

肥胖与肺移植术后并发症相关性的研究进展

叶泽慧, 姚 兰*

重庆医科大学附属儿童医院呼吸科, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿童代谢与炎症性疾病重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2024年7月19日; 录用日期: 2024年8月11日; 发布日期: 2024年8月22日

摘 要

肺移植是终末期肺病的最终治疗选择, 随着外科手术、术后重症监护及免疫抑制等方面的进步, 肺移植的成功率已经获得了显著提高, 但术后并发症一直困扰患者生活质量, 而肥胖是术后并发症的危险因素之一。目前关于肥胖对肺移植术后患者的影响研究报告存在较大差异性, 本综述结合肥胖与肺移植的一些相关研究, 挖掘肥胖与肺移植术后并发症的关联性, 为预防及治疗术后并发症提供新的方向。

关键词

肥胖, 肺移植, 术后并发症, 脂肪细胞因子

Research Progress on the Correlation between Obesity and Complications after Lung Transplantation

Zehui Ye, Lan Yao*

Chongqing Key Laboratory of Pediatric Metabolism and Inflammatory Diseases, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Department of Respiratory Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Jul. 19th, 2024; accepted: Aug. 11th, 2024; published: Aug. 22nd, 2024

Abstract

Lung transplantation is the ultimate treatment option for end-stage lung disease. With the progress of surgery, postoperative intensive care and immunosuppression, the success rate of lung

*通讯作者。

文章引用: 叶泽慧, 姚兰. 肥胖与肺移植术后并发症相关性的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(8): 936-942.
DOI: 10.12677/acm.2024.1482304

transplantation has been significantly improved, but postoperative complications have always plagued patients' quality of life, and obesity is one of the risk factors for postoperative complications. At present, there are significant differences in research reports on the impact of obesity on patients after lung transplantation. This review combined with some relevant studies on obesity and lung transplantation, explored the correlation between obesity and postoperative complications of lung transplantation, and provided a new direction for the prevention and treatment of postoperative complications.

Keywords

Obesity, Lung Transplantation, Postoperative Complications, Adipocytokines

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肺移植是终末期肺病的最终治疗选择, 可以提高患者生存率和生活质量, 常见的适应症有间质性肺疾病、慢性阻塞性肺疾病、囊性纤维化和肺动脉高压等。2021 年国际心肺移植学协会(ISHLT)报告描述了 2010~2018 年肺移植患者中, 55%受者存在体重指数(body mass index, BMI)异常[1], 肥胖受者 1 月内死亡率较正常体重者增高[2], 目前 BMI > 30 kg/m² 被认为是肺移植的相对禁忌症[1]。随着外科手术、术后重症监护及免疫抑制等方面的进步, 肺移植的成功率已经获得了显著提高, 但因原发性移植物功能障碍(primary graft dysfunction, PGD)、排斥反应、气道狭窄、术后感染等并发症的影响, 至今仍有一部分患者不能获得预期效果。迄今, 关于肥胖对肺移植术后患者的影响研究报告存在较大差异性, 既往 Trulock 等[3]研究表明肥胖是肺移植术后 1 年死亡的危险因素之一; 而近期 Atchade 等[4]研究发现尽管术前肥胖患者的呼吸系统并发症增加, 但并未增加 90 天和 1 年死亡率。因此, 本综述结合肥胖与肺移植的一些相关研究, 挖掘肥胖与肺移植术后并发症的关联性, 为预防及治疗术后并发症提供新的方向。

2. 肥胖与肺移植术后 PGD

PGD 是由缺血再灌注损伤引起的严重急性肺损伤, 是术后早期死亡的主要原因。当患者术后 72 小时内出现氧饱和度进行性下降, 影像学提示弥漫性肺实变和渗出影, 排除临床能够引起上述表现的其他相关疾病时需高度警惕。Anderson [5]等研究发现 BMI 指数较高的肺移植受者术后死于 PGD 的风险较正常体重者增加, 受者的 BMI 是 PGD 最重要的可变危险因素之一, BMI 25~30 kg/m² 和 BMI > 30 kg/m² 时, PGD 的绝对风险分别增加 6%和 11%。肥胖增加 PGD 发生风险涉及多种机制, 除肥胖受者由于胸腔和腹腔内脂肪组织的堆积, 导致术中视野受限, 增加手术本身难度和手术时长外, 还包括脂肪因子和代谢综合征等方面。

