

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.05.008

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20221019.1000.002.html\(2022-10-19\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20221019.1000.002.html(2022-10-19))

## 托烷司琼对无痛胃肠镜诊疗后患者认知功能的影响\*

司尚坤<sup>1</sup>,徐迎雪<sup>2</sup>,季加富<sup>2</sup>,张维亮<sup>2</sup>,张栋斌<sup>2△</sup>

(1. 山东中医药大学中医学院, 济南 250014; 2. 山东中医药大学附属医院麻醉科, 济南 250014)

**[摘要]** **目的** 探讨托烷司琼应用于无痛胃肠镜对患者诊疗后认知功能的影响。**方法** 选取 2021 年 12 月至 2022 年 2 月山东中医药大学附属医院接诊的 160 例无痛胃肠镜患者为研究对象, 采用随机数字表法将其分为观察组和对照组, 每组 80 例。应用丙泊酚麻醉并行无痛胃肠镜诊疗, 在一般麻醉方案基础上, 观察组应用盐酸托烷司琼注射液, 对照组使用甲磺酸多拉司琼注射液。对比两组诊疗后认知功能[简易智力状态评估量表(Mini-Cog)评分]、认知受损筛查阳性率、不良反应发生情况及满意度。**结果** 诊疗后观察组 Mini-Cog 评分高于对照组[(4.01±0.78)分 vs. (3.62±0.87)分], 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。诊疗后两组认知受损筛查阳性率和不良反应发生率比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。诊疗后观察组满意度高于对照组[4(3,5)分 vs. 4(3,4)分], 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 托烷司琼可降低无痛胃肠镜对认知功能的不良影响。

**[关键词]** 托烷司琼; 无痛胃肠镜; 认知功能; 麻醉; 围术期**[中图分类号]** R614.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)05-0676-05

## Effect of tropisetron on cognitive function of patients after painless gastroenteroscopy\*

SI Shangkun<sup>1</sup>, XU Yingxue<sup>2</sup>, JI Jiafu<sup>2</sup>, ZHANG Weiliang<sup>2</sup>, ZHANG Dongbin<sup>2△</sup>

(1. College of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong 250014, China; 2. Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong 250014, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effect of tropisetron on cognitive function of patients after diagnosis and treatment by painless gastroenteroscopy. **Methods** A total of 160 patients underwent painless gastroenteroscopy admitted to the Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine from December 2021 to February 2022 were selected and divided into the observation group and the control group by random number table method, with 80 patients in each group. Anesthesia with propofol and painless gastroenteroscopy were performed. Based on the general anesthesia regimen, tropisetron hydrochloride injection was used in the observation group, and dolasetron mesylate injection was used in the control group. After diagnosis and treatment, cognitive function [summary mental state assessment scale (Mini-Cog) score], positive rate of cognitive impairment screening, occurrence of adverse reactions and satisfaction were compared between the two groups. **Results** After diagnosis and treatment, the Mini-Cog score of the observation group was higher than that of the control group [(4.01±0.78) point vs. (3.62±0.87) point], the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in the positive rate of cognitive impairment screening and the incidence of adverse reactions between the two groups after diagnosis and treatment ( $P>0.05$ ). After treatment, the satisfaction of the observation group was higher than that of the control group [4(3,5) point vs. 4(3,4) point], and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The use of tropisetron can reduce the adverse effects of painless gastroenteroscopy on cognitive function.

