

胸腺肽 $\alpha 1$ 联合利奈唑胺提高耐甲氧西林金黄色葡萄球菌呼吸机相关性肺炎患者治疗效果和免疫功能*

代兆华¹ 郭萌² 贾玉凤³ 李欣¹ 王大鹏⁵ 王彬^{4*}

邢台医学高等专科学校第二附属医院 ¹重症医学科 ²内科 ³功能科 ⁴内分泌科,河北邢台 054000

⁵沙河市人民医院检验科,河北沙河 054100

摘要 目的:研究胸腺肽 $\alpha 1$ 联合利奈唑胺对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)呼吸机相关性肺炎(VAP)患者免疫功能及对外周血单个核细胞(PBMC)中 Notch 信号通路的影响。方法:选取邢台医学高等专科学校第二附属医院2017年6月-2020年3月收治的124例MRSA VAP患者,按照随机数字表法分为观察组和对照组,各62例。其中对照组采用常规抗感染、支持治疗及静脉滴注利奈唑胺,观察组在对照组基础上加用胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗。比较2组患者临床疗效、临床指标、治疗前/后呼吸力学指标及免疫细胞水平,检测PBMC中Notch信号通路中相关mRNA表达情况。结果:观察组总有效率高于对照组(95.16% vs 83.87%, $P < 0.05$)。观察组的吸痰次数明显少于对照组,机械通气时间及住院时间明显短于对照组(P 均 < 0.05)。治疗后观察组Treg明显高于对照组,Th17明显低于对照组(P 均 < 0.05)。治疗后2组患者的呼吸力学指标(气道阻力、气道峰压、呼吸做功)及Notch信号通路中相关mRNA(Notch1、Hey1、Hes1)表达水平明显降低,且观察组明显低于对照组(P 均 < 0.05)。结论:胸腺肽 $\alpha 1$ 联合利奈唑胺治疗MRSA VAP患者疗效显著,可能通过抑制外周血PBMC中Notch信号通路而调节Th17、Treg分化,从而改善患者免疫功能,提高疗效。

关键词 胸腺肽 $\alpha 1$; 利奈唑胺; 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌; 呼吸机相关性肺炎; 免疫功能; Notch 信号通路
中图分类号 R563.1 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzz20210609

Thymosin $\alpha 1$ combined with linezolid improves therapeutic efficacy and immune function in patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus ventilator-associated pneumonia DAI Zhao-hua¹, GUO Meng², JIA Yu-feng³, LI Xin¹, WANG Da-peng⁵, WANG Bin^{4*}. ¹Department of Critical Care Medicine; ²Department of Internal Medicine; ³Department of Functional Division; ⁴Department of Endocrinology, the Second Affiliated Hospital of Xingtai Medical College, Xingtai 054000, China; ⁵Department of Clinical Laboratory, Shahe People's Hospital, Shahe 054100, China

Corresponding author: WANG Bin, E-mail: 406058936@qq.com

Abstract Objective: To study the effect of thymosin $\alpha 1$ combined with linezolid on immune function of methicillin-resistant Staphylococcus aureus ventilator-associated pneumonia (MRSA VAP) patients and Notch signaling pathway in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs). Methods: A total of 124 MRSA VAP patients admitted in the Second Affiliated Hospital of Xingtai Medical College from June 2017 to March 2020 were divided into observation group (62 cases) and control group (62 cases) according to the method of random number table, among which the control group was treated with routine anti-inflammatory, supportive treatment and intravenous injection of linezolid, and the observation group was treated with thymosin $\alpha 1$ on the basis of the control group. The clinical efficacy, clinical indexes, respiratory mechanics indexes and levels of immune cells before and after treatment were compared between the two groups, and the expression of related mRNA in Notch signaling pathway in PBMCs was detected. Results: The total effective rate in observation group was higher than control group (95.16% vs 83.87%, $P < 0.05$). The frequency of sputum suction, mechanical ventilation time and hospital stay in the observation group were significantly lower or shorter than those in the control group ($P < 0.05$). The number of Treg in the observation group was significantly higher than that in the control group after treatment, while that of Th17 cells was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). The expression levels of respiratory mechanics indexes (airway resistance, airway peak pressure, respiratory work) and related mRNA in Notch signaling pathway (Notch 1, Hey1, Hes1) were significantly decreased in both groups after treatment, and those in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). Conclusion: Thymopeptide $\alpha 1$ combined with linezolid exerts curative effect on MR-

* 基金项目:河北省邢台市科技计划项目(No:2019ZC341)

* 通信作者:王彬,E-mail:406058936@qq.com,邢台市桥西区钢铁北路618号

SA VAP patients, probably by regulating Th17 and Treg differentiation by inhibiting Notch signaling pathway in peripheral blood, thus improving immune function and therapeutic effect.

