

169.

[25] LUO Y, KIM H S, KIM M, et al. Elevated plasma fibrinogen levels and prognosis of epithelial ovarian cancer: a cohort study and meta-analysis [J]. J Gynecol Oncol, 2017, 28(3): e36.

[26] MARCHETTI C, ROMITO A, MUSELLA A, et al. Combined plasma fibrinogen and neutrophil lymphocyte ratio in ovarian cancer prognosis may play a role? [J]. Int J Gynecol Cancer, 2018, 28(5): 939-944.

[27] 凌晓娟, 黄震. 术前外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值联合纤维蛋白原评估卵巢癌患者预后的临床价值[J]. 解放军医药杂志, 2019, 31(2): 37-41.

• 综 述 •

[28] LI Z, HONG N, ROBERTSON M, et al. Preoperative red cell distribution width and neutrophil-to-lymphocyte ratio predict survival in patients with epithelial ovarian cancer [J]. Sci Rep, 2017, 7: 43001.

[29] KOMURA N, MABUCHI S, YOKOI E, et al. Comparison of clinical utility between neutrophil count and neutrophil-lymphocyte ratio in patients with ovarian cancer: a single institutional experience and a literature review [J]. Int J Clin Oncol, 2018, 23(1): 104-113.

(收稿日期: 2020-12-22 修回日期: 2021-05-19)

新型冠状病毒感染与肠道微生态的相关性研究*

张芷榕¹, 周 琴², 薛炳乾², 王 丽²综述, 于 霞^{2△}审校

1. 重庆医科大学感染性疾病分子生物学教育部重点实验室, 重庆 400016; 2. 电子科技大学医学院附属妇女儿童医院/成都市妇女儿童中心医院检验科, 四川成都 611731

摘 要:新型冠状病毒肺炎是当今世界范围内的主要流行病, 新型冠状病毒感染患者除了肺部症状外, 还有部分伴发消化道症状, 新型冠状病毒的受体 ACE2 在肠道上皮细胞也同样表达, 且肠道菌群在多种肺部疾病中的作用也已被很好地阐明。新型冠状病毒肺炎肺部病变的病理生理机制可能与肠道菌群的改变相关。临床上可以通过给予患者微生态制剂或 ACE2 抑制剂的方式, 维护患者肠道微生态的稳定, 缓解重型患者和老年患者的病情, 为新型冠状病毒肺炎的治疗与预防提供新思路。

关键词:新型冠状病毒肺炎; 肠道微生态; 微生态制剂
DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2021. 20. 024 **中图法分类号:**R563. 1
文章编号:1673-4130(2021)20-2540-05 **文献标志码:**A

Correlation between infection of SARS-CoV-2 and intestinal microecology*
ZHANG Zhirong¹, ZHOU Qin², XUE Bingqian², WANG Li², YU Xia^{2△}

1. Ministry of Education Key Laboratory of Molecular Biology for Infectious Diseases, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Women's and Children's Hospital Affiliated to School of Medicine, University of Electronic Science and Technology/Chengdu Women's and Children's Hospital, Chengdu, Sichuan 611731, China

Abstract: COVID-19 is a major epidemic around the world. In addition to pulmonary symptoms, some patients with infection of SARS-CoV-2 are also associated with digestive tract symptoms. Receptor of SARS-CoV-2, ACE2, is also expressed on intestinal epithelial cells, and the effect of gut microbiota on a variety of pulmonary diseases has been well elucidated. The pathophysiological mechanism of pulmonary pathological changes in COVID-19 may be related to the changes of gut microbiome. In clinical practice, microecologies or ACE2 inhibitors can be given to patients to maintain the stability of intestinal microecology and alleviate the condition of severe patients as well as elderly patients, which provide a new direction for the treatment and prevention of COVID-19.

