

呼吸道感染患儿肠道菌群紊乱与 Th17/Treg 及其分泌炎性细胞因子免疫平衡的相关性研究

康茹¹, 孟改利¹, 周雪红²

(1. 西北妇女儿童医院检验科, 西安 710061; 2. 民航西安医院, 西安 710082)

摘要:目的 探讨呼吸道感染患儿肠道菌群紊乱与 Th17/Treg 免疫平衡及炎性细胞因子的关系。方法 前瞻性选取 2019 年 5 月~2020 年 11 月西北妇女儿童医院收治的呼吸道感染患儿 135 例作为研究观察组, 根据肠道菌群紊乱情况分为菌群失调组 ($n=60$) 和非菌群失调组 ($n=75$)。另选取同期健康体检儿童 100 例作为对照。对比各组肠道菌群数量, 检测外周血 Th17, Treg 细胞百分比及血清炎性因子表达水平。Pearson 相关性分析肠道菌群与 Th17, Treg 细胞及炎性因子表达的相关性。结果 菌群失调组乳酸杆菌、双歧杆菌数量及 B/E 值较非菌群失调组和对照组明显降低, 肠球菌、大肠埃希菌数量明显升高, 差异有统计学意义 ($F=13.849\sim42.449$, 均 $P<0.05$); 与对照组相比, 非菌群失调组各菌群变化不显著 ($P>0.05$)。与对照组相比, 菌群失调组和非菌群失调组 Th17% 及 IL-2, IL-6, IL-17 水平明显升高, Treg% 及 IL-10 水平明显降低, 其中菌群失调组变化更显著, 差异有统计学意义 ($F=30.483\sim92.328$, 均 $P<0.05$)。Pearson 相关性分析显示, 呼吸道感染患儿 Th17% 及 IL-2, IL-6, IL-17 水平与乳酸杆菌、双歧杆菌、B/E 值呈负相关 ($r=0.989\sim0.586$, 均 $P<0.05$), 与肠球菌、大肠埃希菌呈正相关 ($r=-0.599\sim0.800$, 均 $P<0.05$); Treg% 及 IL-10 水平与乳酸杆菌、双歧杆菌、B/E 值呈正相关 ($r=0.672\sim0.756$, 均 $P<0.05$), 与肠球菌、大肠埃希菌呈负相关 ($r=-0.774\sim-0.684$, 均 $P<0.05$)。结论 呼吸道感染患儿肠道菌群紊乱表现为肠道有益菌数量减少, 致病菌数量增多; 肠道菌群紊乱可能通过诱导机体 Th17/Treg 免疫失衡, 调控炎性介质分泌, 进而参与儿童呼吸道感染的发生发展。

关键词: 呼吸道感染; 肠道菌群紊乱; Th17/Treg 免疫平衡; 炎性细胞因子

中图分类号: R562; R392.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2021) 06-095-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2021.06.020

Correlation Analysis between Intestinal Flora Disturbance and Immune Balance of Th17/Treg and Its Secretion of Inflammatory Cytokines Children with Respiratory Tract Infection

KANG Ru¹, MENG Gai-li¹, ZHOU Xue-hong²

(1. Department of Clinical Laboratory, Northwest Women's and Children's Hospital, Xi'an 710006, China;

2. Xi'an Hospital of Civil Aviation, Xi'an 710082, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between intestinal flora disturbance and Th17/Treg immune balance and inflammatory cytokines in children with respiratory tract infection. **Methods** A total of 135 children with respiratory tract infection admitted to Northwest Women's and Children's Hospital from May 2019 to November 2020 were selected as the observation group, and were divided into two groups according to intestinal flora disorder group ($n=60$) and non-flora disorder group ($n=75$). Another 100 healthy children in the same period were selected as control. The number of intestinal flora in each group was compared, and the percentages of Th17 and Treg cells in peripheral blood and the expression levels of serum inflammatory factors were detected. Pearson correlation was used to analyze the correlation between intestinal flora and the expression of Th17, Treg cells and inflammatory factors. **Results** The number of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* and the B/E value in the dysfunctional group were significantly lower than those in the non-dysfunctional group and the control group, while the number of *Enterococcus* and *Escherichia coli* were significantly increased, the differences were statistically significant ($F=13.849\sim42.449$, all $P<0.05$). Compared with the control group, the changes of flora in the non-maladjusted group were not significant ($P>0.05$). Compared with the control group, the levels of Th17% and IL-2, IL-6 and IL-17 were significantly increased in the dysregulated group and non-dysregulated group, while the levels of Treg% and IL-10 were significantly decreased, and the changes in the dysregulated group were more significant, the differences were statistically significant ($F=30.483\sim92.328$,

