

DOI:10.13350/j.cjpb.240308

• 论著 •

# 哮喘急性发作期患者下呼吸道病原体与肺部感染的相关性及作用机制研究\*

陈文丽, 万超, 庞桂芬\*\*

(承德医学院附属医院, 河北承德 067020)

**【摘要】** **目的** 分析哮喘急性发作期患者下呼吸道病原体与肺部感染的关系及作用机制。 **方法** 选择2021年9月至2023年2月就诊于本院的120例哮喘急性发作期患者, 收集痰标本, 统计患者下呼吸道病原体检出情况。将患者分为肺部感染组和非肺部感染组, 分析两组患者病原菌分布情况, 对比两组基础资料、实验室指标、下呼吸道微生物情况、呼吸道菌群多样性, 经Pearson相关性检验呼吸道菌群多样性与实验室指标的关系, 经多因素Logistic回归模型分析影响哮喘患者肺部感染发生的危险因素。 **结果** 120例哮喘患者中52例(43.33%)出现肺部感染, 共检出病原菌135株, 革兰阳性菌、革兰阴性菌、真菌分别占比71.11%、18.52%、10.37%; 68例非肺部感染哮喘患者共34例(28.33%), 共检出微生物51株, 两组病原菌差异无统计学意义( $\chi^2=0.753, P=0.385$ ); 肺部感染组性别、吸烟史、饮酒史、基础疾病与非肺部感染组相比, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 肺部感染组下呼吸道病原体检出比例、年龄、PCT、hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、TGF $\beta$ 1、Smad2、Smad3水平高于非肺部感染组( $P<0.05$ ); 肺部感染组Shannon、Observed、Chaol低于非肺部感染组, Simpson高于非肺部感染组( $P<0.05$ ); 下呼吸道病原体多样性、年龄、PCT高表达、hs-CRP高表达、TNF- $\alpha$ 高表达、TGF $\beta$ 1高表达、Smad2高表达、Smad3高表达、Simpson指数上升是影响哮喘患者合并肺部感染的危险因素( $OR=3.422, 1.373, 2.125, 2.152, 1.390, 1.457, 1.197, 1.261, P<0.05$ ), Shannon、Observed、Chaol指数上升是保护因素( $OR=0.854, 0.938, 0.844, P<0.05$ ); Pearson相关性显示, Shannon、Observed、Chaol与PCT、hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、TGF $\beta$ 1、Smad2、Smad3水平呈负相关( $r<0, P<0.05$ ), Simpson与PCT、hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、TGF $\beta$ 1、Smad2、Smad3水平呈正相关( $r>0, P<0.05$ )。 **结论** 炎症反应、呼吸道菌群多样性降低是引发哮喘患者肺部感染的危险因素, 下呼吸道病原体可能通过刺激炎症介质释放、激活TGF $\beta$ 1/Smads信号通路而增加哮喘患者肺部感染发生风险。

**【关键词】** 哮喘; 急性发作期; 下呼吸道病原体; 肺部感染; 炎症介质; TGF $\beta$ 1/Smads信号通路; 呼吸道菌群多样性

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1673-5234(2024)03-0291-06

[Journal of Pathogen Biology. 2024 Mar.; 19(3): 291-296.]

## Correlation and mechanism of lower respiratory tract pathogens and pulmonary infection in patients with acute asthma

CHEN Wenli, WAN Chao, PANG Guifen (Chengde Medical College Affiliated Hospital, Chengde, Hebei, 067020, China)\*\*\*

**【Abstract】** **Objective** To analyze the relationship and mechanism of action between lower respiratory tract pathogens and pulmonary infections in patients with acute asthma attacks. **Methods** A total of 120 patients with acute asthma attack were selected from September 2021 to February 2023, sputum samples were collected, and the physical examination of pathogens in the lower respiratory tract of patients was analyzed. Divide the patients into pulmonary infection group and non pulmonary infection group, analyze the distribution of pathogenic bacteria in the two groups, compare the basic data, laboratory indicators, lower respiratory tract microbiota situation, and respiratory tract microbiota diversity of the two groups, and test the relationship between respiratory tract microbiota diversity and laboratory indicators through Pearson correlation. Use a multiple factor logistic regression model to analyze the risk factors affecting the occurrence of pulmonary infection in asthma patients. **Results** Among 120 asthma patients, 52 cases (43.33%) developed pulmonary infections, with a total of 135 strains of pathogenic bacteria detected. Gram positive bacteria, Gram negative bacteria, and fungi accounted for 71.11%, 18.52%, and 10.37%, respectively; Among 68 non pulmonary infection asthma patients, 34 cases (28.33%) were detected as pathogens, with a total of 51 strains of microorganisms detected. The distribution of pathogens in the two groups was compared, and the difference was not statistically significant ( $\chi^2=0.753, P=0.385$ );