**[Key words]** tropisetron; painless gastroenteroscopy; cognitive function; anesthesia; perioperative

\* 基金项目: 山东省自然科学基金面上项目(ZR2020MH391, ZR2021MH168); 山东省中医药科技发展计划项目(2019-0176)。 作者简介:

司尚坤(1998—), 在读硕士研究生, 主要从事中西医结合麻醉研究。 △ 通信作者, E-mail: zhangdbzunyi@163.com。

无痛胃肠镜将麻醉技术与内镜技术相结合,使患者在接受麻醉后行内镜检查或治疗时<sup>[1]</sup>,具有较高的诊断灵敏度、准确性和可操作性,同时具有舒适度高、镜后恢复快的优点,已成为临床常用的消化系统疾病诊疗技术<sup>[2]</sup>。相比传统清醒下镇静胃肠镜技术,无痛胃肠镜可有效降低应激反应,有效减少呼吸抑制、心脑血管并发症等意外的发生<sup>[3]</sup>。然而在带来舒适、便捷的同时,无痛胃肠镜麻醉药物残余效应和相关应激反应会通过各种机制对患者的认知功能造成短期损害<sup>[4]</sup>,目前研究主要着眼于优化麻醉药物的选择以降低无痛胃肠镜对患者认知的损害。托烷司琼与多拉司琼同为选择性的 5-羟色胺 3(5-hydroxytryptamine<sub>3</sub>, 5-HT<sub>3</sub>)受体拮抗剂,临床中常用于防治术后恶心呕吐。研究表明,托烷司琼不仅具有良好止呕作用,还可通过激动  $\alpha 7$  烟碱型乙酰胆碱受体( $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor,  $\alpha 7$ nAChR)及相关通路参与调节炎症反应、氧化应激和细胞凋亡,从而对神经系统损伤与疾病发挥一定的保护作用<sup>[5]</sup>。目前关于托烷司琼改善无痛胃肠镜后认知功能的相关研究较少<sup>[6]</sup>,故本研究通过探讨无痛胃肠镜诊疗中应用托烷司琼对患者认知功能的影响,为优化胃肠镜诊疗用药方案及改善患者认知功能提供临床参考依据,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2021 年 12 月至 2022 年 2 月于山东中医药大学附属医院行无痛胃肠镜的 160 例患者为研究对象。纳入标准:(1)年龄 18~75 岁,文化程度均在小学及以上;(2)无神经系统疾病史或药物滥用史;(3)BMI 18~30 kg/m<sup>2</sup>,心、肺、肝、肾功能无明显异常,无心血管、呼吸系统重大疾病。(4)美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级 I~II 级<sup>[7]</sup>;(5)诊疗前简易智力状态评估量表(Mini-Cog)评分 $\geq 3$ 分。排除标准:(1)有痴呆、精神分裂症或严重视、听、说障碍等中枢神经系统疾病而致认知功能障碍者,精神疾病相关药物史;(2)心、肝、肾等脏器功能不健全者或有心血管、呼吸系统等重大手术史者及凝血机制障碍者;(3)有麻醉药物过敏或禁忌证的患者、胃肠镜检查不耐受者。样本量计算公式: $n = \Psi_{\alpha/2}^2 (\sum S_i^2) / [\sum (\bar{x}_i - \bar{x})^2 / (k-1)]$ ,其中 k 为研究组数, $\bar{x}_i$  为各组均数, $S_i$  为标准差估计值, $\bar{x} = \sum \bar{x}_i / k$ ,确定样本量为每组 80 例,胃肠镜检失访率较低,不做退出/失访率估算。通过随机数表法将其分为观察组和对照组,隐藏随机分配结果,患者不知晓自己的分组情况,采用双盲方法开展临床研究,并由独立的研究人员采集数据,避免信息偏倚。两组一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性,见表 1。本研究已获得山东中医药大学附属医院伦理委员会审批通过,所有受试者家属均签署知情同意书。

表 1 两组一般资料比较( $n=80$ )

