·论著·

抗生素诱导的肠道菌群失调对小鼠肺部真菌感染的影响及作用机制

钟林育[1],李冰[2],胡剑玲[2],高伟[2],谭心娟[2],李惠萍[2]
(1. 南方科技大学医学院,南方科技大学第一附属医院(深圳市人民医院) 呼吸与危重症医学科,广东 深圳 518020; 2. 深圳市人民医院(南方科技大学第一附属医院,暨南大学第二临床医学院) 呼吸与危重症医学科,广东 深圳 518020)

摘要 目的 探讨抗生素诱导的肠道菌群失调对肺部真菌感染的影响及作用机制。**方法** 将96只雌性C57BL/6J小鼠随机分为SCS组[头孢哌酮(-)+环磷酰胺(+)+烟曲霉(-)]、CCS组[头孢哌酮(+)+环磷酰胺(+)+烟曲霉(-)]、SCA组[头孢哌酮(-)+环磷酰胺(+)+烟曲霉(+)]、CCA组[头孢哌酮(+)+环磷酰胺(+)+烟曲霉(+)],每组24只。记录小鼠7 d生存率、体重变化和粪便性状等。采用16S rDNA测序分析小鼠肠道菌群改变; 测定外周血和肺泡灌洗液(BALF)中嗜酸性粒细胞(EOS)计数; HE染色观察肺和小肠组织病理学改变,实时PCR检测*Fractalkine*和*CX3CR1* mRNA的表达。**结果** 与SCS组比较,CCS组小鼠肠道菌群构成改变,菌群多样性降低。与其他3组比较,CCA组小鼠精神萎靡、活动减少、食欲下降、腹泻明显,7 d生存率明显下降($P < 0.05$)。HE染色显示,CCA组小鼠存在小肠组织和肺组织炎症反应。CCS组和CCA组小鼠外周血和BALF中EOS计数增加($P < 0.05$)。CCS组小鼠肺和小肠组织中*Fractalkine*和*CX3CR1* mRNA表达水平均明显升高($P < 0.05$)。**结论** 抗生素诱导的肠道菌群失调可加重曲霉感染小鼠肺组织炎症反应,降低生存率。EOS、Fractalkine、CX3CR1可能参与肺真菌免疫反应。

关键词 肠道菌群; 真菌感染; 嗜酸性粒细胞; 免疫
中图分类号 R563 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646(2026)03-0221-06
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20260323.1621.014
DOI:10.12007/j.issn.0258-4646.2026.03.005

Effect of antibiotic-induced intestinal flora dysregulation on pulmonary fungal infection and related mechanisms

ZHONG Linyu[1], LI Bing[2], HU Jianling[2], GAO Wei[2], TAN Xinjuan[2], LI Huiping[2]
(1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital (Shenzhen People's Hospital), School of Medicine, Southern University of Science and Technology, Shenzhen 518020, China; 2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Shenzhen People's Hospital (The First Affiliated Hospital, Southern University of Science and Technology; The Second Clinical Medical College, Jinan University), Shenzhen 518020, China)

Abstract Objective To explore the effect of antibiotic-induced intestinal flora dysregulation on pulmonary fungal infection and its underlying mechanism. **Methods** A total of 96 female C57BL/6J mice were divided into four groups: SCS: cefoperazone (-) + cyclophosphamide (+) + *Aspergillus fumigatus* (-); CCS: cefoperazone (+) + cyclophosphamide (+) + *Aspergillus fumigatus* (-); SCA: cefoperazone (-) + cyclophosphamide (+) + *Aspergillus fumigatus* (+); CCA: cefoperazone (+) + cyclophosphamide (+) + *Aspergillus fumigatus* (+). The 7-day survival rate, body weight, and fecal characteristics were assessed. Alterations in gut microbiota were analyzed, eosinophils in the peripheral blood and bronchoalveolar lavage fluid (BALF) were counted, histopathological examinations of the lungs and small intestine tissues were performed, and the expression of *Fractalkine* and *CX3CR1* mRNA was analyzed. **Results** Compared to the SCS group, mice in the CCS group exhibited changes in gut microbiota composition and a reduction in microbial diversity. Compared to the other three groups, mice in the CCA group exhibited lethargy, reduced activity, decreased appetite, severe diarrhea, and a significantly lower 7-day survival rate ($P < 0.05$). HE staining revealed typical inflammatory responses in the lungs and small intestine tissues of mice in the CCA group. The EOS counts increased in the blood and BALF of mice in the CCS and CCA groups (all $P < 0.05$). Compared to the SCS group, mice in the CCS group exhibited significantly higher expression of *Fractalkine* and *CX3CR1* mRNA in the lung and small intestine tissues ($P < 0.05$). **Conclusion** Antibiotic-induced intestinal flora dysregulation exacerbated lung inflammatory responses in *Aspergillus*-infected mice and reduced survival rates. EOS, Fractalkine, and CX3CR1 may be involved in fungal immunity in the lungs.