\* **【基金项目】** 河北省医学科学研究课题计划(No. 20240402); 河北省医学科学研究重点课题计划(No. 20181157)。

\*\* **【通讯作者】** 庞桂芬, E-mail: pang-gf@sohu.com

**【作者简介】** 陈文丽(1985-), 女, 河北承德人, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向慢性气道疾病。E-mail: cyfychenwenli@126.com

There was no statistically significant difference ( $P > 0.05$ ) in gender, smoking history, alcohol consumption history, basic diseases, and non lung infection group between the lung infection group and the non lung infection group; The proportion of lower respiratory tract pathogens detected in pulmonary infection group, age, PCT, hs CRP, TNF- $\alpha$ , TGF  $\beta$  1. The levels of Smad2 and Smad3 were higher in the non pulmonary infection group ( $P < 0.05$ ); Shannon, Observed, and Chaol in the lung infection group were lower than those in the non lung infection group, while Simpson was higher than those in the non lung infection group ( $P < 0.05$ ); Diversity of lower respiratory tract pathogens, age, high expression of PCT, high expression of hs CRP, TNF- $\alpha$  High expression, TGF  $\beta$  1. High expression, Smad2 high expression, Smad3 high expression, and Simpson index increase are risk factors for concurrent pulmonary infection in asthma patients ( $OR = 3.422, 1.373, 2.125, 2.152, 1.390, 1.457, 1.197, 1.261, P < 0.05$ ), while Shannon, Observed, and Chaol index increase are protective factors ( $OR = 0.854, 0.938, 0.844, P < 0.05$ ); Pearson correlation shows that Shannon, Observed, Chaol are associated with PCT, hs CRP, TNF- $\alpha$ , TGF  $\beta$  1. The levels of Smad2 and Smad3 are negatively correlated ( $r < 0, P < 0.05$ ), and Simpson is associated with PCT, hs CRP, and TNF- $\alpha$ , TGF  $\beta$  1. The levels of Smad2 and Smad3 are positively correlated ( $r > 0, P < 0.05$ ). **Conclusion** Inflammatory response and decreased diversity of respiratory flora are risk factors for pulmonary infection in asthma patients. Lower respiratory pathogens may stimulate the release of inflammatory mediators and activate TGF  $\beta$  The Smads signaling pathway increases the risk of pulmonary infection in asthma patients.

**【Key words】** asthma; acute attack period; lower respiratory tract pathogens; pulmonary infection; Inflammatory mediators; TGF  $\beta$  1/Smads signaling pathway; diversity of respiratory microbiota

支气管哮喘(简称哮喘)属于一种呼吸系统常见的气道慢性炎症性疾病,由肥大细胞、嗜酸性细胞、中性粒细胞、T淋巴细胞等诸多细胞与细胞组分参与<sup>[1]</sup>。哮喘典型症状为反复发作性喘息、气急、胸闷或咳嗽<sup>[2]</sup>。由于患者会出现分泌物增多、气道平滑肌痉挛、黏膜水肿、杯状细胞增多等病理学改变,会造成引流不畅、气道狭窄、纤毛上皮脱落,降低肺通气功能,损伤纤毛-黏液毯传输机制,从而有利于细菌繁殖,增加肺部感染发生风险<sup>[3-4]</sup>。而哮喘合并肺部感染会进一步形成黏液栓,加重病情,形成恶性循环。因此,积极探讨哮喘合并肺部感染的影响因素及作用机制,对患者的预防、治疗、预后尤为关键。研究发现,微生态失调、特定细菌种群改变是肺部感染发生的主要原因,下呼吸道病原微生物定植可诱发气道慢性炎症反应,降低患者肺功能<sup>[5]</sup>。已有研究证实,下呼吸道微生物定植是老年患者术后发生肺部感染的独立危险因素<sup>[6]</sup>。但国内外关于哮喘患者下呼吸道微生物情况与肺部感染的关系报道较少。

本研究选择2021年9月至2023年2月就诊于本院的120例哮喘急性发作期患者,收集痰标本,统计患者下呼吸道微生物情况,并分析哮喘患者下呼吸道微生物与肺部感染的关系及作用机制。

## 材料与方 法

### 1 一般资料

选择2021年9月至2023年2月就诊于本院的120例哮喘急性发作期患者,其中男64例,女56例;年龄32~79(58.96 $\pm$ 8.52)岁;吸烟史38例,饮酒史30例;基础疾病:冠心病16例,高血压28例,糖尿病