项目	观察组	对照组	$t/\chi^2/Z$	$P$
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	52.58 $\pm$ 11.14	49.80 $\pm$ 11.66	1.539	0.126
性别[ $n(\%)$ ]			0.025	0.874
男	41(51.2)	40(50.0)		
女	39(48.8)	40(50.0)		
BMI[ $M(Q1, Q3)$ , kg/m <sup>2</sup> ]	23.03(21.94, 23.74)	22.55(21.39, 23.59)	1.560	0.119
ASA 分级[ $n(\%)$ ]			0.662	0.416
I 级	28(35.0)	33(41.3)		
II 级	52(65.0)	47(58.7)		
禁饮食时间[ $M(Q1, Q3)$ , h]	15.0(13.0, 16.0)	14.5(13.0, 16.0)	0.351	0.725
糖尿病[ $n(\%)$ ]	9(11.3)	8(10.0)	0.066	0.798
心脏病[ $n(\%)$ ]	8(10.0)	9(11.3)	0.066	0.798
高血压[ $n(\%)$ ]	10(12.5)	7(8.8)	0.592	0.442
脑梗[ $n(\%)$ ]	6(7.5)	8(10.0)	0.313	0.576

### 1.2 方法

#### 1.2.1 麻醉方式

两组操作前禁食 6~8 h、禁饮 2 h 并禁止使用其他药物。经镜前准备并进入检查室后,吸氧,建立上

肢静脉通道,并使用多功能检测仪检测心电图、血压、血氧饱和度、心率等。静脉输注丙泊酚中/长链脂肪乳注射液 1.5~2.0 mg/kg(规格 20 mL:0.2 g,江苏盈科生物制药有限公司,国药准字 H20203504),再静

脉注射地佐辛注射液 2 mg(规格 1 mL:5 mg/1 mL:10 mg, 扬子江药业集团有限公司, 国药准字 H20080329/H20184150)和硫酸阿托品注射液 0.25 mg(规格 1 mL:0.5 mg, 天津金耀药业有限公司, 国药准字 H12020382)。观察组在此基础上注射盐酸托烷司琼注射液 8 mg(规格 1 mL:5 mg, 齐鲁制药有限公司, 国药准字 H20050535)。对照组注射甲磺酸多拉司琼注射液 12.5 mg(规格 1 mL:12.5 mg, 辽宁海思科制药有限公司, 国药准字 H20110067)。所有患者均等待目光、意识和睫毛反射消失及眼球凝固并肌肉松弛后行肠胃镜诊疗。胃肠镜操作后送入麻醉恢复室观察,直至患者意识清醒、生命体征平稳具备基本交流能力后采集 Mini-Cog 评分并询问其满意度<sup>[8]</sup>。

### 1.2.2 观察指标

主要指标为认知功能:(1)Mini-Cog 评分。诊疗后使用 Mini-Cog 检测,包括短期记忆(指导患者听清并记忆 3 个完全不相关的词语并在绘画指认表盘后重复,总分 3 分)和画钟试验(指导患者绘画表盘并用时针、分针指认给定时间,总分 2 分),满分 5 分,分数越低,表明患者的认知功能越差<sup>[9-10]</sup>。(2)认知受损筛查。定义 Mini-Cog 评分 $<3$  分为认知受损筛查阳性。

次要指标:(1)不良反应<sup>[11]</sup>。观察并记录镜中不良反应发生情况,包括低血压(血压降低幅度 $>$ 基础血压的 20%)、心动过缓(心率 $<60$  次/分)、低氧血症(血氧饱和度 $<90\%$ )、恶心呕吐、头晕、腹痛腹胀等,按例统计。(2)满意度。诊疗结束清醒后询问其满意度,评价为 5 分制,“非常满意”为 5 分、“比较满意”为 4 分、“一般”为 3 分、“不太满意”为 2 分、“非常不满意”为 1 分。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS25.0 软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,比较采用独立样本  $t$  检验;不符合正态分布的计量资料以  $M(Q1, Q3)$  表示,比较采用秩和检验;计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,若最小理论频数 $<5$  则采用 Fisher 确切概率法,等级资料采用秩和检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 诊疗前后两组 Mini-Cog 评分、认知受损筛查阳性比较