作者简介: 康茹 (1989-), 女, 本科, 检验师, 研究方向: 感染与免疫, E-mail: mgdd210er83@163.com。

通讯作者: 孟改利 (1986-), 女, 硕士, 研究方向: 感染与免疫。

all $P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that the levels of Th17%, IL-2, IL-6 and IL-17 were negatively correlated with *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* and B/E values ($r = -0.989 \sim -0.586$, all $P < 0.05$), and positively correlated with *Enterococcus* and *Escherichia coli* ($r = -0.599 \sim -0.800$, $P < 0.05$). Treg% and IL-10 levels were positively correlated with *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* and B/E values ($r = 0.672 \sim 0.756$, all $P < 0.05$) and negatively correlated with *Enterococcus* and *Escherichia coli* ($r = -0.774 \sim -0.684$, all $P < 0.05$). **Conclusion** The disturbance of intestinal flora in children with respiratory tract infection showed that the number of beneficial bacteria decreased and the number of pathogenic bacteria increased. The disturbance of intestinal flora may be involved in the occurrence and development of respiratory tract infection in children by inducing the immune imbalance of Th17/Treg in the body and regulating the secretion of inflammatory mediators.

Keywords: respiratory tract infection; intestinal flora disorder; Th17/Treg immune balance; inflammatory cytokines

呼吸道感染是由致病微生物入侵呼吸道而引发的一系列呼吸道症状,是儿童常见病之一,引起感染的致病菌种类繁多,患者病情严重程度与微生物毒力密切相关^[1]。研究报道,儿童呼吸道感染与呼吸道解剖特点及发育不成熟有关,同时机体免疫功能低下也是引起呼吸道感染的主要原因,认为感染过程是病原微生物入侵宿主激活免疫反应消灭入侵病原体的过程,病原微生物感染及机体免疫力下降是呼吸道感染致病的主要病因^[2-3]。此外LI等^[4]指出,呼吸道感染会引起机体肠道菌群紊乱,肠道菌群在调节肠道免疫系统中具有重要作用。MCKAY指出^[5],肠道菌群失调是学龄以下儿童呼吸道感染的致病因素之一。肠道作为机体最大的免疫器官,在合成代谢、免疫防御中发挥重要作用,参与机体免疫系统建立,与儿童呼吸系统疾病关系密切^[6]。Th17/Treg失衡及相关细胞因子表达异常在免疫应答系统及炎症反应中起到重要作用,机体炎性因子异常波动引起Th17/Treg比例失衡,参与多种自身免疫性疾病及炎症疾病,在肠道免疫平衡中发挥主导作用^[7]。基于此,本研究拟探究分析呼吸道感染患儿肠道菌群紊乱与Th17/Treg细胞及其分泌炎性细胞因子免疫平衡的相关性,以期为呼吸道感染患儿的临床防治提供价值参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象 前瞻性选取2019年5月~2020年11月西北妇女儿童医院收治的呼吸道感染患儿135例作为研究观察组,排除患有原发性或继发性免疫疾病或功能缺陷者;并发严重肝肾功能障碍或心脑血管疾病;入院前1月内应用肾上腺皮质激素、免疫调节剂者;患有其他器官器质性疾病或先天性心脏病者;呼吸道畸形者;患有哮喘疾病者等。观察组患儿年龄0~6岁,平均年龄 3.4 ± 0.7 岁,男性63例,女性72例,根据《肠道菌群粪便图片检查图谱》^[8]中肠道菌群紊乱判断标准分为菌群失调组($n=60$, $B/E < 1.01$)和非菌群失调组($n=75$, $B/E \geq 1.01$)。另选取同期健康体检儿童100例作为对照,年龄0~6岁,平均年龄 3.2 ± 1.0 岁,男性49例,女性51例。观察组与对照组儿童年龄、性别比较

差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究获得我院医学伦理委员会批准通过,家属均知情并签署同意书。