19例,高脂血症32例。

### 2 入选标准

纳入标准:符合《支气管哮喘防治指南》<sup>[7]</sup>中哮喘诊断标准;急性发作期;年龄 $\geq$ 18周岁;意识清晰,认知功能正常;自愿签署知情同意书。(2)排除标准:合并其他肺部疾病,包括肺结核、慢性阻塞性肺疾病、支气管扩张、上气道机械性阻塞、肺肿瘤、支气管异物等;伴有免疫系统疾病、炎症性疾病、恶性血液系统疾病;精神认知障碍;入组前4周接受免疫抑制剂、皮质类固醇、免疫调节等药物治疗。

### 3 方法

**3.1 纳入标准** 参考《中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016年版)》<sup>[8]</sup>中社区获得性肺炎诊断标准,社区发病急胸部CT检查结果为斑块阴影、片状阴影或肺间质性改变,并出现以下任一情况则视为肺部感染:(1)原呼吸道症状加重并伴有脓性痰,或新出现咳痰、咳嗽;(2)发热;(3)肺实变体征或肺部闻及湿啰音;(4)白细胞显著降低( $<4 \times 10^9/L$ )或白细胞显著升高( $>10 \times 10^9/L$ )。将符合肺炎诊断标准的患者纳入肺部感染组,其余患者纳入非肺部感染组。

**3.2 基础资料与实验室指标记录** 患者性别、年龄、是否有吸烟史、是否有饮酒史、是否合并基础疾病(高脂血症、高血压、冠心病、糖尿病)等。采集患者5 mL清晨空腹静脉血,离心(离心率为3 000 r/min,离心半径为6 cm,离心温度为4 $^{\circ}$ C)10 min分离出血清,利用全自动生化分析仪(型号:PUZS-300,厂家:上海帝博思生物科技有限公司)测定患者超敏C反应蛋白(hs-CRP)、降钙素原(PCT)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水

平,试剂盒由上海帝博思生物科技有限公司提供。通过酶联免疫吸附法测定血清转化生长因子-β1 (TGFβ1)、Smad2、Smad3 水平,试剂盒由艾美捷科技有限公司提供。

**3.3 下呼吸道菌群测定** 清晨空腹,生理盐水漱口,用无菌痰液收集器收集患者深呼吸数次后咳出的深部痰液,转移至无菌 EP 管中,置于-80 °C 冰箱中保存。用中国天根生化科技有限公司生产的 DNA 提取试剂盒提取 DNA,检测提取的总 DNA 完整性,用 Nano Drop 检测 DNA 的浓度,检测合格的 DNA 置于-20 °C 冰箱中冻存。液化处理,加入裂解液裂解,转至硅胶柱中吸附 DNA,对目标基因片段(16S rDNA V3 区, 200bp)进行 PCR 扩增,回收扩增产物,利用荧光定量系统定量 PCR 扩增回收产物,进行高通量测序(由派森诺医药科技有限公司完成),最后利用 QIIME 序列分析软件分析呼吸道菌群多样性,采用菌群多样性指数 Shannon、Observed、Chaol、Simpson 进行多样性分析。

#### 4 统计分析

采用 SPSS 22.0 软件处理数据,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,以 *t* 检验;计数资料用  $n(\%)$  表示,以  $\chi^2$  检验;采用 Logistic 回归分析危险因素;经 Pearson 相关性检验呼吸道菌群多样性与实验室指标的关系, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

#### 1 哮喘合并肺部感染组菌群情况分析

120 例哮喘患者中 52 例出现肺部感染,肺部感染发生率为 43.33%。52 例合并肺部感染患者中共 22 例检出病原体,共检出病原菌 135 株,革兰阳性菌、革兰阴性菌、真菌分别占比 71.11%、18.52%、10.37%。哮喘患者非合并肺部感染者 68 例,其中 34 例检测出病原体,发生率为 28.33%。34 例患者共检出病原体 51 株,其中 21 例患者检出一种病原体,剩余 13 例患者检出病原体种数  $\geq 2$  种。合并肺部感染患者和非合并感染患者的病原菌分布比较,差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.753, P = 0.385$ ),见表 1。

#### 2 肺部感染组、非肺部感染组基础资料与实验室指标对比

肺部感染组性别、吸烟史、饮酒史、基础疾病与非肺部感染组相比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );肺部感染组病原体比例、年龄、PCT、hs-CRP、TNF-α、TGFβ1、Smad2、Smad3 水平高于非肺部感染组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 1 哮喘患者肺部感染的病原菌分布  
Table 1 Pathogenic bacteria distribution of pulmonary infection in patients with asthma

