

DOI:10.13350/j.cjpb.241105

• 论著 •

营养干预与重症肺炎患儿临床指标相关性及对患儿肠道微生态影响研究^{*}

韩虹¹,梁欣¹,罗冷²,孙文武^{1**}

(1. 南阳市第一人民医院儿童重症监护科,河南南阳 473000;2. 郑州大学附属儿童医院儿童重症科)

【摘要】 目的 本研究旨在探究营养干预对重症肺炎患儿的辅助治疗作用及其对肠道微生物的影响。方法 选择2021年3月-2024年2月收治的119名重症肺炎患儿作为研究对象,按随机数字表法分成经常规治疗组(对照组)59例和常规治疗联合营养干预组(治疗组)60例,对患儿重症肺炎临床指标、血清内毒素、DAO和PCT含量进行评价,并进行16S rRNA测序分析和菌群鉴定,并对优势菌种与血清指标进行相关性分析。结果 59例对照组总有效率84.74%(50例),60例治疗组总有效率98.33%(59例),治疗组总有效率高于对照组($\chi^2=11.250, P<0.05$)。对照组治疗后肺部炎症明显吸收时间、退热时间、白细胞计数下降时间、痰液颜色改变时间为(8.699±0.761)d、(4.477±0.815)d、(6.538±0.504)d、(7.058±0.443)d;治疗组分别为(4.477±0.856)d、(3.102±0.513)d、(5.025±0.473)d、(5.477±0.428)d,治疗组较对照组有明显缩短($t=28.42, 11.05, 16.88, 19.82$,均 $P<0.05$)。治疗后治疗组患儿血清内毒素、DAO和PCT含量明显降低($P<0.05$)。测序结果可见,两组患儿治疗前后肠道菌群种类、多样性及丰富度均出现明显差异($P<0.05$),菌群种类与血清学指标相关性分析表明,多种菌种与血清内毒素、DAO和PCT含量均具有相关性。

结论 营养干预在儿童重症肺炎治疗中的积极作用,其机制可能与营养干预促进肠道菌群中益生菌的丰度上升,并改善了肠道屏障有关。

【关键词】 营养干预;重症肺炎;肠道菌群;16S rRNA测序

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2024)11-1271-06

[*Journal of Pathogen Biology*. 2024 Nov.;19(11):1271-1276,1282.]

Nutritional intervention and analysis of its correlation with clinical indicators in children with severe pneumonia and the impact on the gut microbiota

HAN Hong¹, LIANG Xin¹, LUO Leng², SUN Wenwu¹ (1. Children's Intensive Care Department of Nanyang First People's Hospital, Nanyang 473000, Henan, China; 2. Department of Pediatric Intensive Care, Zhengzhou University Affiliated Children's Hospital)^{***}

【Abstract】 **Objective** This study aimed to explore the adjunctive therapeutic effects of nutritional intervention on children with severe pneumonia and its impact on gut microbiota. **Methods** A total of 119 children with severe pneumonia admitted from March 2021 to February 2024 were selected as the subjects of this study. They were randomly divided into a conventional treatment group (control group) with 59 cases and a conventional treatment combined with nutritional intervention group (treatment group) with 60 cases, according to the random number table method. The clinical indicators of severe pneumonia, serum endotoxin, DAO, and PCT levels in the children were evaluated. 16S rRNA sequencing analysis and bacterial identification were performed, and the dominant bacterial species were correlated with serum indicators. **Results** The total effective rate of the control group was 84.74% (50 cases), and the treatment group was 98.33% (59 cases), with the treatment group showing a higher total effective rate than the control group ($\chi^2=11.250, P<0.05$). The time for lung inflammation absorption, fever reduction, white blood cell count decrease, and sputum color change after treatment in the control group were (8.699±0.761) days, (4.477±0.815) days, (6.538±0.504) days, and (7.058±0.443) days, respectively; while in the treatment group, they were (4.477±0.856) days, (3.102±0.513) days, (5.025±0.473) days, and (5.477±0.428) days, respectively, showing a significant reduction compared to the control group ($t=28.42, 11.05, 16.88, 19.82$, all $P<0.05$). After treatment, the levels of serum endotoxin, DAO, and PCT in the children of the treatment group were significantly reduced ($P<0.05$). Sequencing results showed that there were significant differences in the types, diversity, and richness of the gut microbiota before and

* 【基金项目】 2019年河南省医学科技攻关计划联合共建项目(No. LHGJ20190898)。

** 【通讯作者】 孙文武,E-mail:lyh191230@163.com

【作者简介】 韩虹(1980-),女,河南南阳人,学士,主管护师,主要从事儿科相关工作。E-mail:HHwh258369@163.com

after treatment in both groups ($P < 0.05$), and the correlation analysis between bacterial species and serum indicators indicated that multiple bacterial species were correlated with serum endotoxin, DAO, and PCT levels. **Conclusion** Nutritional intervention plays a positive role in the treatment of severe pneumonia in children, and its mechanism may be related to the promotion of the abundance of probiotics in the gut microbiota and the improvement of intestinal barrier function.

