

DOI:10.13350/j.cjpb.240114

• 临床研究 •

急性脑梗死患者血清 IL-17 和 IL-33 表达 与肠道菌群分布的相关性

黄芳, 刘军梅*

(玉溪市人民医院脑血管病科, 云南玉溪 653100)

【摘要】 目的 探究急性脑梗死(ACI)患者血清白细胞介素-17(IL-17)和白细胞介素-33(IL-33)表达情况,分析其与肠道菌群分布的相关性。方法 选取2020年7月-2022年10月本院接收治疗的94例ACI患者为研究对象(ACI组),根据梗死体积大小,将ACI患者分为小梗死组($n=34$)、中梗死组($n=40$)、大梗死组($n=20$),另选取同期在我院进行健康体检者94例为对照组。比较研究对象血清IL-17、IL-33水平及肠道菌群数量;Pearson相关性分析患者血清IL-17、IL-33水平的相关性及其与肠道菌群之间的关系;Logistic回归分析ACI发生的影响因素。结果 与对照组[(16.36±5.37)pg/mL、(130.31±42.83)pg/mL、(5.33±1.03)lgCFU/g、(4.54±1.01)lgCFU/g、(9.11±1.25)lgCFU/g、(8.83±0.98)lgCFU/g]相比,ACI组患者血清IL-17[(34.27±10.11)pg/mL]、IL-33水平[(288.47±98.43)pg/mL]及大肠埃希菌[(7.40±2.16)lgCFU/g]、肠球菌数量[(6.69±1.67)lgCFU/g]显著升高($P<0.05$),乳酸杆菌[(7.03±1.83)lgCFU/g]、双歧杆菌数量[(6.51±1.52)lgCFU/g]显著降低($P<0.05$);不同梗死体积ACI患者血清IL-17、IL-33水平和肠道菌群之间存在显著性差异($P<0.05$),且随着梗死体积的增大,血清IL-17、IL-33水平及大肠埃希菌、肠球菌数量逐渐增加($P<0.05$),乳酸杆菌、双歧杆菌数量显著降低($P<0.05$);Pearson相关性分析结果表明,血清IL-17、IL-33水平与乳酸杆菌、双歧杆菌呈显著负相关($P<0.05$),与大肠埃希菌、肠球菌呈显著正相关($P<0.05$),血清IL-17与IL-33呈显著正相关($P<0.05$);多因素Logistic回归分析表明,IL-17、IL-33水平高、大肠埃希菌、肠球菌数量多是影响ACI发生的危险因素,乳酸杆菌、双歧杆菌数量多是ACI发生的保护因素($P<0.05$)。结论 ACI患者血清IL-17、IL-33水平显著升高,肠道菌群出现失衡现象,且血清IL-17、IL-33与肠道菌群分布密切相关。

【关键词】 急性脑梗死;白细胞介素-17;白细胞介素-33;肠道菌群;相关性

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2024)01-0070-04

[Journal of Pathogen Biology. 2024 Jan;19(1):70-73,78.]

Correlation between the expression of serum IL-17 and IL-33 and the distribution of intestinal flora in patients with acute cerebral infarction

HUANG Fang, LIU Junmei (Department of Cerebrovascular Diseases, Yuxi People's Hospital, Yuxi 653100, Yunnan, China)*

【Abstract】 **Objective** To investigate the expression of serum interleukin-17 (IL-17) and interleukin-33 (IL-33) in patients with acute cerebral infarction (ACI), and analyze the correlation between them and the distribution of intestinal flora. **Methods** Ninety-four patients with ACI who were treated in our hospital from July 2020 to October 2022 were regarded as the study subjects (ACI group), ACI patients were grouped into small infarction group ($n=34$), middle infarction group ($n=40$) and large infarction group ($n=20$) according to the size of infarction, in addition, 94 patients who underwent physical examination in our hospital were regarded as the control group. The levels of serum IL-17 and IL-33 and the numbers of intestinal microflora of the subjects were compared; Pearson correlation analysis was applied to analyze the correlation between the levels of serum IL-17 and IL-33 and the relationship between them and intestinal flora; Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of ACI. **Results** Compared with the control group [(16.36±5.37) pg/mL, (130.31±42.83) pg/mL, (5.33±1.03) lgCFU/g, (4.54±1.01) lgCFU/g, (9.11±1.25) lgCFU/g, (8.83±0.98) lgCFU/g], the levels of serum IL-17 [(34.27±10.11) pg/mL], IL-33 [(288.47±98.43) pg/mL], the numbers of *Escherichia coli* [(7.40±2.16) lgCFU/g], and *Enterococcus* [(6.69±1.67) lgCFU/g] in ACI group were obviously increased ($P<0.05$), and the numbers of *Lactobacillus* [(7.03±1.83) lgCFU/g] and *Bifidobacterium* [(6.51±1.52) lgCFU/g] were significantly decreased ($P<0.05$); there were obvious differences between the levels of serum IL-17, IL-33 and intestinal flora in ACI patients with different infarction volumes ($P<0.05$),