诊疗前两组 Mini-Cog 评分比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。诊疗后观察组 Mini-Cog 评分高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。诊疗前后两组内各自 Mini-Cog 评分比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。诊疗前后两组间认知受损筛查阳性比

较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 2。

表 2 诊疗前后两组 Mini-Cog 评分、认知受损筛查阳性比较( $n=80$ )

项目	观察组	对照组	$t/\chi^2$	$P$
Mini-Cog 评分( $\bar{x} \pm s$ ,分)				
诊疗前	4.29 $\pm$ 0.69	4.23 $\pm$ 0.74	0.549	0.584
诊疗后	4.01 $\pm$ 0.78*	3.62 $\pm$ 0.87*	2.941	0.004
认知受损筛查阳性[n(%)]				
诊疗前	3(3.8)	5(6.3)	0.132	0.717
诊疗后	5(6.3)	10(12.5)	1.839	0.175

\*: $P < 0.05$ ,与诊疗前比较。

### 2.2 两组不良反应发生情况和满意度比较

两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。观察组满意度高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 3 两组不良反应发生情况和满意度比较( $n=80$ )

项目	观察组	对照组	$\chi^2/Z$	$P$
不良反应[n(%)]				
低血压	14(17.5)	11(13.8)	0.427	0.514
低氧血症	5(6.3)	6(7.5)	0.098	0.755
心动过缓	14(17.5)	12(15.0)	0.184	0.668
头晕	10(12.5)	7(8.8)	0.592	0.442
恶心呕吐	9(11.3)	11(13.8)	0.229	0.633
腹痛腹胀	6(7.5)	8(10.0)	0.313	0.576
满意度[M(Q1, Q3),分]	4(3,5)	4(3,4)	2.006	0.045

## 3 讨 论

无痛胃肠镜将麻醉技术与消化内镜诊疗技术结合,具有高分辨率、高清晰度、无痛等特点,可以有效减少患者的不适,保证其协同性,还可以提高内镜的操作性、安全性和诊断准确率,使患者体验舒适化的就医过程<sup>[12]</sup>。无痛胃肠镜的操作时间相对较短,一般不超过 1 h,短期麻醉虽对患者的认知功能损伤更为短暂、轻微,但仍有部分患者在无痛胃肠镜后出现明显的认知功能障碍<sup>[13]</sup>。Mini-Cog 是标准化认知状态筛查工具,操作简单,是认知障碍的常用检查方法,与简明智能状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)和蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)具有相似效应,在无痛胃肠镜患者认知功能检测中具有明显临床应用价值<sup>[9]</sup>。

托烷司琼是一种高效、高选择性 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂,成为目前临床预防和治疗术后恶心、呕吐的常用药物。此外,托烷司琼还可通过激动包括  $\alpha_7nAChR$  在内的多重受体机制发挥抗炎、神经保护等作用。研

究发现,托烷司琼可选择性激活  $\alpha 7nAChR$ ,介导胆碱能抗炎通路调节免疫系统和调节神经递质活性等机制改善术后谵妄和认知功能障碍<sup>[14]</sup>,还可增加血清5-HT再摄取转运体(serotonin transporter, SERT)的表达和海马神经元 CA1 改善大脑低灌注导致的空间记忆等认知功能损害<sup>[15]</sup>,并通过上调沉默信息调节剂1(silent information regulator 1, SIRT1)从而减轻小鼠脑内线粒体氧化应激、凋亡和炎症反应发挥神经保护作用<sup>[16]</sup>。此外,亦有研究表明托烷司琼可上调 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)2、TLR4、酪氨酸蛋白激酶 2(Janus kinase 2, JAK2)和信号传导及转录激活蛋白 3(signal transducers and activators of transcription 3, STAT3)基因的转录,明显抑制促炎细胞因子白细胞介素(interleukin, IL)-1 $\beta$ 、IL-17、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )在介质中的表达,发挥抗炎和免疫调节作用,并调节核因子- $\kappa$ B(nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)和 P 物质/神经激肽 1 受体(substance P/neurokinin 1 receptor, SP/NK1R)信号通路起到减轻神经炎症反应作用,保护术后认知功能<sup>[17-18]</sup>。托烷司琼还被认为可调节钙调神经磷酸酶(calcineurin, CaN)、钙调素(calmodulin, CaM)、活化 T 细胞核因子(nuclear factor of activated T cell, NFAT)等基因的表达,从而调节细胞信号活性,可能成为神经保护的潜在靶点<sup>[19]</sup>。