病原菌 Pathogenic bacteria	合并肺部感染组 (n=135) Group with pulmonary infection		非合并肺部感染组 (n=51) Group without pulmonary infection	
	株数 No.	构成比(%) Composition ratio	株数 No.	构成比(%) Composition ratio
	革兰阳性菌			
金黄色葡萄球菌	53	39.25	16	31.37
表皮葡萄球菌	25	18.52	9	17.65
肺炎链球菌	18	13.33	2	3.92
合计	96	71.11	33	64.71
革兰阴性菌				
铜绿假单胞菌	6	4.44	3	5.88
肺炎克雷伯菌	4	2.96	3	5.88
大肠埃希菌	3	2.22	1	1.96
鲍曼不动杆菌	4	2.96	2	3.92
嗜麦芽窄食单胞菌	4	2.96	2	3.92
其他	3	2.22	1	1.96
合计	25	18.52	12	23.53
真菌				
白假丝酵母	6	4.44	3	5.88
光滑假丝酵母	5	3.70	1	1.96
其他	3	2.22	2	3.92
合计	14	10.37	6	11.76

表 2 哮喘患者中肺部感染组与非肺部感染组基础资料及实验室指标对比( $n, \bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of basic data and laboratory indexes between pulmonary infection group and non-pulmonary infection group in patients with asthma

临床资料 Clinical data	肺部感染组 (n=52) Lung infection group	非肺部感染组 (n=68) Non-pulmonary infection group	统计值 Statistical value	<i>P</i>	
					性别
吸烟史	是(n=38) 否(n=82)	18 34	20 48	0.369	0.544
饮酒史	是(n=30) 否(n=90)	15 47	15 53	0.083	0.773
检出病原体	是(n=34) 否(n=86)	22 30	34 34	33.858	0.000
基础疾病	冠心病(n=16) 高血压(n=28) 糖尿病(n=18) 高脂血症(n=32)	7 13 9 12	9 15 9 20	0.001 0.143 0.383 0.605	0.971 0.706 0.536 0.437
	年龄(岁)	62.41±9.45	57.23±7.61	3.326	0.001
	PCT(μg/L)	2.63±0.37	1.51±0.26	19.466	0.000
	hs-CRP(mg/L)	10.13±2.89	6.29±1.45	9.511	0.000
	TNF-α(ng/L)	41.07±6.36	31.05±3.33	11.154	0.000
	TGFβ1(ng/L)	17.48±2.99	14.69±2.31	5.768	0.000
	Smad2(ng/L)	33.49±4.74	30.41±3.41	4.140	0.000
	Smad3(ng/L)	45.61±4.39	39.58±5.17	6.751	0.000

#### 3 肺部感染组、非肺部感染组呼吸道菌群多样性对比

肺部感染组 Shannon、Observed、Chaol 低于非肺部感染组, Simpson 高于非肺部感染组( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 肺部感染组与非肺部感染组呼吸道菌群多样性指数对比( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 3 Comparison of respiratory flora diversity index between pulmonary infection group and non-pulmonary infection group

组别 Group	例数 No.	Shannon	Simpson	Observed	Chaol
肺部感染组	52	0.70±0.16	0.69±0.16	244.46±29.41	329.67±33.85
非肺部感染组	68	1.65±0.17	0.45±0.89	305.69±37.16	400.29±38.15
t 值		30.222	10.394	9.767	10.545
P 值		0.000	0.000	0.004	0.000

#### 4 影响哮喘合并肺部感染的多因素分析

将表 2 中差异有统计学意义的指标作为自变量,并赋值(表 4),将哮喘患者是否合并肺部感染作为因变量(1=合并,0=未合并),经 Logistic 回归分析,结果显示,病原体检出、年龄、PCT 高表达、hs-CRP 高表达、TNF- $\alpha$  高表达、TGF $\beta$ 1 高表达、Smad2 高表达、Smad3 高表达、Simpson 指数上升是影响哮喘患者合并肺部感染的危险因素(OR = 3.422、1.373、2.125、2.152、1.390、1.457、1.197、1.261,  $P < 0.05$ ), Shannon、Observed、Chaol 指数上升是保护因素(OR = 0.854、0.938、0.844,  $P < 0.05$ )。见表 5。