* **【通讯作者】** 刘军梅, E-mail: ljm801115@126.com

【作者简介】 黄芳(1992-),女,云南宣威人,硕士研究生,住院医师,从事脑血管病方向临床疾病研究。E-mail: hf331100@163.com

with the increase of infarction volume, the levels of serum IL-17 and IL-33 and the numbers of *E. coli* and *Enterococcus* increased gradually ($P < 0.05$), the numbers of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* significantly decreased ($P < 0.05$); Pearson correlation analysis showed that serum IL-17 and IL-33 levels were obviously negatively correlated with *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* ($P < 0.05$); multivariate Logistic regression analysis showed that high levels of IL-17 and IL-33, large numbers of *E. coli* and *Enterococcus* were risk factors for the occurrence of ACI, while large numbers of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* were protective factors for the occurrence of ACI ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of serum IL-17 and IL-33 in patients with ACI are significantly elevated, and there is an imbalance in intestinal flora. Serum IL-17 and IL-33 are closely related to the distribution of intestinal flora.

【Key words】 acute cerebral infarction; interleukin-17; interleukin-33; intestinal flora; correlation

急性脑梗死(ACI)是指大脑供血突然中断,导致脑组织坏死,ACI是一种常见的神经外科急性疾病,临床症状为头痛、头晕以及偏瘫。由于ACI发病突然,且多发于患者睡眠中,具有较高的病死率^[1,2]。炎症在ACI的发生发展过程中发挥作用,提示免疫系统与神经系统之间有着重要的交互作用^[3]。另研究发现,脑卒中患者易出现肠道菌群紊乱^[4],而肠道菌群失衡可通过炎症反应对脑损伤预后产生影响^[5]。近年来研究证实,白细胞介素(IL)-17和IL-33是临床常见的炎症因子,在多种炎症疾病的发生发展过程中发挥重要作用^[6-7]。本研究对血清IL-17、IL-33表达对ACI的作用及与肠道菌群分布的相关性进行了初步探究,以期对ACI的诊治提供帮助。

材料与方 法

1 一般资料

选取2020年7月-2022年10月本院接收治疗的94例ACI患者为研究对象(ACI组),其中男50例,女44例,年龄43~77(63.89±7.38)岁。根据梗死体积大小,对ACI患者进行分组^[8]:小梗死组($< 5 \text{ cm}^3$)34例,其中男18例,女16例,年龄45~76(62.23±8.42)岁;中梗死组($5 \sim 10 \text{ cm}^3$)40例,其中男性22例,女性18例,年龄43~74(64.11±12.59)岁;大梗死组($> 10 \text{ cm}^3$)20例,其中男性10例,女性10例,年龄44~77(66.28±8.21)岁。

纳入标准:1)符合《各类脑血管疾病诊断要点》^[9]中ACI诊断标准;2)CT和MRI证实梗死病灶存在;3)首次发病;4)发病时间小于72h。排除标准:1)合并脑部恶性肿瘤者;2)血液系统异常者;3)合并急慢性感染性疾病;4)伴有免疫功能障碍者。另选取同期在本院进行健康体检者94例为对照组,其中男44例,女50例,年龄47~77(63.70±9.69)岁。

本研究通过本院伦理委员会批准,所有研究对象或其家属知情并同意。

2 方 法

2.1 资料收集 收集所有受试者的一般临床资料,包括:性别、年龄、体质量指数(BMI)、总胆固醇(TC)、甘

油三酯(TG)、高低度脂蛋白(HDL-C)、低密度脂蛋白等(HDL-C)等。

2.2 血清IL-17、IL-33检测 抽取健康对照组体检当日和ACI患者入院次日清晨空腹静脉血3~5mL,待血液凝固后,3500 r/min(离心半径10cm)离心10min,取上清冷冻保存待测。使用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清IL-17、IL-33水平,试剂盒购于上海酶联生物技术有限公司。

