

· 适宜技能 ·

无创正压通气联合纤维支气管镜肺泡灌洗对肺部感染患者临床疗效及基质金属蛋白酶9、白细胞表面Toll样受体4水平的影响

李慧, 李丽, 李朝锋, 黄玉夏

【摘要】 目的 探讨无创正压通气(NIPPV)联合纤维支气管镜肺泡灌洗对肺部感染患者临床疗效及基质金属蛋白酶9(MMP-9)、白细胞表面Toll样受体4(TLR-4)水平的影响。**方法** 选取2013年1月—2017年1月百色市人民医院收治的肺部感染患者164例,采用随机数字表法分为对照组和观察组,每组82例。对照组患者在常规治疗基础上行NIPPV,观察组患者在对照组基础上行纤维支气管镜肺泡灌洗治疗;两组患者均连续治疗2周。比较两组患者临床疗效,治疗前后呼吸频率、心率、肺功能指标〔包括每分钟最大通气量(MMV)、功能残气量(FRC)、第1秒用力呼气容积(FEV₁)、每分钟最大呼气流量(MMEF)及肺总量(TLC)〕、动脉血气分析指标〔包括动脉血氧饱和度(SpO₂)、动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)、动脉血氧分压(PaO₂)〕及MMP-9、白细胞表面TLR-4水平,并比较两组患者随访1个月期间不良反应发生率、再住院率、心脏事件及并发症发生率。**结果** (1)观察组患者临床疗效优于对照组($P<0.05$)。(2)治疗前两组患者呼吸频率及心率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后观察组患者呼吸频率及心率低于对照组($P<0.05$)。(3)治疗前两组患者MMV、FRC、FEV₁、MMEF、TLC比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后观察组患者MMV、FRC、FEV₁、MMEF、TLC大于对照组($P<0.05$)。(4)治疗前两组患者SpO₂、PaCO₂、PaO₂比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后观察组患者SpO₂、PaO₂高于对照组,PaCO₂低于对照组($P<0.05$)。(5)治疗前两组患者MMP-9、白细胞表面TLR-4水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后观察组患者MMP-9、白细胞表面TLR-4水平低于对照组($P<0.05$)。(6)随访期间观察组患者不良反应发生率、再住院率、心脏事件发生率、并发症发生率低于对照组($P<0.05$)。**结论** NIPPV联合纤维支气管镜肺泡灌洗可有效提高肺部感染患者临床疗效,改善患者肺功能及氧合状态,降低MMP-9、白细胞表面TLR-4水平,且安全性较高。

【关键词】 肺部感染;无创正压通气;纤维支气管镜;肺功能;基质金属蛋白酶9;白细胞表面Toll样受体4

【中图分类号】 R 563.19 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.02.016

李慧,李丽,李朝锋,等.无创正压通气联合纤维支气管镜肺泡灌洗对肺部感染患者临床疗效及基质金属蛋白酶9、白细胞表面Toll样受体4水平的影响[J].实用心脑血管肺病杂志,2019,27(2):69-72,76.[www.syxnf.net]

LI H, LI L, LI C F, et al. Impact of non-invasive positive pressure ventilation combined with fibrobronchoscopic alveolar lavage on clinical effect, MMP-9 and leukocyte surface TLR-4 in patients with pulmonary infection [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27(2): 69-72, 76.

Impact of Non-invasive Positive Pressure Ventilation Combined with Fibrobronchoscopic Alveolar Lavage on Clinical Effect, MMP-9 and Leukocyte Surface TLR-4 in Patients with Pulmonary Infection LI Hui, LI Li, LI Chaofeng, HUANG Yuxia

Department of Respiratory Medicine, the People's Hospital of Baise, Baise 533000, China

【Abstract】 Objective To investigate the impact of non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) combined with fibrobronchoscopic alveolar lavage on clinical effect, MMP-9 and leukocyte surface TLR-4 in patients with pulmonary infection. **Methods** A total of 164 patients with pulmonary infection were selected in the People's Hospital of Baise from January 2013 to January 2017, and they were divided into control group and observation group according to random number table method, with 82 cases in each group. Patients in control group received NIPPV based on routine treatment, while patients in observation group received fibrobronchoscopic alveolar lavage based on that of control group; both groups continuously treated for 2 weeks. Clinical effect, respiratory rate, heart rate, index of pulmonary function (including MMV, FRC, FEV₁, MMEF and TLC), arterial blood-gas analysis results (including SpO₂, PaCO₂ and PaO₂), MMP-9 and leukocyte surface