Key words: COVID-19; intestinal microecology; microecologies

* 基金项目: 2020 年成都市科技局技术创新研发项目(2020-YF05-00200-SN)。

△ 通信作者, E-mail: irisylue1986@163. com。

本文引用格式: 张芷榕, 周琴, 薛炳乾, 等. 新型冠状病毒感染与肠道微生态的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(20): 2540-2544.

新型冠状病毒肺炎由新型冠状病毒感染引起,该病毒传染性强,主要通过飞沫传播。其临床表现大多为非特异性症状,最常见的是发热、咳嗽,但也有部分患者表现出消化道症状^[1]。

肠道菌群是肠道中的正常菌群,是人体最重要的微生态系统。肠道菌群可以参与三大营养物质的合成代谢,促进微量元素的吸收,还能参与免疫调节,抵御外源性病原体感染^[2]。近年来关于肠道微生态的研究进展迅速,大量研究发现肠道微生态在多种临床疾病的研究中至关重要。肠道菌群失调与糖尿病、肥胖等代谢性疾病的关联性已被证实,肠道菌群丰度和多样性的降低是诱发炎症性肠病的重要因素,肠道菌群失调甚至与精神和神经性疾病相关^[3]。

新型冠状病毒受体 ACE2 不仅在肺组织中有所表达,在肠道中也有较高水平的表达,新型冠状病毒 S1 蛋白能够与该受体结合感染肠道细胞,由此推断新型冠状病毒感染与肠道微生态的相关性可能在新型冠状病毒肺炎的治疗和防疫中有积极意义^[4]。最新发布的诊疗方案中也提到:在重型、危重型病例的治疗中,可使用肠道微生态调节剂,维持肠道微生态平衡,预防继发细菌感染^[5]。这提示了肠道微生态在新型冠状病毒感染治疗中的重要性。本文将根据已有研究,对新型冠状病毒感染与肠道微生态的相关性进行以下综述。

1 新型冠状病毒肺炎伴发的胃肠道症状

已知 ACE2 是新型冠状病毒的受体,理论上新型冠状病毒可以通过 ACE2 感染消化道,导致肠道病变^[6]。大量研究表明,少部分新型冠状病毒感染患者还伴有腹泻、腹痛、恶心、呕吐等消化道症状。方丹等^[7]在一项包括 305 例新型冠状病毒肺炎确诊病例的研究中发现,起病和就诊的过程中,有 80.0% 的患者在起病后 1~10 d 开始出现消化道症状,其中 49.5% 为腹泻,29.4% 为恶心,15.9% 为呕吐,6.0% 为腹痛。腹泻发生的时间通常在起病后的 1~8 d,一般持续 1~14 d,每天最高腹泻次数可达 9 次,其中 34.3% 为稀水便,符合病毒感染所致腹泻的特征。

除此之外,多项研究发现,部分患者先出现恶心、腹泻等消化道症状,后出现发热、呼吸困难等非消化道症状,这可能会导致误诊和对感染患者的不当管理,促使疫情传播^[8-10]。一项纳入 1 099 例新型冠状病毒肺炎患者的回顾性分析表明,新型冠状病毒肺炎重型患者的腹痛、腹泻发生率要高于轻型患者^[11]。黄春明等^[12]的研究发现,在 103 例新型冠状病毒肺炎确诊患者中,伴发消化道症状的患者更易出现发热、咳嗽、头晕头痛的症状。这些研究结果均提示新型冠状病毒肺炎伴发肠道症状与其病情严重程度相关。

由此可见,新型冠状病毒可以感染消化道,并且

作为人体最重要的微生态系统,肠道微生态可能与新型冠状病毒感染的发生发展密切相关。但目前对于新型冠状病毒感染与肠道微生态的相关性研究较少,还需要更多的验证性研究对其进行补充。

