

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.11.022

支气管哮喘急性发作期与缓解期患者肠道菌群、血清 TLRs/NF-κB 轴的差异及联合评估价值*

薛涵予¹, 王泽秀¹, 张晓丽^{2△}

1. 云南省普洱市中医医院肺病科, 云南普洱 665000; 2. 云南省中医医院肺病科, 云南昆明 650000

摘要:目的 探讨支气管哮喘急性发作期与缓解期患者肠道菌群、血清 Toll 样受体 (TLRs)/核转录因子-κB (NF-κB) 轴的差异及联合评估价值。方法 选取 2022 年 4 月至 2023 年 12 月普洱市中医医院支气管哮喘急性发作期患者 103 例作为急性发作组, 另选取同期支气管哮喘缓解期患者 103 例作为缓解组。比较 2 组肠道菌群、Toll 样受体 2 (TLR2)、Toll 样受体 4 (TLR4)、NF-κB 水平, 分析急性发作组肠道菌群与血清 TLRs/NF-κB 轴的相关性。根据急性发作病情程度分为轻度、中度、重度。比较急性发作组不同病情程度患者肠道菌群、血清 TLR2、TLR4、NF-κB 水平。采用多因素 Logistic 回归分析不同病情程度支气管哮喘急性发作的影响因素。采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析肠道菌群、血清 TLR2、TLR4、NF-κB 对不同病情程度支气管哮喘急性发作的评估价值。结果 急性发作组乳酸杆菌、双歧杆菌数量低于缓解组 ($P < 0.05$), 肠杆菌、肠球菌数量及血清 TLR2、TLR4、NF-κB 水平高于缓解组 ($P < 0.05$)。Pearson 相关分析结果显示, 急性发作组乳酸杆菌、双歧杆菌数量与血清 TLR2、TLR4、NF-κB 水平均呈负相关 ($P < 0.05$), 肠杆菌、肠球菌数量与血清 TLR2、TLR4、NF-κB 水平均呈正相关 ($P < 0.05$)。乳酸杆菌、双歧杆菌数量在轻度、中度、重度患者中依次下降 ($P < 0.05$), 肠杆菌、肠球菌数量, 以及血清 TLR2、TLR4、NF-κB 水平在轻度、中度、重度患者中依次升高 ($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示, 乳酸杆菌、双歧杆菌、肠杆菌、肠球菌数量, 以及血清 TLR2、TLR4、NF-κB 是中度支气管哮喘急性发作、重度支气管哮喘急性发作的影响因素 ($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, 乳酸杆菌、双歧杆菌、肠杆菌、肠球菌, 以及血清 TLR2、TLR4、NF-κB 评估中度支气管哮喘急性发作的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.782、0.773、0.762、0.789、0.736、0.754、0.773, 评估重度支气管哮喘急性发作的 AUC 分别为 0.766、0.785、0.761、0.758、0.720、0.766、0.796。7 项联合评估中度支气管哮喘急性发作的 AUC 为 0.931, 大于各指标单独评估的 AUC ($P < 0.05$); 7 项指标联合评估重度支气管哮喘急性发作的 AUC 为 0.942, 大于各指标单独评估的 AUC ($P < 0.05$)。结论 支气管哮喘急性发作期患者肠道菌群、血清 TLRs/NF-κB 轴发生显著变化, 与支气管哮喘急性发作程度密切相关, 为临床评估病情、制订干预治疗方案提供参考依据。

关键词: 支气管哮喘; 急性发作期; 缓解期; 肠道菌群; Toll 样受体; 核转录因子-κB

中图法分类号: R562.2+5; R446.1 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2025)11-1554-07

Differences in gut microbiota and serum TLRs/NF-κB axis and their combined evaluative value in bronchial asthma during acute exacerbation and remission phases*

XUE Hanyu¹, WANG Zexiu¹, ZHANG Xiaoli^{2△}

1. Department of Pulmonary Diseases, Pu'er Hospital of Traditional Chinese Medicine, Pu'er, Yunnan 665000, China; 2. Department of Pulmonary Diseases, Yunnan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kunming, Yunnan 650000, China

Abstract: Objective To investigate the differences in gut microbiota and serum Toll-like receptors (TLRs)/nuclear factor kappa B (NF-κB) axis between patients with bronchial asthma during acute exacerbation and remission phases, and to evaluate their combined diagnostic potential. **Methods** A total of 103 patients with acute exacerbation of bronchial asthma admitted to Pu'er Hospital of Traditional Chinese Medicine from April 2022 to December 2023 were enrolled as the acute exacerbation group. An additional 103 patients in remission during the same period were enrolled as the remission group. The gut microbiota and serum levels of Toll-like receptor 2 (TLR2), Toll-like receptor 4 (TLR4) and NF-κB were compared between the two groups. Correlations between gut microbiota and serum TLRs/NF-κB axis markers in the acute exacerbation group were analyzed. Patients in the acute exacerbation group were further stratified into mild, moderate, and severe subgroups based on disease severity. Differences in gut microbiota and serum levels of TLR2, TLR4 and NF-

* 基金项目: 云南省 2020 年高层次中医药后备人才培养项目 (云卫中医发展〔2021〕01 号); 云南省 2020 年“两类人才”科技创新人才培养项目 (202105AD160055)。