TLR-4 before and after treatment were compared between the two groups; incidence of adverse reactions, cardiac events and complications, and re-hospitalization rate during the 1-month follow-up were compared, too. **Results** (1) Clinical effect in observation group was statistically significantly better than that in control group ($P<0.05$). (2) No statistically significant difference of respiratory rate or heart rate was found between the two groups before treatment ($P>0.05$), while respiratory rate and heart rate in observation group were statistically significantly lower than those in control group after treatment ($P<0.05$). (3) No statistically significant difference of MMV, FRC, FEV₁, MMEF or TLC was found between the two groups before treatment ($P>0.05$), while MMV, FRC, FEV₁, MMEF and TLC in observation group were statistically significantly larger than those in control group after treatment ($P<0.05$). (4) No statistically significant difference of SpO₂, PaCO₂ or PaO₂ was found between the two groups before treatment ($P>0.05$); after treatment, SpO₂ and PaO₂ in observation group were statistically significantly higher than those in control group, while PaCO₂ in observation group was statistically significantly lower than that in control group ($P<0.05$). (5) No statistically significant difference of MMP-9 or leukocyte surface TLR-4 was found between the two groups before treatment ($P>0.05$), while MMP-9 and leukocyte surface TLR-4 in observation group were statistically significantly lower than those in control group after treatment ($P<0.05$). (6) Incidence of adverse reactions, cardiac events and complications, and re-hospitalization rate in observation group were statistically significantly lower than those in control group during follow-up ($P<0.05$). **Conclusion** In patients with pulmonary infection, NIPPV combined with fibrobronchoscopic alveolar lavage can effectively improve the clinical effect, pulmonary function and oxygenation state, reduce the MMP-9 and leukocyte surface TLR-4, with relatively high safety.

【Key words】 Pulmonary infection; Non-invasive positive pressure ventilation; Bronchoalveolar lavage; Pulmonary function; MMP-9; Leukocyte surface TLR-4

肺部感染可导致严重毒血症或菌血症,进而出现休克、意识模糊、血压下降、昏迷甚至死亡等^[1]。肺部感染患者气道内的炎性分泌物增多,且患者自主咳嗽能力减弱,使肺组织内黏液分泌物及炎性因子无法被有效清除,最终加重机体炎性反应^[2]。纤维支气管镜经患者口或鼻进入气道内,在可视状态下能够有效清除气道内痰液及炎性分泌物,从而控制炎性反应^[3]。无创正压通气(NIPPV)指通过鼻面罩、体外负压等通气方式增加体内肺泡通气的一种辅助呼吸方法,适用于呼吸衰竭、重症肺部感染及重症哮喘等^[4]。目前,关于NIPPV联合纤维支气管镜肺泡灌洗治疗重症肺部感染相关研究报道较少,笔者所在医院采用NIPPV联合纤维支气管镜肺泡灌洗治疗重症肺部感染患者并取得良好效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性选取2013年1月—2017年1月百色市人民医院收治的肺部感染患者164例,均有发热、咳嗽、痰多等临床症状并经胸部CT检查确诊为肺部感染,且动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)>80 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)^[5]。纳入标准:无机械通气史者;能够耐受无创呼吸机的鼻罩或面罩者。排除标准:呼吸骤停者;合并严重心肝肾等脏器功能衰竭、血液系统疾病、神经系统疾病者;妊娠期及哺乳期妇女;异常烦躁者;伴有未控制的消化道出血者;使用激素超过2个月者。采用随机数字表法将所有患者分为对照组和观察组,每组82例。对照组患者中男42例,女40例;年龄30~64岁,平均年龄(45.4±7.8)岁;病程3~13 d,平均病程(8.7±2.1) d;疾病类型:支气管扩张10例,重症肺炎31例,慢性阻塞性肺疾病28例,腹部肿瘤5例,胸部肿瘤8例。观察组患者中男45例,女37例;年龄29~63岁,平均年龄(46.4±7.1)岁;病程4~14 d,平均病程(9.0±2.0) d;疾病类型:支气管扩张9例,重症肺炎32例,慢性阻塞性肺疾病26例,腹部肿