Keywords intestinal flora; fungal infection; eosinophil; immunity

基金项目:国家重点研发计划"病原学与防疫技术体系研究"专项(2021YFC2300301);广东省医学科研基金(C2022118);深圳市呼吸系统疾病临床医学研究中心项目(LCYSSQ20220823091203007)
作者简介:钟林育(2000-),男,硕士研究生.
通信作者:李惠萍,E-mail:huipingli2154@163.com
收稿日期:2025-08-21
网络出版时间:2026-03-24 16:00:11

随着人口老龄化，肿瘤和自身免疫性疾病发病率升高，随着糖皮质激素、免疫抑制剂的广泛应用以及器官移植的开展，肺部真菌感染逐年增多[1]。肠道菌群的组成和功能改变与多种免疫介导的炎症性疾病的发生相关，肠道菌群及其代谢产物可通过“肠–肺轴”调节肺部感染和免疫[2]。广谱抗生素的应用是引起肠道菌群失调的最常见原因[3]，导致多种肺部疾病的发生。肠道菌群失调对肺部真菌感染的影响尚不明确。本研究通过建立肠道菌群失调小鼠肺曲霉感染模型，分析肠道菌群失调与肺部真菌免疫的关系，探讨可能涉及的免疫应答机制，为肺部真菌感染的预防和治疗提供新的思路。

1　材料与方法

1.1　烟曲霉菌株

烟曲霉菌株（菌株号ATCC13703），购自深圳宏华生物科技有限公司。参照文献[4]的方法制备烟曲霉孢子悬液，参照文献[5]的方法制备烟曲霉菌丝悬液。

1.2　实验动物和分组

SPF级6~8周的雌性C57BL/6J小鼠，购自江苏集萃药康生物科技股份有限公司，许可证号SCXK（苏）2018-0003。所有动物实验经深圳市人民医院伦理委员会审核批准（AUP-250217-LHP-0108-01）。

将96只小鼠随机分为4组：SCS组[头孢哌酮（–）+环磷酰胺（+）+烟曲霉（–）]、CCS组[头孢哌酮（+）+环磷酰胺（+）+烟曲霉（–）]、SCA组[头孢哌酮（–）+环磷酰胺（+）+烟曲霉（+）]、CCA组[头孢哌酮（+）+环磷酰胺（+）+烟曲霉（+）]，每组24只。4组小鼠均接受环磷酰胺免疫抑制，第6天腹腔注射环磷酰胺150 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$，第9天腹腔注射环磷酰胺75 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$。参考文献[4-5]的方法，先给予小鼠头孢哌酮，再给予烟曲霉，制备经抗生素诱导后肺曲霉感染的小鼠模型。SCS组小鼠连续尾静脉注射生理盐水5 d，100 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$。CCS组小鼠连续尾静脉注射头孢哌酮5 d，100 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$。SCA组小鼠连续尾静脉注射生理盐水5 d，100 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$，第10天经气管插管给予烟曲霉$1\times10^6$ CFU/50 μL。CCA组小鼠连续尾静脉注射头孢哌酮5 d，100 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$，第10天经气管插管给予烟曲霉$1\times10^6$ CFU/50 μL。

各组分别于第5、11、17天处死3只小鼠，用于血细胞仪检测嗜酸性粒细胞（eosinophil，EOS）计数、HE染色、实时PCR。各组剩余12只小鼠用于生存率分析。

1.3　实验方法

1.3.1　一般情况观察：从给予烟曲霉后开始，每天记录并统计各组小鼠存活情况，持续7 d；观察小鼠精神状态、毛发、体重、活动度、饮食情况、粪便状况等，记录第1、5、10、17天时各组小鼠的体重。

1.3.2　小鼠粪便菌群高通量测序：由广东美格基因科技有限公司完成。收集小鼠的新鲜粪便，使用DNA提取试剂盒进行基因组DNA抽提后，用1%琼脂糖凝胶电泳检测DNA的完整性和纯度，采用NanoDropOne分光光度计（美国ThermoFisher Scientific公司）检测DNA的浓度和纯度。以基因组DNA为模板，使用带Barcode/Index序列的引物及PremixTaq（日本TaKaRa公司）进行PCR扩增。引物序列：341F/806R，正向5’-TCGTCGGCAGCGTCAGATGTGTATAAGAGACAGCCTACGGGNGGCWGCAG’-3，反向5’-GTCTCGTGGGCTCGGAGATGTGTATAAGAGACAGGGACTACHVGGGTATCTAAT -3’。利用Gene Tools软件（Version 4.03.05.0，英国Syngene公司）对PCR产物进行浓度对比后，按照等质量原则计算各样品所需体积，将各PCR产物混合。使用 E.Z.N.A.® Gel Extraction Kit 凝胶回收试剂盒回收PCR混合产物，TE缓冲液洗脱回收目标DNA片段。后续按照NEBNext® Ultra™ DNA文库制备试剂盒标准流程进行建库操作，之后在高通量测序平台进行上机测序。测序得到的原始图像数据文件，经碱基识别分析转化为原始测序序列，分析菌群构成和多样性。