表 4 主要自变量赋值说明  
Table 4 Main argument assignment description

变量 Variable	变量分类 Variable classification	赋值情况 Assignment condition
病原体检出	分类变量	0=否,1=是
年龄	连续变量	-
PCT	连续变量	-
hs-CRP	连续变量	-
TNF- $\alpha$	连续变量	-
TGF $\beta$ 1	连续变量	-
Smad2	连续变量	-
Smad3	连续变量	-
Shannon	连续变量	-
Simpson	连续变量	-
Observed	连续变量	-
Chaol	连续变量	-

表 5 影响哮喘合并肺部感染的多因素 Logistic 回归分析  
Table 5 Multivariate Logistic regression analysis of asthma with pulmonary infection

指标 Index	$\beta$	S.E	Wals	P	OR	95%CI
下呼吸道病原体	1.230	0.424	8.410	0.004	3.422	1.490-7.860
年龄	0.070	0.003	52.769	0.000	1.373	1.066-1.579
PCT	0.754	0.139	29.554	0.000	2.125	1.619-2.789
hs-CRP	0.766	0.019	43.695	0.000	2.152	2.075-2.231
TNF- $\alpha$	0.329	0.007	50.035	0.000	1.390	1.370-1.410
TGF $\beta$ 1	0.376	0.011	46.352	0.000	1.457	1.427-1.488
Smad2	0.180	0.006	51.685	0.000	1.197	1.182-1.212
Smad3	0.232	0.006	50.368	0.000	1.261	1.247-1.276
Shannon	-0.152	0.002	34.251	0.000	0.854	0.754-0.911
Simpson	0.192	0.005	50.485	0.000	1.202	1.215-1.258
Observed	-0.064	0.012	26.653	0.000	0.938	0.916-0.961
Chaol	-0.058	0.011	27.689	0.000	0.844	0.924-0.964

#### 5 呼吸道菌群多样性指数与实验室指标相关性分析

Pearson 相关性显示, Shannon、Observed、Chaol 与 PCT、hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、TGF $\beta$ 1、Smad2、Smad3 水平呈负相关( $r < 0, P < 0.05$ ), Simpson 与 PCT、hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、TGF $\beta$ 1、Smad2、Smad3 水平呈正相关( $r > 0, P < 0.05$ )。见表 6 及图 2-4。

表 6 呼吸道菌群多样性指数与实验室指标相关性分析  
Table 6 Correlation analysis between respiratory flora diversity index and laboratory index

指标 Index	PCT	hs-CRP	TNF- $\alpha$	TGF $\beta$ 1	Smad2	Smad3
Shannon	-0.839 **	-0.566 **	-0.665 **	-0.426 **	-0.367 **	-0.465 **
Simpson	0.573 **	0.470 **	0.411 **	0.439 **	0.284 *	0.421 **
Observed	-0.611 **	-0.498 **	-0.522 **	-0.274 *	-0.262 *	-0.453 **
Chaol	-0.580 **	-0.521 **	-0.543 **	-0.374 **	-0.242 *	-0.398 **

注: \*\* 为在 0.01 水平上显著相关; \* 为在 0.05 水平上显著相关。

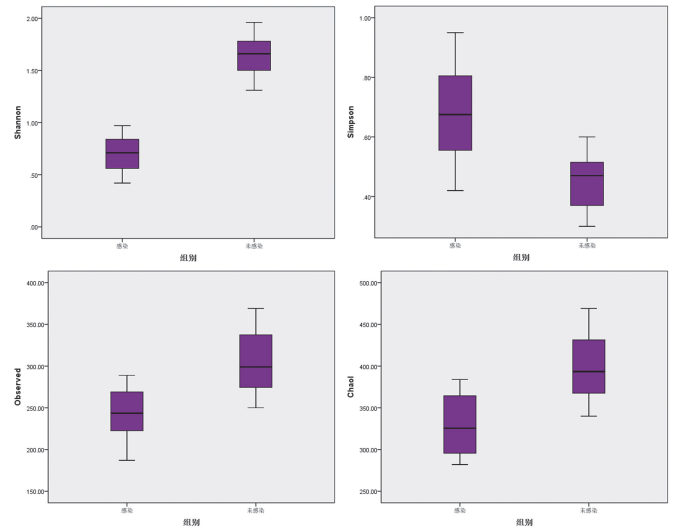


图 1 肺部感染组、非肺部感染组多样性指数差异分析  
Fig. 1 Diversity index difference between pulmonary infection group and non-pulmonary infection group

