

• 论 著 •

血清 HRG、Nampt 水平与呼吸机相关性肺炎患者预后的关系及对预后的预测价值*

王雅琴¹, 张 奇¹, 姚 璜², 李庭毅^{1△}, 池 塘¹

1. 湖北省孝感市中心医院重症医学科, 湖北孝感 432000; 2. 华中科技大学同济医学院附属梨园医院急诊科, 湖北武汉 430000

摘 要:目的 探讨呼吸机相关性肺炎(VAP)患者血清富组氨酸糖蛋白(HRG)、烟酰胺磷酸核糖转移酶(Nampt)水平与预后的关系及对预后的预测价值。方法 选取 2019 年 2 月至 2020 年 1 月于孝感市中心医院重症医学科住院行机械通气治疗且发生 VAP 的患者 86 例作为 VAP 组, 选择同期行机械通气治疗但未发生 VAP 的患者 73 例作为非 VAP 组, 选择 90 例健康体检者作为对照组。采用酶联免疫吸附试验检测血清 HRG 和 Nampt 水平。比较 3 组血清 HRG、Nampt 水平; 采用多因素 Logistic 回归分析影响 VAP 患者预后的独立危险因素; 使用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评估血清 HRG 和 Nampt 单独及联合检测对 VAP 患者预后的预测价值。结果 对照组血清 HRG 水平高于 VAP 组和非 VAP 组, 血清 Nampt 水平低于 VAP 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 非 VAP 组血清 HRG 水平高于 VAP 组, 血清 Nampt 水平低于 VAP 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 年龄 > 60 岁、合并糖尿病、机械通气治疗时间 > 72 h、未使用抗菌药物、气管切开、血清 HRG 水平降低、Nampt 水平升高是 VAP 患者预后的独立危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, 血清 HRG 预测 VAP 患者预后的曲线下面积(AUC)为 0.742, 血清 Nampt 预测 VAP 患者预后的 AUC 为 0.808, 血清 HRG 联合 Nampt 预测 VAP 患者预后的 AUC 为 0.851。结论 血清 HRG 水平降低、Nampt 水平升高是 VAP 患者预后的独立危险因素, 且二者联合检测对 VAP 患者的预后有较高的预测价值, 可以用来辅助评估 VAP 患者的预后情况。

关键词:呼吸机相关性肺炎; 富组氨酸糖蛋白; 烟酰胺磷酸核糖转移酶

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.12.010 **中图法分类号:**R563.1

文章编号:1673-4130(2021)12-1450-05 **文献标志码:**A

The relationship between serum HRG, Nampt levels and prognosis of ventilator-associated pneumonia patients and their predictive value*

WANG Yaqin¹, ZHANG Qi¹, YAO Huang², LI Tingyi^{1△}, CHI Tang¹

1. Department of Critical Care Medicine, Xiaogan Central Hospital, Xiaogan, Hubei 432000, China;

2. Department of Emergency, Liyuan Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430000, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between serum histidine-rich glycoprotein (HRG) and nicotinamide phosphoribosyltransferase (Nampt) and prognosis of ventilator-associated pneumonia (VAP) patients and their predictive value. **Methods** A total of 86 patients with VAP who received mechanical ventilation treatment in the Department of Critical Care Medicine of Xiaogan Central Hospital from February 2019 to January 2020 were selected as the VAP group, and 73 patients who received mechanical ventilation treatment at the same time but did not develop VAP were selected as the non-VAP group, and 90 healthy patients underwent physical examination were selected as the control group. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect serum HRG and Nampt levels. Compared the serum HRG and Nampt levels among the 3 groups. Used multivariate Logistic regression to analyze the independent risk factors affect the prognosis of VAP patients. The receiver operating characteristic curve (ROC curve) was used to evaluate the predictive value of serum HRG and Nampt alone and in combination on the prognosis of VAP. **Results** The serum HRG

* 基金项目:湖北省卫生和计划生育委员会联合基金项目(WJ2018MB357)。

作者简介:王雅琴,女,医师,主要从事重症肺炎的临床研究。△ 通信作者, E-mail: 5314323@qq.com。

本文引用格式:王雅琴,张奇,姚璜,等. 血清 HRG、Nampt 水平与呼吸机相关性肺炎患者预后的关系及对预后的预测价值[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(12): 1450-1454.