本研究诊疗前两组 Mini-Cog 评分比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),诊疗后观察组 Mini-Cog 评分明显高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),说明托烷司琼可以减轻无痛胃肠镜对患者认知功能的影响,使患者的认知状态更加稳定。诊疗前后两组内各自 Mini-Cog 评分比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),说明无痛胃肠镜对患者认知功能会产生一定程度影响。诊疗前后两组间认知受损筛查阳性率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),推测其原因,可能是无痛胃肠镜对患者认知损害较轻,难以造成明显的认知障碍。同时,两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),一方面可知托烷司琼和其他预防术后恶心呕吐药物相比无不良反应的影响,另一方面可以排除不良反应对于患者术后认知功能的混杂影响。从满意度方面来看,托烷司琼改善了术后认知,患者在诊疗后自我对于精神状态与认知功能有较好的感知,故其对无痛胃肠镜的诊疗会有较高的满意感。

综上所述,无痛胃肠镜中应用托烷司琼可提高患者诊疗后 Mini-cog 评分,降低无痛胃肠镜诊疗对其认知功能的不良影响,且有较好的满意度,值得推广。

但本研究尚存在诸多不足,如患者未选择阳性率较高的老年群体、对胃肠镜诊疗前的睡眠剥夺、紧张焦虑等混杂因素控制不足,后续研究应进一步遵循 CONSORT 规范进行等。

## 参考文献

- [1] BADDELEY R, DE SANTIAGO E R, MAURICE J, et al. Sustainability in gastrointestinal endoscopy[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(1):9-12.
- [2] LIN O S. Sedation for routine gastrointestinal endoscopic procedures: a review on efficacy, safety, efficiency, cost and satisfaction[J]. *Intest Res*, 2017, 15(4):456-466.
- [3] KEEN T, BROOKS C. Principles of gastrointestinal endoscopy[J]. *Surgery (Oxford)*, 2017, 35(4):210-215.
- [4] CHUA N J, DIMOPOULOS G, SCOTT D A, et al. Impaired cognitive performance on MoCA testing at discharge in elderly patients following day endoscopy and its relationship to preoperative mild cognitive impairment[J]. *Anaesth Intensive Care*, 2021, 49(5):357-365.
- [5] TSITSIPA E, ROGERS J, CASALOTTI S, et al. Selective 5HT3 antagonists and sensory processing: a systematic review[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2022, 47(4):880-890.
- [6] TAN S, CHEN Y, DAI L, et al. Characteristics and publication status of gastrointestinal endoscopy clinical trials registered in ClinicalTrials.gov[J]. *Surg Endosc*, 2021, 35(7):3421-3429.
- [7] APFELBAUM J L, CONNIS R T. The American society of anesthesiologists practice parameter methodology[J]. *Anesthesiology*, 2019, 130(3):367-384.
- [8] TAN Y, OUYANG W, TANG Y, et al. Effect of remimazolam tosylate on early cognitive function in elderly patients undergoing upper gastrointestinal endoscopy[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 37(3):576-583.
- [9] SEITZ D P, CHAN C C, NEWTON H T, et al. Mini-Cog for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias within a primary care setting[J]. *Cochrane Database Syst*