2 新型冠状病毒肺炎与肠道微生态的关系

最新一项研究发现,新型冠状病毒肺炎病程中,可观察到肠道菌群中念珠菌和曲霉菌谱系的特异性富集^[13]。其中白色念珠菌已被证明会损害肠道微生态,白色念珠菌在肠道的定植可加重肠道和非肠道组织的炎症^[14];曲霉菌是一个普遍存在的真菌属,可引起各种肺部和呼吸系统症状,可能会侵袭免疫系统,影响临床症状、病程和预后^[15]。提示新型冠状病毒感染会改变患者肠道菌群组成,同时肠道菌群改变与新型冠状病毒肺炎全身症状之间存在复杂的联系。

2.1 呼吸系统疾病与消化道相关 肠道和肺的相互作用被称为“肠-肺”轴。近年来,伴随着微生物组学研究的发展,现代医学提出了“肠-肺”轴的新概念,为临床诊断和治疗提供了“肺病治肠”的新思路。胎儿出生后与外界接触时,其体表以及与外界相通的腔道表面将迅速被丰富的微生物覆盖,形成属于该个体的正常菌群,肠道和呼吸道均定植了其相应的菌群。“肠-肺”轴将定植于肠道和呼吸道的菌群作为枢纽,构建了肠道与呼吸道的连接通道,且该轴被认为是双向的,肠道菌群的代谢物可以通过血液影响肺部,与此同时,当肺部发生病变时,也会影响肠道菌群的组成与代谢^[16]。肠道菌群还可以转移至呼吸道,如临床上发现破坏肠黏膜完整性后,会导致肠道菌群异位进入血液和肺部,从而引发败血症和急性呼吸窘迫综合征(ARDS)^[17]。免疫细胞也可通过血液在肺和肠中迁移,构成了“肠-肺”轴的另一物质基础^[18]。根据既往有关呼吸系统疾病与消化道相关性的研究可以推测,新型冠状病毒感染的临床症状及其发生发展可能很大程度上与肠道微生态存在着紧密联系。

2.2 肠道微生态参与全身免疫调节 研究表明肠道菌群可以调节人体免疫系统的发育和功能。肠道菌群可以分泌抗菌肽,与致病菌竞争营养和空间,为肠道提供微生物屏障;其代谢物可以调节免疫细胞的抗炎反应,从而降低机体对各种疾病的易感性;肠道菌群还可以通过平衡辅助性 T 细胞和 Foxp3+ 调节性 T 细胞的比例来实现免疫调节^[19-21]。肠道上皮细胞上存在 Toll 样受体,细菌的某些基本结构(如细胞壁、鞭毛)刺激 Toll 样受体后,该受体可识别其结构上的 MAMPs 和 PAMPs,并根据其类型激活不同的免疫反应^[2,22]。除此之外更重要的是,作为肠道菌群的发酵产物,短链脂肪酸(尤其是丁酸)可通过影响免疫细胞的迁移、黏附以及细胞因子的表达等,发挥广泛的抗炎作用,理论上丁酸还可以通过血液转运至肺部,

增加肺部的单核细胞数量并减少中性粒细胞数量,与新型冠状病毒感染后的实验室检查变化一致^[23-24]。临床上观察到新型冠状病毒肺炎患者,尤其是重型患者的淋巴细胞数量降低,中性粒细胞数量异常增多,并伴随着细胞因子的大量累积,提示明显的免疫失调^[8]。由此可见,一个健康的肠道微生态可以维持免疫系统的正常功能,防止一系列过度的免疫反应发生,避免对肺以及重要器官系统造成损伤,由于肠道菌群在机体免疫中起到如此重要的作用,新型冠状病毒感染有必要与肠道微生态及其免疫效应进行适当的相关性分析。

3 肠道微生态在新型冠状病毒肺炎防治中的应用价值

目前大量研究发现“肠-肺”轴在肠道疾病和呼吸道疾病中扮演着重要角色,是很多呼吸道疾病治疗的潜在靶点^[16]。临床实践已证实,哮喘、慢性阻塞性肺疾病等慢性肺部疾病通常伴随着慢性肠道疾病,如慢性阻塞性肺疾病患者患炎症性肠病的概率大约是健康者的 3 倍;哮喘患者常伴有肠黏膜结构和功能的异常^[25-26]。以上均提示肠道菌群也很有可能是新型冠状病毒感染的潜在靶点。

