

本文引用:安阳,王莉,张俊迪,等.多重耐药菌感染肺炎老年患者外周血中微RNA-127-5p水平与辅助性T细胞和调节性T细胞及其细胞因子的相关性[J].新乡医学院学报,2021,38(11):1053-1056. DOI:10.7683/xxxyxb.2021.11.010.

## 【临床研究】

# 多重耐药菌感染肺炎老年患者外周血中微RNA-127-5p水平与辅助性T细胞和调节性T细胞及其细胞因子的相关性

安 阳, 王 莉, 张俊迪, 杨江涛, 王 立  
(河北燕达医院呼吸与危重症医学科,河北 廊坊 065201)

**摘要:** 目的 探讨多重耐药菌(MDRO)感染肺炎老年患者外周血中微RNA(miR)-127-5p水平与辅助性T细胞(Th)、调节性T细胞(Treg)及其细胞因子的相关性。方法 选择2018年3月至2019年11月河北燕达医院收治的MDRO肺炎所致肺炎老年患者57例作为MDRO肺炎组,选择同期收治的老年普通肺炎患者50例作为肺炎组,另选择体检健康者50例作为对照组。实时荧光定量聚合酶链反应法检测所有受试者外周血中miR-127-5p表达水平,流式细胞术检测所有受试者外周血中Th和Treg细胞水平,酶联免疫吸附试验检测所有受试者血清中 $\gamma$ -干扰素(IFN- $\gamma$ )、白细胞介素(IL)-4、IL-7及转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )水平。结果 MDRO肺炎组患者外周血中miR-127-5p相对表达量显著低于肺炎组和对照组( $P < 0.05$ ),肺炎组患者外周血中miR-127-5p相对表达量显著低于对照组( $P < 0.05$ )。MDRO肺炎组患者外周血中Th1、Treg水平显著低于肺炎组和对照组,Th2、Th17水平显著高于肺炎组和对照组( $P < 0.05$ );肺炎组患者外周血中Th1、Treg水平显著低于对照组,Th2、Th17水平显著高于对照组( $P < 0.05$ )。MDRO肺炎组患者血清中IFN- $\gamma$ 水平显著低于肺炎组和对照组,IL-4、IL-17及TGF- $\beta$ 水平显著高于肺炎组和对照组( $P < 0.05$ );肺炎组患者血清中IFN- $\gamma$ 水平显著低于对照组,IL-4、IL-17及TGF- $\beta$ 水平显著高于对照组( $P < 0.05$ )。MDRO肺炎组患者外周血中miR-127-5p相对表达量与外周血中Th1、Treg水平及血清中IFN- $\gamma$ 水平呈显著正相关( $P < 0.05$ ),与外周血中Th2、Th17水平及血清中IL-4、IL-17、TGF- $\beta$ 水平呈显著负相关( $P < 0.05$ )。结论 MDRO感染肺炎老年患者外周血中miR-127-5p水平异常降低,且miR-127-5p表达水平与Th1、Treg细胞介导的免疫反应有关。

**关键词:** 多重耐药菌;肺炎;外周血miR-127-5p;辅助性T细胞;调节性T细胞;细胞因子

**中图分类号:** R563.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2021)11-1053-04

## Correlation between the levels of microRNA-127-5p in peripheral blood and helper T cells, regulator T cells and their cytokines in elderly patients with pneumonia infected by multidrug resistant organism