1.3.3　病理学观察：采集小鼠肺和小肠组织标本，10%甲醛液固定、石蜡包埋、组织切片，HE染色，光镜下观察病理学改变，评估炎症反应。

1.3.4　EOS计数：腹腔注射阿弗丁（300 μL/25 g）麻醉小鼠，收集外周血和支气管肺泡灌洗液（bronchoalveolar lavage fluid，BALF）标本，血细胞仪检测EOS计数。

1.3.5　实时PCR：提取肺和小肠组织标本总RNA，逆转录合成cDNA。产物用1.5%琼脂糖电泳，凝胶成像系统扫描，采用Quantity One V4.4软件系统进行定量分析。引物序列：*β-actin*，正向5’-ATCTACGAGGGCTATGCTCT-3’，反向5’-TACTCCTGCTTGCTGATCCA-3’；*CX3CR1*，正向5’-TCGCCCTGCCCTTG

CTTAT-3’，反向5’-AGACCCATCTCCCTCGCTTGT-3’；*Fractalkine*，正向5’-AGTGCCCCACCTGTAAA-3’，反向5’-GCTCTTGGAGAATGCTATG-3’。

1.4　统计学分析

采用GraphPad Prism 6和SPSS 22.0软件进行统计分析。计量资料以$\bar{x} \pm s$表示，2组间比较采用独立样本t检验，多组间比较采用单因素方差分析，进一步两两比较采用Tukey法分析。$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　一般情况观察

分组干预后，SCS组小鼠精神良好，活泼好动，毛发柔顺，粪便干燥、成形；CCS组小鼠食欲不振，肛周红肿，排便增多，粪便呈黄绿色，抗生素停用3 d后好转；SCA组小鼠精神懒散，行动缓慢，毛发杂乱，大便正常；CCA组小鼠精神萎靡，行动迟缓，毛发杂乱，食欲不振，腹泻、大便稀溏。

2.2　体重变化和生存率分析

第1~5天抗生素给药期间，各组小鼠的体重随天数的增加正常增长。第5天后，各组小鼠体重开始下降，但4组间差异无统计学意义（均$P > 0.05$）；第10天开始，曲霉感染（SCA组、CCA组）小鼠体重下降，CCA组小鼠体重下降更明显。SCS组和CCS组中，第17天与第5天、第10天比较，小鼠体重变化不明显；SCA组中，小鼠体重轻微下降；CCA组中，小鼠体重明显下降（$P < 0.05$）。第17天时，CCA组小鼠体重明显低于SCS组（$P < 0.05$）。见表1。

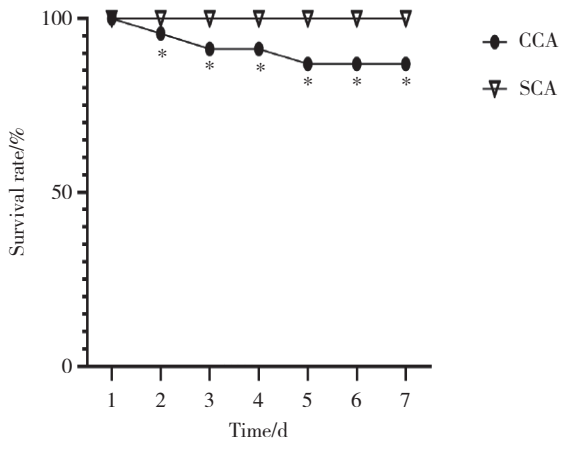
表1　各组小鼠体重变化(g)

Tab.1　Changes of body weight of mice in each group(g)

Group	1 d	5 d	10 d	17 d
SCS	22.02 ± 0.84	22.76 ± 0.81	22.18 ± 0.73	22.52 ± 0.75
CCS	22.35 ± 0.61	22.98 ± 0.59	22.12 ± 0.62	22.02 ± 0.60
SCA	22.59 ± 0.81	23.25 ± 0.79	22.45 ± 0.86	21.03 ± 0.75
CCA	22.00 ± 0.57	23.10 ± 0.48	22.51 ± 0.55	20.32 ± 0.47[1),2),3)]
F	0.151 4	0.086 1	0.071 4	2.133 0
P	0.928 4	0.967 3	0.975 0	0.108 3

1) $P < 0.05$ vs. 5 d within group; 2) $P < 0.05$ vs. 10 d within group; 3) $P < 0.05$ vs. SCS group at the same time point.