在肥胖患者体内, 脂质主要沉积在内脏脂肪组织(visceral adipose tissue, VAT)中[6] [7], 这一过程被称为“异位脂肪堆积”, 可促进低度全身炎症, 加剧移植后的炎症反应, 从而导致 PGD 的风险增加[8]。此外脂肪组织释放促炎脂肪因子(如瘦素)可能干扰正常的肺功能和修复过程。瘦素已被证实在高氧小鼠模型中的急性肺损伤中发挥重要作用, Lederer 等[9]研究发现较高的瘦素水平与肺移植术后 PGD 呈正相关, 而脂联素水平与之无明显关联性。Akimova 等[10]研究发现在肺移植肥胖受体中, IL-18 水平的升高能够

增加 PGD 发生的风险, 其作用机制可能与高水平 IL-18 干扰调节性 T 细胞(Tregs)的正常功能, 导致其不能有效抑制免疫反应, 从而加剧移植物的炎症和损伤。除瘦素、IL-18 外, 肥胖状态下, 身体会释放其它多种炎症因子, 包括肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)以及 C 反应蛋白(CRP), 而这些炎症介质在肺移植术后灌注损伤中发挥着重要作用。

目前已经被证实的, 肥胖与高血糖和高血脂有关[11]。高血糖可以促进炎症反应, 增加促炎细胞因子的释放(IL-6、TNF- α), 从而加剧肺部的炎症状态[12]。长期高血糖情况下, 引起内皮型一氧化氮酶(eNOS)解耦联, 其与 NO 反应产生过氧亚硝酸根阴离子, 致使 NO 的生物利用度下降, 从而导致内皮功能障碍[13]; 另一方面, 由于内皮细胞中的活性氧(reactive oxygen species, ROS)主要来源于还原型辅酶 II (NADPH)氧化酶、黄嘌呤氧化酶和功能失调的线粒体, 而高血糖环境下激活多元醇途径增加 NADPH 的消耗, 而 NADPH 是还原型谷胱甘肽(主要的细胞内氧化剂)再生所必需的, 导致引起氧化应激增加[14]。综上, 高血糖可以通过慢性炎症、eNOS 解耦联、氧化应激等作用, 参与内皮功能障碍[15], 而内皮功能障碍是肺移植术后缺血再灌注损伤的主要机制之一。肥胖引起的高脂血症是指血液中的脂质含量超出正常范围, 涉及到胆固醇/甘油三酯的增高、低密度脂蛋白胆固醇升高及高密度脂蛋白胆固醇的降低, 而高血脂是动脉粥样硬化性心血管疾病的重要致病因素, 心血管系统的健康状况间接影响到移植物的血流和氧合, 从而影响移植功能[16]。肺移植肥胖患者体内代谢异常可以损害血管内皮细胞, 影响微循环的调节, 进行性影响缺血组织的血流恢复和氧气供给, 从而加重再灌注损伤。

3. 肥胖与肺移植术后排斥反应

排斥反应主要由于供 - 受者间多态性蛋白抗原性不同, 导致受者免疫应答形成的供者特异性抗体作用于移植物从而通过多种机制造成移植物损伤, 包括急性排斥反应和慢性排斥反应。在急性排斥反应中, 移植肺受自身免疫系统的攻击, 导致肺泡和肺血管受损, 直接影响到氧气从肺泡向血液中弥散效率, 从而降低弥散功能, 因此弥散功能可作为急性排斥反应的早期识别的指标。在肥胖机体内肺泡和毛细血管内脂肪的沉积, 使得肺泡以及毛细血管壁膜增厚, 导致肺部弥散功能下降, 预示着早期排斥反应的风险增加。肥胖除对肺组织影响外, 其内脏脂肪的积累增加胃压, 降低下食管括约肌张力, 并增加误吸的风险, 是慢性排异反应(也称闭塞性细支气管炎综合征, bronchiolitis obliterans syndrome, BOS)的已知危险因素[17]。同时, 肥胖是心血管疾病的风险因素之一, 而心血管疾病可能会影响肺循环, 进而影响肺移植的功能, 间接促进慢性排异反应的发展。