AN Yang, WANG Li, ZHANG Jundi, YANG Jiangtao, WANG Li

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Hebei Yanda Hospital, Langfang 065201, Hebei Province, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the relationship between the levels of microRNA (miR)-127-5p in peripheral blood and helper T cell (Th), regulator T cell (Treg) and their cytokines in the elderly pneumonia patients infected by multidrug resistance organism (MDRO). **Methods** Fifty-seven elderly patients with pneumonia infected by MDRO in Hebei Yanda Hospital from March 2018 to November 2019 were selected as MDRO pneumonia group, and 50 elderly patients with common pneumonia in the same period were selected as pneumonia group, and 50 healthy subjects in the same period were selected as control group. The expression of miR-127-5p in peripheral blood of all subjects was detected by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction, the levels of Th and Treg in peripheral blood of all subjects were detected by flow cytometry, and the serum levels of interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), interleukin (IL)-4, IL-7 and transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) of all subjects were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results** The relative expression of miR-127-5p in peripheral blood of patients in the MDRO pneumonia group was significantly lower than that in the pneumonia group and control group ( $P < 0.05$ ), and the relative expression of miR-127-5p in peripheral blood of patients in the pneumonia group was significantly lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ). The numbers of Th1, Treg of patients in the MDRO pneumonia group were significantly lower than those in the pneumonia group and control group ( $P < 0.05$ ), and the numbers of Th2, Th17 were significantly higher than that in the pneumonia group and control group ( $P < 0.05$ ). The numbers of Th1, Treg of patients in the pneumonia group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ), and the numbers of Th2 and Th17 cells were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The level of serum IFN- $\gamma$  of patients in MDRO

DOI:10.7683/xxxyxb.2021.11.010

收稿日期:2020-07-13

基金项目:河北省卫生健康委员会2018年度河北省医学科学研究重点课题计划项目(编号:20180898)。

作者简介:安阳(1988-),女,河北三河人,学士,主治医师,研究方向:老年重症感染抗生素治疗的药代动力学研究。

通信作者:王立(1979-),男,北京人,博士,副主任医师,研究方向:老年重症感染抗生素治疗的药代动力学研究;E-mail:wangli\_any@163.com。

group was significantly lower than that in the pneumonia group and control group ( $P < 0.05$ ), and the serum IL-4, IL-17, TGF- $\beta$  levels of patients in the MDRO pneumonia group were significantly higher than those in the pneumonia group and control group ( $P < 0.05$ ). The level of IFN- $\gamma$  in serum of patients in the pneumonia group was significantly lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ), and the serum IL-4, IL-17, TGF- $\beta$  levels of patients in the pneumonia group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The relative expression of miR-127-5p in peripheral blood of patients in the MDRO group was positively correlated with Th1, Treg and IFN- $\gamma$  levels ( $P < 0.05$ ), and was negatively correlated with Th2, Th17 and IL-4, IL-17, TGF- $\beta$  levels ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The level of miR-127-5p in the peripheral blood of the elderly patients with pneumonia infected by MDRO abnormally decreased, and the expression of miR-127-5p is related to Th1 and Treg mediated immune response.

**Key words:** multidrug resistant organism; pneumonia; peripheral blood miR-127-5p; helper T cell; regulator T cell; cytokine

随着年龄的增长,机体免疫抵抗能力逐渐下降,同时由于呼吸系统防御功能的降低,导致老年人群成为肺部感染的高危人群<sup>[1]</sup>。老年人肺炎的发生率约为青年人的 10 倍,在肺炎患者中,约 90% 的患者为 65 岁以上老年人,且肺炎已经成为 80 岁以上老年人死亡的第 1 大原因<sup>[2-3]</sup>。随着抗菌药物在临床上的广泛使用,多重耐药菌(multidrug resistance organism, MDRO)所引发的肺炎的发生率逐年升高,MDRO 是对 3 种或 3 种以上抗菌药物同时呈现耐药性的细菌<sup>[4]</sup>。MDRO 所导致的老年肺炎病情不易控制,病死率极高,成为临床诊疗的重点和难点<sup>[5]</sup>。微 RNA(microRNA, miRNA)是广泛存在于真核细胞生物中的非编码 RNA,其长度为 21~23 个核苷酸,有研究显示,miRNA 可靶向调控信使 RNA 的稳定性及翻译效率,从而参与机体免疫功能的调节<sup>[6]</sup>。免疫细胞因子  $\gamma$ -干扰素(interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、白细胞介素(interleukin, IL)-4、IL-7 及转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )在机体炎症反应阶段发挥着重要作用。基于此,本研究检测了 MDRO 感染肺炎老年患者外周血中 miR-127-5p、辅助性 T 细胞(helper T cell, Th)和调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)及细胞因子水平,旨在探讨 miR-127-5p 对 MDRO 感染肺炎老年患者免疫功能及细胞因子的影响,现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2018 年 3 月至 2019 年 11 月河北燕达医院收治的 MDRO 感染肺炎老年患者 57 例作为 MDRO 肺炎组,其中男 34 例,女 23 例;年龄 60~85(73.28 ± 13.44)岁。选择同期收治的普通肺炎老年患者 50 例作为肺炎组,其中男 29 例,女 21 例;年龄 60~86(72.91 ± 14.52)岁。另选择同期行健康体检者 50 例作为对照组,其中男 30 例,女 20 例;年龄 60~85(72.75 ± 15.21)岁。3 组受试者性别、年龄比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。纳入标准:(1)MDRO 肺炎组和肺炎组患者