新型冠状病毒感染人体后,重型患者血浆中的白细胞介素-2(IL-2)、IL-7、IL-10、干扰素诱导蛋白 10(IP-10)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和 MCP-1/MIP-1 α 通常明显升高,而新型冠状病毒感染相关的细胞因子风暴通常会导致败血症和急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的发生。虽然目前临床上大部分新型冠状病毒肺炎患者症状较轻,但仍存在部分重型患者,且大部分最终死于多器官功能衰竭,而细胞因子风暴的发生很可能是其病情加重的主要原因^[27]。除了细胞因子风暴外,新型冠状病毒肺炎患者中性粒细胞数量异常增多,中性粒细胞及其胞外捕获网(NETs)可以消灭入侵的致病菌,但相反会加重组织器官的损伤^[28]。研究表明 NETs 参与了多种病毒包括流感病毒感染在内导致的肺损伤的发生发展^[29-32],提示 NETs 很大程度上参与了新型冠状病毒肺炎的病理生理进程。另有研究数据提示新型冠状病毒肺炎患者会出现 T 细胞计数减少和明显的亚群失衡,残存的 T 细胞呈功能衰竭状态,CD4⁺ T 细胞中具有高促炎效应的 Th17 细胞数量增加,该特点似乎可以对患者出现的严重免疫损伤进一步做出解释,而以上情况在重型患者中更为普遍且严重^[33-35]。

IL-6 不仅是造成细胞因子风暴的典型促炎因子也是诱导 NETs 形成的重要因子,还可以协调 Th17 和 Treg 的关系,维持二者之间的动态平衡,在避免新型冠状病毒肺炎患者发生败血症和 ARDS 这些危及患者生命的并发症时,IL-6 是一个良好的靶标,由于

肠道菌群的稳态与免疫功能调节密切相关,通过维持肠道菌群的平衡也许可以降低败血症和 ARDS 的发生率,改善重型患者的病情^[36];肠道菌群代谢物丁酸转运至肺部后可以降低肺部的中性粒细胞数量及其 NETs,理论上也能缓解肺部的损伤。除此之外有研究表明,拟杆菌可增加 Treg 细胞的数目,减少炎症反应的发生;接种约氏乳杆菌后,小鼠肺部的 Th2 型炎症反应显著缓解^[37],提示可以通过微生态制剂调节肠道菌群从而稳定 T 细胞亚群的平衡,保证其正常功能,防止过度的免疫损伤引发多器官功能衰竭,影响重型患者及老年患者的预后,提高患者生存率。

临床上调节肠道菌群失衡的主要手段就是微生态制剂,微生态制剂是用正常微生物或促进正常微生物生长的药物制成的生物制剂,所有能促进正常菌群生长繁殖以及能抑制致病菌生长繁殖的制剂均称为微生态制剂,可以帮助快速构建肠道微生态平衡。XU 等^[38]发现,伴发消化道症状的患者,通常存在肠道微生态的失衡,具体表现为乳酸杆菌、双歧杆菌等有益微生物数量下降,补充微生态制剂后可以改善消化道症状,减少细菌异位和共感染的发生。益生菌在改善炎症以及 Toll 样受体与其相应信号通路对先天性免疫的调节方面已显示出良好效果^[39];益生元可以提高肠道菌群的多样性、增强机体消化功能和免疫功能,特别是对于老年患者。老年患者肠道菌群的多样性本身普遍较低,双歧杆菌等有益微生物也逐渐消失^[40],许多老年患者常进展出严重的临床后果,故对于这类患者,临床上可以通过给予微生态制剂来维持其正常的肠道菌群多样性。除此之外,口服乳酸杆菌和双歧杆菌能够缓解病毒性胃肠炎和腹泻;布拉氏酵母菌制剂能够减轻抗菌药物相关性腹泻的症状,而新型冠状病毒肺炎也会利用抗菌药物来进行治疗^[41]。由于腹泻可能引发的脱水表现会加重新型冠状病毒感染患者的病情,并且腹泻的有效管理是阻止疫情传播的重要因素,故使用微生态制剂缓解腹泻症状可能具有重要预防意义,是一种有效的辅助治疗用药。