level in the control group was higher than that in the VAP group and the non-VAP group, and the serum Nampt level was lower than that in the VAP group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The serum HRG level in the non-VAP group was higher than that in the VAP group, and the serum Nampt level was lower than that in the VAP group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that age > 60 years, diabetes, mechanical ventilation treatment time > 72 h, no use of antibiotics, tracheotomy, decreased serum HRG level, elevated Nampt level were independent risk factors for the prognosis of VAP patients ($P < 0.05$). The ROC curve analysis results showed that the area under the curve (AUC) of serum HRG in predicting the prognosis of VAP patients was 0.742, and the AUC of serum Nampt in predicting the prognosis of VAP patients was 0.808, the AUC of serum HRG combined with Nampt in predicting the prognosis of VAP patients was 0.851. **Conclusion** The decrease of serum HRG level and the increase of Nampt level are the risk factors for the prognosis of VAP patients, and the combined detection of the two indexes has a high predictive value for the prognosis of VAP patients, which can be used to assist in the evaluation of the prognosis of VAP patients.

Key words: ventilator-associated pneumonia; histidine-rich glycoprotein; nicotinamide phosphoribosyl-transferase

呼吸机相关性肺炎(VAP)是重症监护室中常见的一种医院获得性肺部感染,是指原本无肺部感染的患者因接受机械通气治疗而发生的肺部感染,属于机械通气治疗的一种常见并发症^[1-2]。研究表明,重症监护室内 VAP 的发生率高达 30%,病死率高达 24%~50%,如果合并多重耐药菌感染,患者的病死率将更高^[3-5]。在发病早期对 VAP 患者进行有效的抗感染治疗可明显降低其病死率。然而 VAP 的诊断与预后判断较为复杂,需要对患者的症状、实验室检查结果、影像学检查结果、病原学检查结果等进行综合判断,其中一些主观性指标评价不当可能导致诊断错误或延误治疗时机^[6-7],因此,临床中亟需便于检测的生物标志物来预测 VAP 患者的预后,指导患者的治疗。富组氨酸糖蛋白(HRG)和烟酰胺磷酸核糖转移酶(Nampt)是与炎症性疾病相关的两种蛋白^[8-9]。研究发现,血清 HRG 和 Nampt 水平可以辅助诊断 VAP^[10-11],但二者对 VAP 预后的预测价值尚不明确,因此,本研究对 VAP 患者预后的影响因素和血清 HRG、Nampt 水平对 VAP 患者预后的预测价值进行分析,以期临床诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 2 月至 2020 年 1 月于孝感市中心医院重症医学科住院行机械通气治疗且发生 VAP 的患者 86 例作为 VAP 组。纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)机械通气治疗时间 ≥ 48 h;(3)符合 VAP 的诊断标准^[12]。排除标准:(1)进入重症医学科前已有呼吸系统及其他部位感染累及肺部;(2)进入重症医学科后机械通气治疗时间在 48 h 内诊断为肺炎;(3)合并免疫缺陷性疾病;(4)需要长期进行机械通气治疗以维持生命体征;(5)妊娠期或哺乳期妇女;(6)治疗过程中出现肺外感染;(7)使用激素或免疫抑

制剂等药物;(8)一些非感染性疾病,如肺不张、肺水肿、急性呼吸窘迫综合征和支气管扩张等。按照上述排除标准选择同期于孝感市中心医院重症医学科住院行机械通气治疗(机械通气治疗时间 ≥ 48 h)但未发生 VAP 的患者 73 例作为非 VAP 组,同时选择 90 例健康体检者作为对照组。VAP 组男 42 例,女 44 例;年龄 31~76 岁,平均(57.73 $\pm$ 16.68)岁;原发疾病:肺部疾病 36 例,脑部疾病 41 例,心脏疾病 9 例。非 VAP 组男 37 例,女 36 例;年龄 28~75 岁,平均(55.73 $\pm$ 17.92)岁;原发疾病:肺部疾病 31 例,脑部疾病 35 例,心脏疾病 7 例。对照组男 47 例,女 43 例;年龄 23~80 岁,平均(58.35 $\pm$ 18.62)岁。3 组研究对象性别和年龄比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。所有研究对象对本研究知情同意并签署知情同意书,本研究经医院伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集 一般资料包括性别、年龄、有无糖尿病、有无高血压、实验室检查结果、通气体位、机械通气治疗时间、使用利尿剂时间、是否使用抗菌药物、是否行气管切开、有无昏迷情况等。对 VAP 患者进行为期半年的随访,随访结束统计患者的死亡与存活情况。

