·论　著·

地衣芽孢杆菌对抗生素相关性腹泻患儿炎症因子和免疫功能的影响

蔺小培[1]，　柳玉红[1]，　何刘媛[2]，　李艳[2]，　万燕明[1]

1. 安徽医科大学附属妇幼保健院 安徽省妇幼保健院儿科，安徽 合肥 230001；

2. 安徽医科大学附属妇幼保健院 安徽省妇幼保健院检验科，安徽 合肥 230001

摘要：目的　观察地衣芽孢杆菌治疗儿童抗生素相关性腹泻（AAD）的临床疗效及其对炎症因子和免疫功能的影响。**方法**　选取 2020 年 9 月至 2021 年 8 月安徽省妇幼保健院收治的呼吸道感染合并 AAD 的患儿 100 例，按照随机数字表法分为对照组和观察组各 50 例。对照组予常规治疗，观察组在对照组的基础上给予地衣芽孢杆菌治疗，5~7 d 为 1 个疗程。比较两组患儿治疗前后血清炎症因子［肿瘤坏死因子（TNF）-α、白细胞介素（IL）-6、IL-10］、免疫因子［免疫球蛋白（Ig）A、IgG、IgM］和外周血淋巴细胞亚群（$CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$ 和 $CD4^+/CD8^+$）水平变化及临床疗效。**结果**　治疗后，观察组治疗总有效率显著高于对照组（88.0% *vs* 68.0%，$\chi^2=5.828$，$P<0.05$）。两组患儿血清 TNF-α、IL-6 水平较治疗前下降，且观察组低于对照组（$P<0.05$）；IL-10 水平较治疗前上升，且观察组高于对照组（$P<0.05$）。两组患儿 IgA、IgG、IgM、$CD3^+$、$CD4^+$ 水平和 $CD4^+/CD8^+$ 均较治疗前升高，且观察组高于对照组（$P<0.05$）；$CD8^+$ 水平较治疗前下降，且观察组低于对照组（$P<0.05$）。两组均未见明显不良反应。**结论**　地衣芽孢杆菌治疗儿童 AAD 可减轻机体炎症反应，改善免疫功能，临床效果显著且安全性高。

关键词：抗生素相关性腹泻；地衣芽孢杆菌；炎症因子；免疫功能

中图分类号：R725.7　**文献标识码：**A　**文章编号：**1674-8182(2022)06-0775-05

Effects of *Bacillus licheniformis* on inflammatory factors and immune function in children with antibiotic associated diarrhea

LIN Xiao-pei*, LIU Yu-hong, HE Liu-yuan, LI Yan, WAN Yan-ming

** Department of General Pediatrics, Anhui Province Maternity and Child Health Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230001, China*

Corresponding author: WAN Yan-ming, E-mail: wanyanming1981@126.com

Abstract: Objective　To explore the clinical efficacy of *Bacillus licheniformis* in the treatment of children with antibiotic-associated diarrhea (AAD) and its influences on inflammatory factors and immune function. **Methods**　From September 2020 to August 2021, 100 children with respiratory tract infection complicated with AAD admitted to Anhui Maternal and Child Health Hospital were randomly divided into control group and observation group ($n=50$, each). The conventional treatment was given in control group, and *Bacillus licheniformis* was additionally given in observation group based on the routine treatment, which lasted for 5-7 days (a course of treatment). The changes of serum inflammatory factors [tumor necrosis factor (TNF)-α, interleukin (IL)-6, IL-10], immune factors [immunoglobulin (Ig) A, IgG, IgM] and peripheral blood lymphocyte subsets ($CD3^+$, $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$) were observed before and after treatment, and the clinical efficacy was compared between two groups. **Results**　After treatment, the total effective rate in observation group was significantly higher than that in control group (88.0% *vs* 68.0%, $\chi^2=5.828$, $P<0.05$). Compared with those before treatment, the serum levels of TNF-α and IL-6 decreased after treatment in two groups, and they were significantly lower in observation group than those in control group ($P<0.05$). The serum IL-10 level increased after treatment in both groups, and it was significantly higher in observation group than that in control group($P<0.05$).