1.2 仪器与试剂 GaspaK厌氧盒购自北京东方大林科技有限公司;选择性培养基购自广州市乐试生物科技有限公司;流式细胞仪购自美国贝克曼库尔特公司;血清IL-2, IL-6, IL-17, IL-10检测试剂盒购自武汉默沙克生物科技有限公司;ELISA酶联免疫吸附仪购自美国BIO-RAD公司;温育箱购自北京福意联医疗设备公司。

1.3 方法

1.3.1 肠道菌群检测: 留取各组儿童新鲜粪便约5g,装入厌氧袋封闭于30min内进行送检;采用连续稀释法($10^{-1} \sim 10^{-10}$)稀释粪便样本,采用滴注法于选择性培养基上进行接种,其中乳酸杆菌、双歧杆菌应用GaspaK厌氧盒37℃培养48h,肠球菌、大肠埃希菌直接放置于37℃温箱培养24h,观察并计数,同时计算双歧杆菌/大肠埃希菌比值(B/E)。

1.3.2 外周血Th17, Treg细胞百分比检测: 取空腹静脉血2ml,采用密度梯度法获取外周静脉血单个核细胞进行孵育培养,加入抗人IL-17A PE和CD4-FITC检测Th17细胞,加入CD25-PE检测Treg细胞,对照管加入MouseIgG1-PE作为对照,室温孵育30min,加入PBS洗涤重悬,采用流式细胞仪分别检测各组外周血Th17, Treg细胞百分比。

1.3.3 血清炎性细胞因子检测: 取空腹静脉血5ml,采用酶联免疫吸附法检测各组血清IL-2, IL-6, IL-17, IL-10水平。

1.3.4 观察指标: 观察各组肠道菌群数量, Th17/Treg细胞免疫平衡及血清炎性细胞因子水平变化,分析肠道菌群与Th17, Treg细胞及血清炎性细胞因子表达的相关性。

1.4 统计学分析 采用软件SPSS 20.0进行数据分析,计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用独立样本 t 检验;计数资料采用 n 表示,组间采用 χ^2 检验;Pearson相关性分析肠道菌群与Th17, Treg细胞及其分泌炎性细胞因子的相关性, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组肠道菌群数量比较 见表1。三组儿童肠道各菌群数量组间差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)；菌群失调组乳酸杆菌、双歧杆菌数量及

B/E 值较非菌群失调组和对照组明显降低, 肠球菌、大肠埃希菌数量明显升高, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)；非菌群失调组和对照组各菌群数量差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表1 各组肠道菌群数量比较 ($\bar{x} \pm s$, lg CFU/g)

项 目	菌群失调组 ^① (n=60)	非菌群失调组 ^② (n=75)	对照组 ^③ (n=100)	F	P	① vs ③		① vs ②	
						t	P	t	P
乳酸杆菌	5.73 ± 0.94	7.25 ± 1.43	7.52 ± 1.22	42.449	< 0.001	8.914	< 0.05	7.137	< 0.05
双歧杆菌	8.65 ± 1.35	9.87 ± 1.62	10.21 ± 1.41	21.947	< 0.001	6.517	< 0.05	4.805	< 0.05
肠球菌	8.52 ± 1.26	7.14 ± 0.98	6.93 ± 1.15	40.184	< 0.001	8.625	< 0.05	7.058	< 0.05
大肠埃希菌	10.01 ± 1.43	9.25 ± 0.88	9.11 ± 0.97	13.849	< 0.001	5.098	< 0.05	4.059	< 0.05
B/E 值	0.86 ± 0.18	1.07 ± 0.27	1.12 ± 0.34	16.395	< 0.001	5.600	< 0.05	4.265	< 0.05

2.2 各组 Th17, Treg 细胞百分比比较 见表2。三组外周血 Th17%, Treg% 组间比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)；与对照组相比, 菌群失调

组和非菌群失调组 Th17% 明显升高, Treg% 明显降低, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)；菌群失调组 Th17%, Treg% 变化更显著($P < 0.05$)。

表2 各组 Th17%, Treg% 及 Th17/Treg 比值比较 ($\bar{x} \pm s$)

项 目	菌群失调组 ^① (n=60)	非菌群失调组 ^② (n=75)	对照组 ^③ (n=100)	F	P	① vs ③		① vs ②		② vs ③	
						t	P	t	P	t	P
Th17 细胞(%)	4.26 ± 1.02	3.04 ± 0.87	2.36 ± 0.73	92.328	< 0.001	13.586	< 0.05	8.225	< 0.05	5.198	< 0.05
Treg 细胞(%)	4.22 ± 0.94	5.61 ± 0.58	6.12 ± 1.03	87.591	< 0.001	13.134	< 0.05	9.059	< 0.05	3.769	< 0.05