肥胖对免疫系统有着复杂的影响, 有研究发现肥胖小鼠模型中, Th2 介导的免疫反应转向 Th1 主导, 这不仅加剧了炎症反应, 还可能导致原本有效的免疫抑制药物失效。已知的肥胖机体内瘦素水平增高[18], 瘦素可以促进 Th1 的分化, 同时抑制 Th2 分泌 IL-4、IL-5 和 IL-10, 激活 Th17 的前炎症因子[19], Th17 细胞和相关细胞因子被认为是炎症和自身免疫性疾病的关键参与者[20]。Th17 细胞已被公认为与肾脏移植后的排斥反应有着密切关系[21], Bergantini 等[22]研究发现肺移植术后急性排斥组支气管肺泡灌洗液和外周血中同样表现出 Th17 细胞占主导地位。因此肥胖可能通过 Th1 细胞、Th17 细胞的活化从而参与肺移植术后急性排斥反应, 但是目前相关方面的研究较少, 需要大样本临床试验进行验证。

肥胖除直接对免疫系统产生影响外, 还可影响免疫抑制剂的药代动力学, 包括药物的吸收、分布、代谢, 具体如下: 1) 药物吸收: 肥胖可能导致肺移植受者胃肠道血流减少, 影响口服免疫抑制剂的吸收速率; 2) 药物分布: 肥胖者通常有更大脂肪量, 脂溶性药物(免疫抑制剂如他克莫司、吗替麦考酚酯、雷帕霉素等)更倾向于在脂肪组织中蓄积, 导致药物在组织的浓度远高于其血药浓度, 影响药效和毒性[23]; 3) 药物代谢: 肝脏是药物代谢的主要场所, 肥胖可影响肝脏代谢的能力, 增加药物清除率, 这可能与肝脏的增大和功能改变有关。肥胖可以通过上述途径影响免疫抑制剂的疗效, 免疫抑制不足可能增加免疫

排斥的风险。

4. 肥胖与肺移植术后气道狭窄

气道并发症是肺移植术后常见并发症,是导致死亡的重要原因之一,迄今其发生率高达 33% [24],包括吻合口裂、吻合口瘘、吻合口感染、肉芽组织增生、气道软化、狭窄。有研究表明,肥胖与肺移植术后气道并发症存在一定关联性, Kim 等[25]研究发现肺移植术后有气道并发症的患者中 BMI ≥ 25 kg/m² 的比例(40%)显著高于无气道并发症者,因此推测受者的肥胖可能与术后气道并发症相关。既往研究表明,受者肥胖与 PGD 的发生密切相关,并提出了多种机制[26],如手术技术难度、缺血时间较长、呼吸顺应性降低等,这些因素也可能会导致气道并发症的发生。肥胖人群胸腹部的大量脂肪积聚和异常分布会加重胸壁负荷,导致肺容量和顺应性降低 35% [27];同时随着 BMI 的升高,补呼气量 and 功能残气量(FRC)会呈指数级的下降[28],导致通气/血流比例失调,容易引起低氧血症,这不仅增加了肺移植术后并发症的风险,也可能影响气道的稳定性和愈合过程。