观察曲霉感染（SCA组、CCA组）小鼠的生存情况，CCA组小鼠7 d生存率显著下降，与SCA组比较差异有统计学意义（$P < 0.01$）。见图1。



*$P < 0.05$ vs. SCA group.

图1　小鼠生存率分析

Fig.1　Changes of survival rate of mice in each group

2.3　肠道菌群组成情况

采用16S rDNA高通量测序分析粪便菌群组成，结果显示，与SCS组小鼠比较，CCS组小鼠粪便变形菌门和芽孢杆菌属增多，厚壁菌门、疣微菌门和拟杆菌门减少（图2A）。α多样性指数分析结果显示，CCS组生物多样性低于SCS组（图2B）。指数组间差异检验结果显示，使用头孢哌酮诱导后CCS组小鼠肠道菌群多样性降低（图2C）。PCoA1主坐标分析结果显示，SCS和CCS组小鼠粪便生物物种空间分布距离较远，物种组成差异性大（图2D）。

2.4　肺和小肠组织病理学变化

HE染色结果显示，SCS组肺泡结构完整，细胞排列整齐，肺泡腔内无出血、渗液；CCS组肺泡结构完整，未见炎症细胞浸润；SCA组肺泡间隔增宽，少量炎症细胞浸润；CCA组细胞排列紊乱，上皮细胞脱落坏死，肺泡腔内明显充血、水肿及大量炎症细

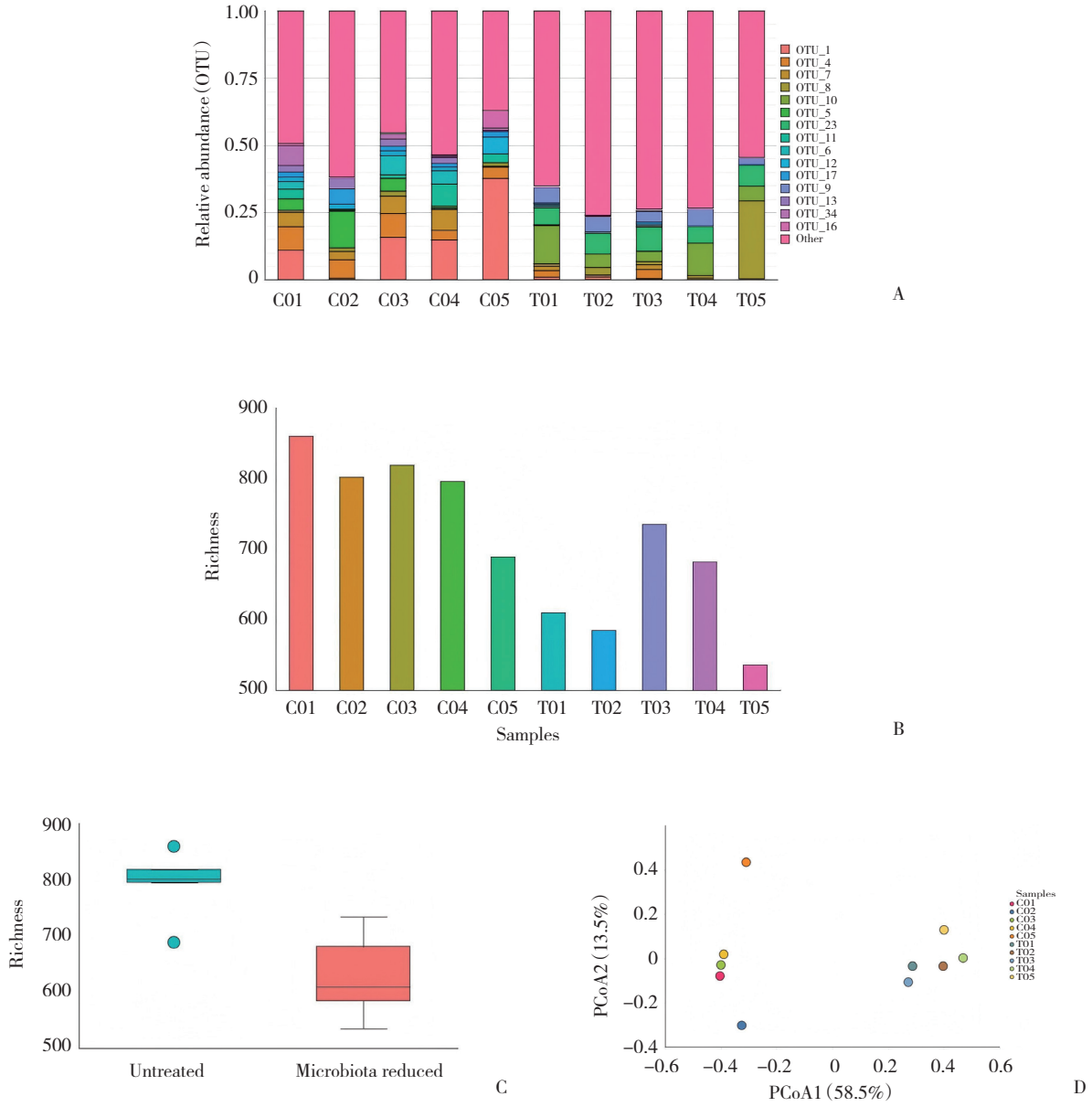
胞浸润。SCS组和SCA组小肠黏膜上皮完整无水肿；CCS组和CCA组小肠黏膜水肿，黏膜细胞脱落，腺体结构紊乱，黏膜下层水肿、炎症细胞浸润明显。见图3。