2.3 肠道常见菌群检测 取新鲜粪便1g(无尿液、血液污染),按10倍稀释原则对标本进行稀释,吸取50 μL 进行接种,大肠埃希菌(EMB培养基)、肠球菌(TTC叠氮钠培养基)采用需氧培养基培养,乳酸杆菌(LBS培养基)、双歧杆菌(BS培养基)采用厌氧培养基培养,培养基购于北京寰宇科创生物科技发展有限公司。

3 统计学方法

数据分析处理使用SPSS 25.0统计软件。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间差异比较使用 t 检验,多组间比较使用单因素方差分析,进一步两两比较使用SNK- q 检验;ACI患者血清IL-17、IL-33水平的关系及其与肠道菌群数量之间的相关性使用Pearson相关性分析法;采用多元Logistic回归分析影响ACI发生的因素, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

1 两组一般资料对比

两组在性别、年龄、BMI、TC、LDL-C、HDL-C差异无统计学意义($P > 0.05$);ACI组患者TG水平显著高于对照组($P < 0.05$),见表1。

2 ACI组与对照组血清IL-17、IL-33水平对比

ACI组患者血清IL-17、IL-33水平分别为(34.27±10.11)pg/mL、(288.47±98.43)pg/mL,对照组分别为(16.36±5.37)pg/mL、(130.31±42.83)pg/mL,两组IL-17、IL-33水平差异均有统计学意义($t = 15.169, 14.285$,均 $P < 0.05$)。

3 ACI组与对照组肠道菌群对比

与对照组相比,ACI组患者乳酸杆菌、双歧杆菌数量显著降低($P < 0.05$),大肠埃希菌及肠球菌数量显著升高($P < 0.05$),见表2。

表1 两组一般资料对比

Table 1 Comparison of General Information between Two Groups

项目 Project	对照组 (n=94) Control group	ACI组 (n=94) ACI group	t/χ ²	P
性别(男/女)	44/50	50/44	0.766	0.381
年龄(岁)	63.70±9.69	63.89±7.38	0.151	0.880
BMI(kg/m ²)	23.58±2.89	24.21±3.01	1.464	0.145
TC(mmol/L)	4.78±2.22	5.01±2.13	0.725	0.469
TG(mmol/L)	1.23±0.24	1.51±0.33	6.653	0.000
LDL-C(mmol/L)	2.80±0.61	2.98±0.75	1.805	0.073
HDL-C(mmol/L)	1.37±0.25	1.48±0.27	1.877	0.062

表2 ACI组与对照组肠道菌群数量对比($\bar{x} \pm s, \lg\text{CFU/g}$)

Table 2 Comparison of gut microbiota numbers between the ACI group + and the control group

组别 Group	例数 n	乳酸杆菌 Lactobacillus	双歧杆菌 Bifidobacterium	大肠埃希菌 E. coli	肠球菌 Enterococcus
ACI组	94	7.03±1.83	6.51±1.52	7.40±2.16	6.69±1.67
对照组	94	9.11±1.25	8.83±0.98	5.33±1.03	4.54±1.01
t	-	9.100	12.437	8.387	10.681
P	-	0.000	0.000	0.000	0.000

4 不同梗死体积患者血清 IL-17、IL-33 水平对比

不同梗死体积 ACI 患者血清 IL-17、IL-33 水平差异有统计学意义($P < 0.05$),且随着梗死体积的增大,血清 IL-17、IL-33 水平均逐渐增加($P < 0.05$)(表3)。

表3 不同梗死体积 ACI 患者血清 IL-17、IL-33 水平对比($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum IL-17 and IL-33 levels in ACI patients with different infarct volumes

组别 Group	例数 n	IL-17(pg/mL)	IL-33(pg/mL)
小梗死组	34	23.90±7.23	190.04±57.21
中梗死组	40	33.26±9.79 ^a	310.97±96.51 ^a
大梗死组	20	53.93±15.85 ^{ab}	410.77±120.89 ^{ab}
F	-	50.795	39.417
P	-	0.000	0.000

注:与小梗死组相比,^a $P < 0.05$;与中梗死组相比,^b $P < 0.05$ 。

5 不同梗死体积患者肠道菌群数量对比

不同梗死体积 ACI 患者血清肠道菌群数量之间差异有统计学意义($P < 0.05$),且随着梗死体积的增大,乳酸杆菌和双歧杆菌数量逐渐降低($P < 0.05$),大肠埃希菌及肠球菌数量逐渐增加($P < 0.05$),见表4。

