
- [20] Trivedi R, Barve K. Gut microbiome a promising target for management of respiratory diseases [J]. Biochem J, 2020, 477(14): 2679-2696.
- [21] 杨丽, 薛红. 双歧杆菌四联活菌对乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭患者肠道菌群、炎症免疫和肝功能的影响 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2020, 30(5): 396-398.
Yang L, Xue H. Study on the effect of tanreqing injection on acute stroke complicated with pulmonary infection and inflammatory index [J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis, 2020, 30(5): 396-398.
- [22] McAleer J P, Kolls J K. Contributions of the intestinal microbiome in lung immunity [J]. Eur J Immunol, 2018, 48(1): 39-49.

[责任编辑 刘东博]