1.2.2 血清 HRG 和 Nampt 水平检测 VAP 组和非 VAP 组研究对象均于机械通气治疗 48 h 时采集空腹静脉血 4 mL。对照组于体检当日早晨采集空腹静脉血 4 mL。所有血液标本在 4 $^{\circ}\text{C}$ 环境中以 1 000 r/min 离心 30 min,转移上清液至 EP 管中, -80 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱中保存。使用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 HRG 和 Nampt 水平。HRG ELISA 试剂盒购自加拿大 Biomatik 公司, Nampt ELISA 试剂盒购自上海江莱生物科技有限公司,均由实验室专业人员按

照试剂盒说明书进行检测。

1.2.3 质量控制措施 (1)VAP 组与非 VAP 组患者入组严格按照纳入及排除标准执行,对照组研究对象从同期健康体检者中进行完全随机抽样,时间跨度同 VAP 组与非 VAP 组。抽样由计算机程序进行,不进行人为调整。(2)一般资料收集由科室主任指定一位副主任医师配合,3 名护士参与,本研究第一作者带队执行。采集的数据均由 2 人同时输入电脑,查错后进行归纳分析。(3)采血过程全程由本研究第一作者现场监控,血液标本在 1 周内完成检测,检测实验室为孝感市中心医院细胞理化检验室,本研究第一作者参与检测过程。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行数据分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD- t 检验;采用多因素 Logistic 回归分析影响 VAP 患者预后的独立危险因素;采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评估血清 HRG 和 Nampt 预测 VAP 患者预后的价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组血清 HRG、Nampt 水平比较 VAP 组、非 VAP 组和对照组血清 HRG、Nampt 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。对照组血清 HRG 水平高于 VAP 组和非 VAP 组,血清 Nampt 水平低于 VAP 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);非 VAP 组血清 HRG 水平高于 VAP 组,血清 Nampt 水平低于 VAP 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 3 组血清 HRG、Nampt 水平比较($\bar{x} \pm s$)			
组别	<i>n</i>	HRG($\mu\text{g/mL}$)	Nampt(ng/mL)
VAP 组	86	26.74 $\pm$ 13.34	2.96 $\pm$ 0.32
非 VAP 组	73	39.72 $\pm$ 15.63 [*]	2.37 $\pm$ 0.27 [*]
对照组	90	61.35 $\pm$ 10.73 ^{*#}	2.34 $\pm$ 0.23 [*]
<i>F</i>		154.148	136.851
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与 VAP 组比较,^{*} $P < 0.05$;与非 VAP 组比较,[#] $P < 0.05$ 。

2.2 影响 VAP 患者预后的单因素分析 86 例 VAP 患者中,存活 62 例(72.09%),死亡 24 例(27.91%)。年龄、有无糖尿病、血清 HRG 水平、血清 Nampt 水平、机械通气治疗时间、是否使用抗菌药物和是否进行气管切开是 VAP 患者预后的影响因素($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 影响 VAP 患者预后的多因素分析 将单因素分析中差异有统计学意义的指标纳入多因素 Logistic 回归分析模型,其中因变量为 VAP 患者的预后情况

(1=死亡,0=存活);自变量为年龄(1=年龄 >60 岁,0=年龄 ≤ 60 岁)、有无糖尿病(1=有,0=无)、血清 HRG 水平、血清 Nampt 水平、机械通气治疗时间(1=机械通气治疗时间 >72 h,0=机械通气治疗时间 ≤ 72 h)、是否使用抗菌药物(1=否,0=是)、气管是否切开(1=是,0=否)。结果显示,年龄 >60 岁、合并糖尿病、机械通气治疗时间 >72 h、未使用抗菌药物、气管切开、血清 HRG 水平降低、Nampt 水平升高是 VAP 患者预后的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 影响 VAP 患者预后的单因素分析