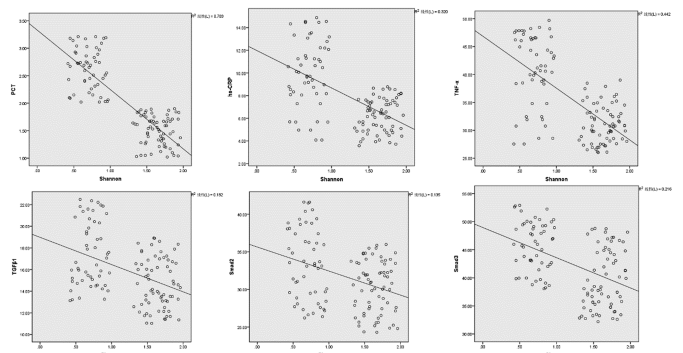


图 2 Shannon 与实验室指标的相关性散点图  
Fig. 2 Scatter plot of correlations between Shannon and laboratory indicators

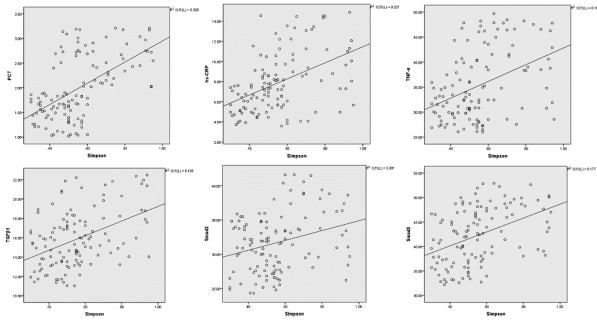


图 3 Simpson 与实验室指标的相关性散点图  
Fig. 3 Scatter plot of correlation between Simpson and laboratory indicators

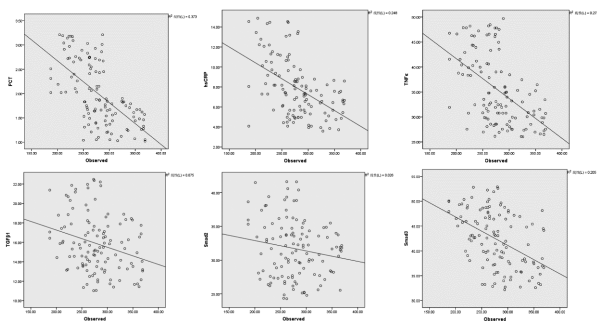


图 4 Observed 与实验室指标的相关性散点图  
Fig. 4 Observed scatter plot of correlation with laboratory indicators

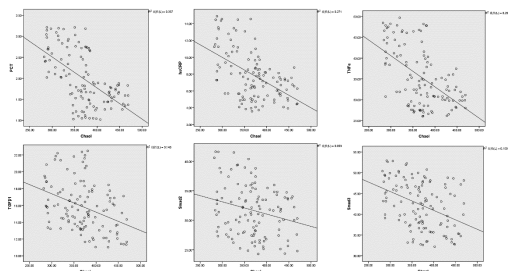


图 5 Chaol 与实验室指标的相关性散点图  
Fig. 5 Scatter plot of correlation between Chaol and laboratory indicators

## 讨论

哮喘具有气流可逆性受限、气道高反应性等特点,其形成及反复发作与呼吸道感染有关,且呼吸道支原体、细菌、病毒、真菌等诸多病原微生物感染均可诱发哮喘发作或加重<sup>[9-10]</sup>。哮喘处于局部炎症反应时期时的肺部黏膜保护机制受损,机体抵抗力降低,病原菌穿透黏膜屏障易位,进而诱发感染<sup>[11]</sup>。而肺部感染会进一步破坏上皮细胞、损伤气道,促使肺部毛细血管水肿、扩张及毛细血管壁增厚,增加气道组织,甚至诱发呼吸衰竭<sup>[12]</sup>。因此,哮喘、肺部感染二者相互作用,形成恶性循环。国内一项研究报道<sup>[13]</sup>,473例急性哮喘发作患儿中共85例并发肺部感染,发生率为17.97%。另一项研究发现<sup>[14]</sup>,哮喘合并肺部感染发