2.3 各组血清炎性细胞因子水平比较 见表3。三组血清炎性细胞因子水平差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)；与对照组相比, 菌群失调组和非菌群失

调组 IL-2, IL-6, IL-17 水平明显升高, IL-10 明显降低, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)；菌群失调组 IL-2, IL-6, IL-17, IL-10 水平变化更显著($P < 0.05$)。

表3 各组血清炎性细胞因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

项 目	菌群失调组 ^① (n=60)	非菌群失调组 ^② (n=75)	对照组 ^③ (n=100)	F	P	① vs ③		① vs ②		② vs ③	
						t	P	t	P	t	P
IL-2 (pg/ml)	169.28 ± 18.49	148.43 ± 17.52	137.27 ± 15.73	66.211	< 0.001	11.502	< 0.05	7.064	< 0.05	4.287	< 0.05
IL-6 (pg/ml)	13.01 ± 1.11	8.12 ± 0.98	6.72 ± 1.03	713.641	< 0.001	37.196	< 0.05	27.263	< 0.05	8.850	< 0.05
IL-17 (U/L)	3.72 ± 0.82	2.86 ± 0.71	2.19 ± 0.65	86.175	< 0.001	13.093	< 0.05	6.939	< 0.05	6.129	< 0.05
IL-10 (pg/ml)	96.24 ± 13.27	103.23 ± 16.58	119.35 ± 19.87	37.989	< 0.001	8.158	< 0.05	2.326	< 0.05	6.083	< 0.05

2.4 肠道菌群与 Th17, Treg 细胞及血清炎性细胞因子的相关性 见表4。Pearson 相关性分析显示, 呼吸道感染患儿 Th17% 及 IL-2, IL-6, IL-17 水平与乳酸杆菌、双歧杆菌、B/E 值呈负相关, 与肠球菌、大肠埃希菌呈正相关(均 $P < 0.05$)；Treg% 及 IL-10 水平与乳酸杆菌、双歧杆菌、B/E 值呈正相关, 与肠球菌、大肠埃希菌呈负相关(均 $P < 0.05$)。

3 讨论

呼吸道感染是临床儿童常见的呼吸系统疾病, 以学龄前儿童最为多见, 目前对于其发病机制尚未完全明确, 但研究认为, 微生物入侵、自身免疫缺陷及外界环境变化是诱发呼吸道感染的主要病因^[9]。既往对于呼吸道感染免疫机制认为与机体体液免疫

相关, 然而近年研究发现, 由呼吸道病原微生物感染引起 T 淋巴细胞数量、比例失衡, 导致机体免疫调节失衡也是引发呼吸道感染的病机之一^[10]。另研究发现, 呼吸道感染会引发机体肠道微生物代谢紊乱, 影响机体肠道功能屏障, 并指出肠道菌群作为人体最大且最复杂的微生态系统, 在维持机体免疫稳定、驱动免疫成熟及抗感染方面发挥重要生理功能^[11]。据相关报道, 呼吸道微生物组成与宿主的天然免疫激活有关, 呼吸道感染与肠道菌群表现为双向交互影响, 呼吸道感染引起肠道菌群及肠功能改变, 而肠道菌群紊乱亦会加重呼吸道疾病^[12]。肠道有益菌群中大多数的专性厌氧性细菌一方面能够限制数量较少的潜在致病菌的过度生长, 维持肠道菌

群平衡;另一方面正常的肠道菌群可对抗外源性致病菌的入侵、定植,形成肠道菌群的生物拮抗作用,维持正常肠道菌群稳定及保护宿主免于感染^[6,11]。并发现,肠道菌群数量或空间位置异常会引起机体免疫功能受损,增加易感性^[13]。肠道菌群通过调节肠道宿主免疫,介导肠道外T淋巴细胞群扩、分化,影响机体全身免疫应答^[10]。肠道菌群平衡与否是肠道免疫系统的刺激因子,其一旦失衡使致病菌数