作者简介: 薛涵予, 女, 主治医师, 主要从事中医肺病方向的研究。△ 通信作者, E-mail: 641316521@qq.com。

κ B among these severity subgroups were compared. Multivariate Logistic regression analysis was performed to identify factors influencing the severity of acute exacerbations of bronchial asthma. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was conducted to evaluate the diagnostic value of gut microbiota and serum TLR2, TLR4 and NF- κ B for differentiating the severity of acute asthma exacerbations. **Results** The numbers of Lactobacillus and Bifidobacterium in the acute exacerbation group were lower than those in the remission group ($P < 0.05$), while the numbers of Enterobacter and Enterococcus were higher than those in the remission group ($P < 0.05$). Serum levels of TLR2, TLR4 and NF- κ B were higher in the acute exacerbation group compared with the remission group ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis revealed that the numbers of Lactobacillus and Bifidobacterium in the acute exacerbation group were negatively correlated with serum levels of TLR2, TLR4 and NF- κ B ($P < 0.05$), while the numbers of Enterobacter and Enterococcus were positively correlated with serum levels of TLR2, TLR4 and NF- κ B ($P < 0.05$). The numbers of Lactobacillus and Bifidobacterium decreased sequentially in mild, moderate and severe patients ($P < 0.05$), whereas the numbers of Enterobacter and Enterococcus, as well as serum levels of TLR2, TLR4 and NF- κ B, increased sequentially in mild, moderate and severe patients ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that the numbers of Lactobacillus, Bifidobacterium, Enterobacter, Enterococcus, as well as serum TLR2, TLR4 and NF- κ B were influencing factors for moderate asthma exacerbations and severe asthma exacerbations ($P < 0.05$). ROC curve analysis indicated that the area under the curve (AUC) for evaluating moderate asthma exacerbations for Lactobacillus, Bifidobacterium, Enterobacter, Enterococcus, as well as serum TLR2, TLR4 and NF- κ B were 0.782, 0.773, 0.762, 0.789, 0.736, 0.754 and 0.773 respectively. The AUC for evaluating severe asthma exacerbations were 0.766, 0.785, 0.761, 0.758, 0.720, 0.766 and 0.796 respectively. The combined assessment of all seven factors for moderate asthma exacerbations yielded an AUC of 0.931, which was greater than the AUC of each individual indicator ($P < 0.05$). The combined assessment of all seven factors for severe asthma exacerbations yielded an AUC of 0.942, which was greater than the AUC of each individual indicator ($P < 0.05$). **Conclusion** Significant alterations in the gut microbiota and serum TLRs/NF- κ B axis were observed in patients with acute exacerbation of bronchial asthma, and these changes were closely associated with disease severity. These findings provide a valuable reference for clinical assessment and the development of intervention and treatment strategies.

Key words: bronchial asthma; acute exacerbation; remission; gut microbiota; Toll-like receptors; nuclear factor- κ B

支气管哮喘是一种常见的由多种炎症细胞参与的慢性气道疾病,具有复杂的病理生理学表现及异质性,根据病情轻重可分为急性发作期及缓解期。急性发作期患者可出现呼吸困难、无法平卧、胸闷气短等症状,对其生活质量及身心健康造成严重影响^[1-3]。因此,早期准确评估支气管哮喘病情至关重要。肠道菌群是消化道内复杂的微生物群落,具有清除病原体、调节免疫反应等作用,且肠道菌群可影响微生物与免疫系统的关系,在生命早期肠道菌群失调是哮喘发生的关键因素^[4-5]。Toll样受体(TLRs)是一种跨膜蛋白,广泛分布于人体免疫细胞及气道上皮细胞,已有研究表明其可参与哮喘的发生过程^[6],核转录因子- κ B(NF- κ B)在免疫应答、炎症反应过程中发挥重要作用^[7]。但目前临床鲜有关于肠道菌群、血清 TLRs/NF- κ B轴与支气管哮喘病情关系的相关研究,基于此,本研究尝试分析支气管哮喘急性发作期与缓解期患者肠道菌群、血清 TLRs/NF- κ B轴的差异及其联合检测价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 4 月至 2023 年 12 月普洱市中医医院(以下简称本院)收治的支气管哮喘急

性发作期患者 103 例作为急性发作组,另选取同期本院收治的支气管哮喘缓解期患者 103 例作为缓解组。纳入标准:均符合《支气管哮喘基层诊疗指南(2018 年)》^[8]中支气管哮喘相关诊断标准;入组前 1 个月内未使用糖皮质激素、免疫抑制剂治疗。排除标准:合并其他呼吸系统疾病者;合并消化系统疾病者;合并全身感染性疾病、风湿免疫系统疾病者;合并其他全身炎症性疾病者;合并肝、肾等严重脏器功能障碍者;精神障碍或检查依从性较差者。2 组性别、年龄、体质指数等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经本院医学伦理委员会审核批准(20220003),所有患者均知晓本研究,并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 急性发作病情判断 根据急性发作病情程度分为轻度、中度、重度。轻度:走路时气短,呼吸频率轻度增加,呼气末期有哮鸣音,脉率轻度增加,吸气时动脉血氧分压正常,动脉二氧化碳分压 < 30 mmHg;中度:说话时气短,呼吸频率增加,有辅助呼吸肌活动及三凹征,有响亮弥漫哮鸣音,脉络增加,吸气时动脉血氧分压 60~89 mmHg,动脉二氧化碳分压 30~45

mmHg; 重度: 休息时气短, 呼吸频率明显增加, 有辅助呼吸肌活动及三凹征, 有响亮弥漫双相哮鸣音, 脉率明显增加, 吸气时动脉血氧分压 $40 \sim < 60$ mmHg