生率为35.63%(31/56),主要表现为气道峰压(PIP)、气道阻力(Raw)、呼吸做功(WOB)水平升高与肺功能参数水平降低。本研究发现,120例哮喘急性发作患者中52例出现肺部感染,肺部感染发生率为43.33%,高于上述研究结果,分析原因可能与本次研究对象平均年龄显著高于其他两研究,由此可推测年龄可能是影响哮喘合并肺部感染的危险因素。本研究建立 Logistic 回归分析模型发现,年龄是影响哮喘患者合并肺部感染的危险因素(OR: 1.373, 95% CI: 1.066-1.579),证实上述猜测,即年龄越大、哮喘患者发生肺部感染的风险越高。52例肺部感染患者共检出病原菌135株,革兰阳性菌、革兰阴性菌、真菌分别占比71.11%、18.52%、10.37%,其中革兰阴性菌以铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌为主,革兰阳性菌以金黄色葡萄球菌为主,与国内外相关研究<sup>[15-16]</sup>报道相似。合并肺部感染组 Shannon、Observed、Chaol 低于未合并肺部感染组, Simpson 高于未合并肺部感染组,且 Simpson 指数上升是影响哮喘患者合并肺部感染的危险因素, Shannon、Observed、Chaol 指数上升是保护因素,提示肺部感染对哮喘患者的呼吸道生态平衡有一定影响,可导致患者呼吸道菌群多样性下降、菌群结构紊乱。由此可见,呼吸道微生态的失衡与哮喘合并肺部感染的发生、发展密切相关,通过改善呼吸道菌群稳态的生态观,将为哮喘合并肺部感染的治疗及预防提供新的策略。

TGFβ1/Smads 是介导纤连蛋白与胶原形成的重要因素,也是参与气道重塑、气道炎症反应的主要信号通路。TGFβ1、Smad2、Smad3 可介导细胞外基质重构,其水平上升可抑制基质金属蛋白酶抑制剂表达,上调结缔组织生长因子水平,促使细胞外基质分解加速,阻碍气道上皮细胞正常修复<sup>[19-20]</sup>。本研究发现,肺部感染组 PCT、hs-CRP、TNF-α、TGFβ1、Smad2、Smad3 水平高于非肺部感染组,上述因子高表达是影响哮喘患者合并肺部感染的危险因素,可见肺部感染与 TGFβ1/Smads 信号通路激活相关。进一步经 Pearson 相关性检验发现, PCT、hs-CRP、TNF-α、TGFβ1、Smad2、Smad3 与 Shannon、Observed、Chaol 呈负相关,与 Simpson 呈正相关,可见呼吸道菌群多样性与炎症反应、TGFβ1/Smads 信号通路密切相关,推测呼吸道病原体可能通过炎症反应、TGFβ1/Smads 信号通路正反馈刺激,而加剧菌群结构紊乱、影响呼吸道菌群多样性,从而进一步诱发肺部感染。

综上所述,炎症反应、呼吸道菌群多样性降低是引发哮喘患者肺部感染的危险因素,下呼吸道病原体可能通过刺激炎症介质释放、激活 TGFβ1/Smads 信号通路而增加哮喘患者肺部感染发生风险。