因素	存活(<i>n</i> =62)	死亡(<i>n</i> =24)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
性别[<i>n</i> (%)]			0.378	0.539
男	29(46.77)	13(54.17)		
女	33(53.23)	11(45.83)		
年龄[<i>n</i> (%)]			3.951	0.047
>60 岁	24(38.71)	15(62.50)		
≤ 60 岁	38(61.29)	9(37.50)		
糖尿病[<i>n</i> (%)]			5.783	0.016
有	26(41.94)	17(70.83)		
无	36(58.06)	7(29.17)		
HRG($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/mL}$)	28.18 $\pm$ 9.72	23.02 $\pm$ 7.09	2.365	0.020
Nampt($\bar{x} \pm s, \text{ng/mL}$)	2.87 $\pm$ 0.27	3.19 $\pm$ 0.23	5.126	<0.001
高血压[<i>n</i> (%)]			0.562	0.453
有	34(54.84)	11(45.83)		
无	28(45.16)	13(54.17)		
通气体位[<i>n</i> (%)]			0.232	0.630
平卧位	46(74.19)	19(79.17)		
半卧位	16(25.81)	5(20.83)		
机械通气治疗时间[<i>n</i> (%)]			3.888	0.049
>72 h	32(51.61)	18(75.00)		
≤ 72 h	30(48.39)	6(25.00)		
使用利尿剂时间[<i>n</i> (%)]			0.018	0.893
>3 d	30(48.39)	12(50.00)		
≤ 3 d	32(51.61)	12(50.00)		
是否使用抗菌药物[<i>n</i> (%)]			4.331	0.037
是	28(45.16)	5(20.83)		
否	34(54.84)	19(79.17)		
气管切开[<i>n</i> (%)]			6.632	0.010
是	29(46.77)	20(83.33)		
否	33(53.23)	4(16.67)		
昏迷[<i>n</i> (%)]			1.726	0.189
是	19(30.65)	4(16.67)		
否	43(69.35)	20(83.33)		

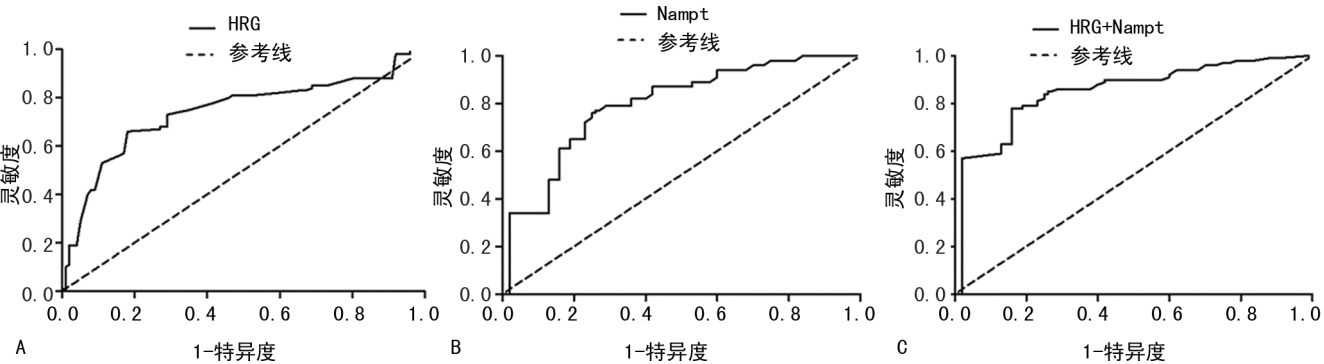
2.4 血清 HRG 和 Nampt 单独及联合检测对 VAP 患者预后的预测价值 ROC 曲线分析结果显示,血

清 HRG 预测 VAP 患者预后的曲线下面积(AUC)为 0.742(95%CI:0.671~0.814),最佳截断值为 25.46 $\mu\text{g/mL}$,灵敏度和特异度分别为 73.62%和 71.58%。血清 Nampt 预测 VAP 患者预后的 AUC 为 0.808 (95% CI: 0.748 ~ 0.868),最佳截断值为 2.98

ng/mL,灵敏度和特异度分别为 75.51%和 76.53%;血清 HRG 联合 Nampt 预测 VAP 患者预后的 AUC 为 0.851(95%CI:0.797~0.906),灵敏度和特异度分别为 81.43%和 79.62%。见图 1。

表 3 影响 VAP 患者预后的多因素分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
年龄>60 岁	1.373	0.936	3.518	0.026	1.518	1.086~1.975
合并糖尿病	0.284	0.134	3.984	0.003	1.147	0.428~1.972
HRG 水平降低	2.264	1.364	4.265	<0.001	2.122	1.323~3.664
Nampt 水平升高	3.083	1.083	4.723	<0.001	1.793	1.314~2.727
机械通气治疗时间>72 h	1.738	0.725	5.122	<0.001	1.945	1.147~4.349
未使用抗菌药物	2.036	1.728	4.164	<0.001	1.812	1.375~3.516
气管切开	0.872	0.461	3.691	0.017	1.376	1.063~1.734