2.5　外周血和BALF中EOS计数变化

4组间比较，第5天、第11天、第17天时BALF和外周血中EOS计数均有统计学差异（均$P<0.05$）。第5天时，CCS组和CCA组BALF和外周血中EOS计数明显高于SCS组和SCA组（均$P<0.05$）。第11天时，CCA组BALF中EOS计数明显高于SCS组、CCS组和SCA组（$P<0.05$），外周血中EOS计数无显著变化。第17天时，SCA和CCA组BALF和外周血中EOS计数明显高于SCS组和CCS组（均$P<0.05$），且CCA组BALF和外周血中EOS计数明显高于SCA组（均$P<0.05$）。SCA和CCA组中，第17天时BALF和外周血中EOS计数明显高于第5天、第11天（均$P<0.05$）。见表2。

2.6　*Fractalkine*和*CX3CR1* mRNA的表达

实时PCR结果显示，CCS组小鼠肺组织和小肠组织中，*Fractalkine*和*CX3CR1* mRNA表达水平均明显高于SCS组（$P<0.05$）。见表3。



A，bar chart of intestinal flora composition；B，α diversity index chart；C，analysis of the differences between index groups；D，PCoA 1 principal coordinate analysis. C01-C05，SCS group；T01-T05，CCS group.

图2　注射头孢哌酮后小鼠肠道菌群的组成情况

Fig.2　Composition of intestinal flora in mice after injection of cefoperazone

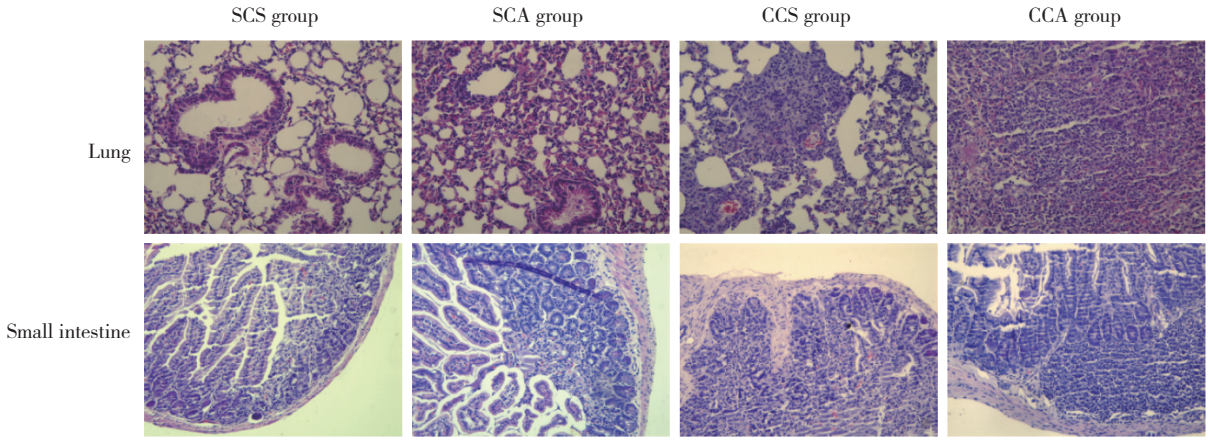


图3　HE染色观察小鼠肺和小肠组织病理学变化　×200

Fig.3　Pathological changes of lung and small intestinal tissue of mice　×200

表2　不同时间点小鼠外周血和BALF中EOS计数的比较

Tab.2　Comparison of levels of EOS in blood and BALF of mice at different time points