## 【参考文献】

- [1] Miller RL, Grayson MH, Strothman K. Advances in asthma: New understandings of asthma's natural history, risk factors, underlying mechanisms, and clinical management[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 148(6):1430-1441.
- [2] Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, et al. Global initiative for asthma strategy 2021: executive summary and rationale for key changes[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022, 205(1):17-35.
- [3] Gans MD, Gavrilova T. Understanding the immunology of asthma: Pathophysiology, biomarkers, and treatments for asthma endotypes[J]. *Paediatr Respir Rev*, 2020, 36:118-127.
- [4] Rosas-Salazar C, Chirkova T, Gebretsadik T, et al. Respiratory syncytial virus infection during infancy and asthma during childhood in the USA (INSPIRE): a population-based, prospective birth cohort study[J]. *Lancet*, 2023, 401(10389):1669-1680.
- [5] Chen X, Qiu C. Respiratory tract mucous membrane microecology and asthma[J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(18):495.
- [6] 刘冬, 林智峰, 张珂, 等. 慢阻肺合并下呼吸道感染患者痰液病原菌分布及血清 SAA 水平变化分析[J]. *中国病原生物学杂志*, 2023, 18(12):1443-1447.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2016年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(9):1-24.
- [8] 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.
- [9] WS/T499-2017. 下呼吸道感染细菌培养操作指南[S]. 中华人民共和国卫生行业标准, 2017.
- [10] 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 第4版. 北京人民卫生出版社, 2014:633-643.
- [11] Binns E, Tuckerman J, Licciardi PV, et al. Respiratory syncytial virus, recurrent wheeze and asthma: A narrative review of pathophysiology, prevention and future directions[J]. *J Paediatr Child Health*, 2022, 58(10):1741-1746.
- [12] Kim SR. Viral infection and airway epithelial immunity in asthma[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(17):9914.
- [13] 游泽林, 陈如寿, 陈家忠, 等. 急性加重期慢性阻塞性肺疾病患者痰色评分与肺部微生物和病情严重程度的相关性[J]. *中国微生物生态学杂志*, 2022, 34(2):191-194.
- [14] 曹义, 韩利红, 王彤兵, 等. Cf-DNA/NETs 与重症哮喘并肺部感染患者肺功能及呼吸动力学的关系[J]. *热带医学杂志*, 2022, 22(2):207-211.
- [15] 张亚丽, 蒋毅. 诱导痰检测技术在支气管哮喘中的应用进展[J]. *山东医药*, 2022, 62(7):93-96.
- [16] Langouet-Astrie C, Oshima K, McMurtry SA, et al. The influenza-injured lung microenvironment promotes MRSA virulence, contributing to severe secondary bacterial pneumonia[J]. *Cell Rep*, 2022, 41(9):111721.
- [17] Elbestawy AR, Ellakany HF, Abd El-Hamid HS, et al. Isolation, characterization, and antibiotic sensitivity assessment of *Gallibacterium anatis* biovar haemolytica, from diseased Egyptian chicken flocks during the years 2013 and 2015[J]. *Poult Sci*, 2018, 97(5):1519-1525.
- [18] Suzukawa M, Ohta K, Hashimoto H, et al. NHOM-asthma study group. characterization and cluster analyses of elderly asthma in comparison with nonelderly patients with asthma in Japan[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2023, 130(5):607-616. e3.
- [19] Yao Z, Fu Y. Glycyrrhizic acid restrains airway inflammation and remodeling in asthma via the TGF- $\beta$ 1/Smad signaling pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(5):461.
- [20] Kang Y, Bai M, Deng L, et al. MiRNA-21 regulates bronchial epithelial cell proliferation by activating Tgf $\beta$ 1/Smad signaling pathway and its correlation with asthma severity in children[J]. *Iran J Public Health*, 2021, 50(10):1973-1982.
- 【收稿日期】 2023-10-23 【修回日期】 2024-01-10
- (上接 290 页)
- [11] Ishikawa H, Fukui T, Ino S, et al. Influenza virus infection causes neutrophil dysfunction through reduced G-CSF production and an increased risk of secondary bacteria infection in the lung[J]. *Virology*, 2016, 499:23-29.
- [12] Fang C, Mei J, Tian H, et al. CSF3 Is a Potential Drug Target for the Treatment of COVID-19 [J]. *Front Physiol*, 2020, 11:605792.
- [13] Mehta HM, Corey SJ. G-CSF, the guardian of granulopoiesis[J]. *Semin Immunol*, 2021, 54:101515.
- [14] Leveque-El Mouttie L, Vu T, Lineburg KE, et al. Autophagy is required for stem cell mobilization by G-CSF[J]. *Blood*, 2015, 125(19):2933-2936.
- [15] Roberts AW. G-CSF: a key regulator of neutrophil production, but that's not all! [J]. *Growth Factors*, 2005, 23(1):33-41.
- [16] Kamezaki K, Shimoda K, Numata A, et al. Roles of Stat3 and ERK in G-CSF signaling[J]. *Stem Cells*, 2005, 23(2):252-263.
- [17] Hermesh T, Moran TM, Jain D, et al. Granulocyte colony-stimulating factor protects mice during respiratory virus infections[J]. *PLoS One*, 2012, 7(5):e37334.
- [18] Li W, Zhang X, Chen Y, et al. G-CSF is a key modulator of MDSC and could be a potential therapeutic target in colitis-associated colorectal cancers[J]. *Protein Cell*, 2016, 7(2):130-140.
- [19] Aritomi M, Kunishima N, Okamoto T, et al. Atomic structure of the GCSF-receptor complex showing a new cytokine-receptor recognition scheme[J]. *Nature*, 1999, 401(6754):713-717.
- [20] Tamada T, Honjo E, Maeda Y, et al. Homodimeric cross-over structure of the human granulocyte colony-stimulating factor (GCSF) receptor signaling complex[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(9):3135-3140.
- [21] Miyafusa T, Shibuya R, Honda S. Structural insights into the backbone-circularized granulocyte colony-stimulating factor containing a short connector[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 500(2):224-228.
- [22] Miyafusa T, Shibuya R, Nishima W, et al. Backbone circularization coupled with optimization of connecting segment in effectively improving the stability of granulocyte-colony stimulating factor [J]. *ACS Chem Biol*, 2017, 12(10):2690-2696.
- [23] Shibuya R, Miyafusa T, Honda S. Stabilization of backbone-circularized protein is attained by synergistic gains in enthalpy of folded structure and entropy of unfolded structure[J]. *Febs J*, 2020, 287(8):1554-1575.
- 【收稿日期】 2023-09-17 【修回日期】 2023-11-26