DOI：10.13429/j.cnki.cjcr.2022.06.007

基金项目：安徽省妇幼健康科研课题（2020FY06）

通信作者：万燕明，E-mail：wanyanming1981@126.com

出版日期：2022-06-20

The levels of IgA, IgG, IgM, $CD3^+$, $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ increased after treatment in both groups, and they were significantly higher in observation group than those in control group($P<0.05$). The level of $CD8^+$ decreased compared with that before treatment in two groups, and it was significantly lower in observation group than that in control group($P<0.05$). No obvious adverse reaction was observed in two groups. **Conclusion** In the treatment of children with antibiotic-associated diarrhea, *Bacillus licheniformis* can reduce the inflammatory response and improve immune function. The clinical effect is significant with high safety.

Keywords: Antibiotic associated diarrhea; *Bacillus licheniformis*; Inflammatory factors; Immune function

Fund program: Maternal and Child Health Research Project of Anhui Province (2020FY06)

抗生素相关性腹泻(antibiotic associated diarrhea, AAD)指使用抗生素治疗后,排除其他原因,因抗生素本身副作用或肠道菌群紊乱引起的腹泻[1]。AAD 可引起患儿机体内环境紊乱,破坏水电解质平衡,极易出现生命体征不稳定,严重危害患儿生命健康[2]。临床上常采用对症治疗 AAD,但效果欠佳[3]。有研究表明,小儿 AAD 的预后与机体炎症反应和免疫功能高度相关[4]。因此,加强调节患儿机体炎症反应和免疫功能,对提高 AAD 的疗效至关重要。外源性补充益生菌制剂有助于调整肠道微环境,改善肠道黏膜屏障,抑制病原菌入侵,进而改善机体免疫功能。本研究探讨地衣芽孢杆菌治疗儿童呼吸道感染合并 AAD 的临床疗效及其对炎症因子和免疫功能的影响。

1　资料与方法

1.1　*一般资料*　选取 2020 年 9 月至 2021 年 8 月在安徽省妇幼保健院就诊的呼吸道感染合并 AAD 的患儿 100 例为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和观察组各 50 例。两组患儿的性别、年龄、体质量、基础疾病及抗生素使用情况进行比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

1.2　*纳入与排除标准*　纳入标准为 AAD 的判断标准[5]:(1)入院前未出现腹泻症状,应用抗生素之后出现腹泻;(2)大便性状发生改变,次数比平常增多,或出现发热和呕吐,或 1 d 内稀糊样便≥3 次;(3)大便镜检无明显白细胞增多现象,或 1 个高倍视野下白细胞<5 个,且未镜检出巨噬细胞和红细胞;(4)近 1 月内未用抗生素及微生态制剂;近期未使用免疫抑制剂及免疫增强剂。排除标准:(1)体内重要脏器出现严重损伤者;(2)对抗生素及益生菌制剂治疗过敏者;(3)合并其他类型肠道疾病;(4)对治疗依从性差或配合度不高者。本研究经医院伦理委员会批准(YYLL2020-2020FY06-05-01),且儿童家长均签署知情同意书。

1.3　*治疗方案*　对照组予抗炎、补液、维持体内酸碱和水电解质平衡等常规治疗,观察组在对照组的基础上予以地衣芽孢杆菌活菌颗粒(商品名:整肠生,东北制药集团沈阳第一制药,批号:国药准字 S20073008,0.5 g/包)治疗,3 次/d,0.25 g/次,温水口服,5~7 d 为 1 个疗程。