量增加通过攻击肠道优势菌群引起肠道屏障功能损伤,诱发宿主炎症反应,引起免疫功能异常^[13]。目前研究已证实,肠道菌群及其代谢产物与人体免疫系统发育成熟关系密切,介导参与多种呼吸系统疾病的免疫反应过程^[14]。因此,积极探究呼吸道感染患者肠道菌群变化及与免疫炎症失衡的关系,对临床诊治具有积极意义。

表4 相关性分析

项目	乳酸杆菌		双歧杆菌		肠球菌		大肠埃希菌		B/E 值	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>		<i>r</i>	<i>P</i>
Th17	-0.874	<0.05	-0.989	<0.05	0.634,	<0.05	0.663	<0.05	-0.719	<0.05
Treg	0.750	<0.05	0.812	<0.05	-0.712	<0.05	-0.739	<0.05	0.672	<0.05
IL-2	-0.632	<0.05	-0.587	<0.05	0.676	<0.05	0.624	<0.05	-0.617	<0.05
IL-6	-0.711	<0.05	-0.643	<0.05	0.599	<0.05	0.703	<0.05	-0.586	<0.05
IL-17	-0.659	<0.05	-0.702	<0.05	0.735	<0.05	0.800	<0.05	-0.690	<0.05
IL-10	0.756	<0.05	0.698	<0.05	-0.684	<0.05	-0.774	<0.05	0.731	<0.05

据报道,肠道菌群在免疫系统及抑制病原菌等方面影响宿主肠道功能,正常生理条件下,肠道内乳酸杆菌、双歧杆菌等有益菌可形成生物屏障保护肠道正常生理功能,一旦发生菌群紊乱则会引起有益菌转变为致病菌,造成肠道黏膜屏障及肠功能障碍^[15]。乳酸杆菌、双歧杆菌通过争夺营养代谢合成酸性产物,不仅能够降低肠道pH值,还能杀灭或抑制大肠埃希菌等条件致病菌,维持肠道菌群平衡,其中双歧杆菌通过作用于机体免疫系统,能够刺激诱发肠道免疫功能^[7]。研究显示,呼吸道合胞病毒感染导致小鼠肠道微生物群显著性多样改变,表现为乳酸杆菌属丰度降低,拟杆菌门数量增加,肠道炎症相关指标水平升高^[16]。予以抗生素诱导的肠道菌群失调小鼠拟杆菌门数量减少,炎症因子IL-6, IL-8, TNF- α 等水平及肠屏障相关基因Occludin, ZO-1表达降低,表明菌群失调会引起免疫失调^[17]。还发现较健康体检儿童相比,反复呼吸道感染患儿乳酸杆菌、双歧杆菌数量降低,肠球菌、大肠埃希菌数量升高^[18]。本研究检测发现菌群失调组患儿新鲜粪便中各菌群数量及B/E值明显异常波动,差异于非菌群失调组和对照组,与文献[18]报道结果相一致;而非菌群失调组较对照组变化不显著,提示肠道菌群异常变化与呼吸道感染的发生及病情进展密切相关,肠道菌群失衡可能是引发患儿呼吸道感染的危险因素。

研究认为,肠道菌群对免疫系统的作用体现在驱动黏膜免疫系统发育成熟、诱导维持黏膜免疫应答稳态及维持增强肠道黏膜屏障^[19]。T细胞是重要

的细胞免疫效应细胞和免疫调节细胞,宿主免疫系统发育成熟中肠道正常菌群定植起着关键作用,其通过调节性T细胞(Treg)维持机体免疫平衡及耐受,保持肠道内环境稳定^[20]。肠道菌群紊乱是免疫-炎症反应系统改变的重要因素^[21]。Treg细胞是抑制炎症反应的T细胞亚群,肠道菌群失衡时Treg细胞数量下降,调节抗炎性细胞因子IL-10, TGF- β 减少;而Th17通过调节IL-2, IL-6和IL-17等促炎症性细胞因子分泌,诱导炎症反应,两者共同参与调节机体免疫应答^[22];并显示肠道菌群能够间接调控CD3+CD8-IL-17+细胞影响机体免疫反应,加剧炎症反应^[20]。以上种种提示肠道菌群与机体免疫存在某种联系。本研究发现,呼吸道感染患儿外周血Th17%和Treg%较正常对照儿童明显升高或降低,相对应的细胞分泌炎症因子水平也明显同趋势变化,菌群失调组变化更显著,说明Th17/Treg免疫失衡及炎症反应参与了儿童呼吸道感染的发病进展。Pearson相关性分析显示,呼吸道感染患儿外周血Th17%, Treg%及相应细胞分泌炎症因子与各菌群数量及B/E值显著相关,由此推断肠道菌群紊乱引起机体Th17/Treg免疫失衡,通过调控炎症反应,促进儿童呼吸道感染的发生。然而本研究病例样本有限,还需进一步继续扩大样本量行多中心探究分析以期进行验证,为临床提供更准确可靠的参考价值。