Group	BALF			Blood		
	Day 5	Day 11	Day 17	Day 5	Day 11	Day 17
SCS	0.02 ± 0.01	0.02 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.02 ± 0.01	0.07 ± 0.03	0.02 ± 0.00
CCS	0.65 ± 0.17[1)]	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.00	0.22 ± 0.05[1)]	0.04 ± 0.02	0.04 ± 0.01
SCA	0.01 ± 0.00[2)]	0.07 ± 0.02[1),2),4)]	0.31 ± 0.07[1),2),4),5)]	0.02 ± 0.00[2)]	0.09 ± 0.04	0.16 ± 0.03[1),2),4),5)]
CCA	0.64 ± 0.12[1),3)]	0.11 ± 0.03[1),2),3),4)]	1.09 ± 0.20[1),2),3),4),5)]	0.23 ± 0.05[1),3)]	0.05 ± 0.03	0.33 ± 0.03[1),2),3),4),5)]
F	10.740	5.324	22.980	8.295	0.370	33.540
P	<0.000 1	0.007 3	<0.000 1	0.000 5	0.775 3	<0.000 1

1) $P < 0.05$ vs. SCS group at the same time point; 2) $P < 0.05$ vs. CCS group at the same time point; 3) $P < 0.05$ vs. SCA group at the same time point; 4) $P < 0.05$ vs. day 5 within group; 5) $P < 0.05$ vs. day 11 within group.

表3　小鼠肺组织和小肠组织中*Fractalkine*和*CX3CR1* mRNA表达水平的比较

Tab.3　Comparison of expression levels of *Fractalkine* and *CX3CR1* mRNA in the lung and small intestinal tissue of mice

Group	*Fractalkine* mRNA		*CX3CR1* mRNA	
	Small intestine	Lung	Small intestine	Lung
CCS	2.72 ± 0.26[1)]	2.29 ± 0.46[1)]	2.06 ± 0.15[1)]	1.81 ± 0.20[1)]
SCS	0.82 ± 0.14	0.69 ± 0.06	1.01 ± 0.19	0.72 ± 0.06

1) $P < 0.05$ vs. SCS group.

3　讨论

肺部真菌感染主要发生在以粒细胞缺乏为代表的严重免疫缺陷人群，其发病率和死亡率逐年升高。长期使用广谱抗生素可导致肠道菌群失调，影响肺部真菌免疫，加重肺组织炎症反应，进而发展成真菌性肺炎[6]。本研究探讨了肠道菌群失调对肺部真菌感染发病的影响及相关作用机制，对探寻肺部真菌感染新的有效防治方法、改善预后具有重要意义。

头孢哌酮给药后，小鼠出现胃肠功能紊乱现象，肠道菌群构成改变，生物多样性显著降低，HE染色显示小肠黏膜水肿、上皮细胞脱落和炎症细胞浸润，表明抗生素诱导肠道菌群失调小鼠模型建立成功。在此基础上，使用环磷酰胺抑制小鼠免疫功能、建立烟曲霉肺部感染模型，发现肠道菌群失调合并肺曲霉感染的小鼠萎靡少动、毛发蓬乱、食欲不振、大便稀溏，体重明显下降，7 d生存率明显降低，BALF和外周血中EOS计数明显升高，HE染色显示肺组织和小肠组织细胞排列紊乱，存在明显充血、

水肿和炎症细胞浸润现象，提示肠道菌群失调可加重曲霉感染引起的炎症反应，增加病死率。

机体的抗真菌免疫反应极为复杂，不同部位、不同真菌种类以及感染真菌的不同形态（如酵母型、菌丝型等）诱导的免疫反应细胞和信号通路均存在显著差异[7]。机体的抗真菌免疫包括固有免疫和适应性免疫。固有免疫主要是中性粒细胞等通过模式识别受体识别、吞噬并清除真菌，同时激活后续的适应性免疫[8]。适应性免疫则由树突状细胞和单核细胞启动，激活辅助性T（helper T，Th）细胞等细胞亚群，分泌细胞因子、调节免疫反应并清除真菌[6]。其中Th17细胞分泌白细胞介素（interleukin，IL）-17A，诱导抗菌肽产生，参与Th1细胞、Th2细胞和调节性T（regulatory T，Treg）细胞介导的抗真菌免疫反应[9]。Th2细胞分泌IL-4和IL-13等细胞因子，抑制Th1细胞介导的免疫反应，促进巨噬细胞的旁路活化，从而降低抗真菌免疫反应的强度，避免加剧炎症损伤。研究[10]发现，Treg细胞可产生免疫抑制效应因子IL-10抑制过度炎症，维持免疫稳态，其功能异常或IL-10表达失衡可能导致免疫抑制，使真菌感染持续存在。