1.4　*观察指标*　观察两组患儿疗程内的大便次数、大便性状、腹泻病程和不良反应等指标。治疗前、后抽取两组患儿晨起空腹静脉血 3 ml,分离血清,酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清炎症因子[肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)-α、白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-10]水平;免疫透射比浊法检测血清免疫因子[免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)A、IgG、IgM]水平;流式细胞仪测定外周血 T 细胞亚群($CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$)水平并计算 $CD4^+/CD8^+$ 比值。

1.5　*疗效评价标准*[1]　显效:治疗 24~48 h 后,大便次数及大便性状恢复正常状态,大便常规检查阴性结果,临床症状全部消失;有效:治疗 48~72 h 后,大便次数减少,≤3 次/d,临床症状出现好转,大便水分减少,大便常规检查阴性结果,脱水症状基本缓解;无效:用药 72 h 后大便次数仍每天 3 次以上,性状未出

表 1　两组一般资料比较　($n=50$)

Tab. 1　Comparison of general data between two groups　($n=50$)

组别	月龄[月, $M(P_{25}, P_{75})$]	男/女(例)	体质量(kg, $\bar{x}\pm s$)	呼吸道感染情况(例,上呼吸道/下呼吸道)	抗生素使用情况(例)		
					头孢	青霉素	大环内酯类
观察组	3.50(1.00,15.00)	29/21	8.57±3.90	14/36	25	18	7
对照组	9.00(3.00,21.00)	25/25	9.72±3.45	17/33	22	23	5
$Z/\chi^2/t$ 值	1.636	0.644	1.568	0.421	1.135		
P 值	0.102	0.422	0.120	0.517	0.567		

现明显好转,甚至有恶化趋势,脱水症状持续未缓解。总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。

1.6　统计学方法　采用 SPSS 16.0 处理数据。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;对符合正态分布的计量资料,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用成组 t 检验,组内比较采用配对 t 检验;对不符合正态分布的计量资料,以 $M(P_{25},P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验。$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　临床疗效比较　治疗后,观察组有效率(88.0%)明显高于对照组有效率(68.0%),差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.2　两组患儿治疗前、后血清炎症因子水平比较　治疗前,两组患儿血清 IL-6、TNF-α、IL-10 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患儿血清 TNF-α、IL-6 水平较治疗前下降,且观察组低于对照组($P<0.05$,$P<0.01$);IL-10 水平较治疗前上升,且观察组高于对照组($P<0.05$,$P<0.01$)。见表 3。

2.3　两组患儿治疗前、后免疫球蛋白水平比较　治疗前,两组患儿血清 IgA、IgG、IgM 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患儿血清 IgA、IgG、IgM 均较治疗前升高,且观察组高于对照组($P<0.05$,$P<0.01$)。见表 4。

2.4　两组患儿治疗前、后外周血淋巴细胞亚群水平比较　治疗前,两组患儿血 $CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$ 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患儿 $CD3^+$、$CD4^+$ 水平和 $CD4^+/CD8^+$ 均较治疗前升高,且观察组高于对照组($P<0.05$,$P<0.01$);$CD8^+$ 水平较治疗前下降,且观察组低于对照组($P<0.05$)。见表 5。

表 2　两组患儿的临床疗效比较　[$n=50$,例(%)]

Tab. 2　Comparison of clinical efficacy between two groups　[$n=50$, case(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	30(60.0)	14(28.0)	6(12.0)	44(88.0)
对照组	22(44.0)	12(24.0)	16(32.0)	34(68.0)
χ^2 值				5.828
P 值				0.016

表 3　两组患儿治疗前后炎症因子水平比较　($n=50$,ng/L, $\bar{x}\pm s$)

Tab. 3　Comparison of inflammatory factor levels between two groups before and after treatment　($n=50$, ng/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	TNF-α		IL-6		IL-10	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	153.96±30.16	73.31±18.85[a]	35.32±10.03	14.99±5.19[a]	31.40±7.81	59.07±11.95[a]
对照组	150.64±31.67	84.93±20.60[a]	36.67± 9.71	21.29±6.50[a]	30.29±8.92	50.24±13.17[a]
t 值	0.537	2.944	0.681	5.348	0.658	3.511
P 值	0.592	0.004	0.498	<0.001	0.512	0.001