ACE2 是肾素-血管紧张素系统的重要调节因子,通过将血管紧张素 II(Ang II)转化为 Ang(1-7),可以拮抗 Ang II 的升血压作用。同时 ACE2 也是新型冠状病毒的关键受体,通过此受体感染肺部^[4]。新型冠状病毒的 S1 蛋白可通过与肠上皮细胞表面的 ACE2 受体结合,使 ACE2 表达降低,一方面使 Ang(1-7)水平降低、Ang II 水平升高,使其舒张血管、改善内皮功能、抗氧化应激等生物学效应明显受限,而细胞因子表达显著升高,诱发细胞因子风暴。另一方面,ACE2 表达降低抑制 ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴,干扰了 NF- κ B、ERK 和 JNK 等多种信号通路激活,合成并释放大量炎症因子同时下调抗菌肽表达,破坏肠道菌群稳

态,损伤其屏障功能。此外,ACE2 表达降低还会影响色氨酸的吸收,使抗菌肽生产受阻,导致细菌异位引发内源性感染发生的可能性显著升高,造成广泛的组织损伤和多器官功能衰竭,使得新型冠状病毒肺炎重型患者进展迅速、预后不良。

相关研究显示,ACE2 抑制剂能够调节肠道微生态稳定、氨基酸代谢、抗菌肽分泌和先天性免疫,还能够减轻小鼠肠道的炎症状况,提示 ACE2 抑制剂与肠道微生态及其免疫调节功能密切相关,可能是治疗新型冠状病毒的有效药物^[42-43]。此外,粪芽孢菌属可以上调小鼠肠道中 ACE2 的表达已被研究证实,推测肠道菌群的变化可能可以改变新型冠状病毒感染肠道细胞的能力,再次说明了微生态制剂在治疗新型冠状病毒肺炎中可能的效用^[44]。

4 小 结

通过新型冠状病毒肺炎伴发的消化道症状、病毒颗粒在肠道感染的证据以及人体感染新型冠状病毒后肠道菌群的改变可以窥见肠道微生态在新型冠状病毒肺炎发生发展过程中的重要作用。肺部疾病与肠道的相互作用早有研究证实,且肠道菌群对全身免疫功能起到调节作用,而新型冠状病毒肺炎的多种严重并发症与免疫失衡相关,提示肠道菌群是预防和控制其并发症、降低病死率的潜在靶点。

疫情期间,我国积极抗疫,目前疫情已逐步得到控制,但与此同时,世界上其他国家的疫情还在不断蔓延。针对目前的新型冠状病毒肺炎的世界大流行,疫苗和治疗药物的研发正在进行中。或许,在这种情况下,通过给予微生态制剂和 ACE2 抑制剂,调整肠道菌群的稳态,保证正常的免疫功能,缓解肺损伤,预防严重并发症的发生,有助于缓解重型患者及老年患者的病情进展,加速痊愈。

目前关于新型冠状病毒肺炎与肠道微生态相关性的研究还处于初始阶段,肠道菌群在新型冠状病毒感染发生发展中的关键作用亟待进一步的研究探索。

参考文献

- [1] 徐园红,李青峰,朱玛,等. 92 例新型冠状病毒肺炎患者临床症状及实验室检测指标分析检验医学[J]. 检验医学, 2020,35(10):1000-1004.
- [2] MICHAUDEL C, SOKOL H. The Gut Microbiota at the Service of Immunometabolism[J]. Cell metab, 2020, 32(4):514-523.
- [3] 张茂林,孙强,孙红梅. 肠道菌群:运动健康促进的新靶点[J]. 生理科学进展, 2020,51(5):367-371.
- [4] 张晓晴,李树仁,牛绍乾. ACE2 与新型冠状病毒肺炎[J]. 国际心血管病杂志, 2020,47(2):68-70.
- [5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版)[J]. 中华临床感染病杂志,