均经临床、血常规、胸部 CT 检查、X 线胸片以及病原学检查确诊,患者均符合《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)》<sup>[7]</sup>肺炎诊断标准;(2)3 组受试者年龄 ≥60 岁;(3)受试者或其家属自愿签署知情同意书。排除标准:(1)合并恶性肿瘤、自身免疫性疾病者;(2)入组时使用重组 IFN- $\gamma$  和中性粒细胞集落刺激因子治疗。本研究经医院伦理委员会批准。

### 1.2 方法

**1.2.1 实时荧光定量聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)法检测外周血中 miR-127-5p 相对表达量** 抽取 MDRO 组和肺炎组患者于确诊后次日及对照组受试者于健康体检当日清晨空腹静脉血 5 mL,加入外周血淋巴细胞分离液,然后加入 TRIzol 置于 -80 ℃ 冰箱备用。采用 RNA 提取试剂盒(北京索莱宝科技有限公司)提取总 RNA,酶标仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)检测 RNA 浓度,反转录 cDNA 合成试剂盒(北京全式金生物技术有限公司)反转录为 cDNA。采用 qRT-PCR 仪对 miR-127-5p 及内参 U6 进行扩增,引物由上海生工生物工程有限公司合成。miR-127-5p 上游引物序列为 5'-TCCCCAC-CTGCGGGTGAAATT-3',下游引物序列为 5'-TCTAGAGAAATCTTGAATGCCAAG-3';U6 上游引物序列为 5'-ATTGGAACGATAACAGAGAAGATT-3',下游引物序列为 5'-GGAACGCTTCACGAATTG-3'。qRT-PCR 反应体系:AceQ qPCR SYBR Green Master Mix 10 μL, cDNA 1 μL, 上下游引物各 0.5 μL, ddH<sub>2</sub>O 8.0 μL。反应条件:95 ℃ 预变性 60 s, 95 ℃ 变性 30 s, 62 ℃ 退火 30 s, 72 ℃ 延伸 15 s, 共进行 45 个循环。以 U6 为内参基因,采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法计算 miR-127-5p 相对表达量。

**1.2.2 流式细胞术检测外周血中 Th、Treg 水平** MDRO 组及肺炎组患者于确诊后次日检查,对照组于健康体检当日检查,抽取 3 组受试者外周静脉血,抗凝处理后,细胞培养板中加入 200 μL 抗凝

全血、1640完全培养基100 μL和4 μL白细胞刺激剂,混合均匀后于37 °C下孵育过夜;然后转移至流式管中,使用100 μL染色缓冲液重悬细胞后加入适量双马来酰亚胺-烯丙基双酚荧光标记表面抗体,室温下避光放置20~30 min。采用BD FACSCalibur流式细胞仪(美国BD公司)检测Th1、Th2、Th17及Treg的数量,严格按照试剂盒使用说明书进行操作。

### 1.2.3 酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清中细胞因子水平

抽取各组受试者外周静脉血3 mL,3 000 r·min<sup>-1</sup>离心10 min后分离血清,将其置于-20 °C冰箱内保存待测。采用ELISA检测受试者血清中IFN-γ、IL-4、IL-7及TGF-β水平,严格按照ELISA试剂盒说明书进行操作。