肥胖与术后吻合口感染之间的另一关联是脂肪组织释放促炎细胞因子,这种炎症环境可能增加吻合口感染的风险,影响吻合口的正常愈合[29],导致气道的结构改变,从而进一步引起肉芽组织增生、气道狭窄。肥胖除对吻合口感染、肉芽组织增生和气道狭窄等方面产生影响外,肺移植肥胖个体腹部脂肪增多,导致膈肌上移,直接影响胸腔和气道的压力,长期作用下可能引起气道软化;同时肥胖导致肺移植患者的呼吸浅快,肺容积减少,进一步导致气道内在支撑力下降,尤其是在呼气相,这可能引起气道软化进一步加重。既往有动物研究发现肥胖哮喘小鼠中高瘦素水平与气道重塑密切相关,而其引起的气道重塑与肥胖机体内 Th1 优势表达相关[30]。越来越多的研究表明,肥胖者体内脂质代谢异常与 Th17 的分化密不可分,而 Th17 的分化在气道重塑中同样具有重要作用[31]。气道重塑如平滑肌的过度增生和纤维化,可能会间接导致气道壁的支撑结构受损或功能改变从而促进气道软化的发生。

5. 肥胖与肺移植术后感染

肺移植术后免疫抑制剂的使用、同种异体移植肺去神经化、咳嗽反射的破坏、纤毛清除功能障碍的因素,肺部感染仍是肺移植术后的常见并发症[32], ISHLT 报告数据显示,肺移植死亡病例中超过 30% 是由于术后肺部感染所致[33]。既往研究表明,肥胖患者肺部感染率和住院率高于正常体重者[34];与非肥胖对照组相比,肥胖组肺部感染性疾病导致的住院风险高 5 倍和死亡风险高 3 倍[35]。Almond 等[36]研究发现肥胖小鼠模型的肺部抗病毒免疫反应能力减弱,瘦素浓度与体外抗病毒反应的强度呈负相关; Lederer 等[37]对美国 1999 年至 2003 年接受移植手术的患者进行回顾性分析,发现肺移植肥胖患者术后肺部感染比例较正常体重者高。肥胖导致肺移植术后细胞介导免疫改变[38],宿主抗病毒及抗细菌的能力减弱,从而增加移植后免疫抑制相关感染风险。

由于腹部脂肪组织的增加会影响膈肌的运动,在吸气的时候会使肺扩张受限,肺部周围的肺泡不能完全开放,导致肺通气-灌注异常,而通气-灌注异常可能引起局部肺组织缺氧,从而有利于细菌和病毒的生长。除此之外,肺移植肥胖患者常伴随高血糖,而高血糖环境下呼吸道黏膜组织中糖分含量增加,为真菌提供了良好的生长环境。肺移植术后患者活动耐量下降,而这在肥胖者中更为显著,且因腹部脂肪的堆积限制呼吸肌的运动,从而导致患者咳嗽能力减弱,痰液不易排出。而中医认为肥胖和“痰湿”密切相关,素有“肥人多痰多湿”之论[39],李建新等[40]有研究提出肥胖的主要衍变规律为“饮食失节-脾胃虚弱-痰湿内生-痰湿生变”,认为痰湿蓄积化为浊脂,易于发生或加重肥胖,而分泌物的聚集为病原微生物提供了良好的培养基从而加重感染。

虽然肥胖被认为是增加肺移植术后感染风险的危险因素之一,但是近期有研究与之相悖。Atchade

等[4]研究发现肺移植受者在手术早期需要 ECMO 支持和气切有创呼吸机辅助通气时间, 在超重和肥胖患者中是明显增加的, 而并未增加术后感染的风险; 而钱婷等[41]研究同样发现肺移植术后体重指数与肺部感染率无明显相关性。上述研究的不一致, 亟待更大样本量及多中心的临床数据进一步研究及佐证。

6. 小结

肺移植术后并发症一直困扰患者生活质量, 而肥胖是术后并发症的危险因素之一, 其可能通过增加分泌脂肪因子(瘦素)、细胞炎症因子(TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-18)、免疫抑制药物代谢, 降低肺部弥散功能、免疫药物吸收等多方面因素, 在肺移植术后并发症中发挥作用。但是目前有关肥胖与肺移植术后并发症相关研究结果不一致, 且大多局限于单中心且样本量较少, 亟待多中心长时间的随访数据对其相关性进行深入探索, 为术后并发症的预防及管理提供坚实的证据, 进而改善肺移植受者的总体预后。