且可能有发绀, 动脉二氧化碳分压 > 45 mmHg 且短时间内明显上升。

表 1 2 组一般资料比较(n/n 或 $\bar{x} \pm s$)

组别	n	性别(男/女)	年龄(岁)	体质量指数 (kg/m^2)	病程(年)	急性发作频率 (次/年)	合并症	
							高血压	糖尿病
急性发作组	103	57/46	35.48 ± 7.32	23.51 ± 1.18	3.85 ± 1.02	4.25 ± 0.63	36(34.95)	11(10.68)
缓解组	103	54/49	34.95 ± 7.57	23.37 ± 1.24	3.74 ± 0.96	4.33 ± 0.58	31(30.10)	14(13.59)
χ^2/t		0.176	0.511	0.830	0.797	0.948	0.553	0.410
P		0.675	0.610	0.407	0.426	0.344	0.457	0.522

1.2.2 肠道菌群检测 采集患者入院时 1 g 新鲜粪便, 加入聚丁二酸丁二醇酯, 充分振荡混匀后, 离心沉淀, 采用定量聚合酶链反应检测双歧杆菌、乳酸杆菌、肠球菌、肠杆菌数量。

1.2.3 血清 TLRs/NF- κ B 轴指标检测 采集患者入院时空腹外周静脉血 3 mL, 离心半径 8 cm (3 500 r/min) 离心 10 min 后, 分离血清。采用酶联免疫吸附试验测定血清 NF- κ B、Toll 样受体 2 (TLR2)、Toll 样受体 4 (TLR4) 水平, 试剂盒均购自武汉博士德生物工程有限公司。检测时间控制在采血后 4 h 内。

1.3 观察指标 (1) 比较 2 组肠道菌群、血清 TLRs/NF- κ B 轴指标水平。(2) 分析急性发作组肠道菌群与血清 TLRs/NF- κ B 轴的相关性。(3) 比较急性发作组不同病情程度患者肠道菌群、血清 TLRs/NF- κ B 轴指标水平。(4) 分析不同病情程度支气管哮喘急性发作的影响因素。(5) 分析肠道菌群、血清 TLRs/NF- κ B 轴对支气管哮喘急性发作期病情程度的评估价值。

1.4 统计学处理 采用 SPSS28.0 统计软件处理、分

析数据。符合正态分布且方差齐性的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间比较采用独立样本 t 检验, 组内比较采用配对 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 多组间两两比较采用 LSD- t 检验。计数资料以例数或百分率表示, 2 组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关进行相关性分析; 采用多因素 Logistic 回归分析不同病情程度支气管哮喘急性发作的影响因素; 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析指标的评估价值, 联合评估实施 Logistic 二元回归拟合, 获得返回概率 Logit(P), 将其作为独立检验变量进行 ROC 曲线分析, 不同评估方案间曲线下面积 (AUC) 的比较采用 DeLong 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组肠道菌群、血清 TLRs/NF- κ B 轴指标水平比较 急性发作组乳酸杆菌、双歧杆菌数量低于缓解组, 肠杆菌、肠球菌数量及血清 TLR2、TLR4、NF- κ B 水平高于缓解组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组肠道菌群、血清 TLRs/NF- κ B 轴指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	乳酸杆菌 ($\lg\text{CFU}/\text{g}$)	双歧杆菌 ($\lg\text{CFU}/\text{g}$)	肠杆菌 ($\lg\text{CFU}/\text{g}$)	肠球菌 ($\lg\text{CFU}/\text{g}$)	TLR2 (ng/mL)	TLR4 (ng/mL)	NF- κ B (pg/mL)
急性发作组	103	5.13 ± 0.62	5.58 ± 0.66	9.48 ± 0.90	8.77 ± 0.75	63.57 ± 12.84	28.15 ± 7.03	96.52 ± 14.56
缓解组	103	5.95 ± 0.81	6.31 ± 0.94	8.20 ± 0.72	7.96 ± 0.59	40.61 ± 8.65	21.43 ± 4.19	64.28 ± 10.04
t		-8.159	-6.450	11.271	8.615	15.051	8.333	18.501
P		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

2.2 急性发作组肠道菌群与血清 TLRs/NF- κ B 轴的相关性 Pearson 相关分析结果显示, 乳酸杆菌、双歧杆菌数量与血清 TLR2、TLR4、NF- κ B 水平均呈负相关 ($P < 0.05$), 肠杆菌、肠球菌数量与血清 TLR2、TLR4、NF- κ B 水平急性发作组呈正相关 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 急性发作组不同病情程度患者肠道菌群、血清 TLRs/NF- κ B 轴指标水平比较 急性发作期轻度患者 28 例, 中度患者 52 例, 重度患者 23 例; 不同病情程度患者乳酸杆菌、双歧杆菌、肠杆菌、肠球菌数量, 以及血清 TLR2、TLR4、NF- κ B 水平比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。重度患者乳酸杆菌、双歧杆菌数量低于中度患者、轻度患者, 肠杆菌、肠球菌数量以及血清 TLR2、TLR4、NF- κ B 水平高于中度患者、