6 ACI 患者血清 IL-17、IL-33 水平与肠道菌群数量之间的关系

Pearson 相关性分析结果表明,血清 IL-17、IL-33 水平与乳酸杆菌、双歧杆菌呈显著负相关($P < 0.05$),与大肠埃希菌、肠球菌呈显著正相关($P < 0.05$),见表5。

表4 不同梗死体积 ACI 患者肠道菌群数量对比($\lg\text{CFU/g}, \bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of gut microbiota in ACI patients with different infarct volumes

组别 Group	例数 n	乳酸杆菌 Lactobacillus	双歧杆菌 Bifidobacterium	大肠埃希菌 E. coli	肠球菌 Enterococcus
小梗死组	34	7.88±1.83	7.43±1.73	6.56±1.65	5.74±1.42
中梗死组	40	6.84±1.54 ^a	6.27±1.41 ^a	7.49±1.85 ^a	6.91±1.67 ^a
大梗死组	20	5.96±1.34 ^{ab}	5.42±1.23 ^{ab}	8.64±2.05 ^{ab}	7.86±1.91 ^{ab}
F	-	6.816	82.624	7.040	7.982
P	-	0.002	0.000	0.001	0.001

注:与小梗死相比,^a $P < 0.05$;与中梗死组相比,^b $P < 0.05$ 。

表5 血清 IL-17、IL-33 水平与肠道菌群数量相关性分析

Table 5 Correlation analysis of serum IL-17 and IL-33 levels and the number of intestinal microbiota

组别 Group	IL-17		IL-33	
	r	P	r	P
乳酸杆菌	-0.584	0.000	-0.575	0.000
双歧杆菌	-0.480	0.000	-0.453	0.000
大肠埃希菌	0.513	0.000	0.533	0.000
肠球菌	0.447	0.000	0.499	0.000

7 血清 IL-17 与 IL-33 水平之间的关系

Pearson 相关性显示,血清 IL-17 与 IL-33 呈显著正相关($r = 0.645, P < 0.05$),见图1。

8 影响 ACI 发生的多因素 Logistic 回归分析

以是否发生 ACI 做为因变量(是=1,否=0),以 ACI 患者 TG、IL-17、IL-33 水平、乳酸杆菌、双歧杆菌、大肠埃希菌、肠球菌数量为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析。研究发现,IL-17、IL-33 水平高、大肠埃希菌、肠球菌数量多是影响 ACI 发生的危险因素,乳酸杆菌、双歧杆菌数量多是 ACI 发生的保护因素($P < 0.05$),见表6。

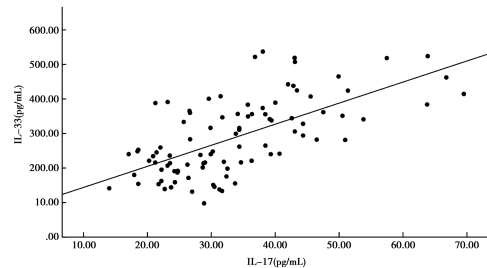


图1 IL-17 与 IL-33 之间的关系

Fig. 1 Relationship between IL-17 and IL-33

表6 影响 ACI 发生的 Logistic 多因素分析
Table 6 Logistic multifactor analysis of the factors influencing the occurrence of ACI

自变量 Argument	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
TG	0.454	0.348	1.704	0.197	1.575	0.796~3.115
IL-17	0.578	0.243	5.653	0.017	1.782	1.107~2.869
IL-33	0.633	0.251	6.368	0.012	1.884	1.152~3.081
乳酸杆菌	-1.483	0.468	10.039	0.002	0.227	0.091~0.568
双歧杆菌	-1.162	0.397	8.560	0.003	0.313	0.144~0.682
大肠埃希菌	0.671	0.265	6.410	0.011	1.956	1.164~3.288
肠球菌	0.609	0.214	8.090	0.004	1.838	1.208~2.796

讨 论

ACI是临床常见的脑血管疾病,具有发病率高、致残率高、病死率高的特点^[10]。ACI发生后,大脑供血突然中断,导致机体各种神经功能障碍。神经系统损伤涉及多种机制,如氧化应激损伤、炎症反应及线粒体功能障碍等,其中炎症反应被公认为是缺血性脑卒中患者继发性脑损伤的重要标志^[11-12]。因此,在梗死早期抑制炎症介质的释放,对于脑梗死进程的延缓和积极有效治疗有重要作用。