【Keywords】 nutritional intervention; severe pneumonia; gut flora; 16S rRNA sequencing

重症肺炎是一种严重的肺部感染，通常由细菌、病毒或真菌引起，因其高发病率和死亡率而受到广泛关注^[1]。在世界范围内，肺炎是5岁以下儿童死亡的主要原因^[2]。这种病症不仅影响肺部功能，还可能引发全身并发症包括脓毒症和脓毒性休克、转移性感染、多器官衰竭、急性呼吸窘迫综合征、弥散性血管内凝血和死亡^[3]。重症肺炎的治疗通常需要综合抗感染、呼吸支持和营养支持等措施，以控制感染、改善呼吸功能和增强机体抵抗力^[4]。儿童由于免疫系统尚未完全发育，对病原体的防御能力较弱，因此更容易受到感染，且病程进展迅速，需要特别关注和及时干预^[5]。

近年来，肠道微生物的研究揭示了肠道菌群与宿主健康之间的复杂关系。肠道菌群不仅参与食物消化、能量代谢和维生素合成等生理过程，还通过肠-肺轴与呼吸系统相互作用，维持肠道微生物群稳态对肺部健康至关重要^[6]。多项研究表明，肠道菌群的失衡，直接影响肺部的免疫反应和炎症状态，例如，在COVID-19治疗过程中，给予合适的微生物制剂能够有效改善患者的胃肠道症状及死亡率^[7]。而肠道中双歧杆菌的减少和梭状芽孢杆菌的增加与早期哮喘有关^[8]。此外，来自肠道微生物群的代谢物，如短链脂肪酸(SCFA)，是维持免疫稳态的关键信号分子。这些短链脂肪酸可以通过淋巴系统进入循环系统，并参与调节肺部的免疫反应，为缓解哮喘和慢性阻塞性肺疾病提供有益效果^[9]，而肠道微生物组紊乱以及有害菌种会导致12,13-diHOME浓度增加，导致患儿免疫耐受异常，并出现呼吸系统的疾病^[10]。反之重症肺炎发生时，感染和炎症反应可能改变肠道屏障功能，增加肠道通透性，导致菌群失调，并进一步导致微生物易位至血液中并产生持续的炎症反应，从而导致肺损伤^[11]。此外，重症肺炎的治疗，特别是广谱抗生素的使用，可能进一步破坏肠道菌群平衡，增加二次感染和抗生素耐药性的风险^[12]。因此，维持肠道微生物平衡对于重症肺炎患儿的康复至关重要。

营养干预是调节肠道微生态的重要手段之一^[13]。合适的营养支持不仅可以提供必需的营养素，促进儿童生长发育，还可以通过调节肠道菌群，增强机体免疫功能，辅助控制感染和炎症^[14]。有研究表明，在针对重症肺炎成年患者的治疗过程中，营养支持能够有效

改善患者营养生化指标及血气指标，减少不良反应事件^[15]。一项回顾性研究发现，因重症肺炎住院的患儿存在体重降低、低白蛋白血症等营养不良的表现^[16]。儿童重症肺炎的治疗不仅需要针对病原体进行有效的抗感染治疗，还需要考虑到儿童生长发育的特点，提供适宜的营养支持，以促进康复和减少并发症。目前关于营养干预在儿童重症肺炎治疗中的具体作用和最佳实践尚不明确，需要进一步研究。

本研究拟通过16S rRNA基因测序分析重症肺炎患儿肠道微生物群的改变，探究营养干预在调节肠道菌群和改善临床症状中的潜在作用，为儿童重症肺炎的综合治疗提供新的视角和策略。

材料和方法

1 临床资料

选择2021年3月-2024年2月在南阳市第一人民医院儿童重症监护科接收治疗的重症肺炎患儿作为研究对象，按随机数字表法分成经常规治疗组(对照组)和常规治疗联合营养干预组(治疗组)，对照组59例，治疗组60例。各组之间一般资料的比较无统计学差异，研究结果可比性。

纳入标准：(1)研究组符合文献[17]中对重症肺炎的诊断标准；(2)患儿年龄为4~10岁；(3)患儿及其授权监护人已知情并同意参加本研究。排除标准：(1)半年内因其他原因进行过营养干预或使用过微生物制剂；(2)1个月内有感染性疾病史或抗生素使用史；(3)存在自身免疫性疾病或免疫缺陷疾病病史；(4)患儿存在严重内科疾病(如恶性肿瘤、肝肾衰竭)或发育畸形等；(5)中途退出研究或不接受随访。

本研究通过南阳市第一人民医院伦理委员会审批(审查批号【2020】2020-xxgnR023)。

2 方法

2.1 治疗方法 2组患儿均给予扩张支气管、祛痰、纠正酸碱及水电解质失衡、抑酸、机械通气、化痰、抗休克等基础对症治疗，同时做痰细菌培养，根据药敏结果选取敏感抗生素。对照组患儿入住重症监护室(intensive care unit, ICU)后正常治疗，实验组入住ICU 24~48 h后给予营养支持，第1d鼻饲肠内营养制剂的能量密度为0.6 kcal/mL，速度为20~30 mL/

h, 5 d 后调整肠内营养制剂的剂量, 应用高密度营养配方(1.5 kcal/mL), 速度为 60~80 mL/h, 达到目标剂量[基于体质量估算能量消耗的简单公式 25~30 kcal/kg(实际体质量)来估算每天的能量需求]前不足部分由肠外营养补充。鼻饲时注意抬高床头约 45°, 以防反流及误吸, 连续鼻饲 4 h 时检查胃内潴留量, 当胃内潴留量>200 mL 时, 暂停鼻饲, 给予温开水、促胃肠动力药物, 加快胃排空。