轻度患者, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 中度患者乳酸杆菌、双歧杆菌数量低于轻度患者, 肠杆菌、肠球菌数量以及血清 TLR2、TLR4、NF- κ B 水平高于轻度患者 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 急性发作组肠道菌群与血清 TLRs/NF- κ B 轴的相关性

指标	TLR2		TLR4		NF- κ B	
	r	P	r	P	r	P
乳酸杆菌	-0.513	< 0.001	-0.525	< 0.001	-0.549	< 0.001
双歧杆菌	-0.507	< 0.001	-0.520	< 0.001	-0.522	< 0.001
肠杆菌	0.539	< 0.001	0.557	< 0.001	0.604	< 0.001
肠球菌	0.542	< 0.001	0.562	< 0.001	0.591	< 0.001

2.4 多因素 Logistic 回归分析不同病情程度支气管哮喘急性发作的影响因素 以轻度与中度支气管哮喘急性发作病情程度作为因变量(轻度=1,中度=2),乳酸杆菌、双歧杆菌、肠杆菌、肠球菌,以及血清 TLR2、TLR4、NF-κB 作为自变量(原值录入)进行 Logistic 回归分析。结果显示,乳酸杆菌、双歧杆菌、肠杆菌、肠球菌,以及血清 TLR2、TLR4、NF-κB 是中度支气管哮喘急性发作的独立影响因素($P<0.05$)。

表 4 急性发作组不同病情程度患者肠道菌群、血清 TLRs/NF-κB 轴指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

项目	<i>n</i>	乳酸杆菌 (lgCFU/g)	双歧杆菌 (lgCFU/g)	肠杆菌 (lgCFU/g)	肠球菌 (lgCFU/g)	TLR2 (ng/mL)	TLR4 (ng/mL)	NF-κB (pg/mL)
轻度患者	28	5.46±0.52	5.87±0.38	8.73±0.75	8.31±0.36	53.43±8.05	25.04±3.24	80.03±10.23
中度患者	52	5.15±0.40 ^a	5.56±0.32 ^a	9.46±0.83 ^a	8.75±0.44 ^a	63.46±9.14 ^a	28.23±3.38 ^a	96.39±11.79 ^a
重度患者	23	4.68±0.39 ^{ab}	5.27±0.30 ^{ab}	10.44±0.88 ^{ab}	9.38±0.62 ^{ab}	76.04±11.12 ^{ab}	31.76±4.06 ^{ab}	116.89±14.25 ^{ab}
<i>F</i>		20.544	20.655	27.441	33.220	36.974	23.231	59.651
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度患者比较,^a $P<0.05$;与中度患者比较,^b $P<0.05$ 。

表 5 多因素 Logistic 回归分析不同病情程度支气管哮喘急性发作的影响因素

变量	β	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	<i>OR</i> 的 95% <i>CI</i>
轻度与中度						
乳酸杆菌	-0.199	0.068	8.564	<0.001	0.820	0.710~0.946
双歧杆菌	-0.212	0.070	9.184	<0.001	0.809	0.705~0.928
肠杆菌	0.467	0.154	9.204	<0.001	1.596	1.136~2.241
肠球菌	0.418	0.139	9.033	<0.001	1.519	1.095~2.106
TLR2	0.370	0.103	12.877	<0.001	1.447	1.054~1.987
TLR4	0.412	0.110	14.026	<0.001	1.510	1.113~2.048
NF-κB	0.372	0.101	13.566	<0.001	1.451	1.072~1.963
常量	-1.085	0.319	14.753	<0.001	—	—
轻、中度与重度						
乳酸杆菌	-0.158	0.051	9.653	<0.001	0.853	0.741~0.983
双歧杆菌	-0.191	0.055	12.012	<0.001	0.826	0.722~0.946
肠杆菌	0.425	0.123	11.928	<0.001	1.529	1.110~2.107
肠球菌	0.382	0.101	14.339	<0.001	1.466	1.058~2.031
TLR2	0.351	0.094	13.933	<0.001	1.420	1.024~1.970
TLR4	0.383	0.098	15.272	<0.001	1.467	1.093~1.968
NF-κB	0.342	0.089	14.745	<0.001	1.407	1.029~1.925
常量	-0.947	0.232	13.182	<0.001	—	—

注:—表示无数据。

2.5 肠道菌群、血清 TLRs/NF-κB 轴对支气管哮喘急性发作期病情程度的评估价值 以轻度患者作为阴性样本,中度患者作为阳性样本进行 ROC 曲线分析。结果显示:乳酸杆菌、双歧杆菌、肠杆菌、肠球菌,以及血清 TLR2、TLR4、NF-κB 评估中度支气管哮喘急性发作的 AUC 分别为 0.782、0.773、0.762、0.789、0.736、0.754、0.773;以轻、中度患者作为阴性样本,重度患者作为阳性样本进行 ROC 曲线分析。

以轻、中度与重度支气管哮喘急性发作期病情程度作为因变量(轻、中度=1,重度=2),乳酸杆菌、双歧杆菌、肠杆菌、肠球菌,以及血清 TLR2、TLR4、NF-κB 作为自变量(原值录入)进行 Logistic 回归分析。结果显示,乳酸杆菌、双歧杆菌、肠杆菌、肠球菌,以及血清 TLR2、TLR4、NF-κB 是重度支气管哮喘急性发作的独立影响因素($P<0.05$)。见表 5。