**1.3 统计学处理** 应用SPSS 22.0软件进行统计学分析,计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,3组间比较采用方差分析,组间两两比较采用最小显著性差异法,相关性分析采用Pearson相关性分析; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 3组受试者外周血中miR-127-5p相对表达量比较** 结果见表1。对照组、肺炎组、MDRO肺炎组患者外周血中miR-127-5p相对表达量分别为 $1.271 \pm 0.318$ 、 $0.884 \pm 0.225$ 、 $0.652 \pm 0.197$ ,3组受试者外周血中miR-127-5p相对表达量比较差异有统计学意义( $F = 67.512, P < 0.05$ )。MDRO肺炎组患者外周血中miR-127-5p相对表达量显著低于肺炎组和对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );肺炎组患者外周血中miR-127-5p相对表达量显著低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

### 2.2 3组受试者外周血中Th、Treg细胞数量比较

结果见表1。MDRO肺炎组患者外周血中Th1、Treg数量显著低于肺炎组和对照组,Th2、Th17数量显著高于肺炎组和对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );肺炎组患者外周血中Th1、Treg细胞数量显著低于对照组,Th2、Th17细胞数量显著高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

### 表1 3组受试者外周血中Th、Treg数量比较

Tab. 1 Comparison of the numbers of Th, Treg in peripheral blood of subjects among the three groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	Th1/个	Th2/个	Th17/个	Treg/个
对照组	50	$8.273 \pm 1.264$	$1.785 \pm 0.224$	$0.927 \pm 0.138$	$10.217 \pm 1.758$
肺炎组	50	$5.127 \pm 1.221^a$	$2.063 \pm 0.258^a$	$1.226 \pm 0.273^a$	$3.427 \pm 0.798^a$
MDRO肺炎组	57	$2.102 \pm 0.662^{ab}$	$2.648 \pm 0.306^{ab}$	$2.083 \pm 0.289^{ab}$	$1.217 \pm 0.326^{ab}$
F		444.363	147.222	324.338	936.279
P		0.000	0.000	0.000	0.000

注:与对照组比较<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与肺炎组比较<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

**2.3 3组受试者血清中IFN-γ、IL-4、IL-17及TGF-β水平比较** 结果见表2。MDRO肺炎组患者血清中IFN-γ水平显著低于肺炎组和对照组,IL-4、IL-17及TGF-β水平显著高于肺炎组和对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );肺炎组患者血清中IFN-γ水平显著低于对照组,IL-4、IL-17及TGF-β水平显著高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表2 3组受试者血清中IFN-γ、IL-4、IL-17及TGF-β水平比较

Tab. 2 Comparison of the levels of serum IFN-γ, IL-4, IL-17, TGF-β of subjects among the three groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	IFN-γ/(ng·L <sup>-1</sup> )	IL-4/(ng·L <sup>-1</sup> )	IL-17/(ng·L <sup>-1</sup> )	TGF-β/(ng·L <sup>-1</sup> )
对照组	50	$72.18 \pm 15.28$	$9.73 \pm 2.05$	$52.21 \pm 16.49$	$189.74 \pm 521.63$
肺炎组	50	$56.21 \pm 12.44^a$	$12.53 \pm 3.93^a$	$89.64 \pm 18.32^a$	$1346.21 \pm 340.95^a$
MDRO肺炎组	57	$47.30 \pm 13.85^{ab}$	$15.66 \pm 4.29^{ab}$	$121.53 \pm 27.04^{ab}$	$912.46 \pm 231.56^{ab}$
F		43.302	36.350	139.370	119.506
P		0.000	0.000	0.000	0.000

注:与对照组比较<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与肺炎组比较<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

**2.4 MDRO肺炎组患者外周血中miR-127-5p相对表达量与Th、Treg及其细胞因子水平的相关性** MDRO肺炎组患者外周血中miR-127-5p相对表达量与外周血中Th1、Treg数量及血清中IFN-γ水平呈显著正相关( $r = 0.297, 0.302, 0.331, P < 0.05$ ),与外周血中Th2、Th17数量及血清中IL-4、IL-17、TGF-β水平呈显著负相关( $r = -0.311, -0.338, -0.289, -0.347, -0.362, P < 0.05$ )。