近年,在对肠道菌群与呼吸系统疾病的研究中得出,肠道菌群构成平衡与否是肠道免疫系统的刺激因子,是人体重要的免疫屏障^[7]。肠道菌群对免

疫系统的作用体现在：一是肠道菌群与免疫系统间的“交互对话”机制，二是两者之间的作用存在“窗口期”，认为肠道黏膜上菌群定植在婴幼儿免疫系统的发育中具有“工具性”作用^[7,11,14]。迄今，肠道菌群与呼吸系统疾病间的交互作用研究受到广泛关注，基于肠道菌群调节剂的辅助治疗反复呼吸道感染及免疫功能中的作用也逐渐得到证实^[23-24]，提示通过外界优化或干扰肠道菌群可作为防治儿童呼吸道感染系统疾病的有效措施。故可将探究呼吸道感染儿童肠道菌群生物学特征、肠道菌群变化与呼吸系统疾病间的关系及微生物制剂在呼吸道保护中的作用等作为进一步研究的目标方向，以期儿童呼吸系统疾病的防治提供更多治疗途径。

综上所述，呼吸道感染患儿肠道菌群紊乱表现为肠道有益菌数量减少，致病菌数量增多；肠道菌群紊乱可能通过诱导机体 Th17 /Treg 免疫失衡，调控炎性介质分泌，进而参与儿童呼吸道感染的发生发展。

参考文献：

- [1] 池细弟,高世华,张忠源,等.急性呼吸道感染常见病毒的流行病学分析[J].中国感染控制杂志,2019,18(4):320-325.
CHI Xidi,GAO Shihua,ZHANG Zhongyuan,et al.Epidemiological analysis on common virus of acute respiratory tract infection[J]Chinese Journal of Infection Control,2019,18(4):320-325.
- [2] 赵智凝,张伟,张小龙,等.2015-2019年儿童呼吸道感染嗜血杆菌分离检出及耐药性变迁分析[J].现代检验医学杂志,2020,35(3):133-137.
ZHAO Zhining, ZHANG Wei, ZHANG Xiaolong, et al. Detection and drug resistance of Haemophilus in children's respiratory tract infection[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine,2020,35(3):133-137.
- [3] 钱渊.儿童呼吸道病毒感染的病原诊断现状与挑战[J].中国实用儿科杂志,2019,34(2):97-99.
QIAN Yuan. Etiological diagnosis for respiratory virus infectious in children: Current status and challenges [J]. Chinese Journal of Practical Pediatrics, 2019, 34(2):97-99.
- [4] LI Keliang, WANG Benzhen, LI Zipu, et al. Alterations of intestinal flora and the effects of probiotics in children with recurrent respiratory tract infection[J]. World Journal of Pediatrics, 2019, 15(3) : 255-261.
- [5] MCKAY D M. Intestinal inflammation and the gut microflora[J]. Canadian Journal of Gastroenterology, 1999, 13(6): 509-516.
- [6] 王憬瑶,李宣霖,王海峰,等.肠道微生物与呼吸系统疾病的相关性[J].中华中医药学刊,2019,37(8):1859-1861.
WANG Liaoyao, LI Xuanlin, WANG Haifeng, et al. Discussion on correlation between intestinal microbes and respiratory diseases[J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine,2019,37(8):1859-1861.
- [7] 王珂,黄孝天.肠道菌群调控机体免疫功能的研究进展[J].细胞与分子免疫学杂志,2018,34(2):186-190.
WANG Ke, HUANG Xiaotian. Research progress in the regulation of immune function by intestinal flora [J]. Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology, 2018,34(2):186-190.
- [8] 张秀荣.肠道菌群粪便图片检查图谱[M].北京:人民军医出版社,2000.
ZHANG Xiurong. The check map about the pictures of intestinal flora fecal [M]. Beijing:People's Military Medical Press, 2000.
- [9] 李若春,周何龙,张静,等.学龄前儿童鼻咽部菌群与上呼吸道感染和急性鼻窦炎的关系研究[J].现代检验医学杂志,2019,34(6):145-147.
LI Ruochun, ZHOU Helong, ZHANG Jing, et al. Relationship study between nasopharyngeal bacterial community and upper respiratory infection and acute sinusitis in pre-school children[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine,2019,34(6):145-147.
- [10] 付丽,滕瑞红,柳俊芳,等.反复呼吸道感染患儿体内的微炎症反应与细胞免疫功能的相关性分析[J].解放军医药杂志,2019,31(12):69-72, 80.
FU Li, TENG Ruihong, LIU Junfang, et al. Correlation between micro-inflammatory response and cellular immune function in children with recurrent respiratory tract infection[J]. Medical & Pharmaceutical Journal of Chinese People's Liberation Army, 2019, 31(12):69-72, 80.
- [11] 黄叶梅,曾惠清,陈小蓉,等.肠道微生态和肠菌移植与呼吸系统疾病的研究进展[J].中华结核和呼吸杂志,2020,43(10):866-869.
HUANG Yemei, ZENG Huiqing, CHEN Xiaorong, et al. Intestinal microflora transplantation and respiratory diseases: a review [J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2020,43(10):866-869.
- [12] 林文浩,夏凌志,陈晓锐.血清维生素D与反复呼吸道感染患儿免疫功能的关系分析[J].检验医学与临床,2018,15(15):2307-2309.
LIN Wenhao, XIA Lingzhi, CHEN Xiaorui. The relationship between serum vitamin D and immune function in children with recurrent respiratory tract infection [J]. Laboratory Medicine and Clinic, 2018,15(15):2307-2309.
- [13] 魏友加.反复呼吸道感染与肠道微生态的相关性及其防治的研究进展[J].国际儿科学杂志,2020,47(9):597-601.
WEI Youjia. Advance in the correlation between recurrent respiratory tract infection and intestinal microbiology with related prevention and treatment [J]. International Journal of Pediatrics, 2020,47(9):597-601.
- [14] 张立涛,赵静,韩虎.肠道菌群与呼吸系统疾病关系的研究进展[J].中国全科医学,2019,22(27):3302-3307.
ZHANG Litao, ZHAO Jing, HAN Hu. Research progress on the relationship between gut microbiota and respiratory diseases [J]. Chinese General Practice, 2019, 22(27):3302-3307.