Key words Thymosin α 1; Linzalamide; Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; Ventilator-associated pneumonia; Immune function; Notch signaling pathway

呼吸机相关性肺炎(ventilator-associated pneumonia, VAP)是临床重症医学科常见的感染性疾病,与呼吸机的使用密切相关,其中多重耐药菌引起的重症 VAP 的病死率可达 76%,因此早期预防、合理选择抗菌药物治疗至关重要^[1-4]。耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)是常见的引起 VAP 的泛耐药菌,利奈唑胺为细菌蛋白质合成抑制剂,对 MRSA、肺炎链球菌等多种革兰氏阳性菌有良好的抗菌效果,已在临床广泛应用^[5]。VAP 患者往往伴随免疫功能的异常(如 Treg、Th17 异常表达),其中 Notch 信号通路是调节机体免疫功能重要的信号通路,尽管联合使用胸腺肽 α 1 可改善重症肺炎患者机体的免疫功能,但对于联合利奈唑胺的疗效并未得到论证^[6,7],因此本文将通过实例进一步探讨。

资料与方法

一般资料 选取邢台医学高等专科学校第二附属医院 2017 年 6 月-2020 年 3 月收治的 MRSA VAP 患者 124 例(男 74,女 50),年龄 45~75 岁,按照随机数字表法分为观察组和对照组,各 62 例。本研究经医院伦理委员会批准,患者入组前均知情并签署同意书。

纳入标准:①均符合中华医学会重症医学分会 2013 版《呼吸机相关性肺炎诊断、预防和治疗指南》中关于 VAP 的诊断标准^[3];②胸部 X 线影像显示新发生或进展性浸润阴影;③外周血白细胞计数 $> 10 \times 10^9/L$ 或 $< 4 \times 10^9/L$,体温 $> 38^\circ C$ 或 $< 36^\circ C$,气管支气管内存在脓性分泌物,满足以上 3 项中的至少 2 项;④感染病原菌为 MRSA。

排除标准:①伴随急性呼吸窘迫综合征、肺水肿、肺栓塞、肺结核、肺部肿瘤等肺部疾病;②对本次研究中的药物过敏;③近期使用激素、免疫抑制剂;④利奈唑胺治疗 3 d 内被诊断出存在耐药菌株定植;⑤意识不清晰,依从性较差。

方法 2 组患者均在常规对症、支持治疗基础上进行试验,病原学检查后进行合理抗菌药物治疗,针对性的机械通气或者氧疗,并给予营养支持。对照组静脉滴注利奈唑胺(Fresenius Kabi Norge AS; 0.2 g/100 mL;批号:20190501),剂量 0.6 g,2 次/d,持续治疗 7 d。观察组在对照组基础上皮下注射胸

腺肽 α 1(成都地奥九泓制药厂;1.6 mg/瓶;批号:20190401)免疫治疗,1.6 mg/次,前 3 d 2 次/d,随后 4 d,1 次/d 给药,连续用药 7 d。2 组患者试验期间无病例退出或滑脱,均完成随访。

评价指标

1. 疗效评价。痊愈:痰培养显示病原菌感染完全消除,血常规、体温、精神等生命体征完全恢复至正常状态,CT 扫描、X 线片显示感染灶均正常。有效:痰培养显示病原菌感染部分消除,血常规、体温基本恢复至正常,CT 扫描、X 线片显示感染灶明显改善。无效:未达到以上要求。总有效率 = (痊愈 + 有效)/总例数 $\times 100\%$ ^[8]。同时统计治疗期间 2 组患者的吸痰次数、机械通气时间以及住院时间。

2. 免疫细胞水平。治疗前及治疗 7d 后采用流式细胞仪检测外周血 Treg (CD4⁺/CD25CD4⁺/Foxp3CD4⁺)及 Th17 (CD3⁺/CD4CD3⁺/IL-17CD3⁺)水平。