参考文献

- [1] Chambers, D.C., Perch, M., Zuckermann, A., Cherikh, W.S., Harhay, M.O., Hayes, D., *et al.* (2021) The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-Eighth Adult Lung Transplantation Report—2021; Focus on Recipient Characteristics. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, **40**, 1060-1072. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2021.07.021>
- [2] Allen, J.G., Arnaoutakis, G.J., Weiss, E.S., Merlo, C.A., Conte, J.V. and Shah, A.S. (2010) The Impact of Recipient Body Mass Index on Survival after Lung Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, **29**, 1026-1033. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2010.05.005>
- [3] Trulock, E.P., Edwards, L.B., Taylor, D.O., Boucek, M.M., Keck, B.M. and Hertz, M.I. (2006) Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-Third Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report—2006. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, **25**, 880-892. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2006.06.001>
- [4] Atchade, E., De Tymowski, C., Lepitre, E., Zappella, N., Snauwaert, A., Jean-Baptiste, S., *et al.* (2024) Impact of Recipient and Donor Pretransplantation Body Mass Index on Early Postoperative Complications after Lung Transplantation. *BMC Pulmonary Medicine*, **24**, Article No. 161. <https://doi.org/10.1186/s12890-024-02977-z>
- [5] Anderson, M.R., Cantu, E., Shashaty, M., Benvenuto, L., Kalman, L., Palmer, S.M., *et al.* (2023) Body Mass Index and Cause-Specific Mortality after Lung Transplantation in the United States. *Annals of the American Thoracic Society*, **20**, 825-833. <https://doi.org/10.1513/annalsats.202207-613oc>
- [6] Perrini, S., Porro, S., Nigro, P., Cignarelli, A., Caccioppoli, C., Genchi, V.A., *et al.* (2019) Reduced SIRT1 and SIRT2 Expression Promotes Adipogenesis of Human Visceral Adipose Stem Cells and Associates with Accumulation of Visceral Fat in Human Obesity. *International Journal of Obesity*, **44**, 307-319. <https://doi.org/10.1038/s41366-019-0436-7>
- [7] Cignarelli, A., Genchi, V.A., Perrini, S., Natalicchio, A., Laviola, L. and Giorgino, F. (2019) Insulin and Insulin Receptors in Adipose Tissue Development. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 759. <https://doi.org/10.3390/ijms20030759>
- [8] Anderson, M.R., Udupa, J.K., Edwin, E., Diamond, J.M., Singer, J.P., Kukreja, J., *et al.* (2019) Adipose Tissue Quantification and Primary Graft Dysfunction after Lung Transplantation: The Lung Transplant Body Composition Study. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, **38**, 1246-1256. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.08.013>
- [9] Lederer, D.J., Kawut, S.M., Wickersham, N., Winterbottom, C., Bhorade, S., Palmer, S.M., *et al.* (2011) Obesity and Primary Graft Dysfunction after Lung Transplantation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **184**, 1055-1061. <https://doi.org/10.1164/rccm.201104-0728oc>
- [10] Akimova, T., Zhang, T., Christensen, L.M., Wang, Z., Han, R., Negorev, D., *et al.* (2021) Obesity-Related IL-18 Impairs T-Regulatory Cell Function and Promotes Lung Ischemia-Reperfusion Injury. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **204**, 1060-1074. <https://doi.org/10.1164/rccm.202012-4306oc>
- [11] 孙亮亮, 谢虹, 张艳芳, 等. 蚌埠市某地区成人脂质蓄积指数与糖尿病患病风险关系的研究[J]. 中华全科医学, 2019, 17(7): 1204-1208.
- [12] Chang, S. and Yang, W.V. (2016) Hyperglycemia, Tumorigenesis, and Chronic Inflammation. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **108**, 146-153. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.11.003>
- [13] Daiber, A. and Chlopicki, S. (2020) Revisiting Pharmacology of Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Disease: Evidence for Redox-Based Therapies. *Free Radical Biology and Medicine*, **157**, 15-37. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.026>