IL-17是一种由T细胞产生的炎症因子,它能刺激上皮细胞、成纤维细胞和内皮细胞产生多种细胞粘附分子1和细胞因子化学趋化素,还可促进T细胞的激活,从而引起炎症反应^[13]。研究发现,血清IL-17在脑梗死患者中呈高表达,且与动脉硬化斑块稳定性及神经损伤程度有关^[14-15]。IL-33是IL-1家族成员之一,具有调节适应性免疫和先天性免疫等多种功能,IL-33参与调节和增强Th2免疫应答,具有炎症因子作用,且在机体对抗感染等疾病的过程中发挥重要调节作用^[16]。IL-33在多种细胞和组织中表达,且已被证实与一些中枢神经系统疾病的发生发展密切相关^[17]。本研究结果显示,ACI组患者血清IL-17、IL-33水平均显著高于健康对照组,且血清IL-17、IL-33水平均与梗死体积呈显著正相关,梗死体积越大,ACI患者血清IL-17、IL-33水平越高。可能是由于梗死体积越大,坏死组织引起的免疫炎症反应越严重,免疫应答增强,使T淋巴细胞、巨噬细胞和B淋巴细胞等活化,从而使炎症因子血清IL-17、IL-33水平升高。进一步相关性分析显示,血清IL-17与IL-33呈显著正相关,提示血清IL-17、IL-33共同促进炎症反应的发生从而诱发ACI;进一步进行多因素logistic回归分析表明,血清IL-17、IL-33水平高是影响ACI发生的独立危险因素,进一步证实血清IL-17、IL-33的表达可能与ACI发生相关,临床及时监测血清IL-17、IL-33水平对防止ACI的发生有重大意义。

肠道菌群具有参与人体能量代谢、免疫调节等作用,与人体健康和谐共生,肠道菌群失衡与多器官疾病密切相关^[18]。有研究发现,肠道菌群与神经系统疾病的发生密切相关,脑卒中会破坏肠道菌群平衡,影响肠胃功能,而肠道菌群失衡也将通过炎症反应对脑损伤预后产生影响^[19]。Solas等^[20]研究显示,脑卒中可干扰肠道菌群,引发肠道炎症,进而造成记忆障碍。因此,推测ACI患者肠道菌群的分布可能与炎症有一定关系。本研究结果显示,与对照组相比,ACI组患者双歧杆菌、乳酸杆菌数量显著降低,大肠埃希菌和肠球菌的数量显著升高,且随着梗死体积的增加,双歧杆菌、

乳酸杆菌数量显著降低,大肠埃希菌和肠球菌的数量显著升高;经Pearson相关性分析发现,ACI患者血清IL-17、IL-33水平与双歧杆菌、乳酸杆菌数量呈显著负相关,与大肠埃希菌和肠球菌的数量呈显著正相关,提示ACI患者肠道菌群分布与炎症因子IL-17、IL-33有着密切联系。Logistic回归分析发现,大肠埃希菌、肠球菌数量多是影响ACI发生的危险因素,乳酸杆菌、双歧杆菌数量多是ACI发生的保护因素,可能是由于双歧杆菌、乳酸杆菌作为有益菌,可维持人正常的消化功能,而ACI患者肠道内双歧杆菌、乳酸杆菌数量较低,提示患者消化功能受损,肠道菌群失衡。另ACI患者肠道内大肠埃希菌和肠球菌数量显著增加,可能是由于它们在体内长期滞留并迅速繁殖,不仅产生大量毒素进入血液,还可产生YY肽、 γ -氨基丁酸等神经活性物质,这些物质可刺激肠道免疫系统分泌大量炎症因子,使机体炎症程度增加^[21]。

综上所述,ACI患者血清炎症因子IL-17、IL-33水平显著升高,肠道菌群也出现失衡现象。血清炎症因子IL-17、IL-33水平与肠道菌群存在一定的相关性,因此,临床上可通过对患者血清IL-17、IL-33水平及肠道菌群进行测定以评估患者状况。但本研究为小样本、单中心实验,进行测定的肠道菌群种类有限,还需扩大样本,深入探究具体作用机制。