3. 呼吸力学指标。治疗前及治疗 7d 后检测 2 组患者呼吸力学指标,包括气道阻力、气道峰压及呼吸做功。

4. Notch 信号通路相关 mRNA 检测。治疗前/后抽取患者外周肘静脉血,采用淋巴细胞分离液分离外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC),1 000 g 离心 12 000 转/min,30 min 后获取 PBMC,磷酸盐缓冲溶液洗涤后重悬备用。按照 RNA 提取试剂盒(德国 Qiagen 公司)操作要求提取总 RNA,并用 TaqMan 逆转录试剂盒(美国 Applied Biosystems 公司)将总 RNA 逆转录为 cDNA。以逆转录的 cDNA 为模板进行荧光定量 PCR 分析(Prism 7000 型 PCR 仪购自于 ABI 公司),内参物为 GADPH,以 $2 - \Delta\Delta Ct$ 表示 Notch1、Hey1、Hes1 相对 GADPH 表达量,其中 $\Delta Ct = Ct$ (目的基因) - Ct (GADPH)。

统计学分析 采用 SPSS 20.0 统计学软件,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 *t* 检验,组间比较采用独立样本 *t* 检验,组内治疗前后比较采用配对 *t* 检验。计数资料以百分数(%)表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

基线资料 2 组患者性别、年龄等基线资料比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05),见表 1。

表1 2组患者基线资料比较

组别	例	性别 (男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	临床肺部感染评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	伴随疾病(例)		
					脑血管疾病	高血压	冠心病
观察组	62	36/26	59.37 ± 3.54	7.23 ± 1.28	8	26	12
对照组	62	38/24	59.74 ± 3.47	7.46 ± 1.34	6	23	15
t/χ^2		0.134	0.588	0.977	0.322	0.304	0.426
P		0.741	0.558	0.330	0.570	0.581	0.514

疗效 观察组总有效率高(95.16% vs 83.87%, $P < 0.05$), 见表2。

表2 2组患者疗效比较

组别	例	痊愈 (例)	有效 (例)	无效 (例)	总有效率 (%)
观察组	62	33	26	3	95.16
对照组	62	22	30	10	83.87
χ^2					5.070
P					0.024

临床指标 观察组的吸痰次数明显少于对照组, 机械通气时间及住院时间明显短于对照组(P 均 < 0.05), 见表3。

表3 2组患者临床指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例	吸痰次数 (次)	机械通气时间 (d)	住院时间 (d)
观察组	62	4.68 ± 0.42	8.42 ± 1.36	10.54 ± 2.54
对照组	62	6.97 ± 0.53	10.28 ± 1.87	15.49 ± 3.21
t		26.664	6.334	9.522
P		<0.000	<0.000	<0.000

Treg、Th17水平比较 治疗前, 2组患者外周血 Treg、Th17水平比较, 差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。治疗后, 2组 Treg 明显升高, 且观察组高于对照组。而治疗后2组 Th17 明显降低, 且观察组低于对照组(P 均 < 0.05), 见表4。

呼吸力学指标 治疗后, 2组患者的气道阻力、气道峰压、呼吸做功明显降低, 且观察组明显低于对照组(P 均 < 0.05), 见表5。

Notch信号通路相关 mRNA水平 治疗后, 2组患者外周血 PBMC 的 Notch1、Hey1、Hes1 mRNA 表达水平明显降低, 且观察组明显低于对照组(P 均 < 0.05), 见表6。

讨论

临床上治疗 VAP 的方案为常规对症、支持治疗, 其中利奈唑胺作为人工合成的恶唑烷酮类抗生素, 已被用于治疗 MRSA 引起的社区获得性肺炎、院内获得性肺炎等感染性疾病^[9]。重症肺炎往往存在免疫功能紊乱的现象, 其中免疫细胞失衡最为

常见, 如 CD4⁺/CD8⁺ 比值明显降低^[10], 则会导致 TNF- α 、IL-17 等促炎因子大量表达, 而抑炎因子(IL-10)表达水平明显降低, 进而导致炎性瀑布样级联放大反应, 引起多器官功能衰竭^[11,12], 因此在常规对症支持治疗基础上需联合免疫调节治疗。胸腺肽 $\alpha 1$ 是免疫损害者的免疫应答调节剂, 由 28 个氨基酸组成, 可通过刺激外周血液淋巴细胞丝裂原而促进 T 淋巴细胞的成熟、分化, 改善机体免疫细胞水平, 提高现有治疗的疗效^[13]。