表 1 两组患儿治疗前后血清内毒素、DAO 和 PCT 含量
Table 1 Levels of endotoxin, DAO, and PCT in serum before and after treatment in children from two groups

组别	例数	治疗阶段	内毒素 (EU/mL)	DAO (U/mL)	PCT (ng/mL)
对照组	59	治疗前	0.552±0.131	4.714±0.421	5.442±0.667
		治疗后	0.357±0.0944	3.399±0.348	2.628±0.091
		t	9.260	18.500	32.13
治疗组	60	P	<0.05	<0.05	<0.05
		治疗前	0.521±0.143	4.671±0.511	5.358±0.597
		治疗后	0.148±0.035	2.338±0.401	1.354±0.068
对照组与治疗组		T	19.630	27.820	51.660
		P.	<0.05	<0.05	<0.05
		t.	1.221	0.505	0.725
治疗前对比		P	0.225	0.614	0.469
		T	16.030	15.400	86.690
对照组与治疗组		P	<0.05	<0.05	<0.05
		t.	1.221	0.505	0.725
治疗后对比		P	<0.05	<0.05	<0.05

2.2 重症肺炎患儿临床观察指标 ①治疗疗效, 治愈: 症状消失、病灶吸收; 显效: 症状消失、大部分病灶吸收; 有效: 症状基本消失、大部分病灶吸收; 无效: 症状加重或无改善, 肺部 CT 或 X 射线片显示, 无炎性病灶或病灶扩张等。②康复用时: 记录肺部炎症明显吸收时间、退热时间、白细胞计数下降时间、痰液颜色改变时间。

2.3 肠道菌群特征分析 留取所有患者入组前及出院前粪便样本 10 g, 将样本使用密封盒密封, 保存于一 80 °C 冰箱中, 取样过程严格遵循无菌取样原则。将样本委托金域医学检验中心进行 16S rRNA 测序分析和菌群鉴定。使用 16S rRNA 基因 V3 区引物进行 35 个循环的 PCR。产物经过 NanoDrop 检测合格后, 使用美国 Illumina 公司的 HiSeq 第二代高通量测序平台进行双端测序。测序完成后, 采用 Silva 数据库对样本进行物种对比和注释。根据比对结果分析肠道微生物群结构及菌群多样性指标(Shannon 指数和 Simpson 指数)。

2.4 血清降钙素原(PCT)、内毒素、二胺氧化酶(DAO)水平检测 采集所有患者入院后 24 h 内空腹外周静脉血 3 mL, 置入 EDTA 管内抗凝, 3 000 r/min(离心半径 12.8 cm)离心 10 min, 分离血清, -80 °C 冷存待检。采用胶体金法检测样本中 PCT 水平, 试剂

盒由南京基蛋生物科技股份有限公司提供; 采用比色法检测二胺氧化酶, 试剂盒使用 Elabscience 二胺氧化酶(DAO)比色法测试盒; 采用鲎试剂显色法检测血清内毒素含量, 采用碧云天生产的内毒素检测试剂盒。

3 统计分析

采用 Graphpad Prism 5.0 软件。正态分布的连续变量以均值士标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 两组之间比较采用 t 检验; 非正态分布的连续变量以中位数(四分位数)表示, 两组之间比较采用非参数检验。计数资料以百分率(%)表示, 两组之间比较采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。采用 Pearson 相关性分析肠道菌群特征与血清降钙素原、内毒素、二胺氧化酶水平的相关性。检验水准 $\alpha=0.05$ 。测序数据结果计算及绘图采用 R Studio 进行。

结 果

1 两组患儿一般情况比较

59 例对照组男性 30 例, 女性 29 例, 年龄(7.356 ± 2.696)岁, 60 例治疗组, 男性 30 例, 女性 30 例, 年龄(7.683 ± 2.594)岁; 两组患儿治疗前临床资料差异无统计学意义 ($\chi^2_{性别}=0.008$, $t_{年龄}=0.675$, 均 $P > 0.05$)。

2 两组患儿临床治疗总效果比较

59 例对照组经治疗后, 无效 9 例(15.25%), 总有效 50 例(84.74%), 其中治愈 9 例(15.25%), 显效 20 例(33.90%), 有效 21 例(35.60%); 60 例治疗组治疗后, 无效 1 例(1.67%), 总有效 59 例(98.33%), 其中治愈 14 例(23.33%), 显效 31 例(51.67%), 有效 14 例(23.33%); 治疗组总有效率高于对照组 ($\chi^2=11.250$, $P<0.05$)。