肠道菌群与肺部免疫之间的相互作用被称为“肠-肺轴”。肠道菌群可通过调节肠道免疫反应，影响固有免疫和适应性免疫细胞的增殖和分化[11]。肠道菌群失调产生的趋化因子可导致肺部免疫细胞（如巨噬细胞、树突状细胞和T细胞）功能的改变。已有研究[12]发现，肠道菌群紊乱可增加流行性感冒病毒、肺炎克雷伯菌等的肺部感染，提示肠道和肺在维持宿主免疫稳态中相互作用。虽然“肠-肺轴”在真菌感染中的作用尚未完全明确，但肠道菌群的组成和功能变化与多种免疫炎症性疾病的发生和发展密切相关，并可能影响继发性真菌感染的风险和严重程度[11]。

EOS参与2型免疫反应介导的抗寄生虫感染和过敏反应，但它对真菌的免疫作用尚未阐明。部分感染模型中，EOS可能通过吞噬作用、细胞外DNA捕获以及分泌IL-1β、IL-6、IL-17A、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子等细胞因子，作用于机体真菌感染免疫[13]。EOS是肺曲霉感染的重要炎症细胞，产生IL-17，并参与嗜中性粒细胞、巨噬细胞和淋巴细胞募集的控制，通过诱导高水平的细胞因子和趋化因子，产生强烈的炎症过程。因此本研究推测，肠道菌群失调可能促进EOS在肺部聚集，引起细胞因子失衡，降低机体对真菌的清除或加重炎症损伤，导致小鼠肺部感染加重和致死率升高。本研究还发现，肠道菌群失调可引起Fractalkine和CX3CR1表达增加，但仍不清楚真菌感染情况下二者的表达。Fractalkine和CX3CR1是体内重要的免疫调节因子，其作用涉及免疫细胞聚集、炎症调控及宿主防御机制的调节。CX3CL1（Fractalkine）具有膜结合形式和可溶性形式。膜结合形式的CX3CL1能够通过与CX3CR1结合，促进单核细胞、巨噬细胞和$CD8^+$T细胞的黏附和迁移；可溶性形式的CX3CL1作为趋化因子，引导免疫细胞迁移。CX3CL1过度表达可能加剧炎症反应，导致肺组织损伤，特别是在免疫失调的情况下。临床研究[14]发现，对真菌过敏的严重哮喘患者BALF中Fractalkine升高，提示它参与过敏性气道炎症反应。本研究推测，肠道菌群失调导致小肠组织炎症反应，释放炎性细胞因子，通过淋巴或血流传导至肺组织，从而提高CX3CL1和CX3CR1在小肠和肺部的表达水平，调节肺局部免疫功能，加重炎症损伤，减弱真菌清除能力。但Fractalkine和CX3CR1是否参与EOS的释放、趋化以及炎症反应仍需进一步的研究证实。

综上所述，头孢哌酮诱导的肠道菌群失调小鼠肺曲霉感染后症状加重，生存率更低，证实肠道菌群对肺部真菌免疫具有调节作用；肠道菌群失调小鼠BALF和外周血中EOS显著增加，伴随小肠和肺组织中Fractalkine（CX3CL1）及其受体CX3CR1表达增加，提示EOS和Fractalkine/CX3CR1信号轴可能参与肠道菌群对肺部真菌感染的免疫调节。

参考文献：

[1] LYDEAMORE MJ，MITCHELL BG，BUCKNALL T，et al. Burden of five healthcare associated infections in Australia [J]. Antimicrob Resist Infect Control，2022，11（1）：69. DOI：10.1186/s13756-022-01109-8.

[2] BUDDEN KF，GELLATLY SL，WOOD DLA，et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis [J]. Nat Rev Microbiol，2017，15（1）：55-63. DOI：10.1038/nrmicro.2016.142.

[3] RAMIREZ J，GUARNER F，BUSTOS FERNANDEZ L，et al. Antibiotics as major disruptors of gut microbiota [J]. Front Cell Infect Microbiol，2020，10：572912. DOI：10.3389/fcimb.2020.572912.