瘤6例,胸部肿瘤9例。两组患者性别($\chi^2=0.220$)、年龄($t=-0.859$)、病程($t=-0.937$)、疾病类型($\chi^2=0.292$)比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经百色市人民医院医学伦理委员会审核批准,所有患者或家属签署知情同意书。

1.2 方法 对照组患者给予祛痰、解痉平喘、吸痰、雾化吸入支气管舒张药物及抗生素等常规治疗并行NIPPV:采用BiPAP呼吸机,选择S/T模式,呼气相压力为3~6 cm H₂O(1 cm H₂O=0.988 kPa),吸气相压力为5~20 cm H₂O。观察组患者在对照组基础上行纤维支气管镜肺泡灌洗治疗:术前4 h禁食水,灌洗治疗过程中暂停使用BiPAP呼吸机并改用鼻导管吸氧,注意密切监测患者生命体征变化并使患者保持去枕平卧位,采用咪达唑仑0.05 mg/kg镇静,2%利多卡因气管内及咽喉部雾化麻醉满意后将纤维支气管镜(Olympus LF-TP型)经鼻或口插入气道,依次检查各级支气管,对阻塞部位进行反复抽吸并留取分泌物送检;采用0.9%氯化钠溶液对病变部位进行灌洗,总灌洗液不超过300 ml。灌洗过程中若氧分压<80%时则立即停止操作,恢复使用BiPAP呼吸机并禁食水2 h。两组患者均连续治疗2周。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 比较两组患者临床疗效^[6]:以胸闷、呼吸困难症状较治疗前明显改善,两肺湿啰音、干啰音及哮鸣音范围减少1/2以上,动脉血气分析指标基本恢复正常为显效;上述症状、体征及动脉血气分析指标较治疗前改善但未达到显效标准为有效;上述症状、体征及动脉血气分析指标较治疗前无改善甚至恶化为无效。

1.3.2 呼吸频率及心率 比较两组患者治疗前后呼吸频率及心率。

1.3.3 肺功能指标 两组患者于治疗前后测量肺功能,包括

每分钟最大通气量 (MMV)、功能残气量 (FRC)、第 1 秒用力呼气容积 (FEV₁)、每分钟最大呼气流量 (MMEF) 及肺总量 (TLC)。

1.3.4 动脉血气分析指标 于治疗前后抽取两组患者股动脉血进行血气分析, 包括动脉血氧饱和度 (SpO₂)、PaCO₂、动脉血氧分压 (PaO₂)。

1.3.5 基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) 和白细胞表面 Toll 样受体 4 (TLR-4) 水平 于治疗前后抽取两组患者空腹肘静脉血, 采用酶联免疫吸附试验 (试剂盒购自上海江莱生物公司) 检测血清 MMP-9 水平, 采用流式细胞术 (试剂盒购自 Abcam 公司) 检测血浆白细胞表面 TLR-4 水平, 所有操作严格按照说明书进行。

1.3.6 随访 随访 1 个月, 记录两组患者随访期间不良反应发生率、再住院率、心脏事件及并发症发生率。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据分析, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用两独立样本 *t* 检验; 计数资料分析采用 χ^2 检验; 等级资料分析采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 观察组患者临床疗效优于对照组, 差异有统计学意义 ($u=2.03$, $P < 0.05$, 见表 1)。

2.2 两组患者治疗前后呼吸频率及心率比较 治疗前两组患者呼吸频率及心率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后观察组患者呼吸频率及心率低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 2)。

2.3 两组患者治疗前后肺功能指标比较 治疗前两组患者 MMV、FRC、FEV₁、MMEF、TLC 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后观察组患者 MMV、FRC、FEV₁、MMEF、TLC 大于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 3)。

2.4 两组患者治疗前后动脉血气分析指标比较 治疗前两组患者 SpO₂、PaCO₂、PaO₂ 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后观察组患者 SpO₂、PaO₂ 高于对照组, PaCO₂ 低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 4)。

2.5 两组患者治疗前后 MMP-9、白细胞表面 TLR-4 水平比较 治疗前两组患者 MMP-9、白细胞表面 TLR-4 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后观察组患者 MMP-9、白细胞表面 TLR-4 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 5)。

表 1 两组患者临床疗效比较 [n (%)]