本次研究发现观察组总有效率明显高于对照组($P < 0.05$), 表明在常规抗感染支持治疗的基础上联合使用利奈唑胺、胸腺肽 $\alpha 1$ 可改善患者血常规、体温, 提高病原菌清除效率, 从而加快感染灶的恢复。利奈唑胺通过作用于细菌 50S 核糖体亚单位, 从而抑制 mRNA 与核糖体连接及阻止 70S 起始复合物的形成, 有效抑制细菌蛋白质的合成和发挥抑菌效果, 降低内毒素对机体的刺激作用^[14]。胸腺肽 $\alpha 1$ 免疫治疗可有效纠正肺炎患者体内异常免疫状态, 调节 T 淋巴细胞的分化、成熟、增殖。Th17/Treg 失衡在重症肺炎的发生发展中起重要作用, 其中 Th17 细胞可通过分泌 IL-17 而发挥促炎作用, 而 Treg 通过分泌 IL-10 而发挥抗炎作用, 巢益群等^[15] 研究发现胸腺肽 $\alpha 1$ 通过调节 Th17/Treg, 从而调节免疫功能, 抑制机体内过强的炎性反应, 进而提高重症肺炎的治疗效果, 本研究结果进一步证实胸腺肽 $\alpha 1$ 辅助治疗可改善患者免疫功能, 减轻炎性损伤, 提高疗效。

T 淋巴细胞的增殖、分化等生理过程受到多种信号通道的调控, 其中 Notch 信号通路是目前公认的调控淋巴细胞分化、调亡的信号通路^[16]。Notch 配体与细胞膜表面受体特异性结合后可激活 Notch 分子, 进而转移至核内, 进一步激活下游调控基因(Hey1、Hes1)的表达, 从而有效调节淋巴细胞的分化, 参与哮喘、慢性阻塞性肺炎等多种肺炎相关疾病的异常免疫调控。本研究发现, 观察组患者在接受胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗后, Notch1、Hey1、Hes1 mRNA 表达水平 Th17 均明显降低, Treg 明显增加, 表明胸腺肽

表4 2组患者 Treg、Th17 水平比较(% , $\bar{x} \pm s$)

组别	例	Treg		Th17	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	62	3.34 ± 0.88	6.46 ± 1.42* [△]	5.46 ± 1.15	2.44 ± 0.53* [△]
对照组	62	3.55 ± 0.86	4.21 ± 1.14*	5.71 ± 1.26	3.12 ± 0.67*
<i>t</i>		1.344	9.729	1.154	6.268
<i>P</i>		0.181	<0.000	0.251	<0.000

注:与本组治疗前比较 **P* < 0.05;与对照组治疗后比较, [△]*P* < 0.05

表5 2组患者呼吸力学指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例	气道阻力[cm H ₂ O/(L·s)]		气道峰压(cmH ₂ O)		呼吸做功(J/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	62	15.69 ± 1.57	10.25 ± 1.22* [△]	32.53 ± 3.21	18.96 ± 2.16* [△]	0.86 ± 0.11	0.38 ± 0.06* [△]
对照组	62	16.12 ± 1.66	12.42 ± 1.34*	31.64 ± 3.13	23.45 ± 2.57*	0.84 ± 0.09	0.47 ± 0.07*
<i>t</i>		1.482	9.429	1.563	10.531	1.108	7.687
<i>P</i>		0.141	<0.000	0.121	<0.000	0.270	<0.000

注:与本组治疗前比较, **P* < 0.05;与对照组比较, [△]*P* < 0.05

表6 2组患者 Notch 信号通路相关 mRNA 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例	Notch1		Hey1		Hes1	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	62	6.34 ± 0.83	2.45 ± 0.32* [△]	5.43 ± 0.71	1.84 ± 0.33* [△]	4.56 ± 0.61	2.31 ± 0.32* [△]
对照组	62	6.22 ± 0.76	3.51 ± 0.44*	5.28 ± 0.66	2.65 ± 0.52*	4.47 ± 0.59	3.42 ± 0.44*
<i>t</i>		0.840	15.341	1.218	10.356	0.835	16.065
<i>P</i>		0.403	<0.000	0.225	<0.000	0.405	<0.000