- 2020,13(5):321-328.
- [6] ZHANG H, KANG Z, GONG H, et al. Digestive system is a potential route of COVID-19: an analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process[J]. Gut, 2020, 69(6):1010-1018.
- [7] 方丹,马敬东,官佳轮,等. 武汉地区新型冠状病毒肺炎住院患者消化系统表现的单中心描述性研究[J]. 中华消化杂志, 2020,40(3):151-156.
- [8] WANG D, HU B, HU C, et al. Clinical Characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China[J]. JAMA, 2020, 323(11):1061-1069.
- [9] SMYK W, JANIK M K, PORTINCASA P, et al. COVID-19: Focus on the lungs but do not forget the gastrointestinal tract[J]. Eur J Clin Invest, 2020, 50(9):e13276.
- [10] 丁然,俞俐琴,孙庆丰. 以腹泻为首发症状的新型冠状病毒肺炎的临床特征[J]. 现代实用医学, 2020,32(7):756-758.
- [11] GUAN W J, NI Z Y, HU Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China[J]. New Engl J Med, 2020, 382:1708-1720.
- [12] 黄春明,詹远京,郭家伟,等. 103 例伴消化道症状新型冠状病毒肺炎患者的临床特征[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2020,29(4):429-433.
- [13] ZUO T, ZHAN H, ZHANG F, et al. Alterations in Fecal Fungal Microbiome of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization until Discharge[J]. Gastroenterology, 2020,159(4):1302-1310.
- [14] ZUO T, WONG S H, CHEUNE C P, et al. Gut fungal dysbiosis correlates with reduced efficacy of fecal microbiota transplantation in Clostridium difficile infection[J]. Nat commun, 2018,9(1):3663.
- [15] KOSMIDIS C, DENNING D W. Republished: The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis[J]. Postgrad Med J, 2015,91(1077):403-410.
- [16] 时晨,林丽丽,谢彤,等. 基于“肺-肠”轴探讨肺、肠微生态对肺部疾病的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2020,36(2):168-173.
- [17] DICKSON R P, SINGER B H, NEWSTEAD M W, et al. Enrichment of the lung microbiome with gut bacteria in sepsis and the acute respiratory distress syndrome[J]. Nat Microbiol, 2016,1(10):16113.
- [18] HUANG Y, MAO K, CHEN X, et al. S1P-dependent interorgan trafficking of group 2 innate lymphoid cells supports host defense[J]. Science, 2018, 359(6371):114-119.
- [19] NEGI S, DAS D K, PAHARI S, et al. Potential Role of Gut Microbiota in Induction and Regulation of Innate Immune Memory[J]. Front Immunol, 2019,10:2441.
- [20] NEGI S, PAHARI S, BASHIR H, et al. Gut Microbiota regulates m1nacle mediated activation of lung dendritic cells to protect against mycobacterium tuberculosis[J].