Table 1 Comparison of clinical effect between the two groups

组别	例数	显效	有效	无效
对照组	82	60 (73.2)	12 (14.6)	10 (12.2)
观察组	82	70 (85.4)	9 (11.0)	3 (3.6)

表 2 两组患者治疗前后呼吸频率及心率比较 ($\bar{x} \pm s$, 次/min)

Table 2 Comparison of respiratory rate and heart rate between the two groups before and after treatment

组别	例数	呼吸频率		心率	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	82	27.4 ± 9.8	24.4 ± 4.6	98.4 ± 21.6	93.3 ± 8.3
观察组	82	27.4 ± 9.8	21.6 ± 3.5	97.8 ± 21.0	83.3 ± 9.3
<i>t</i> 值		0.000	4.394	0.177	7.230
<i>P</i> 值		1.000	<0.01	0.860	<0.01

表 4 两组患者治疗前后动脉血气分析指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of arterial blood-gas results between the two groups before and after treatment

组别	例数	SpO ₂ (%)		PaCO ₂ (mm Hg)		PaO ₂ (mm Hg)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	82	69.74 ± 14.03	78.63 ± 13.36	85.84 ± 3.91	37.57 ± 6.19	87.43 ± 5.47	90.54 ± 7.65
观察组	82	68.89 ± 13.95	91.32 ± 14.36	85.42 ± 4.02	35.64 ± 4.24	86.69 ± 5.69	98.57 ± 6.63
<i>t</i> 值		0.389	5.859	0.678	2.329	0.849	7.183
<i>P</i> 值		0.698	<0.01	0.499	0.021	0.397	<0.01

注: SpO₂= 动脉血氧饱和度, PaCO₂= 动脉血二氧化碳分压, PaO₂= 动脉血氧分压

表 5 两组患者治疗前后 MMP-9、白细胞表面 TLR-4 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of MMP-9 and leukocyte surface TLR-4 between the two groups before and after treatment

组别	例数	MMP-9 (μg/L)		白细胞表面 TLR-4 (%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	82	10.68 ± 1.54	3.45 ± 0.78	18.01 ± 1.23	11.01 ± 0.98
观察组	82	10.55 ± 1.78	1.93 ± 0.65	17.93 ± 1.21	7.93 ± 0.54
<i>t</i> 值		0.500	13.556	0.420	24.926
<i>P</i> 值		0.618	<0.01	0.675	<0.01

注: MMP-9= 基质金属蛋白酶 9, TLR-4= Toll 样受体 4

表 3 两组患者治疗前后肺功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$, L)

Table 3 Comparison of index of pulmonary function between the two groups before and after treatment

组别	例数	MMV		FRC		FEV ₁		MMEF		TLC	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	82	83.9 ± 9.5	90.6 ± 8.9	1.87 ± 0.79	2.05 ± 0.19	1.93 ± 0.71	2.35 ± 0.24	1.86 ± 0.59	2.26 ± 0.25	3.42 ± 0.79	4.42 ± 0.57
观察组	82	84.5 ± 9.6	101.9 ± 10.9	1.86 ± 0.76	2.39 ± 0.24	1.87 ± 0.68	2.97 ± 0.31	1.83 ± 0.57	3.31 ± 0.29	3.39 ± 0.84	5.21 ± 0.49
<i>t</i> 值		0.410	7.133	0.083	10.058	0.553	14.321	0.331	24.833	0.236	9.517
<i>P</i> 值		0.682	<0.01	0.934	<0.01	0.581	<0.01	0.741	<0.01	0.814	<0.01

注: MMV= 每分钟最大通气量, FRC= 功能残气量, FEV₁= 第 1 秒用力呼气容积, MMEF= 每分钟最大呼气流量, TLC= 肺总量

2.6 随访 随访期间对照组患者失访4例, 观察组患者失访3例。观察组患者不良反应发生率、再住院率、心脏事件发生率、并发症发生率低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表6)。

表6 两组患者随访期间不良反应发生率、再住院率、心脏事件发生率、并发症发生率比较 [n (%)]

Table 6 Comparisons of incidence of adverse reactions, re-hospitalization rate, incidence of cardiac events and complications between the two groups during follow-up