【参考文献】

- [1] Lin YY, Guo SJ, Quan H, et al. Donepezil improves gait performance in patients with an acute cerebral infarction: a prospective observational cohort study [J]. *Curr Neurovasc Res*, 2020, 17(3):304-311.
- [2] 郭海阁. 急性脑梗死患者糖脂代谢与肠道菌群分布的相关性[J]. *现代诊断与治疗*, 2021, 32(13):2131-2133.
- [3] 胡克诚,朱新庆,孙先义,等. 急性脑梗死患者IL-12和HSP70表达[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(19):4861-4863.
- [4] 南燕,李哲,郭钢花,等. 缺血性脑卒中患者不同时期肠道菌群的多样性分析[J]. *重庆医学*, 2019, 48(9):1587-1589, 1593.
- [5] 顾微,姜艳,刘振宁. 急性脑卒中早期患者肠道菌群失调的影响因素分析[J]. *中国病原生物学杂志*, 2021, 16(8):943-946.
- [6] 刘晶瑶,邢英琦. 急性脑梗死患者外周血白介素-33水平的变化及其临床意义[J]. *临床神经病学杂志*, 2013, 26(1):59-60.
- [7] 魏杰,赵霞,李艳,等. 脑梗死并发MDRO感染IL-23和IL-17与sIL-2R表达及预后评价[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(13):2016-2020.
- [8] 李舟文. 急性脑梗死患者血清IL-23/IL-17水平与颈动脉粥样硬化斑块性质的相关性研究[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2017, 34(7):618-620.
- [9] 中华神经科学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. *中华神经科杂志*, 2013, 1(7):559.
- [10] 李雪梅,杨琴. NLR与急性脑梗死并发症及预后关系的研究进展[J]. *检验医学与临床*, 2023, 20(1):128-131.

用,通过了解毒力基因与脑药性的关系,有助于指导临床合理用药,降低耐药率^[13]。

对比不同分组患者的血清 PCT 水平,细菌感染组患者血清 PCT 水平高于对照组,革兰阴性菌感染患者血清 PCT 水平高于其他两组患者。以老年下呼吸道感染病原菌为基准绘制 ROC 曲线,血清 PCT 水平的曲线下面积(AUC)为 0.972(95% CI: 0.952~0.993),最佳截断值为 1.605 ng/mL 时,敏感度为 95.3%,特异性为 100%。本次研究结果显示,可通过检测血清 PCT 含量可用于鉴别老年下呼吸感染的病原菌种类,为临床使用抗菌药物提供参考依据。与涂继军等^[14]研究结果一致。PCT 由甲状腺 C 细胞产生,正常人群血清中含量极低,发生细菌感染后 PCT 水平会显著升高,可为临床医师区分细菌感染导致全身炎症反应提供诊断依据^[15]。

综上所述,本地区老年下呼吸道感染主要为革兰阴性菌,对常见抗菌药物的耐药率较高。铜绿假单胞菌主要携带毒力基因为 *exoS*,携带 *exoU* 基因的铜绿假单胞菌耐药率较高。患者血清 PCT 水平对临床诊断患者感染病原菌类型具有一定诊断价值。