注:与本组治疗前比较,[a]$P<0.05$。

表 4　两组患儿治疗前后免疫球蛋白水平比较　($n=50$, g/L,$\bar{x}\pm s$)

Tab. 4　Comparison of immunoglobulin levels between two groups before and after treatment　($n=50$, g/L,$\bar{x}\pm s$)

组别	IgA		IgG		IgM	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	1.37±0.29	2.12±0.48[a]	7.28±1.79	11.94±2.62[a]	1.34±0.30	1.66±0.36[a]
对照组	1.43±0.23	1.84±0.36[a]	7.40±1.49	9.10±1.22[a]	1.32±0.27	1.42±0.43
t 值	1.131	3.316	0.367	6.951	0.339	3.024
P 值	0.261	0.001	0.714	<0.001	0.735	0.003

注:与本组治疗前比较,[a]$P<0.05$。

表 5　两组患儿治疗前后 T 细胞亚群水平比较　($n=50$, $\bar{x}\pm s$)

Tab. 5　Comparison of T cell subsets levels between two groups before and after treatment　($n=50$, $\bar{x}\pm s$)

组别	$CD3^+$(%)		$CD4^+$(%)		$CD8^+$(%)		$CD4^+/CD8^+$	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	43.30±8.77	52.83±9.69[a]	32.80±6.71	42.08±8.48[a]	31.24±5.92	24.28±5.67[a]	1.10±0.33	1.88±0.68[a]
对照组	44.01±8.40	45.71±8.01	33.80±5.46	36.44±6.98[a]	30.97±5.16	27.05±4.86[a]	1.14±0.29	1.40±0.33[a]
t 值	0.415	4.003	0.815	3.629	0.341	2.621	0.534	4.549
P 值	0.679	<0.001	0.417	<0.001	0.810	0.010	0.595	<0.001

注:与本组治疗前比较,[a]$P<0.05$。

2.5　两组患儿不良反应比较　治疗期间两组患儿未见明显不良反应。

3　讨　论

儿童中 AAD 发生率为 20%~35%[6]。AAD 的发病机制尚未完全明确，主要与应用大量抗生素治疗后，导致肠道黏膜保护屏障破坏有关[7]。研究表明，及时补充微生态制剂，可修复受损肠道黏膜保护屏障，降低炎症反应，提高机体免疫力，可获得良好的临床疗效[8]。地衣芽孢杆菌是一种肠道共生菌，口服进入肠道，迅速定植于肠黏膜上皮细胞表面，与肠道正常菌群构成膜菌群，阻止致病菌的黏附入侵。地衣芽孢杆菌还具有抗氧化应激作用，有效抑制肠道内炎症反应，同时提高机体免疫力和抗感染力，对急慢性肠炎均有显著疗效[9]。本研究结果显示，观察组临床总有效率为88.0%，显著高于对照组 68.0%，提示地衣芽孢杆菌对 AAD 疗效显著，这与陈智勇等[10]的研究结果相似。

IL-6 是一种多功能炎症因子，促进 B 细胞分化，具有提高 T 细胞活化信号的功能。IL-6 过度表达会引起机体内环境的紊乱[11]。TNF-α 可激活和聚集多种炎性细胞，刺激诱导炎症细胞释放多种炎性因子，如 IL-6 的产生。IL-6 和 TNF-α 还是肠道黏膜损伤的启动因子[12-13]。IL-10 作为一种具有免疫抑制功能的抗炎症因子，可抑制巨噬细胞、单核细胞释放 TNF-α、IL-6 等，减少炎症发生[14]。廖伟荣等[15]研究表明，地衣芽孢杆菌辅助治疗能显著降低肠炎患儿血清 IL-6 和 IL-8 水平，抑制炎症反应。本研究结果与其基本一致：观察组治疗后血清 TNF-α、IL-6 水平显著低于对照组，血清 IL-10 水平显著高于对照组，提示地衣芽孢杆菌活菌制剂可减轻机体炎症反应。