组别	例数	不良反应	再住院	心脏事件	并发症
对照组	82	7 (8.5)	14 (17.1)	7 (8.5)	28 (34.1)
观察组	82	1 (1.2)	5 (6.1)	1 (1.2)	7 (8.5)
χ^2 值		4.820	4.980	4.820	16.560
P 值		0.028	0.026	0.028	<0.01

3 讨论

重症肺部感染会使肺通气/血流比例发生改变, 易出现低氧血症, 严重时甚至危及其他器官。对重症肺部感染患者实施无创机械通气辅助呼吸, 可协助患者克服气道阻力, 减少耗氧量, 降低呼吸肌做功; 而呼气时给予气道较低正压可帮助其塌陷肺泡重新开放, 进而提高肺顺应性^[7]。重症肺部感染患者肺泡毛细血管壁内膜细胞会因炎性细胞侵袭而发生损伤, 进而导致其通透性增加, 同时伴有肺组织炎性渗出增多, 发生肺泡闭塞和肺实质改变, 进而出现肺功能障碍^[8]。患者肺内病灶处大量炎性因子会导致气管内分泌物增多及排出障碍, 导致患者肺部反复感染, 加重肺功能损伤^[9]。由于受技术限制, 常规吸痰对于隆突以下分泌物部位效果欠佳, 同时也存在一定盲目性, 且频繁长期的操作极可能损伤气道黏膜, 破坏气管结构组织。近年来, 纤维支气管镜下吸痰具有直观性和可视性, 可反复冲洗气管, 将气道内分泌物吸出, 帮助肺不张重新复张, 改善患者肺通气和换气功能。

NIPPV具有辅助患者呼吸的作用, 其可提高肺泡内压力, 减轻肺部及气管黏液渗出, 降低肺及肺间质水肿, 增加肺通气量, 改善患者氧分压, 进而改善肺部血氧含量; 且还可减少呼吸肌做功, 从而纠正患者低氧血症^[10]。纤维支气管镜肺泡灌洗可将气管内分泌物最大限度吸出, 进而缓解肺部炎性反应, 改善低氧及高碳酸血症^[11]。研究表明, 动脉血气变化可反映出患者氧合状态及治疗状态^[12]。本研究将NIPPV联合纤维支气管镜肺泡灌洗应用于肺部感染患者, 结果显示, 观察组患者的临床疗效优于对照组, 呼吸频率及心率低于对照组, PaO_2 、 SpO_2 高于对照组, PaCO_2 低于对照组, 提示NIPPV联合纤维支气管镜肺泡灌洗治疗肺部感染患者的疗效较好, 有效改善患者氧合状态。

MMEF反映小气道功能, FEV_1 和 MMV 反映大气道功能, FRC 和 TLC 反映整个肺功能状态。本研究结果显示, 治疗后观察组患者 MMV 、 FRC 、 FEV_1 、 MMEF 、 TLC 高于对照组, 与 KONNO 等^[13] 的研究结果一致, 提示NIPPV联合纤维支气管镜肺泡灌洗可提高肺部感染患者肺功能。

白细胞表面 TLR-4 在不同炎性损伤中有始动因素作用,

可激活 NF- κ B, 促进各炎性递质、细胞因子生成及损伤递质表达, 进而开放下游区域损伤^[14]; 其还可识别内源性配体, 且过度激活会导致炎性因子水平升高, 加重组织或细胞损伤, 诱发全身及局部炎性反应^[15]。基质金属蛋白酶 (MMPs) 是一组锌钙依赖性钛链内切酶家族, 可分解细胞外基质内多种成分, MMP-9 是其主要成员之一。炎性因子及细胞因子在气道局部浸润、聚集, 可导致肺组织损伤, 进而促使 MMP-9 释放, 使其参与气道炎性反应和气道重塑过程, 但 MMP-9 不仅可以降解基底膜及细胞外基质等各种蛋白, 还可在炎性细胞激活中发挥重要作用^[16]。研究表明, MMP-9 水平与肺功能呈正相关, 在一定程度上反映炎性反应程度及气道损伤情况^[17]。本研究结果显示, 治疗后观察组患者 MMP-9、白细胞表面 TLR-4 水平低于对照组, 说明 NIPPV 联合纤维支气管镜肺泡灌洗可降低肺部感染患者 MMP-9、白细胞表面 TLR-4 水平, 进而发挥抗炎作用。随访期间, 观察组患者不良反应发生率、再住院率、心脏事件发生率、并发症发生率低于对照组, 表明 NIPPV 联合纤维支气管镜肺泡灌洗治疗肺部感染患者不良反应减少。