### 3 讨论

MDRO感染是老年人发生重症肺炎的主要原因,患者临床治疗难度大、病死率高,成为学者们关注的焦点<sup>[8]</sup>。有报道显示,MDRO肺炎患者大多合并多种基础性病变及结构性肺病,患者临床预后较差,可能与机体强烈的炎症反应及免疫功能低下有关<sup>[9-10]</sup>。miRNA是一种调控真核细胞基因表达的单链小片段RNA,对炎症细胞及炎症介质的表达起调控作用<sup>[11]</sup>。有研究显示,miRNA主要通过调节Toll样受体以及细胞因子的应答参与先天性免疫调控过程,从而在机体先天性免疫应答、特异性免疫应答中扮演重要角色<sup>[12]</sup>。谢丹等<sup>[13]</sup>结果显示,miR-127可通过调控IgG Fcg受体I基因表达参与肺部炎症反应过程。王昭君等<sup>[14]</sup>通过分析重症肺炎患者外周血miRNA差异表达谱,共筛选出43个miRNA表达上调以及113个miRNA表达下调。

本研究结果显示,MDRO肺炎组患者外周血中miR-127-5p相对表达量显著低于肺炎组和对照组,肺炎组患者外周血中miR-127-5p相对表达量显著低于对照组。本研究结果与其他学者<sup>[15]</sup>的研究结果相似,进一步证实miR-127-5p可能参与肺炎及MDRO肺炎的发生、发展过程,推测miR-127-5p对肺炎的调控作用可能与机体免疫功能调节有关。

T淋巴细胞是参与机体特异性免疫反应的重要免疫性细胞,其中CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞发挥着重要的抗感染作用,而CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞又分为Th和Treg<sup>[16]</sup>。Th主要包括Th1、Th2、Th17 3个细胞亚群,其中Th1主要分泌IL-2和IFN-γ细胞因子,而IL-2及IFN-γ可激活巨噬细胞吞噬病原体,从而介导细胞免疫反应;Th2主要分泌IL-4细胞因子,IL-4可介导速发型超敏反应,从而参与机体的体液免疫反应过程;Th17与自身免疫性疾病的发生、发展密切相关<sup>[17-18]</sup>。Th17主要分泌IL-17细胞因子,IL-17细胞因子可诱导活化T细胞,同时促进促炎递质的释放,是一种前炎症细胞因子以及促炎症细胞因子<sup>[19]</sup>。Treg作为一类调控抗体免疫功能的细胞,可抑制机体过强的免疫反应,Treg主要通过分泌IL-17、TGF-β等来抑制炎症因子的表达,从而维持机体的免疫稳态<sup>[20]</sup>。本研究结果显示,MDRO肺炎组患者外周血中Th1数量及血清中IFN-γ水平显著低于对照组和肺炎组,外周血中Th2、Th17、Treg及血清中IL-4、IL-17、TGF-β水平显著高于对照组和肺炎组。MDRO患者可能由于Th1所介导的细胞免疫受到明显抑制,导致其不能正常分泌IFN-γ,使吞噬杀伤病原体功能受到抑制;而MDRO肺炎患者Th17占CD4<sup>+</sup>T细胞比例增加,出现Th17/Treg失衡,从而导致患者炎症反应及组织损伤加重,使肺炎患者病情进一步加重。此外,学者研究认为,Th1、Th17及Treg的功能状态与脑卒中相关性肺炎患者疾病进程及临床转归有一定的相关性<sup>[21]</sup>。

此外,本研究分析了MDRO肺炎老年患者外周血中miR-127-5p与Th、Treg细胞及其细胞因子水平的相关性,结果显示,MDRO肺炎组患者外周血miR-127-5p相对表达量与Th1、Treg细胞数量及血清中IFN-γ水平呈显著正相关,与外周血中Th2、Th17细胞数量及血清中IL-4、IL-17、TGF-β水平呈显著负相关。提示老年MDRO肺炎患者外周血中miR-127-5p表达与Th、Treg及其相关细胞因子有关。

综上所述,MDRO感染肺炎老年患者外周血miR-127-5p水平异常降低,且miR-127-5p表达水平与Th1、Treg介导的免疫反应有关,值得临床进一步关注。