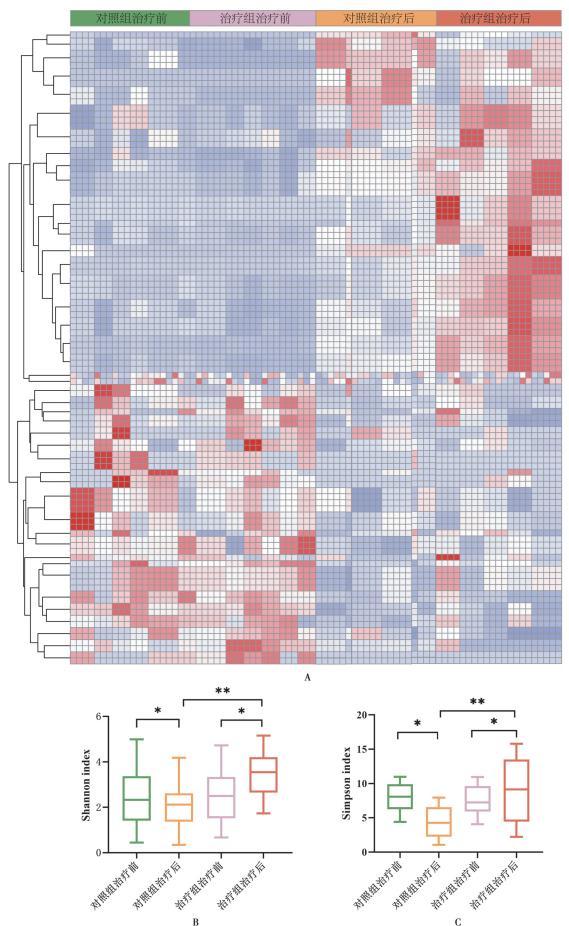
3 两组患儿症状改善时间比较

59 例对照组治疗后, 肺部炎症明显吸收时间、退热时间、白细胞计数下降时间、痰液颜色改变时间分别为(8.699 ± 0.761)d、(4.477 ± 0.815)d、(6.538 ± 0.504)d、(7.058 ± 0.443)d; 60 例治疗组治疗后分别为(4.477 ± 0.856)d、(3.102 ± 0.513)d、(5.025 ± 0.473)d、(5.477 ± 0.428)d; 治疗组肺部炎症明显吸收时间、退热时间、白细胞计数下降时间、痰液颜色改变时间均较对照组有明显缩短($t=28.42$ 、 11.05 、 16.88 、 19.82 , 均 $P<0.05$)。

4 两组患儿治疗前后肠道菌群变化

治疗后两组患儿肠道菌群种类及分布见图 1。对照组治疗前后肠道菌群的 Shannon 指数无明显改变, 而治疗组治疗后肠道菌群的 Shannon 指数高于治疗组($P<0.05$), 且治疗后两组相比, 治疗组治疗后 Shannon 指数高于对照组治疗后($P<0.05$)。而对照

组治疗后肠道菌群的 Simpson 指数较治疗前降低($P < 0.05$)，治疗组治疗后肠道菌群的 Simpson 指数较治疗前升高($P < 0.05$)，且治疗后两组相比，治疗组治疗后 Simpson 指数较对照组升高($P < 0.05$)。



A 患儿治疗前后肠道菌群热图结果 B 各组肠道菌群的 Shannon 指数 C 各组肠道菌群的 Simpson 指数 * 同组之间与治疗前相比 $P < 0.05$, ** 同组之间与治疗前相比 $P < 0.005$

Fig. 1 Changes in gut microbiota of children in two groups

5 两组患儿治疗前后肠道菌群分布情况比较

在两组患儿的肠道菌群中，相对丰度较高的胃肠道常见定植菌群主要有瘤胃球菌(*Ruminococcaceae*)、普雷沃氏菌(*Prevotellaceae*)、硒单胞菌(*Selenomonadaceae*)，有益菌群主要有毛螺菌(*Lachnospiraceae* UCG_008)、栖粪杆菌(*Faecalibacterium*)、罗氏菌(*Roseburia*)、粪球菌(*Coprococcus*)，而潜在致病菌群主要为肠球菌(*Enterococcus*)、萨特氏菌(*Sutterella*)。两组患儿在治疗前后各菌群占比见图 2。

6 两组患儿治疗前后血清内毒素、DAO 和 PCT 含量变化

取治疗前后两组患儿的血清血清内毒素、DAO 和 PCT 进行检测，结果见表 1 和图 3。治疗前患儿体内血清内毒素、DAO 和 PCT 均较高，但差异无统计学意

义($P > 0.05$)，而经过治疗后血清内毒素、DAO 和 PCT 含量均明显降低($P < 0.05$)，且治疗组治疗后与对照组相比，治疗组降低更加明显($P < 0.05$)。