[4] RÖHM M，GRIMM MJ，D'AURIA AC，et al. NADPH oxidase pro-

（下转第233页）

the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in depression across the female reproductive lifecycle: current knowledge and future directions [J]. Front Endocrinol, 2023, 14: 1295261. DOI: 10.3389/fendo.2023.1295261.
[11] SWAINSON J, REESON M, MALIK U, et al. Diet and depression: a systematic review of whole dietary interventions as treatment in patients with depression [J]. J Affect Disord, 2023, 327: 270-278. DOI: 10.1016/j.jad.2023.01.094.
[12] LI Y, ZHAO YN, YANG P, et al. Adrenal volume quantitative visualization tool by multiple parameters and an nnU-net deep learning automatic segmentation model [J]. J Imaging Inform Med 2025, 38 (1): 47-59. DOI: 10.1007/s10278-024-01158-y.
[13] MORANI AC, JENSEN CT, HABRA MA, et al. Adrenocortical hyperplasia: a review of clinical presentation and imaging [J]. Abdom Radiol, 2020, 45 (4): 917-927. DOI: 10.1007/s00261-019-02048-6.
[14] BOURDEAU I, PARISIEN-LA SALLE S, LACROIX A. Adrenocortical hyperplasia: a multifaceted disease [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2020, 34 (3): 101386. DOI: 10.1016/j.beem.2020.101386.
[15] CHEVALIER B, VANTYGHEM MC, ESPIARD S. Bilateral adrenal hyperplasia: pathogenesis and treatment [J]. Biomedicines, 2021, 9 (10): 1397. DOI: 10.3390/biomedicines9101397.
[16] 管超, 李梦玲, 蒋礼青, 等. 构建CT影像组学模型预测肺鳞状细胞癌肿瘤突变负荷 [J]. 中国医科大学学报, 2022, 51 (6): 481-485, 491. DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2022.06.001.
[17] LAFATA KJ, WANG YQ, KONKEL B, et al. Radiomics: a primer on high-throughput image phenotyping [J]. Abdom Radiol, 2022, 47 (9): 2986-3002. DOI: 10.1007/s00261-021-03254-x.
[18] ZHANG GMY, SHI B, SUN H, et al. Differentiating pheochromocytoma from lipid-poor adrenocortical adenoma by CT texture analysis: feasibility study [J]. Abdom Radiol, 2017, 42 (9): 2305-2313. DOI: 10.1007/s00261-017-1118-3.

（编辑　王又冬）

（上接第226页）

motes neutrophil extracellular trap formation in pulmonary aspergillosis [J]. Infect Immun, 2014, 82 (5): 1766-1777. DOI: 10.1128/IAI.00096-14.
[5] BUSKIRK AD, TEMPLETON SP, NAYAK AP, et al. Pulmonary immune responses to *Aspergillus fumigatus* in an immunocompetent mouse model of repeated exposures [J]. J Immunotoxicol, 2014, 11 (2): 180-189. DOI: 10.3109/1547691X.2013.819054.
[6] SCHEFFOLD A, BACHER P. Anti-fungal T cell responses in the lung and modulation by the gut-lung axis [J]. Curr Opin Microbiol, 2020, 56: 67-73. DOI: 10.1016/j.mib.2020.06.006.
[7] LIONAKIS MS, DRUMMOND RA, HOHL TM. Immune responses to human fungal pathogens and therapeutic prospects [J]. Nat Rev Immunol, 2023, 23 (7): 433-452. DOI: 10.1038/s41577-022-00826-w.
[8] JANNUZZI GP, DE ALMEIDA JRF, PAULO LNM, et al. Intracellular PRRs activation in targeting the immune response against fungal infections [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020, 10: 591970. DOI: 10.3389/fcimb.2020.591970.
[9] CHEN JJ, HE YS, ZHONG XJ, et al. Ribonuclease T2 from *Aspergillus fumigatus* promotes T helper type 2 responses through M2 polarization of macrophages [J]. Int J Mol Med, 2020, 46 (2): 718-728. DOI: 10.3892/ijmm.2020.4613.
[10] WUNSCH S, ZURL C, STROHMAIER H, et al. Longitudinal evaluation of plasma cytokine levels in patients with invasive candidiasis [J]. J Fungi (Basel), 2021, 7 (2): 101. DOI: 10.3390/jof7020101.
[11] 董文博, 佘浩洋, 朱逸凡, 等. 呼吸道菌群在非小细胞肺癌肿瘤免疫微环境和免疫治疗中的作用 [J]. 中国医科大学学报, 2025, 54 (1): 82-86. DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2025.01.014.
[12] SEQUEIRA RP, MCDONALD JAK, MARCHESI JR, et al. Commensal Bacteroidetes protect against *Klebsiella pneumoniae* colonization and transmission through IL-36 signalling [J]. Nat Microbiol, 2020, 5 (2): 304-313. DOI: 10.1038/s41564-019-0640-1.
[13] GAUR P, ZAFFRAN I, GEORGE T, et al. The regulatory role of eosinophils in viral, bacterial, and fungal infections [J]. Clin Exp Immunol, 2022, 209 (1): 72-82. DOI: 10.1093/cei/uxac038.
[14] GODWIN MS, JONES M, BLACKBURN JP, et al. The chemokine CX3CL1/fractalkine regulates immunopathogenesis during fungal-associated allergic airway inflammation [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2021, 320 (3): L393-L404. DOI: 10.1152/ajplung.00376.2020.

（编辑　陈　姜）