## 参考文献:

- [1] 关万涛.老年肺炎相关性脓毒症临床特征及影响因素[J].中国老年学杂志,2020,40(1):89-92.
- [2] LUO Q, NING P, ZHENG Y, et al. Serum suPAR and syndecan-4 levels predict severity of community-acquired pneumonia: a prospective, multi-centre study[J]. *Critical Care*, 2018, 22(1):15.
- [3] CHOI J H, SEONG G M, KO Y, et al. Prevalence and clinical features of community-acquired pneumonia caused by macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* isolated from adults in Jeju island [J]. *Microb Drug Resist*, 2019, 25(4):577-581.
- [4] 李晨芳,王桦,董昱,等.住院老年人细菌性肺炎多重耐药菌感染临床分析[J].广东药科大学学报,2019,35(6):838-843.
- [5] lat I, Daley M J, Shewale A, et al. A multicenter, prospective, observational study to determine predictive factors for multidrug resistant pneumonia in critically ill adults: the DEFINE study [J]. *Pharmacotherapy*, 2019, 39(3):253-260.
- [6] 彭官清,凌乔,余舒莹. miRNA-155对重症肺炎大鼠肺组织的保护作用及机制[J].重庆医学,2019,48(17):2890-2894.
- [7] 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.
- [8] OMER S B, CLARK D R, AQIL A R, et al. Maternal influenza immunization and prevention of severe clinical pneumonia in young infants[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2018, 37(5):436-440.
- [9] HUANG J, GUO J, LI H, et al. Efficacy and safety of adjunctive corticosteroids therapy for patients with severe community-acquired pneumonia:a systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine*, 2019, 98(13):e14636.
- [10] 倪黎纲,赵旭庭,王宵燕,等.基于高通量测序分析肺炎支原体感染姜曲海猪肺组织miR-NA表达谱[J].浙江农业学报,2019,31(12):1979-1986.
- [11] 张文平,贾建超,马利军,等.循环miRNA在老年肺炎患者继发脓毒症中的诊断价值[J].中华老年医学杂志,2018,37(7):783-787.
- [12] 许长娣,周瑶,赵德育,等.肺炎支原体肺炎患儿外周血及小鼠模型miRNAs差异表达[J].安徽医科大学学报,2018,53(4):567-570.
- [13] 谢丹,文丹宁,罗丹. MiR-127-5p靶向IRAK4对肺炎链球菌诱导的肺泡上皮细胞凋亡及炎症因子表达的影响[J].临床肺科杂志,2020,25(2):261-266,274.
- [14] 王昭君,刘勤富,王晓红,等.肺泡灌洗液中miRNA表达谱分析在重症肺炎中的应用[J].宁夏医学杂志,2017,39(5):392-394.
- [15] 王昭君,刘勤富,王晓红,等.重症肺炎患者支气管肺泡灌洗液微小RNA-127-5p的表达及诊断价值[J].中华危重病急救医学,2017,29(7):592-595.
- [16] MAN G, KUO W, MINGYUE Y, et al. Transcriptome analysis of bronchoalveolar lavage fluid from children with mycoplasma pneumoniae pneumonia reveals natural killer and T cell-proliferation responses[J]. *Front Immunol*, 2018, 9(12):1403-1406.
- [17] RAPAKA R R, DAI G, ZHENG M, et al. CD4<sup>+</sup>T cell regulation of antibodies cross-reactive with fungal cell wall associated carbohydrates after *Pneumocystis murina* infection[J]. *Infect Immun*, 2019, 87(7):158-159.
- [18] 韩琳,张莹,高宇,等.T淋巴细胞亚群变化对脑卒中相关性肺炎的预测价值探讨[J].临床和实验医学杂志,2020,19(6):614-617.
- [19] 范芸,归巧娣,施瑞洁,等.不同类型肺炎患儿血清hs-CRP和PCT及部分外周血T细胞免疫指标的变化[J].贵州医科大学学报,2020,45(1):108-111,116.
- [20] 黄坡,郭玉红,徐霄龙,等.PI3K/Akt/mTOR信号通路在调控重症肺炎Treg/Th17平衡中的作用及中医药研究进展[J].中国中医急症,2018,27(12):183-185.
- [21] 侯晓夏,徐勤荣,桂千,等.T淋巴细胞亚群和NK细胞在脑卒中相关性肺炎患者中的变化及临床意义[J].中国老年学杂志,2019,39(16):3963-3965.