结果显示:乳酸杆菌、双歧杆菌、肠杆菌、肠球菌,以及血清 TLR2、TLR4、NF-κB 评估重度支气管哮喘急性发作的 AUC 分别为 0.766、0.785、0.761、0.758、0.720、0.766、0.796。将乳酸杆菌、双歧杆菌、肠杆菌、肠球菌,以及血清 TLR2、TLR4、NF-κB 进行二元回归拟合,返回的评估概率 $\text{Logit}(P)$ 作为独立检验变量,获取联合评估中度支气管哮喘急性发作的方程, $\text{Logit}(P)=-1.085-0.199X_{\text{乳酸杆菌}}-0.212X_{\text{双歧杆菌}}+0.467X_{\text{肠杆菌}}+0.418X_{\text{肠球菌}}+0.370X_{\text{TLR2}}+0.412X_{\text{TLR4}}+0.372X_{\text{NF-}\kappa\text{B}}$,联合评估重度支气管哮喘急性发作的方程, $\text{Logit}(P)=-0.947-0.158X_{\text{乳酸杆菌}}-0.191X_{\text{双歧杆菌}}+0.425X_{\text{肠杆菌}}+0.382X_{\text{肠球菌}}+0.351X_{\text{TLR2}}+0.383X_{\text{TLR4}}+0.342X_{\text{NF-}\kappa\text{B}}$ 。7 项联合评估中度支气管哮喘急性发作的 AUC 为 0.931,大于各指标单独评估的 AUC($P<0.05$);7 项联合评估重度支气管哮喘急性发作的 AUC 为 0.942,大于各指标单独评估的 AUC($P<0.05$)。见图 1~3、表 6。

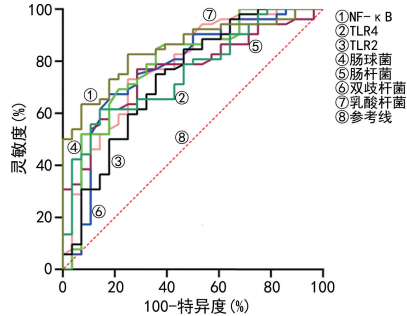


图 1 肠道菌群、血清 TLRs/NF-κB 轴评估中度支气管哮喘急性发作的 ROC 曲线

表 6 肠道菌群、血清 TLRs/NF-κB 轴对不同程度支气管哮喘急性发作的评估价值

指标	AUC(95% <i>CI</i>)	约登指数	最佳截断值	灵敏度	特异度
评估中度					
乳酸杆菌	0.782(0.676~0.867)	0.481	5.34 lgCFU/g	0.731	0.750
双歧杆菌	0.773(0.666~0.860)	0.495	5.65 lgCFU/g	0.673	0.821

续表 6 肠道菌群、血清 TLRs/NF-κB 轴对不同程度支气管哮喘急性发作的评估价值

指标	AUC(95%CI)	约登指数	最佳截断值	灵敏度	特异度
肠杆菌	0.762(0.653~0.850)	0.484	8.98 lgCFU/g	0.769	0.714
肠球菌	0.789(0.684~0.872)	0.489	8.52 lgCFU/g	0.846	0.643
TLR2	0.736(0.625~0.828)	0.393	57.13 ng/mL	0.750	0.643
TLR4	0.754(0.645~0.844)	0.473	26.80 ng/mL	0.615	0.857
NF-κB	0.773(0.680~0.869)	0.481	87.14 pg/mL	0.750	0.821
7 项联合	0.931(0.852~0.976)	0.772	—	0.808	0.964
评估重度					
乳酸杆菌	0.766(0.654~0.856)	0.474	5.19 lgCFU/g	0.609	0.865
双歧杆菌	0.785(0.675~0.872)	0.475	5.50 lgCFU/g	0.783	0.692
肠杆菌	0.761(0.648~0.852)	0.504	9.65 lgCFU/g	0.870	0.635
肠球菌	0.758(0.645~0.849)	0.402	9.12 lgCFU/g	0.652	0.750
TLR2	0.720(0.604~0.818)	0.451	70.17 ng/mL	0.739	0.712
TLR4	0.766(0.654~0.856)	0.484	29.10 ng/mL	0.696	0.789
NF-κB	0.796(0.687~0.880)	0.542	106.32 pg/mL	0.696	0.846
7 项联合	0.942(0.863~0.983)	0.855	—	0.913	0.942