综上所述, NIPPV 联合纤维支气管镜肺泡灌洗可有效提高肺部感染患者临床疗效, 改善患者肺功能及氧合状态, 降低 MMP-9、白细胞表面 TLR-4 水平, 且安全性较高, 值得临床推广应用。

参考文献

- [1] CHISTI M J, SALAM M A, SMITH J H, et al. Bubble continuous positive airway pressure for children with severe pneumonia and hypoxaemia in Bangladesh: an open, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2015, 386 (9998): 1057-1065. DOI: 10.1016/S0140-6736 (15) 60249-5.
- [2] TAGAMI T, MATSUI H, HORIGUCHI H, et al. Recombinant human soluble thrombomodulin and mortality in severe pneumonia patients with sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: an observational nationwide study [J]. *J Thromb Haemost*, 2015, 13 (1): 31-40. DOI: 10.1111/jth.12786.
- [3] PENG Y, XIE L X. Electronic Bronchoscopy During Noninvasive Pressure Ventilation via Own Mask Processing in Severe Pneumonia [J]. *Chest*, 2016, 149 (4): A157. DOI: 10.1016/j.chest.2016.02.163.
- [4] MURIEL A, PEÑUELAS O, FRUTOS-VIVAR F, et al. Impact of sedation and analgesia during noninvasive positive pressure ventilation on outcome: a marginal structural model causal analysis [J]. *Intensive Care Medicine*, 2015, 41 (9): 1586-1600. DOI: 10.1007/s00134-015-3854-6.
- [5] LEUNG S S Y, PARUMASIVAM T, GAO F G, et al. Production of Inhalation Phage Powders Using Spray Freeze Drying and Spray Drying Techniques for Treatment of Respiratory Infections [J]. *Pharm Res*, 2016, 33 (6): 1486-1496. DOI: 10.1007/s11095-016-1892-6.
- [6] BARTLETT J G, BREIMAN R F, MANDELL L A, et al. Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for management. The Infectious Diseases Society of America [J]. *Clin Infect Dis*, 1998, 26 (4): 811-838.

(下转第76页)

- [2] KIGAWA Y, HASHIMOTO E, UKAI W, et al. Stem cell therapy: a new approach to the treatment of refractory depression [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2014, 34 (12): 110–113. DOI: 10.1007/s00702-014-1194-2.
- [3] 徐德峰, 宓为峰, 张素贞, 等. 巴戟天寡糖抗抑郁作用机制研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2015, 31 (15): 1539–1542. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2015.15.022.
- [4] 张骏, 朱毅平. 氟西汀分散片联合脑波治疗抑郁症 41 例 [J]. *医药导报*, 2015, 34 (3): 347–349. DOI: 10.3870/ydyb.2015.03.018.
- [5] 中华医学会精神科分会. 《中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版 (CCMD-3)》[M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2001: 61–66.
- [6] 李炎兵, 张小红. 出院随访路径管理对精神分裂症患者社会功能的影响 [J]. *卫生职业教育*, 2019, 37 (5): 150–151.
- [7] 王睿, 黄树明. 抑郁症发病机制研究进展 [J]. *医学研究生学报*, 2014, 27 (12): 1332–1336. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8199.2014.12.026.
- [8] YAMADA M K. Angiogenesis in refractory depression: A possible phenotypic target to avoid the blood brain barrier [J]. *Drug Discov Ther*, 2016, 10 (2): 74–78. DOI: 10.5582/ddt.2016.01003.
- [9] 朱羞阳, 佟洋, 李驰荣. 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂与奥氮平联合治疗难治性抑郁症的临床疗效 [J]. *东南国防医药*, 2013, 15 (2): 125–127. DOI: 10.3969/j.issn.1672-271X.2013.02.009.
- [10] 宁征远, 谢姗姗, 李健, 等. 阿戈美拉汀联合坦度螺酮对老年抑郁症患者血清 NE、5-HT 水平的影响 [J]. *东南国防医药*, 2017, 19 (3): 251–253. DOI: 10.3969/j.issn.1672-271X.2017.03.007.
- [11] 张颖, 王锦权, 苏俊, 等. 重复经颅磁刺激联合脑波同步疗法对产后抑郁症疗效及激素水平的影响 [J]. *中华全科医学*, 2017, 15 (1): 106–109, 131. DOI: CNKI: SUN: SYQY.0.2017-01-034.
- [12] 崔德瑞. 脑波疗法结合心理护理对焦虑症患者的疗效 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2014, 17 (14): 126–127. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5110.2014.14.091.
- [13] 李志宏, 罗静. 脑波治疗抑郁症临床疗效观察 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2008, 16 (4): 49–50.
- [14] 陈建波, 肖凡. 巴戟天寡糖胶囊治疗轻中度抑郁症的疗效观察 [J]. *陕西中医*, 2016, 37 (8): 1029–1031. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2016.08.043.
- [15] 王健昌, 麦少珍, 刘清霞, 等. 巴戟天寡糖胶囊联合草酸艾司西酞普兰片治疗抑郁症的疗效观察 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2017, 17 (8): 1044–1046. DOI: CNKI: SUN: YYPF.0.2017-08-014.