免疫功能在 AAD 发病中发挥重要因素，免疫功能的改善有助于提高疾病的临床疗效[16]。免疫球蛋白是体液免疫系统的主要成员，IgG 占免疫球蛋白总量的 75%左右，是发挥抗感染作用的重要部分[17]。IgM 是感染早期最早产生的抗体，IgA 则在黏膜防御中发挥重要作用。$CD4^+$T 细胞可以活化巨噬细胞，$CD8^+$T 细胞则抑制细胞活化，$CD4^+/CD8^+$正常情况下处于动态平衡中，机体出现疾病后，免疫功能受到抑制，出现 $CD4^+$T 细胞减少，$CD8^+$T 细胞增加[19]。徐雯等[19]研究结果显示，微生态制剂治疗后，与对照组比较，观察组患儿血 IgA、IgG、IgM 水平升高更加明显，微生态制剂治疗儿童 AAD 对改善患儿的免疫功能作用确切。研究表明，对婴幼儿肺炎 AAD 应用微生态制剂治疗后，与对照组相比，治疗组患儿 $CD3^+$、$CD4^+$水平显著升高，而 $CD8^+$水平显著降低。本研究结果，微生态制剂治疗后的 IgA、IgG、IgM 和 $CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$水平变化与以上两个研究结论一致，说明地衣芽孢杆菌活菌制剂治疗可提高 AAD 患儿的机体免疫功能。

综上所述，地衣芽孢杆菌治疗儿童 AAD 可减轻患儿机体炎症反应，改善免疫功能，临床效果显著且安全性高。但本研究存在纳入患儿例数较少和研究对象来源集中等不足，有待进一步完善。

参考文献

[1] Agamennone V, Krul CAM, Rijkers G, et al. A practical guide for probiotics applied to the case of antibiotic-associated diarrhea in The Netherlands[J]. BMC Gastroenterol, 2018, 18(1): 103.

[2] Silverman MA, Konnikova L, Gerber JS. Impact of antibiotics on necrotizing enterocolitis and antibiotic-associated diarrhea[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2017, 46(1): 61-76.

[3] He YS, Tang Y, Peng MJ, et al. Influence of *Debaryomyces hansenii* on bacterial lactase gene diversity in intestinal mucosa of mice with antibiotic-associated diarrhea[J]. PLoS One, 2019, 14(12): e0225802.

[4] McFarland LV, Ozen M, Dinleyici EC, et al. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(11): 3078-3104.

[5] 郑跃杰，武庆斌，方峰，等. 儿童抗生素相关性腹泻诊断、治疗和预防专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志，2021，36(6)：424-430.
Zheng YJ, Wu QB, Fang F, et al. Expert consensus on diagnosis, treatment and prevention of antibiotic-associated diarrhea in children[J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2021, 36(6): 424-430.

[6] Mekonnen SA, Merenstein D, Fraser CM, et al. Molecular mechanisms of probiotic prevention of antibiotic-associated diarrhea[J]. Curr Opin Biotechnol, 2020, 61: 226-234.

[7] 贾筱溪，李文革，孙文魁，等. 基于三个城市抗生素相关性腹泻主要病原菌的分布情况调查[J]. 热带医学杂志，2021，21(5)：549-551，595.
Jia XX, Li WG, Sun WK, et al. Investigation on the distribution of main pathogens of antibiotic-associated diarrhea in three cities[J]. J Trop Med, 2021, 21(5): 549-551, 595.