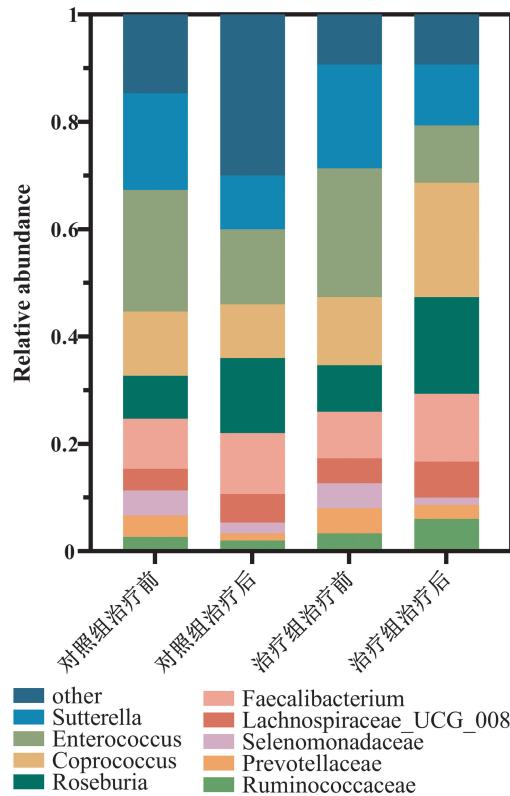


图 2 两组患儿治疗前后肠道菌群分布情况
Fig. 2 Distribution of gut microbiota in children before and after treatment in two groups

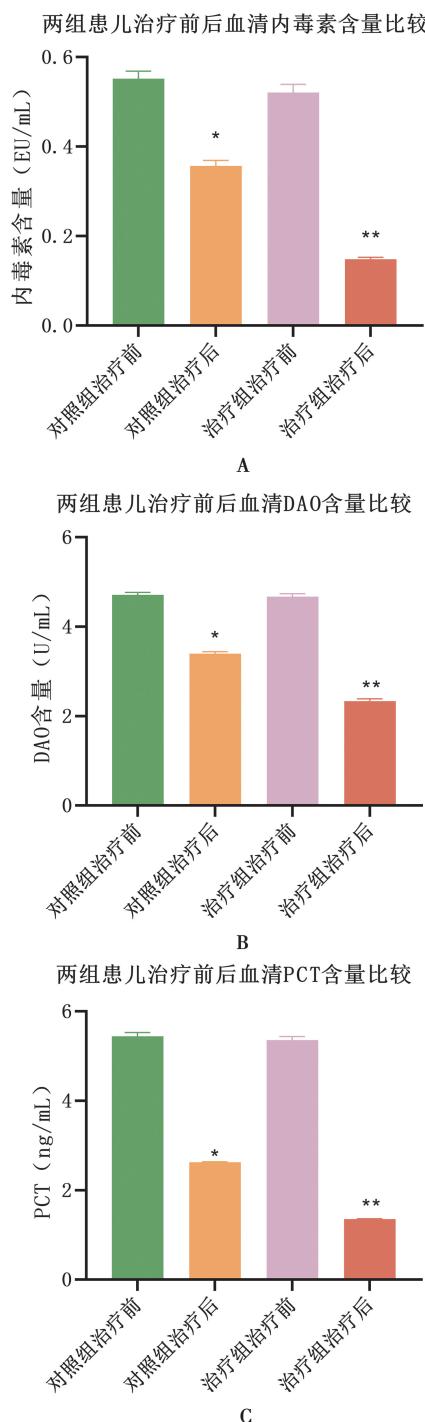
7 患儿血清内毒素、DAO 和 PCT 含量与菌群分布相关性分析

根据菌群检测结果及患儿血清内毒素、DAO 和 PCT 含量结果，对二者进行相关性分析，结果见图 4。胃肠道内常见定植菌群及有益菌群如瘤胃球菌(*Ruminococcaceae*)、普氏菌(*Prevotellaceae*)、硒单胞菌(*Selenomonadaceae*)、毛螺菌(*Lachnospiraceae* UCG_008)、栖粪杆菌(*Faecalibacterium*)、罗氏菌(*Roseburia*)、粪球菌(*Coprococcus*)均与内毒 DAO 和 PCT 含量呈现负相关，而潜在致病菌群如肠球菌(*Enterococcus*)、萨特氏菌(*Sutterella*)则与内毒素、DAO 和 PCT 含量呈现正相关($P < 0.05$)。

讨 论

重症肺炎作为一种高致命性的感染性疾病，其致死率约为 30%~50%，因此，预防和控制其发展是呼吸内科 ICU 专业人员的关键关注点。尽管传统的抗感染治疗能够在一定程度上缓解重症肺炎患者的临床表现和体征，但其在降低死亡率方面的效果并不显著，这促使我们寻求更高效的治疗策略。在疾病进程中，

患儿体内会经历剧烈的炎症反应,伴随快速的代谢消耗,这不仅容易导致营养不良和水电解质失衡,还可能延长病程,使临床预后恶化。本研究揭示了营养干预在儿童重症肺炎治疗中的积极作用,结果表明适当的营养支持能够显著减少患儿肺部炎症的缓解时间、体温恢复正常时间、白细胞计数降低时间以及痰液颜色转变时间。



注: * 同组之间与治疗前相比 $P < 0.05$, ** 同时间治疗组与对照组相比 $P < 0.05$ 。

图 3 两组患儿治疗前后血清内毒素、DAO 和 PCT 含量
Fig. 3 Levels of endotoxin, DAO, and PCT in serum before and after treatment in children from two groups