注：—表示无数据。

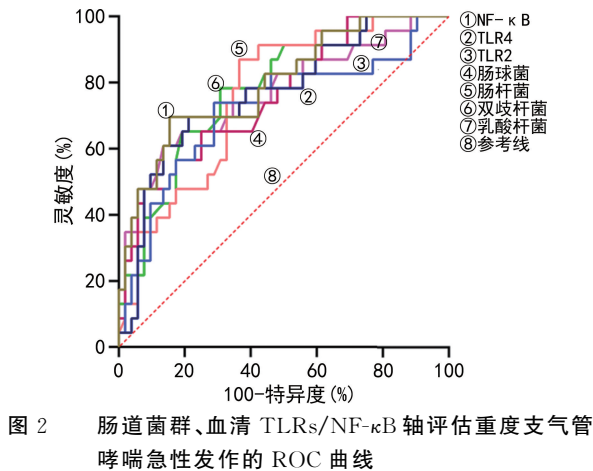


图 2 肠道菌群、血清 TLRs/NF-κB 轴评估重度支气管哮喘急性发作的 ROC 曲线

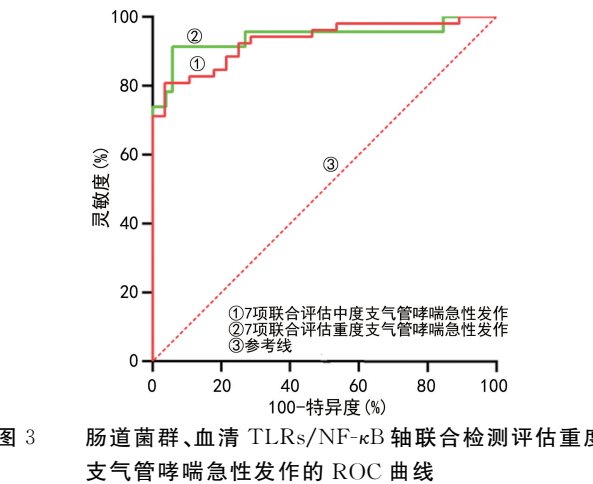


图 3 肠道菌群、血清 TLRs/NF-κB 轴联合检测评估重度支气管哮喘急性发作的 ROC 曲线

3 讨 论

支气管哮喘是一种由嗜酸性粒细胞、T 细胞等参与的气道炎症反应性疾病,多数患者气道呈高反应性,该病可因多种因素刺激导致病情急剧加重进入急性发作期,严重威胁患者生命安全^[9-11]。因此,积极探讨评估支气管哮喘病情的指标至关重要。

肠道为机体重要的免疫屏障,肠道中微生物菌群可提升营养物质吸收率,有助于免疫系统功能的维持,且可通过与免疫系统相互作用对肺部疾病的发生

产生一定影响^[12-14]。本研究结果显示,急性发作组、缓解组及急性发作期不同病情程度患者乳酸杆菌、双歧杆菌、肠杆菌、肠球菌数量比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),提示肠道菌群数量与支气管哮喘病情进展存在一定联系。肠道菌群紊乱可导致耐受机制异常,提高对过敏性哮喘的易感性,且可下调肠系膜淋巴结调节性 T 细胞活性,促进辅助性 T 细胞(Th)2 的细胞免疫反应,诱发支气管哮喘,且肠道菌群紊乱还可引起免疫球蛋白(Ig)E 介导的超敏反应,促使支气管哮喘病情加重^[15-16]。有研究表明,肠道菌群失调可导致全身免疫系统紊乱及炎症反应,肠道菌群中的脆弱拟杆菌荚膜上富含多糖 A,多糖 A 可激活 T 细胞依赖性免疫反应,影响宿主免疫系统发育,调节 Th1/Th2 平衡,而 Th2 可产生多种炎症细胞因子,促使肥大细胞释放 5-羟色胺、白三烯等,引起支气管收缩反应^[17]。另有学者发现,免疫炎症反应与支气管哮喘的发生、发展密切相关,而肠道菌群中益生菌可促使白细胞介素(IL)-10 等抗炎因子生成,减少 IL-17 等促炎性细胞因子的分泌,从而减轻炎症反应,通过调节肠道菌群可有效缓解支气管哮喘急性发作期症状,提高治疗效果^[18]。因此,肠道菌群数量与支气管哮喘病情进展密切相关。

TLRs 作为一种信号转导蛋白,可通过激活 MyD88-NF-κB 途径介导生物学效应,促使多种炎症因子释放,参与免疫疾病、炎症的发生、发展过程,而 NF-κB 的激活与过敏原、环境因素刺激等引起的支气管哮喘急性发作密切相关^[19-20]。本研究结果显示,血清 TLR2、TLR4、NF-κB 均为不同病情程度支气管哮喘急性发作的影响因素,提示血清 TLRs/NF-κB 轴与支气管哮喘病情进展存在密切联系。TLR2、TLR4 水平升高可促进气道高反应性的发生、发展,其中 TLR2 代谢途径可参与过敏反应,而 TLR4 激活后可对刺激机体的病原体产生免疫应答,因此 TLR2、TLR4 可促进支气管哮喘病情进展^[21-22]。有研究发现,尘螨作为诱发哮喘发作的常见物质,其可通过

TLR2/TLR4 信号通路激活气道内中性粒细胞、单核细胞及 Th2,产生大量炎症因子,上调 IgE 水平,提高气道高反应性,从而促使哮喘急性发作及病情进展^[23]。正常情况下,血清 NF- κ B 水平较低,受活化因子刺激后可被激活,从而诱导趋化因子、免疫受体等活化,参与气道炎症损伤^[24]。有研究表明,NF- κ B 激活与支气管哮喘急性发作密切相关,血清 NF- κ B 水平升高提示哮喘病情加重,各细胞和细胞组分对肺组织结构与功能的损伤越严重,临床可将 NF- κ B 作为支气管哮喘的治疗靶点,通过抑制其活性,发挥缓解病情的效果^[25]。基于上述研究结果,本研究尝试通过绘制 ROC 曲线分析肠道菌群、TLRs/NF- κ B 轴对支气管哮喘急性发作病情进展的评估价值,结果显示各指标联合评估中度支气管哮喘急性发作的 AUC 为 0.931,联合评估重度支气管哮喘急性发作的 AUC 为 0.942,均具有较高预测价值。