[8] 雷培瑜，雷婧，王洁. 络酸梭菌二联活菌对肺炎合并抗生素相关性腹泻患儿肠道菌群及炎症、免疫指标的影响[J]. 中国基层医药，2020，27(15)：1858-1861.
Lei PY, Lei J, Wang J. Effect of *Clostridium perfringens* combined with live bacteria therapy on intestinal flora, inflammation and immune indicators in children with pneumonia and antibiotic associated diarrhea[J]. Chin J Prim Med Pharm, 2020, 27(15): 1858-1861.

（下转第 783 页）

[J].Crit Rev Oncol,2015,94(3):371-379.

[11] Shadad AK, Sullivan FJ, Martin JD, et al. Gastrointestinal radiation injury: prevention and treatment[J].World J Gastroenterol,2013,19(2):199-208.

[12] Stacey R, Green JT. Radiation-induced small bowel disease: latest developments and clinical guidance[J].Ther Adv Chronic Dis,2014,5(1):15-29.

[13] Murai T, Matsuo M, Tanaka H, et al. Efficacy of herbal medicine TJ-14 for acute radiation-induced enteritis: a multi-institutional prospective Phase II trial[J].J Radiat Res,2020,61(1):140-145.

[14] Ceeraz S, Thompson CR, Beatson R, et al. Harnessing $CD8^+CD28^-$ regulatory T cells as a tool to treat autoimmune disease[J].Cells,2021,10(11):2973.

[15] 戴世学,顾红祥,武钢,等.$CD8^+CD28^+/CD8^+CD28^-$ T 细胞平衡预测炎症性肠病患者并发消化道出血的价值[J].南方医科大学学报,2016,36(12):1609-1615.
Dai SX, Gu HX, Wu G, et al. Immunological balance of $CD8^+CD28^+/CD8^+CD28^-$ T lymphocytes can predict gastrointestinal hemorrhage in patients with inflammatory bowel disease[J].J South Med Univ,2016,36(12):1609-1615.

[16] 梁永圣.$CD8^+CD28^-$ T 细胞在胃癌并转移患者的表达及手术切除对其影响探讨[J].数理医药学杂志,2016,29(3):321-323.
Liang YS.Expression of $CD8^+CD28^-$ T cell in patients with gastric cancer and the influence of resection on the cell[J].J Math Med,2016,29(3):321-323.

[17] 杨金伟,田朝晖,韩呈武,等.急性脑梗死患者外周血 T、B 淋巴细胞亚群和 NK 细胞的变化[J].中日友好医院学报,2014,28(6):331-333.
Yang JW, Tian ZH, Han CW, et al. Changes of blood lymphocyte subgroup in patients with acute cerebral infarction[J].Journal of China-Japan Friendship Hospital,2014,28(6):331-333.

[18] Niwińska A, Olszewski WP. The role of stromal immune microenvironment in the progression of ductal carcinoma in situ (DCIS) to invasive breast cancer[J].Breast Cancer Res,2021,23(1):118.

[19] Ma RF, Yu RX, Yuan YC, et al. Effects of traditional Chinese medicine for vaginal lavage combined with psychological intervention in postoperative patients with cervical cancer[J].Evid Based Complementary Altern Med,2021,2021:5751795.

[20] 杨国臣, 经莉, 陆晓媛. 宫颈癌患者外周血记忆 T 细胞的分布特征及临床意义[J]. 中国临床研究, 2021, 34(7): 895-899.
Yang GC, Jing L, Lu XY. Distribution and clinical significance of memory T cells in peripheral blood of patients with cervical cancer [J]. Chin J Clin Res, 2021, 34(7): 895-899.

收稿日期:2021-12-30　**修回日期**:2022-03-01　**编辑**:王宇

(上接第 778 页)

[9] 虞梅,徐华,陆玉洁,等.低出生体质量儿坏死性小肠结肠炎的影响因素及手术疗效分析[J].安徽医药,2018,22(10):1949-1952.
Yu M, Xu H, Lu YJ, et al. Determinants and surgery effects of low birth weight neonates with necrotizing enterocolitis[J].Anhui Med Pharm J,2018,22(10):1949-1952.