注:与本组治疗前比较, **P* < 0.05;与对照组比较, [△]*P* < 0.05

α1 可能通过抑制 Notch 信号通路而调节 Th17/Treg 平衡。陈芙蓉等^[17]认为胸腺肽 α1 通过抑制 Notch 信号通路而调节 Th17、Treg 细胞的分化及炎性因子(IL-10, IL-17)的分泌,减轻重症肺炎患者的炎性反应,从而提高疗效,与本研究结果相近,即胸腺肽 α1 可通过抑制 Notch 信号通路而纠正机体异常免疫功能。另外,此次研究存在一定局限性,仅从体内实验初步探讨了胸腺肽 α1 对 Notch 信号通路的影响,仍需结合体外细胞实验进行信号通路的分子机制研究。

参考文献

- 1 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(4): 255-280.
- 2 Kim YK, Lee JH, Lee HK, et al. Efficacy of nebulized colistin-based therapy without concurrent intravenous colistin for ventilator-associated pneumonia caused by carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii[J]. J Thorac Dis, 2017, 9(3): 555-567.
- 3 中华医学会重症医学分会. 呼吸机相关性肺炎诊断、预防和治疗指南(2013)[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(6): 524-543.
- 4 唐瑾, 张文, 徐小妹, 等. 血浆可溶性晚期糖基化终产物受体水平在危重患者呼吸机相关性肺炎预后中的意义[J]. 内科急危重症杂志, 2021, 27(2): 121-124.

- 5 刘春岭, 李慧, 张亚青, 等. 利奈唑胺与替考拉宁及万古霉素对脑梗死患者院内 MRSA 肺炎疗效的对比探究[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(6): 1271-1274.
- 6 孙燕, 陈宝华, 王旭, 等. 呼吸机相关性肺炎患者免疫功能、NE 和 PCT 的检测及相关危险因素分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2019, 14(04): 460-463.
- 7 Yu S, Liu C, Li L, et al. Inactivation of Notch signaling reverses the Th17/Treg imbalance in cells from patients with immune thrombocytopenia[J]. Lab Invest, 2015, 95(2): 157-167.
- 8 黎毅敏. 呼吸机相关性肺炎: 从指南到实践[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(5): 321-323.
- 9 朱明华, 方玲, 刘英杰, 等. 急诊手术患者发生医院获得性肺炎与呼吸机相关肺炎的危险因素[J]. 中国感染控制杂志, 2018, 17(8): 702-707.
- 10 王晓君, 张珍艳. 艾迪注射液治疗 II、III 期结肠癌患者的临床疗效及其免疫调节作用[J]. 内科急危重症杂志, 2019, 25(1): 64-65.
- 11 刘德义, 马胜喜, 刘雨婷, 等. 胸腺肽 α1 对重症肺炎合并脓毒症患者的疗效[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(18): 2771-2774.
- 12 阿玺, 魏春林. 降钙素原、白细胞介素-17 和可溶性髓系细胞触发受体 1 水平的检测在机械通气并呼吸机相关性肺炎患者中的意义[J]. 内科急危重症杂志, 2019, 25(4): 309-312.
- 13 Cantin AM, Hanrahan JW. Thymosin α1: a single drug with multiple targets in cystic fibrosis[J]. Nat Med, 2017, 23(5): 536-538.

对此类患者应进行综合评价,调整舒芬太尼负剂量,制定个体化镇静方案。由于本研究发生此类情况有限,本文存在一定局限性。但与芬太尼组比较,舒芬太尼组的镇静作用较强,应加强对患者意识、生命体征等的观察,并做好应急处置准备。

舒芬太尼在维持血流动力学稳定性方面优于芬太尼组,Zhang等^[12]曾报告相似的研究结果。在本研究中舒芬太尼组对MAP的影响小于芬太尼组,在整个手术过程中不同时间节点舒芬太尼MAP总体高于芬太尼组,且在T1h、T2h,手术结束时两者差异有统计学意义。但在本研究中舒芬太尼组对SpO₂的影响大于芬太尼组,T1h、T2h、END时舒芬太尼组SpO₂均低于芬太尼组,这可能与舒芬太尼2例患者出现镇静过度导致SpO₂下降有关,但舒芬太尼的一次性足量应用,减少因疼痛中断手术操作,总体手术时间舒芬太尼组少于芬太尼组,且舒芬太尼组术后不良反应发生率低。