- [14] Poznyak, A.V., Grechko, A.V., Orekhova, V.A., Chegodaev, Y.S., Wu, W. and Orekhov, A.N. (2020) Oxidative Stress and Antioxidants in Atherosclerosis Development and Treatment. *Biology*, **9**, Article 60. <https://doi.org/10.3390/biology9030060>
- [15] 沈诗意, 武晓泓. 糖尿病血管内皮功能损伤机制及无创评估的研究进展[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2024, 44(1): 35-38.
- [16] Wild, J., Arrigo, M., Isenring, B.D., Buergi, U., Kurowski, T., Schuurmans, M.M., *et al.* (2015) Coronary Artery Disease in Lung Transplant Candidates: Role of Routine Invasive Assessment. *Respiration*, **89**, 107-111. <https://doi.org/10.1159/000368368>
- [17] Bobadilla, J.L., Jankowska-Gan, E., Xu, Q., Haynes, L.D., Munoz del Rio, A., Meyer, K., *et al.* (2010) Reflux-Induced Collagen Type V Sensitization. *Chest*, **138**, 363-370. <https://doi.org/10.1378/chest.09-2610>
- [18] Olean-Oliveira, T., Padilha, C.S., Figueiredo, C., Dorneles, G.P., Marmett, B., Peres, A., *et al.* (2023) Central Obesity Is Detrimental to Anti-Inflammatory, Phenotype, and Exhaustion Markers in Mononuclear Cells—A Cross-Sectional Study. *Clinical Nutrition ESPEN*, **58**, 397-408. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2023.10.035>
- [19] Kiernan, K., Nichols, A.G., Alwarawrah, Y. and MacIver, N.J. (2023) Effects of T Cell Leptin Signaling on Systemic Glucose Tolerance and T Cell Responses in Obesity. *PLOS ONE*, **18**, e0286470. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0286470>
- [20] D'Alessandro, M., Bergantini, L., Cameli, P., Fanetti, M., Alderighi, L., Armati, M., *et al.* (2021) Immunologic Responses to Antifibrotic Treatment in IPF Patients. *International Immunopharmacology*, **95**, Article 107525. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107525>
- [21] Huang, D., He, Y., Liu, Y., He, H., Gu, Z., Liu, Y., *et al.* (2023) The Immunomodulation Role of Th17 and Treg in Renal Transplantation. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1113560. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1113560>
- [22] Bergantini, L., d'Alessandro, M., De Vita, E., Perillo, F., Fossi, A., Luzzi, L., *et al.* (2021) Regulatory and Effector Cell Disequilibrium in Patients with Acute Cellular Rejection and Chronic Lung Allograft Dysfunction after Lung Transplantation: Comparison of Peripheral and Alveolar Distribution. *Cells*, **10**, Article 780. <https://doi.org/10.3390/cells10040780>
- [23] 刘晓璐, 陆军, 李雪娇, 等. 肥胖患者体内药代动力学变化及给药方案制定[J]. 实用药物与临床, 2015, 18(12): 1508-1512.
- [24] Delbove, A., Senage, T., Gazengel, P., Tissot, A., Lacoste, P., Cellerin, L., *et al.* (2022) Incidence and Risk Factors of Anastomotic Complications after Lung Transplantation. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, **16**, Article 175346662211103. <https://doi.org/10.1177/17534666221110354>
- [25] Kim, H.H., Jo, K., Shim, T.S., Ji, W., Ahn, J.H., Oh, D.K., *et al.* (2023) Incidence, Risk Factors, and Clinical Characteristics of Airway Complications after Lung Transplantation. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 667. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-27864-1>
- [26] Upala, S., Panichsillapakit, T., Wijarnpreecha, K., Jaruvongvanich, V. and Sanguankeo, A. (2015) Underweight and Obesity Increase the Risk of Mortality after Lung Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplant International*, **29**, 285-296. <https://doi.org/10.1111/tri.12721>
- [27] Grassi, L., Kacmarek, R. and Berra, L. (2020) Ventilatory Mechanics in the Patient with Obesity. *Anesthesiology*, **132**, 1246-1256. <https://doi.org/10.1097/aln.0000000000003154>
- [28] Zhang, X., Zhang, M., Zhao, Z., Huang, Z., Deng, Q., Li, Y., *et al.* (2019) Geographic Variation in Prevalence of Adult Obesity in China: Results from the 2013-2014 National Chronic Disease and Risk Factor Surveillance. *Annals of Internal Medicine*, **172**, 291-293.
- [29] Ellulu, M.S., Patimah, I., Khaza'ai, H., Rahmat, A. and Abed, Y. (2017) Obesity and Inflammation: The Linking Mechanism and the Complications. *Archives of Medical Science*, **4**, 851-863. <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.58928>
- [30] Ji, T. and Li, H. (2023) T-Helper Cells and Their Cytokines in Pathogenesis and Treatment of Asthma. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1149203. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1149203>
- [31] Thomas, R., Qiao, S. and Yang, X. (2023) Th17/Treg Imbalance: Implications in Lung Inflammatory Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 4865. <https://doi.org/10.3390/ijms24054865>
- [32] Gagliotti, C., Morsillo, F., Moro, M.L., Masiero, L., Procaccio, F., Vespasiano, F., *et al.* (2018) Infections in Liver and Lung Transplant Recipients: A National Prospective Cohort. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, **37**, 399-407. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3183-0>
- [33] Christie, J.D., Edwards, L.B., Kucheryavaya, A.Y., Benden, C., Dobbels, F., Kirk, R., *et al.* (2011) The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-Eighth Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report—2011. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, **30**, 1104-1122. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2011.08.004>