注:A 为血清 HRG 单独检测预测 VAP 患者预后的 ROC 曲线;B 为血清 Nampt 单独检测预测 VAP 患者预后的 ROC 曲线;C 为血清 HRG 和 Nampt 联合检测预测 VAP 患者预后的 ROC 曲线。

图 1 血清 HRG 和 Nampt 单独及联合检测预测 VAP 患者预后的 ROC 曲线

3 讨 论

目前,越来越多的研究对 VAP 早期诊断指标进行了探讨^[10-11,13]。VAP 发生后,如果能针对不同预后的患者采用有效的药物治疗,可以明显降低患者的病死率^[7]。但目前 VAP 患者预后评估存在诸多困难,还未发现合适的生物学标志物可用来预测 VAP 患者的预后。

HRG 和 Nampt 是近年来在人体内发现的两种蛋白,研究显示这两种蛋白均与炎症性疾病相关^[8-9]。VAP 的病因为病原体侵入肺组织,从而诱发机体炎性反应^[1]。本研究发现,VAP 组血清 HRG 水平低于非 VAP 组和对照组,Nampt 水平高于非 VAP 组和对照组,提示 HRG 和 Nampt 可能参与了 VAP 的发病过程。KURODA 等^[14]研究发现,HRG 可以通过调节血栓的形成和全身炎性反应来降低败血症的病死率。研究表明,当肺组织发生感染时,M1 型巨噬细胞被大量激活,释放大量促炎症细胞介质,引发炎性反应,巨噬细胞极化与 VAP 的发生存在一定关联^[15-16]。在影响 VAP 患者预后的单因素和多因素

Logistic 回归分析中,本研究发现,存活的 VAP 患者血清 HRG 水平高于死亡患者,且血清 HRG 水平降低是 VAP 患者预后的独立危险因素,提示 HRG 可能通过抑制全身炎性反应来降低 VAP 患者的病死率,其机制可能与 HRG 参与调控 M2 型巨噬细胞向 M1 型巨噬细胞转化有关^[17],但具体机制有待进一步探究。Nampt 既存在于细胞内,也存在于细胞外,细胞外的 Nampt 可以和干细胞因子、白细胞介素-17 结合,从而调节 B 细胞的分化,进而分泌炎症因子,诱发炎性反应^[18]。有研究显示,Nampt 可以与 Toll 样受体 4 结合,激活下游的核因子- κ B,进而释放大量炎症因子,加重机体的炎性反应^[19]。在 VAP 患者预后的单因素和多因素 Logistic 回归分析中,本研究发现,存活的 VAP 患者血清 Nampt 水平低于死亡的 VAP 患者,且血清 Nampt 水平升高是 VAP 患者预后的独立危险因素,提示 Nampt 可能通过促进全身炎性反应来增加 VAP 患者的病死率。本研究还探究了血清 HRG 和 Nampt 水平预测 VAP 患者预后的价值,发现二者的 AUC 分别为 0.742 和 0.808,说明血清

HRG 和 Nampt 对 VAP 患者的预后有一定的预测价值,可以用来辅助评估 VAP 患者的预后情况。

此外,本研究还发现年龄>60 岁,机械通气治疗时间>72 h,未使用抗菌药物和气管切开是 VAP 患者预后的独立危险因素。年龄较大的患者机体抵抗力较弱,容易受到病原菌的侵袭,尤其是感染耐药菌的老年患者,无有效的抗菌药物进行治疗,病情较为严重,因此病死率较高^[20]。机械通气时间的延长可能会增加患者呼吸道黏膜损伤的风险,也会增加病原菌侵入呼吸系统的可能性,从而引起呼吸系统感染。在机械通气治疗过程中,合理使用抗菌药物可以抑制细菌的生长^[21]。气管切开属于有创操作,一方面伤口暴露容易感染病原菌,另一方面该侵入性操作会降低患者自身的防御功能,从而加重病情^[22]。

血清 HRG 和 Nampt 水平对 VAP 患者的预后有一定的预测价值,且 HRG 与 Nampt 联合检测的预测价值高于 2 项单独检测,可以用来辅助评估 VAP 患者的预后情况。影响 VAP 患者预后的因素较多,在治疗过程中应对年龄>60 岁、合并糖尿病、机械通气治疗时间>72 h、未使用抗菌药物和气管切开的患者进行重点关注,采取合理的治疗措施降低患者的病死率。

参考文献

[1] METERSKY M L, KALIL A C. Management of ventilator-associated pneumonia: guidelines[J]. Clin Chest Med, 2018, 39(4):797-808.