- [15] CAMARA-LEMARROY C R, METZ L, MEDDINGS J B, et al. The intestinal barrier in multiple sclerosis: implications for pathophysiology and therapeutics[J]. *Brain*, 2018, 141(7): 1900-1916.
- [16] GROVES H T, CUTHBERTSON L, JAMES P, et al. Respiratory disease following viral lung infection alters the murine gut microbiota[J]. *Frontiers in Immunology*, 2018, 9: 182.
- [17] 曾茺薇, 余斓, 丁伟艳, 等. 抗生素诱导的肠道菌群失调加重小鼠肺炎支原体感染 [J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2020, 40(1): 68-73.
- ZENG Wuwei, YU Lan, DING Weiyan, et al. Antibiotic-induced gut microbiota dysbiosis aggravates *Mycoplasma pneumoniae* infection [J]. *Chinese Journal of Microbiology and Immunology*, 2020, 40(1): 68-73.
- [18] 应炯环, 张丽芳, 姜建霞, 等. 儿童反复呼吸道感染与肠道微生态变化的相关性 [J]. *中国微生态学杂志*, 2020, 32(8): 912-914, 919.
- YING Jionghuan, ZHANG Lifang, JIANG Jianxia, et al. The relationship between recurrent respiratory tract infection and intestinal microecology in children [J]. *Chinese Journal of Microecology*, 2020, 32(8): 912-914, 919.
- [19] 慕之勇, 魏艳玲, 李宁, 等. “肠-肺”轴与肺部疾病关系的研究进展 [J]. *解放军医学杂志*, 2020, 45(11): 1178-1183.
- MU Zhiyong, WEI Yanling, LI Ning, et al. Research progress in gut-lung axis and lung diseases [J]. *Medical Journal of Chinese People's Liberation Army*, 2020, 45(11): 1178-1183.
- [20] 施娟. 肠道菌群与儿童呼吸系统疾病关系的研究进展 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2018, 26(8): 13-16.
- SHI Juan. Research progress on relationship between intestinal flora and respiratory system disease in children [J]. *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease*, 2018, 26(8): 13-16.
- [21] 肖懿瑶, 张纾难. 肠道菌群和呼吸系统疾病相关性的研究进展 [J]. *中国全科医学*, 2021, 24(9): 1165-1172.
- XIAO Siyao, ZHANG Shunan. Recent advances in the relationship between intestinal flora and respiratory diseases [J]. *Chinese General Practice*, 2021, 24(9): 1165-1172.
- [22] 程婷, 李小峰, 牛红青, 等. 肠道菌群调控 T 细胞免疫参与自身免疫病发病的研究进展 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2020, 24(7): 484-488.
- CHENG Ting, LI Xiaofeng, NIU Hongqing, et al. Intestinal microbiota regulates T cell immunity and plays a role in the pathogenesis of autoimmune diseases [J]. *Chinese Journal of Rheumatology*, 2020, 24(7): 484-488.
- [23] 崔艳杰, 陈卿. 肠道菌群调节剂辅治反复呼吸道感染疗效及对患儿免疫功能的影响 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2020, 27(11): 1951-1954.
- CUI Yanjie, CHEN Qing. The effect of intestinal flora modulator on repeated respiratory tract infection and immune function in children [J]. *Labeled Immunoassays and Clinical Medicine*, 2020, 27(11): 1951-1954.
- [24] 罗先平, 代建华, 潘丹. 肠道菌群与呼吸道感染患者免疫球蛋白的关系及其肠内营养的疗效 [J]. *中国微生态学杂志*, 2020, 32(8): 920-924.
- LUO Xianping, DAI Jianhua, PAN Dan. The relationship between intestinal flora disorder and immunoglobulin level in patients with respiratory tract infection and the effect of enteral nutrition therapy [J]. *Chinese Journal of Microecology*, 2020, 32(8): 920-924.