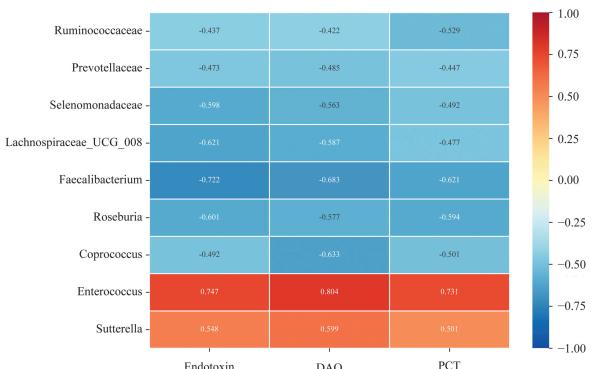


图 4 患儿血清内毒素、DAO 和 PCT 含量与菌群分布相关性分析
Fig. 4 Correlation analysis between the levels of endotoxin, DAO, and PCT and gut microbiota

肠道微生物的多样性和相对丰度是评估肠道微生物平衡的关键指标。一个健康的微生物群落不仅能防止有害细菌的过度增长,还能保持肠道内容物的正常代谢活动^[18]。本项研究发现,在重症肺炎患者中,与健康对照组相比,肠道微生物的多样性和丰度均有所降低。与以往同类研究结果一致^[19-20]。这种降低反映了疾病对患者肠道微生物群落数量和组成的负面影响,不仅干扰了消化系统的正常运作,还为有害细菌的增殖创造了条件,形成了一个恶性循环,可能加剧病情。瘤胃球菌和普氏菌是参与人体营养分解和代谢过程的重要肠道细菌,通常在健康人体肠道中占据优势地位^[21]。已有研究指出,罗氏菌和栖粪杆菌作为益生菌,具有抗炎特性^[22]。而肠球菌和萨特氏菌在多种病理状态下的丰度升高^[23-24],萨特氏菌作为革兰氏阴性菌,是内毒素(LPS)的主要来源,肠球菌则是一种常见的条件致病菌,尤其在医院获得性感染中更为普遍^[25]。本研究的结果提示重症肺炎可能导致肠道微生物群落结构的紊乱,抑制了益生菌的生长,同时促进了致病菌的过度增殖。尽管常规治疗能够一定程度上减少肠道菌群的多样性,但结合营养干预的治疗方案能更有效地恢复肠道微生物的多样性,重建肠道中的优势菌群,从而促进肠道微生态的稳定和健康。

血清中的内毒素、二胺氧化酶(DAO)和降钙素原(PCT)作为关键的生物标志物,在重症肺炎患儿的疾病管理中扮演着至关重要的角色。它们的变化水平对于评估疾病的严重性、监测治疗的效果以及预测最终的疾病结果都极为关键。内毒素,作为革兰氏阴性细菌细胞壁的一部分,在细菌溶解时释放,触发了体内的炎症反应。重症肺炎时胃肠道屏障的功能障碍,肠道通透性的增加,从而导致内毒素渗入血液,引发或加剧全身性的炎症反应^[26]。DAO,一种主要在肠道上皮细胞中发现的酶,当肠道屏障功能受损时,可作为指示标志,反映出肠道细胞的损伤和细菌及毒素穿透肠壁进

入血液的情况,进一步触发全身性炎症^[27],有研究表明在重症肺炎状态下患者血清 DAO 含量上升^[28]。PCT,一种在全身性细菌感染和炎症反应中由特定细胞产生的蛋白质,其水平的上升通常指示着细菌感染的存在,并且与感染的严重性和预后紧密相连^[29]。肠道屏障的功能障碍可能促进了肠道细菌的易位,引起全身性炎症反应和 PCT 水平的升高。

本研究观察到重症肺炎患儿的这三个生物标志物水平显著提高,提示患儿肠道屏障功能的降低。通过常规治疗或结合营养干预的治疗方案,这些指标均显示出明显的恢复,尤其是营养干预显示出更优的效果,表明营养支持可以更有效地促进肠道屏障功能的修复。通过联合分析肠道菌群的优势菌种,发现这些生物标志物与肠道菌群的分布存在相关性。益生菌如毛螺菌、栖粪杆菌、罗氏菌与内毒素、DAO 和 PCT 的水平呈现负相关,意味着这些有益菌的增加与健康的肠道屏障有关。相反,肠球菌和萨特氏菌与这些生物标志物的水平呈现正相关,表明它们可能破坏肠道屏障,加剧疾病严重程度和不良预后。这些发现进一步强调了营养干预通过调节肠道菌群平衡,改善肠道屏障功能,有助于缩短疾病持续时间的重要性。

本研究以 119 名 4~10 岁重症肺炎儿童为研究对象,分析了营养干预在重症肺炎患儿群体中,探究了肠道微生物与临床疗效及相关指标的关系。目前针对该方向的研究大多针对于新生儿或老年患者,暂时较为少见在儿童群体中的观察。结果提示,营养干预在儿童重症肺炎治疗中的积极作用,其机制可能与营养干预促进肠道菌群中益生菌的丰度上升,并改善了肠道屏障有关。本次研究的不足在于所收集的样本均来自于南阳地区,缺乏多中心数据的支持,可能影响研究结果的外推。