[10] 陈智勇,李娜荷.地衣芽孢杆菌活菌胶囊治疗小儿支气管肺炎继发性腹泻效果观察[J].福建医药杂志,2020,42(4):98-101.
Chen ZY, Li NH. Effect of *Bacillus licheniformis* on secondary diarrhea of children with bronchopneumonia[J]. Fujian Med J, 2020,42(4):98-101.

[11] 严开斌, 石巍. 肥胖糖尿病酮症酸中毒患者血清 IL-6、CRP 和 Hcy 变化及意义[J]. 中国临床研究, 2020, 33(11): 1533-1536.
Yan KB, Shi W. Changes and significance of serum IL-6, CRP and Hcy in obese patients with diabetic ketoacidosis[J]. Chin J Clin Res, 2020, 33(11): 1533-1536.

[12] 王杰民, 庄剑波, 凌成军, 等. CRP、IL-6、IL-8、TNF-α 表达水平对 ERCP 术后胰腺炎的诊断及与病情程度的相关性[J]. 热带医学杂志, 2021, 21(6): 757-761.
Wang JM, Zhuang JB, Ling CJ, et al. CRP, IL-6, IL-8, TNF-α in the diagnosis of post-ERCP pancreatitis and the correlation study of disease severity[J]. J Trop Med, 2021, 21(6): 757-761.

[13] Li LJ, Yan QQ, Ma N, et al. Analysis of intestinal flora and inflammatory cytokine levels in children with non-infectious diarrhea[J]. Transl Pediatr,2021,10(5):1340-1345.

[14] CarvajalAlegriaG, CornecD, SarauxA, et al. Abatacept promotes regulatory B cell functions, enhancing their ability to reduce the Th1 response in rheumatoid arthritis patients through the production of IL-10 and TGF-B[J].J Immunol,2021,207(2):470-482.

[15] 廖伟荣,李海娇,黄剑.地衣芽孢杆菌对儿童诺如病毒性肠炎患者血清 PCT、IL-6、IL-8 水平的影响[J].中国微生态学杂志,2020,32(5):559-562.
Liao WR, Li HJ, Huang J. Effect of *Bacillus licheniformis* on levels of serum PCT, IL-6 and IL-8 in children with *Norovirus* enteritis[J]. Chin J Microecol,2020,32(5):559-562.

[16] Zhang WD, Zhu B, Xu JH, et al. *Bacteroides fragilis* protects against antibiotic-associated diarrhea in rats by modulating intestinal defenses[J].Front Immunol,2018,9:1040.

[17] 窦寅菡.重症肺炎支原体肺炎患儿的免疫功能变化研究进展[J].国际儿科学杂志,2020,47(7):457-459.
Dou YH. Changes of immune function in children with severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J].Int J Pediatr,2020,47(7):457-459.

[18] 孙建娟,曾秋蓉,熊娜,等.地衣芽孢杆菌对 2 型糖尿病患者肠道微生态影响[J].临床军医杂志,2020,48(9):1076-1078.
Sun JJ, Zeng QR, Xiong N, et al. Effect of *Bacillus licheniformis* on intestinal microecology in patients with type 2 diabetes mellitu [J]. Clin J Med Off,2020,48(9):1076-1078.

[19] 徐雯,谢永武,段丽.双歧杆菌四联活菌片治疗儿童抗生素相关性腹泻的疗效及对患儿免疫功能的影响[J].海南医学,2019,30(6):753-755.
Xu W, Xie YW, Duan L. Efficacy of *Bifidobacterium* tetragenous viable bacteria tablets in the treatment of children with antibiotic associated diarrhea and its influence on immune function[J].Hainan Med J,2019,30(6):753-755.

收稿日期:2022-01-19　**修回日期**:2022-01-29　**编辑**:石嘉莹