收稿日期: 2021-04-02

修回日期: 2021-06-11

(上接第46页)

- [24] WANG Jue, ZHOU Maojun, JIN Xin, et al. Glycochenodeoxycholate induces cell survival and chemoresistance via phosphorylation of STAT3 at Ser727 site in HCC [J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2020, 235(3): 2557-2568.
- [25] OWEIDA A J, DARRAGH L, PHAN A, et al. STAT3 modulation of regulatory T cells in response to radiation therapy in head and neck cancer [J]. *Journal of the National Cancer Institute*, 2019, 111(12): 1339-1349.
- [26] ZHANG Xin, HU Bo, SUN Yunfan, et al. Arsenic trioxide induces differentiation of cancer stem cells in hepatocellular carcinoma through inhibition of LIF/JAK1/STAT3 and NF- κ B signaling pathways synergistically [J]. *Clinical and Translational Medicine*, 2021, 11(2): e335.
- [27] SU Chao, WANG Wenchang, WANG Cunchuan. IGF-1-induced MMP-11 expression promotes the proliferation and invasion of gastric cancer cells through the JAK1/STAT3 signaling pathway [J]. *Oncology Letters*, 2018, 15(5): 7000-7006.
- [28] ZHOU Y, XU X M, FENG Y. MiR-769-5p inhibits cancer progression in oral squamous cell carcinoma by directly targeting JAK1/STAT3 pathway [J]. *Neoplasma*, 2020, 67(3): 528-536.
- [29] YANG Lixue, XUE Hui, SUN Yanfu, et al. Circular RNA-9119 protects hepatocellular carcinoma cells from apoptosis by intercepting miR-26a/JAK1/STAT3 signaling [J]. *Cell Death & Disease*, 2020, 11(7): 605.
- [30] ABDEL-WAHAB B A, ALI F, ALKAHTANI S A, et al. Hepatoprotective effect of rebamipide against methotrexate-induced hepatic intoxication: role of Nrf2/GSK-3 β , NF- κ β -p65/JAK1/STAT3, and PUMA/Bax/Bcl-2 signaling pathways [J]. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 2020, 42(5): 493-503.
- [31] REDDY D, KUMAVATH R, GHOSH P, et al. Lanatoside C induces G2/M cell cycle arrest and suppresses cancer cell growth by attenuating MAPK, Wnt, JAK-STAT, and PI3K/AKT/mTOR signaling pathways [J]. *Biomolecules*, 2019, 9(12): 792.

收稿日期: 2021-05-17

修回日期: 2021-07-08