- Rev, 2018, 2; D11415.
- [10] BORCHERS F, SPIES C D, FEINKOHL I, et al. Methodology of measuring postoperative cognitive dysfunction: a systematic review[J]. *Br J Anaesth*, 2021, 126(6): 1119-1127.
- [11] NASS K J, ZWAGER L W, VAN DERVLUGT M, et al. A novel classification for adverse events in gastrointestinal endoscopy: the A-GREE classification[J]. *Gastrointest Endosc*, 2021, 95(6): 1078-1085.
- [12] TANG Y, ANANDASABAPATHY S, RICHARDS-KORTUM R. Advances in optical gastrointestinal endoscopy: a technical review[J]. *Mol Oncol*, 2021, 15(10): 2580-2599.
- [13] SONNENBERG A, BAKIS G. The “unknown unknowns” of gastrointestinal endoscopy[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2023, 21(1): 234-235.
- [14] XIA L, LIU L, HONG X, et al. One-day tropisetron treatment improves cognitive deficits and P50 inhibition deficits in schizophrenia[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2020, 45(8): 1362-1368.
- [15] DIVANBEIGI A, NASEHI M, VASEGHI S, et al. Tropisetron but not granisetron ameliorates spatial memory impairment induced by chronic cerebral hypoperfusion [J]. *Neurochem Res*, 2020, 45(11): 2631-2640.
- [16] MIRSHAF A, MOHAMMADI H, SHOKRZ ADEH M, et al. Tropisetron protects against brain aging via attenuating oxidative stress, apoptosis and inflammation: the role of SIRT1 signaling[J]. *Life Sci*, 2020, 248: 117452.
- [17] YU Y, ZHU W, LIANG Q, et al. Tropisetron attenuates lipopolysaccharide induced neuroinflammation by inhibiting NF-kappaB and SP/NK1R signaling pathway[J]. *J Neuroimmunol*, 2018, 320: 80-86.
- [18] KARIMOLLAH A, HEMMATPUR A, HOSSEINI N, et al. Tropisetron balances immune responses via TLR2, TLR4 and JAK2/STAT3 signalling pathway in LPS-stimulated PBMCs [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2021, 128(5): 669-676.
- [19] SHIEE M R, KIA E B, ZAHABIUN F, et al. In vitro effects of tropisetron and granisetron against *Echinococcus granulosus* (s. s.) protozoocoles by involvement of calcineurin and calmodulin[J]. *Parasit Vectors*, 2021, 14(1): 197.

(收稿日期: 2022-06-11 修回日期: 2022-09-26)

(上接第 675 页)

- [13] 贺锐, 韩璐, 张丽秀, 等. 低出生体重儿肠道微生物构建影响因素的动态监测[J]. *中国微生物学杂志*, 2018, 30(7): 755-760.
- [14] SALVETTI E, O'TOOLE P W. The genomic basis of lactobacilli as health-promoting organisms[J]. *Microbiol Spectr*, 2017, 5(3): BAD-0011-2016.
- [15] WU H, XIE S, MIAO J, et al. *Lactobacillus reuteri* maintains intestinal epithelial regeneration and repairs damaged intestinal mucosa[J]. *Gut Microbes*, 2020, 11(4): 997-1014.
- [16] HE Y, YANG Q, TIAN L, et al. Protection of surface layer protein from *Enterococcus faecium* WEFA23 against *Listeria monocytogenes* CMCC54007 infection by modulating intestinal permeability and immunity[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2021, 105(10): 4269-4284.
- [17] BUDDEN K F, GELLATLY S L, WOOD D L, et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2017, 15(1): 55-63.
- [18] TIRONE C, PEZZA L, PALADINI A, et al. Gut and lung microbiota in preterm infants: immunological modulation and implication in neonatal outcomes[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2910.
- [19] LEE J K, HERN TAN L T, RAMADAS A, et al. Exploring the role of gut bacteria in health and disease in preterm neonates[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(19): 6963.

(收稿日期: 2022-04-15 修回日期: 2022-10-08)