【参考文献】

- [1] Meyer Sauteur PM. Childhood community-acquired pneumonia [J]. Eur J Pediatr, 2024, 183(3): 1129-1136.
- [2] Irimu G, Gupta P, English M. Global child mortality falls to historic low [J]. BMJ, 2024, 385: 1077.
- [3] Dean P, Florin TA. Factors associated with pneumonia severity in children: A systematic review [J]. J Pediatric Infect Dis Soc, 2018, 7(4): 323-334.
- [4] 谢小馨,彭银霜,何金洪,等.重症肺炎患者肺部感染的病原学特征及耐药性分析[J].中国病原生物学杂志,2024,19(2):217-220.
- [5] Zar HJ, Andronikou S, Nicol MP. Advances in the diagnosis of pneumonia in children [J]. Bmj, 2017, 358: 2739.
- [6] Ma PJ, Wang MM, Wang Y. Gut microbiota: A new insight into lung diseases [J]. Biomed Pharmacother, 2022, 155: 113810.
- [7] d'Ettorre G, Ceccarelli G, Marazzato M, et al. Challenges in the management of SARS-CoV2 infection: the role of oral bacteriotherapy as complementary therapeutic strategy to avoid the progression of COVID-19 [J]. Front Med, 2020, 7: 389.
- [8] 罗平,白永旗,龙丹,等.肠内微生态营养辅助治疗对重症肺炎患儿菌群失调平衡及炎性因子的影响[J].国际检验医学杂志,2021,42(5):594-597,603.
- [9] Roduit C, Frei R, Ferstl R, et al. High levels of butyrate and propionate in early life are associated with protection against atopy [J]. Allergy, 2019, 74(4): 799-809.
- [10] Levan SR, Stamnes KA, Lin DL, et al. Elevated faecal 12,13-dihydroxyoctanoic acid concentration in neonates at high risk for asthma is produced by gut bacteria and impedes immune tolerance [J]. Nat Microbiol, 2019, 4(11): 1851-1861.
- [11] Stricker S, Hain T, Chao C-M, et al. Respiratory and intestinal microbiota in pediatric lung diseases-current evidence of the gut-lung axis [J]. Internat J Mol Sci, 2022, 23(12): 6791.
- [12] Patrick DM, Sibihi H, Dai DLY, et al. Decreasing antibiotic use, the gut microbiota, and asthma incidence in children: evidence from population-based and prospective cohort studies [J]. Lancet Respir Med, 2020, 8(11): 1094-1105.
- [13] 曹佳颖,张育才,崔云.儿童体外膜肺氧合期间的营养管理策略[J].中华儿科杂志,2021,59(11):985-988.
- [14] Macsharry J, o'Mahony C, Shalaby KH, et al. Immunomodulatory effects of feeding with Bifidobacterium longum on allergen-induced lung inflammation in the mouse [J]. Pulm Pharmacol Ther, 2012, 25(4): 325-334.
- [15] 徐超,靳莉,张华.复合乳酸菌胶囊配合营养支持对重症肺炎患者营养生化指标及肠道微生态的影响[J].新乡医学院学报,2024,41(5):449-454.
- [16] 黄先杰,郭菲菲,李凡,等.短肽型肠内营养制剂对行机械通气肺炎患儿的营养支持研究[J].中国当代儿科杂志,2020,22(11):1209-1214.
- [17] Shoushtari AH, Nugent K. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and infectious diseases Society of America [J]. Southwest Respirat Critical Care Chronicles, 2020, 8(33): 1-6.
- [18] Thibeault C, Suttorp N, Opitz B. The microbiota in pneumonia: From protection to predisposition [J]. Sci Transl Med, 2021, 13(576): eaba0501.
- [19] Schuijt TJ, Lankelma JM, Scicluna BP, et al. The gut microbiota plays a protective role in the host defence against pneumococcal pneumonia [J]. Gut, 2016, 65(4): 575-583.
- [20] Zhang F, Lau R I, Liu Q, et al. Gut microbiota in COVID-19: key microbial changes, potential mechanisms and clinical applications [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2023, 20(5): 323-337.
- [21] Mizutani T, Ishizaka A, Koga M, et al. Correlation analysis between gut microbiota alterations and the cytokine response in patients with coronavirus disease during hospitalization [J]. Microbiol Spectr, 2022, 10(2): e0168921.
- [22] Gaibani P, d'Amico F, Bartoletti M, et al. The gut microbiota of critically ill patients with COVID-19 [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 670424.