[2] WANG M Y, PAN L, HU X J. Chest physiotherapy for the prevention of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis[J]. Am J Infect Control, 2019, 47(7):755-760.

[3] CARR C, SMITH A, MARTURANO M, et al. Ventilator-associated pneumonia: how do the different criteria for diagnosis match up? [J]. Am Surg, 2019, 85(9):992-997.

[4] KALIL A C, METERSKY M L, KLOMPAS M, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America and the American thoracic society[J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(5):e61-e111.

[5] 谢剑锋,邱海波. ICU 内呼吸机相关性肺炎的临床流行病学[J]. 中华内科杂志, 2019, 58(5):388.

[6] 刘超,曹彬. 国内外医院获得性肺炎和呼吸机相关性肺炎指南解析[J]. 华西医学, 2019, 34(1):7-11.

[7] 方婵丹,王佩芳,费琳,等. 动脉血乳酸水平及早期乳酸清除率对呼吸机相关性肺炎临床预后的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(14):2108-2111.

[8] WAKE H. Histidine-rich glycoprotein modulates the blood-vascular system in septic condition[J]. Acta Med Okayama,

2019, 73(5):379-382.

[9] KONG Y Y, LI G Q, ZHANG W J, et al. Nicotinamide phosphoribosyltransferase aggravates inflammation and promotes atherosclerosis in ApoE knockout mice[J]. Acta Pharmacol Sin, 2019, 40(9):1184-1192.

[10] 李杨杨,韩丽娜,李莉. PCT、ApoE 和 Nampt 对呼吸机相关性肺炎的诊断作用[J]. 解放军医药杂志, 2019, 31(3):88-90.

[11] DING H G, ZHOU H F, DIAO M Y, et al. A novel biomarker of serum histidine-rich glycoprotein (HRG) for diagnosing and predicting prognosis of ventilator-associated pneumonia (VAP): a pilot study[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(23):7920-7927.

[12] 施毅. 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.

[13] 郭仁楠,王璐,肖东. 动态监测血清磷水平对老年呼吸机相关性肺炎患者预后的预测价值[J]. 中国急救医学, 2019, 39(8):798-801.

[14] KURODA K, WAKE H, MORI S, et al. Decrease in histidine-rich glycoprotein as a novel biomarker to predict sepsis among systemic inflammatory response syndrome [J]. Crit Care Med, 2018, 46(4):570-576.

[15] 宫甜甜,黄少刚,张玥,等. 巨噬细胞的极化及功能调控[J]. 解剖学报, 2017, 48(1):106-110.

[16] 孙雪东,严一核,褚韦韦,等. 高迁移率族蛋白 B1 和肺泡巨噬细胞活性对呼吸机相关性肺炎患者短期内撤机拔管的影响[J]. 中华急诊医学杂志, 2020, 29(11):1466-1470.

[17] BARTNECK M, FECH V, EHLING J, et al. Histidine-rich glycoprotein promotes macrophage activation and inflammation in chronic liver disease[J]. Hepatology, 2016, 63(4):1310-1324.

[18] 王姣姣,朱剑军,张卉,等. NAMPT 真核表达载体构建及其对肝癌细胞增殖的影响[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(13):2401-2404.

[19] GALLI U, COLOMBO G, TRAVELLI C, et al. Recent advances in NAMPT inhibitors: a novel immunotherapeutic strategy[J]. Front Pharmacol, 2020, 11(2):656-662.

[20] 张希,谷秀. MICU 呼吸机相关肺炎病原学及耐药性分析[J]. 中国现代医学杂志, 2013, 23(33):61-65.

[21] MIRTALAEI N, FARAZI A, EBRAHIMI M M, et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis against ventilator-associated pneumonia[J]. J Hosp Infect, 2019, 101(3):272-275.

[22] MAGDIC T T, OBRAZ M, ZLATIĆ G M, et al. Incidence, etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia in patients with percutaneous tracheotomy[J]. Acta Clin Croat, 2017, 56(1):99-109.