-
- [34] Hornung, F., Rogal, J., Loskill, P., Löffler, B. and Deinhardt-Emmer, S. (2021) The Inflammatory Profile of Obesity and the Role on Pulmonary Bacterial and Viral Infections. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 3456. <https://doi.org/10.3390/ijms22073456>
- [35] Umbrello, M., Fumagalli, J., Pesenti, A. and Chiumello, D. (2019) Pathophysiology and Management of Acute Respiratory Distress Syndrome in Obese Patients. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, **40**, 40-56. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1685179>
- [36] Almond, M., Farne, H.A., Jackson, M.M., Jha, A., Katsoulis, O., Pitts, O., *et al.* (2023) Obesity Dysregulates the Pulmonary Antiviral Immune Response. *Nature Communications*, **14**, Article No. 6607. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-42432-x>
- [37] Lederer, D.J., Wilt, J.S., D'Ovidio, F., Bacchetta, M.D., Shah, L., Ravichandran, S., *et al.* (2009) Obesity and Underweight Are Associated with an Increased Risk of Death after Lung Transplantation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **180**, 887-895. <https://doi.org/10.1164/rccm.200903-0425oc>
- [38] Green, W.D. and Beck, M.A. (2017) Obesity Impairs the Adaptive Immune Response to Influenza Virus. *Annals of the American Thoracic Society*, **14**, S406-S409. <https://doi.org/10.1513/annalsats.201706-447aw>
- [39] 李佳睿, 王丽芹, 徐洪涛, 等. 从痰、虚、郁角度调节肥胖患者的肠道菌群[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(2): 540-545.
- [40] 李建新, 樊森, 李莹, 等. 我国 35~74 岁成人肥胖发病率及其可控危险因素的前瞻性队列随访研究[J]. 中华流行病学杂志, 2014, 35(4): 349-353.
- [41] 钱婷, 李小杉, 王文静, 等. 肺移植术后肺部细菌感染的危险因素及其对死亡风险的影响分析[J]. 东南大学学报(医学版), 2023, 42(3): 348-356.