【参考文献】

- [1] Woodhead M, Blasi F, Ewing S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections-Summary[J]. *Clinical Microbiology and Infection*, 2020, 17(22):16-25.
- [2] Langelier C, Kalantar KL, Moazed F, et al. Integrating host response and unbiased microbe detection for lower respiratory tract infection diagnosis in critically ill adults[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(52):12353-12362.
- [3] 胡付品,郭燕,朱德妹,等. 2021年 CHINET 中国细菌耐药检测 [J]. *中国感染与化疗杂志*, 2022, 22(5):521-530.
- [4] Williams McMackin EA, Djagne L, Corley JM, et al. Fitting pieces into the puzzle of *Pseudomonas aeruginosa* type III secretion system gene expression[J]. *J Bacteriol*, 2019, 201(13):209-219.
- [5] Mohamed KH, Abderabo MM, Ramadan ES, et al. Procalcitonin as a diagnostic marker in acute exacerbation of LRTI[J]. *Egypt J Chest Dis Tuberc*, 2018, 61(5):303-308.
- [6] Woodhead M, Blasi F, Ewing S, et al. Guidelines for management of adult lower respiratory tract infections: full version[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2017, 17(6):15-59.
- [7] Ajayi T, Allmond LR, Sawa T, et al. Single-Nucleotide-polymorphism mapping of the *Pseudomonas aeruginosa* type III secretion toxins for development of a diagnostic multiplex PCR system[J]. *J Clin Microbiol*, 2003, 41(8):3526-3531.
- [8] Malosh RE, Martin ET, Ortiz JR, et al. The risk of lower respiratory tract infection following influenza virus infection: A systematic and narrative review[J]. *Vaccine*, 2018, 36(1):141-147.
- [9] 陶会录. 老年科呼吸道感染患者呼吸道标本中病原菌的分布于耐药性分析[J]. *抗感染药学*, 2022, 19(11):1551-1553.
- [10] Idell S. Coagulation, fibrinolysis, and fibrin deposition in acute lung injury[J]. *Crit Care Med*, 2019, 31(4):213-220.
- [11] Prestinaci F, Pezzotti P, Pantosti A. Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon [J]. *Pathogens and Global Health*, 2019, 109(7):1-10.
- [12] 张洁莉,王丽霞,安静,等. 铜绿假单胞菌中 *exoU*、*lasI* 基因的表达及耐药性研究[J]. *微生物与感染*, 2022, 17(5):290-296.
- [13] McCarhy KL, Wailan AM, Jennison AV, et al. *Pseudomonas aeruginosa* blood stream infection isolates: A "full house" of virulence genes in isolates associated with rapid patient death and patient survival[J]. *Microb Pathog*, 2018, 119(1):81-85.
- [14] 涂继军. 血清降钙素原与内毒素检测在老年下呼吸道感染诊断中的价值分析[J]. *临床医学工程*, 2020, 27(1):85-86.
- [15] Chen GF, Huang HY. The clinical significance study of serum procalcitonin in senile patients with lower respiratory tract infection[J]. *Medl Innovat China*, 2019, 11(33):9-11.
- 【收稿日期】 2023-08-07 【修回日期】 2023-11-05
- [11] Hirono J, Sanaki H, Kitada K, et al. Expression of tissue inhibitor of metalloproteinases and matrix metalloproteinases in the ischemic brain of photothrombosis model mice[J]. *Neuroreport*, 2018, 29(3):174-180.
- [12] Lorente L, Mart n MM, Ramos L, et al. High serum levels of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 during the first week of a malignant middle cerebral artery infarction in non-surviving patients[J]. *BMC Neurology*, 2019, 19(1):1-7.
- [13] 陈志勇,罗世林,张健,等. 慢阻肺患者血清 IL-17、IL-27 和 IL-33 水平表达及与不同临床分期 FeNO 和肺功能的相关性研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2021, 36(4):152-155,166.
- [14] 于子忠,孙铭佑. 急性脑梗死患者血清白细胞介素-17、基质金属蛋白酶 9 水平与颈动脉斑块稳定性的研究[J]. *吉林医学*, 2022, 43(5):1348-1350.
- [15] 王迎涛,梁桂娟. 血清同型半胱氨酸、白细胞介素-17 水平在急性脑梗死患者中的表达及临床意义[J]. *河南医学研究*, 2021, 30(21):4006-4009.
- [16] Yang Y, Liu H, Zhang H, et al. ST2/IL-33-dependent microglial response limits acute ischemic brain injury[J]. *J Neurosci*, 2017, 37(18):4692-4704.
- [17] 李嘉辉,吴显斌,王祈骅. 老年脑梗死患者 VEGF、IL-33 及 hs-CRP 水平与预后的关系[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2023, 15(1):34-38.
- [18] 韩博,于敏,熊锡山. Sirt6 在糖尿病肾病患者血清中的表达及其与患者肾功能指标及肠道菌群分布变化的相关性研究[J]. *中国病原生物学杂志*, 2023, 18(1):90-93.
- [19] Kelly JR, O'Keane V, Cryan JF, et al. Mood and microbes: gut to brain communication in depression[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2019, 48(3):389-405.
- [20] Solas M, Milagro FI, Ramirez MJ, et al. Inflammation and gut-brain axis link obesity to cognitive dysfunction: plausible pharmacological interventions[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2017, 37:87-92.
- [21] 周翠萍,刘佳琪,高岱佳,等. 微生态制剂干预对重症脑梗死患者肠道微生态免疫功能及炎症指标的影响[J]. *中华老年医学杂志*, 2019, 38(11):1247-1250.
- 【收稿日期】 2023-08-15 【修回日期】 2023-11-08

(上接 73 页)