- Front Immunol, 2019, 10: 1142.
- [21] ROUND J L, MAZMANIAN S K. Inducible Foxp3 + regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota[J]. Proc Nat Acad Sci U S A, 2010, 107(27): 12204-12209.
- [22] IVANOV I I, HONDA K. Intestinal Commensal Microbes as Immune Modulators[J]. Cell Host Microbe, 2012, 12(4): 496-508.
- [23] ROOKS M, GARRETT W. Gut microbiota, metabolites and host immunity[J]. Nat Rev immunol, 2016, 16(6): 341-352.
- [24] TROMPETTE A, GOLLWITZER E S, PATTARONI C, et al. Dietary fiber confers protection against flu by shaping ly6c patrolling monocyte hematopoiesis and CD8 + T cell metabolism[J]. Immunity, 2018, 48(5): 992-1005.
- [25] 周瑶, 宁华诚, 黄瑞雪. 肺部菌群和肠道菌群在两种常见肺疾病中作用的研究进展[J]. 中国微生态学杂志, 2019, 31(6): 740-744.
- [26] 李晓俊, 李亚, 李素云. 肠道和肺部微生物群落与慢性阻塞性肺疾病相关性的研究进展[J]. 中国全科医学, 2019, 22(35): 4353-4357.
- [27] 杨晨茜, 瞿娇, 刘怡彤, 等. 新型冠状病毒肺炎的免疫失衡及干预策略[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(4): 445-453.
- [28] DANIEL C, LEPPKES M, MUÑOZ LE, et al. Extracellular DNA traps in inflammation, injury and healing[J]. Nat Rev Nephrol, 2019, 15: 559-575.
- [29] ZHU L L, LIU L, ZHANG Y, et al. High level of neutrophil extracellular traps correlates with poor prognosis of severe influenza a infection[J]. J Infectious Dis, 2018, 217(3): 428-437.
- [30] GRÉGOIRE M, UHEL F, LESOUHAITIER M, et al. Impaired efferocytosis and neutrophil extracellular trap clearance by macrophages in ARDS[J]. Eur Respir J, 2018, 52(2): 1702590.
- [31] LIU J, LIU Y, XIANG P, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage[J]. J Transl Med, 2020, 18(1): 206.
- [32] NARASARAJU T, YANG E, SAMY R P, et al. Excessive neutrophils and neutrophil extracellular traps contribute to acute lung injury of influenza pneumonitis[J]. Am J Pathol, 2011, 179(1): 199-210.
- [33] HUANG C, WANG Y, LI X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. Lancet, 2020, 395(10223): 497-506.
- [34] DIAO B, WANG C, TAN Y, et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) [J]. Front Immunol, 2020, 11: 827.
- [35] XU Z, SHI L, WANG Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome[J]. Case Reports, 2020, 8(4): 420-422.
- [36] KIMURA A, KISHIMOTO T. IL-6: regulator of Treg/Th17 balance[J]. Eur J Immunol, 2010, 40(7): 1830-1835.
- [37] SEGAL L N, CLEMENTE J C, TSAY J C J, et al. Enrichment of the lung microbiome with oral taxa is associated with lung inflammation of a Th17 phenotype[J]. Nature Microbiol, 2016, 1(5): 16031.
- [38] XU K, CAI H, SHEN Y, et al. Management of coronavirus disease-19 (COVID-19): the Zhejiang experience[J]. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2020, 49(1): 147-157.
- [39] WEST C E, DZIDIC M, PRESCOTT S L, et al. Bugging allergy: role of pre-, pro- and synbiotics in allergy prevention[J]. Allergol Int, 2017, 66(4): 529-538.
- [40] NAGPAL R, MAINALI R, AHMADI S, et al. Gut microbiome and aging: Physiological and mechanistic insights [J]. Nutr Healthy Aging, 2017, 4(4): 267.
- [41] 兰鹏, 刘新桥. 抗生素相关性腹泻治疗的研究进展[J]. 中国当代医药, 2020, 27(12): 33-37.
- [42] HASHIMOTO T, PERLOT T, REHMAN A, et al. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation[J]. Nature, 2012, 487(7408): 477-481.
- [43] WALTON G E, GIBSON G R, HUNTER K A. Mechanisms linking the human gut microbiome to prophylactic and treatment strategies for COVID-19 [J]. Br J Nutr, 2020, 126(2): 219-227.
- [44] GEVA-ZATORSKY N, SEFIK E, KUA L, et al. Mining the Human Gut Microbiota for Immunomodulatory Organisms[J]. Cell, 2017, 168(5): 928-943.

(收稿日期: 2020-12-12 修回日期: 2021-05-17)