(下转 1282 页)

延长呈上升趋势,且LPCAT3的表达水平增加更明显,这与Western blot取得一致结果,提示Hp感染引起的细胞铁死亡可能与调控铁死亡相关脂代谢蛋白表达异常有关。

脂质过氧化及其氧化产物积累是铁死亡的重要指标之一,而脂质过氧化终产物包含MDA和4-HNE,为进一步验证Hp对胃上皮细胞铁死亡脂代谢的影响,本研究检测了Hp感染胃上皮细胞后细胞内MDA、4-HNE的水平。结果显示,Hp感染AGS和GES-1细胞内MDA含量均高于未感染细胞,Hp感染AGS和GES-1细胞中4-HNE水平也均高于未感染细胞,且随着感染时间的延长呈上升趋势,MDA与4-HNE水平上调进一步验证了Hp感染对铁死亡脂代谢途径的调控。

综上所述,Hp感染可上调铁死亡相关脂代谢蛋白ACSL4、LPCAT3的表达,在C57BL/6小鼠胃组织中表达同样呈上升趋势,并且影响细胞内脂质过氧化MDA和4-HNE水平,表明Hp感染可引起铁死亡脂代谢途径发生变化。结果提示Hp可能通过影响其感染细胞内的脂代谢水平,诱导胃上皮细胞发生铁死亡,参与其诱导的胃癌发生发展,但Hp在铁死亡脂代谢致病机制中的作用还需进一步研究。

【参考文献】

- [1] Valenzuela MA, Canales J, Corvalan AH, et al. *Helicobacter pylori*-induced inflammation and epigenetic changes during gastric carcinogenesis[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(45): 12742-12756.
- [2] Naumann M, Crabtree JE. *Helicobacter pylori*-induced epithelial cell signalling in gastric carcinogenesis[J]. Trend Microbiol, 2004, 12(1): 29-36.
- [3] Zhao L, Zhou X, Xie F, et al. Ferroptosis in cancer and cancer immunotherapy[J]. Cancer Communicat, 2022, 42(2): 88-116.
- [4] Bogdan RA, Miyazawa M, Hashimoto K, et al. Regulators of iron homeostasis in the gut microbiome[J]. Trends Microbiol, 2019, 27(10): 738-756.
- [5] Bridges RJ, Natale NR, Patel SA. System xc cystine/glutamate antiporter: an update on molecular pharmacology and roles with in the CNS[J]. British J Pharmacol, 2012, 165(1): 20-34.
- [6] Xiong Z, Lin Y, Yu Y, et al. Exploration of Lipid metabolism in gastric cancer: a novel prognostic genes expression profile[J]. Front Oncol, 2021, 11(11): 712746-712746.
- [7] Peng Y, Lei X, Yang Q, et al. *Helicobacter pylori* CagA-mediated ether lipid biosynthesis promotes ferroptosis susceptibility in gastric cancer[J]. Exp Mol Med, 2024, 56(2): 441-452.
- [8] Zamani M, Ebrahimiabar F, Zamani V, et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2018, 47(7): 868-876.
- [9] Bakhti SZ, Latifi-Navid S, Safaralizadeh R. *Helicobacter pylori*-related risk predictors of gastric cancer: The latest models, challenges, and future prospects[J]. Cancer Med, 2020, 9(13): 4808-4822.
- [10] Dixon S, Lemberg K, Lamprecht M, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. Cell, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [11] 余增, 黄承浩. 脂质代谢调节肿瘤细胞铁死亡研究进展[J]. 生命科学, 2020, 32(7): 738-756.
- [12] Li D, Li L. The interaction between ferroptosis and lipid metabolism in cancer[J]. Signal transduction and targeted therapy, 2020, 5(1): 108.
- [13] 毛鹏, 王志浩, 李建基, 等. 铁死亡在细菌性感染中的研究进展[J]. 畜牧兽医学报, 2023, 54(6): 2280-2287.
- [14] Giovanni D, Matteo N, Angela F, et al. *Helicobacter pylori* infection causes persistent platelet activation in vivo through enhanced lipid peroxidation[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005, 25(1): 246-251.
- [15] 王虎年. ACSL4/LPCAT3铁死亡通路蛋白及AA在特发性炎性肌病小鼠肌肉组织中的表达及意义[D]. 西宁: 青海大学, 2023.
- [16] Reinold J, Farahpour F, Fehring C, et al. A Pro-inflammatory gut microbiome characterizes SARS-CoV-2 infected patients and a reduction in the connectivity of an anti-inflammatory bacterial network associates with severe COVID-19 [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 747816.
- [17] Yeoh YK, Zuo T, Lui GC, et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19 [J]. Gut, 2021, 70(4): 698-706.
- [18] Tang L, Gu S, Gong Y, et al. Clinical significance of the correlation between changes in the major intestinal bacteria species and COVID-19 severity [J]. Engineering (Beijing), 2020, 6(10): 1178-1184.
- [19] Liu H, Bai C, Xian F, et al. A high-calorie diet aggravates LPS-induced pneumonia by disturbing the gut microbiota and Th17/Treg balance [J]. J Leukoc Biol, 2022, 112(1): 127-41.
- [20] Ling Z, Liu X, Guo S, et al. Role of probiotics in *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children: A short-term pilot project [J]. Front Microbiol, 2018, 9: 3261.
- [21] Tang W, Shao X, Chen Q, et al. Nutritional status of protein intake in severe pneumonia patients based on dietary nutrition information system [J]. J Infect Public Health, 2021, 14(1): 66-70.
- [22] Zhu Y, Ma G, Ren W, et al. Effect of oral probiotics on clinical efficacy and intestinal flora in elderly severe pneumonia patients [J]. Medicine (Baltimore), 2023, 102(48): e36320.

【收稿日期】 2024-05-02 【修回日期】 2024-07-29

【收稿日期】 2024-05-21 【修回日期】 2024-08-10