(收稿日期: 2018-11-26; 修回日期: 2019-02-16)

(本文编辑: 刘新蒙)

(上接第 72 页)

- [7] TORRES A, SIBILA O, FERRER M, et al. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2015, 313 (7): 677–679. DOI: 10.1001/jama.2015.88.
- [8] EOM J S, SONG W J, YOO H, et al. Chronic obstructive pulmonary disease severity is associated with severe pneumonia [J]. *Ann Thorac Med*, 2015, 10 (2): 105–111. DOI: 10.4103/1817-1737.151441.
- [9] XIAO B, WANG M, HU X, et al. Antibiotic de-escalation principle in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease complicated with severe pneumonia [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13 (4): 1485–1489. DOI: 10.3892/etm.2017.4135.
- [10] HSIEH Y C, CHI H, CHANG K Y, et al. Increase in fitness of *Streptococcus pneumoniae* is associated with the severity of necrotizing pneumonia [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2015, 34 (5): 499–501. DOI: 10.1097/INF.0000000000000631.
- [11] GURGUN A, NESIL I, EKREN P K, et al. Is It Possible to Predict the Failure of Noninvasive Mechanical Ventilation for Acute Respiratory Failure Due to Pneumonia? [J]. *Chest*, 2015, 148 (4): 121A. DOI: 10.1378/chest.2255607.
- [12] SANZ F, DEAN N, DICKERSON J, et al. Accuracy of PaO₂/FiO₂ calculated from SpO₂ for severity assessment in ED patients with pneumonia [J]. *Respirology*, 2015, 20 (5): 813–818. DOI: 10.1111/resp.12560.
- [13] KONNO S, TANIGUCHI N, MAKITA H, et al. Distinct Phenotypes of Cigarette Smokers Identified by Cluster Analysis of Patients with Severe Asthma [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2015, 12 (12): 1771–1780. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201507-407OC.
- [14] MUÑOZ-WOLF N, RIAL A, FOUGERON D, et al. Sublingual flagellin protects against acute pneumococcal pneumonia in a TLR5-dependent and NLRC4-independent fashion [J]. *Future Microbiol*, 2016, 11 (9): 1167–1177. DOI: 10.2217/fmb-2016-0045.
- [15] ZHONG K. Curcumin Mediates a Protective Effect Via TLR-4/NF-κB Signaling Pathway in Rat Model of Severe Acute Pancreatitis [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 73 (1): 175–180. DOI: 10.1007/s12013-015-0664-y.
- [16] 丛金鹏, 郝文嘉, 于文成. MMP-9 与 TIMP-1 及其在慢性阻塞性肺疾病中的作用 [J]. *青岛大学医学院学报*, 2015, 10 (2): 241–243, 246. DOI: 10.13361/j.qdyxy.201502040.
- [17] LI Y T, WANG Y C, LEE H L, et al. Elevated Plasma Matrix Metalloproteinase-9 and Its Correlations with Severity of Disease in Patients with Ventilator-Associated Pneumonia [J]. *Int J Med Sci*, 2016, 13 (8): 638–645. DOI: 10.7150/ijms.16187.

(收稿日期: 2018-11-16; 修回日期: 2019-02-17)

(本文编辑: 刘新蒙)