综上所述,肠道菌群、血清 TLRs/NF- κ B 轴与支气管哮喘急性发作及病情进展密切相关,临床可通过其变化评估病情进展,以制订相应干预方案。

参考文献

[1] MILLER R L,GRAYSON M H,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] HARA J,YAMAMURA K,SAKAI T M,et al. Bronchial thermoplasty attenuates cough reflex sensitivity in severe asthma;a single-center retrospective study with 2-year follow-up[J]. J Med Invest,2023,70(1, 2):271-275.

[3] BAROSOVA R,BARANOVICOVA E,HANUSRICHTEROVA J, et al. Metabolomics in animal models of bronchial asthma and its translational importance for clinics[J]. Int J Mol Sci,2023,25(1):459.

[4] 李楠,王晓红,马兰. 肠道菌群在儿童支气管哮喘发病机制中的研究进展[J]. 广西医学,2024,46(1):26-31.

[5] 闫崑,李雪琦,刘贝贝,等. 不同炎症类型支气管哮喘患者肠道菌群差异探索性分析[J]. 中华内科杂志,2024,63(6):605-612.

[6] SHUKUR W,ALYAQUBI K,DOSH R,et al. Association of toll-like receptors 4 (TLR-4) gene expression and polymorphisms in patients with severe asthma[J]. J Med Life,2021,14(4):544-548.

[7] CERPS S,SVERRILD A,RAMU S,et al. House dust mite sensitization and exposure affects bronchial epithelial anti-microbial response to viral stimuli in patients with asthma[J]. Allergy,2022,77(8):2498-2508.

[8] 中华医学会,中华医学杂志社,中华医学会全科医学分会,等. 支气管哮喘基层诊疗指南(2018 年)[J]. 中华全科医师杂志,2018,17(10):751-762.

[9] PAPAKONSTANTINOU E,KOLETSA T,ZHOU L,et al. Bronchial thermoplasty in asthma;an exploratory histopathological evaluation in distinct asthma endotypes/phenotypes[J]. Respir Res,2021,22(1):186.

[10] NIKOLSK A A,SHILOVSKIY I P,BARVINSKAIA E D,et al. Role of STAT3 transcription factor in pathogene-

sis of bronchial asthma[J]. Biochemistry (Mosc),2021,86(11):1489-1501.

[11] ANO S,KIKUCHI N,MATSUYAMA M,et al. Patient profiling to predict response to bronchial thermoplasty in patients with severe asthma[J]. Respir Investig,2023,61(6):675-681.

[12] BARCIK W,BOUTIN R,SOKOLOWSKA M,et al. The role of lung and gut microbiota in the pathology of asthma[J]. Immunity,2020,52(2):241-255.

[13] SAEED N K,AL-BELTAGI M,BEDIWY A S,et al. Gut microbiota in various childhood disorders:implication and indications[J]. World J Gastroenterol,2022,28(18):1875-1901.

[14] HUFNAGL K,PALI-SCHÖLL I,ROTH-WALTER F, et al. Dysbiosis of the gut and lung microbiome has a role in asthma[J]. Semin Immunopathol,2020,42(1):75-93.

[15] 张峥. 酪酸梭菌活菌散对支气管哮喘患儿辅助性 T 细胞 17、调节性 T 细胞及其相关细胞因子和肠道菌群的影响[J]. 新乡医学院学报,2023,40(1):50-54.

[16] 潘怡霖,尚莉丽. 健脾补肺化痰方通过调节肠道菌群及其代谢产物组胺治疗小鼠缓解期支气管哮喘[J]. 安徽中医药大学学报,2023,42(5):74-79.

[17] 温亚锦,何雯,韩晓,等. 不同严重程度支气管哮喘儿童肠道菌群差异的探索性分析[J]. 上海交通大学学报(医学版),2023,43(6):655-664.

[18] 鲁婷婷,邹映雪. 肠道菌群与儿童支气管哮喘关系研究进展[J]. 国际儿科学杂志,2020,47(6):389-393.

[19] ORLACCHIO A,MAZZONE P. The role of toll-like receptors (TLRs) mediated inflammation in pancreatic cancer pathophysiology[J]. Int J Mol Sci,2021,22(23):12743.

[20] LIU L,ZHOU L,WANG L L,et al. MUC1 attenuates neutrophilic airway inflammation in asthma by reducing NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis through the inhibition of the TLR4/MyD88/NF- κ B pathway[J]. Respir Res,2023,24(1):255.

[21] WU Z W,MEHRABI NASAB E,ARORA P,et al. Study effect of probiotics and prebiotics on treatment of OVA-LPS-induced of allergic asthma inflammation and pneumonia by regulating the TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. J Transl Med,2022,20(1):130.

[22] 曹娟,赵辉,牛忻,等. 基于 HMGB1/TLR4/NF- κ B 通路研究鱼油延缓气道重塑治疗哮喘的作用机制[J]. 医学理论与实践,2024,37(10):1621-1626.