清醒镇静技术追求的是在术中应用镇静、镇痛药物,达到患者对疼痛等伤害性感受显著降低甚至消失,同时保持患者意识清醒的镇静状态。既能做到保证足够麻醉强度,又能尽量减少麻醉因素对机体的影响^[13]。患者在清醒镇静的状态下依然可以耐受相当程度的疼痛,使导管房颤消融手术顺利进行,避免患者因焦虑、疼痛引起不自觉的憋气、肢体移动影响到手术安全和效果。Vincent等^[14]提出“以护士为主导,以病人为中心”的舒化浅镇静方案(eCASH)理念对镇静镇痛的最理想状态进行了探讨。在镇静镇痛治疗的任何时间点,患者都应该处在一种舒适、平静、放松的状态,这种状态才能为患者带来良好的临床预后。

参考文献

1 潭琛.《2020 ECS/EACTS 心房颤动诊断和管理指南》解读[J].中

国循证心血管医学杂志,2021,13(2):129-132.

- 2 Moravec O, Skala T, Klementova O, et al. General anesthesia or conscious sedation in paroxysmal atrial fibrillation catheter ablation[J]. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2021, 165(2):162-168.
- 3 中华医学会重症医学分会. 中国成人ICU镇痛和镇静治疗指南[J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30(6):90-113.
- 4 邱剑辉. 儿科ICU重症监护应用舒芬太尼的镇静效果分析[J]. 中国医药指南, 2015, 13(20):192.
- 5 Oh SK, Lee IO, Lim BG, et al. Comparison of the analgesic effect of sufentanil versus fentanyl in intravenous patient-controlled analgesia after total laparoscopic hysterectomy: a randomized double-blind prospective study[J]. Int J Med Sci, 2019, 16(11):1439-1446.
- 6 卢振华, 吴三梅, 郭璠, 等. 毁损肺合并持续性房颤导管消融1例的治疗体会[J]. 内科急危重症杂志, 2021, 27(1):83-85.
- 7 中国湖北绿色电生理联盟, 武汉医学会心电生理与起搏分会. 心房颤动导管消融围手术期管理要点和认识[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(10):743-746.
- 8 李娜, 陆宇晗, 于文华, 等. 阿片类药物引起呼吸抑制的危险因素及预防研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27(4):292-296.
- 9 黄宇捷, 张健. 舒芬太尼在静脉术后镇痛和临床麻醉中的应用效果及安全性[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(25):109-111.
- 10 李春蕊, 张雯, 樊碧发. 数字评分法(NRS)与口述评分法(VRS)在老年慢性疼痛患者中的比较[J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(9):683-686.
- 11 中国心脏重症镇静镇痛专家委员会. 中国心脏重症镇静镇痛专家共识[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(10):726-733.
- 12 Zhang J, Chen L, Sun Y, et al. Comparative affects of fentanyl versus sufentanil on cerebral oxygen saturation and postoperative cognitive function in elderly patients undergoing open surgery[J]. Aging Clin Exp Res, 2019, 31(12):1791-1800.
- 13 刘昕, 高巨, 陈婷, 等. 瑞芬太尼复合丙泊酚短程清醒镇痛镇静术在门诊老年食管异物患者中的应用[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2020, 14(12):926-966.
- 14 Vincent JL, Shehabi Y, Walsh TS, et al. Comfort and patient-centred care without excessive sedation: the eCASH concept[J]. Intensive Care Med, 2016, 42(6):962-971.

(2021-09-17 收稿 2021-10-31 修回)

(上接第483页)

- 14 谢朝云, 熊芸, 覃家露, 等. 老年呼吸机相关肺炎患者死亡的危险因素[J]. 中国感染控制杂志, 2018, 17(5):413-417.
- 15 巢益群, 周杰, 黄洁媛, 等. 免疫治疗对老年重症肺炎临床疗效的影响[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(6):1348-1350.
- 16 Gu XY, Chu X, Zeng XL, et al. Effects of PM2.5 exposure on the

Notch signaling pathway and immune imbalance in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Environ Pollut, 2017, 226(1):163-173.

- 17 陈芙蓉, 陈健君, 徐仲卿. 胸腺肽α1对重症肺炎患者Th17/Treg平衡的影响及其分子机制研究[J]. 医学分子生物学杂志, 2016, (4):212-217.

(2020-08-11 收稿 2021-08-15 修回)