[23] 李莉,刘丽娟,乜明金,等. 小儿咳喘灵颗粒联合维生素 D3 治疗儿童支气管哮喘的效果及 TLR4/NF- κ B 信号通路的干预作用[J]. 中国免疫学杂志,2022,38(15):1872-1877.

[24] 李春颖,尹燕燕,季梦垚,等. 基于 MAPK/NF- κ B 信号通路探讨调气止咳方对咳嗽变异性哮喘大鼠气道炎症的影响及机制[J]. 中药新药与临床药理,2024,35(7):1008-1015.

[25] TAN Y Y,ZHOU H Q,LIN Y J,et al. FGF2 is overexpressed in asthma and promotes airway inflammation through the FGFR/MAPK/NF- κ B pathway in airway epithelial cells[J]. Mil Med Res,2022,9(1):7.

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2025. 11. 023

环泊酚对帕金森病模型自噬和神经炎症的影响*

陈晓燕¹, 王红妹², 周 蓉^{1△}, 张斌斌¹, 薛卫权³, 朱海飞⁴

江苏省如皋市中医院:1. 麻醉科;2. 消化内科;3. 神经内科;4. 检验科, 江苏南通 226500

摘 要:目的 探讨环泊酚通过调节自噬和神经炎症对帕金森病(PD)模型的神经保护作用。方法 将 30 只大鼠随机分为 3 组:对照组(Control 组)、PD 模型组(PD 组)和环泊酚干预组(Ciprofol 组),每组 10 只。对大鼠进行行为学试验和神经功能缺损评分;采用 HE 染色检测大鼠脑黑质区病理学变化;采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测脑黑质区氧化应激指标[超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)]、炎症因子[白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]水平;采用免疫荧光染色检测大鼠脑黑质酪氨酸羟化酶(TH)、微管相关蛋白 1 轻链 3(LC3)相对荧光强度;采用蛋白质印迹法检测脑黑质区 TH、LC3、泛素结合蛋白 p62(p62)、Beclin-1 蛋白表达水平。**结果** HE 染色结果显示,与 PD 组比较,Ciprofol 组神经元排列趋于整齐,神经元数量明显增加,肿胀、空泡样变性神经元明显减少。与 Control 组比较,PD 组、Ciprofol 组大鼠跌落潜伏期缩短,悬挂评分降低,脑黑质区 SOD、GSH-Px 水平,TH、LC3 相对荧光强度,TH、Beclin-1 蛋白及 LC3 II /LC3 I 比值均明显降低,爬杆时间明显延长,神经功能缺损评分,脑黑质区 MDA、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平及 p62 表达水平均明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与 PD 组相比,Ciprofol 组大鼠跌落潜伏期延长,悬挂评分增加,脑黑质区 SOD、GSH-Px 水平,TH、LC3 相对荧光强度,TH、Beclin-1 蛋白及 LC3 II /LC3 I 比值均明显升高,爬杆时间缩短,神经功能缺损评分,脑黑质区 MDA、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平及 p62 表达水平均明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 环泊酚可能通过促进自噬,抑制神经炎症,增加 PD 大鼠神经元数量,从而发挥神经保护作用。

关键词:环泊酚; 自噬; 神经炎症; 帕金森病; 微管相关蛋白 1 轻链 3

中图法分类号:R446.1;R322.8 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2025)11-1560-06

Effects of ciprofol on autophagy and neuroinflammation in a Parkinson's disease model*

CHEN Xiaoyan¹, WANG Hongmei², ZHOU Rong^{1△}, ZHANG Binbin¹, XUE Weiquan³, ZHU Haifei⁴

1. Department of Anesthesiology; 2. Department of Gastroenterology; 3. Department of Neurology;
4. Department of Laboratory Medicine, Rugao Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nantong, Jiangsu 226500, China

Abstract: Objective To investigate the neuroprotective effects of ciprofol in a Parkinson's disease (PD) model by regulating autophagy and neuroinflammation. **Methods** Thirty rats were randomly divided into three groups (10 rats per group): the control group, PD model group (PD group) and ciprofol intervention group (ciprofol group). Behavioral tests and neurological deficit scores were conducted for all groups. Pathological changes in the substantia nigra were assessed using hematoxylin and eosin (HE) staining. Oxidative stress markers [superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), glutathione peroxidase (GSH-Px)] and inflammatory cytokines [interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α)] in the substantia nigra were quantified via enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Immunofluorescence staining was employed to detect relative fluorescence intensity of tyrosine hydroxylase (TH) and microtubule-associated protein 1 light chain 3 (LC3), while Western blot analysis was performed to measure protein levels of TH, LC3, ubiquitin-binding protein p62 (p62) and Beclin-1 in the substantia nigra. **Results** Neuronal arrangement was more orderly, neuronal count was significantly increased, and the number of swollen and vacuolated degenerative neurons was markedly reduced in the ciprofol group compared with the PD group, according to HE staining results. Compared with the control group, latency to fall was significantly shortened, hanging score was significantly reduced; SOD and GSH-Px levels in the substantia nigra, the relative fluorescence

* 基金项目:江苏省中医药科技发展计划项目(MS2023118)。

作者简介:陈晓燕,女,主任医师,主要从事老年患者围术期神经认知障碍方向的研究。△ 通信作者,E-mail:648417776@qq.com。