DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20230310

肺部微生态及其与常见肺部疾病关系的研究进展

潘颖[1]，徐峰[1,2]*

（1.浙江大学医学院附属第二医院，浙江 杭州 310009；
2.浙江大学滨江研究院，浙江 杭州 310053）

【摘要】传统观念认为正常人体上呼吸道有微生物，而下呼吸道，尤其是远端气道及肺泡组织在正常状况下为无菌状态，该结论的形成主要基于传统的以培养微生物为主的检测方法，具有一定的局限性。随着二代测序等技术的快速发展，越来越多的研究证明人体肺部存在着微生物，通过与机体及环境相互影响，形成了动态平衡的肺微生态系统，并与机体的健康状态和呼吸系统疾病有着密切的联系。迄今，肺部“无菌”的观念已逐步被替代，很多研究也表明健康人群和呼吸系统疾病患者肺部微生物是有区别的，且机体处于不同疾病状态时其微生物组成也存在差异。本文综述了国内外关于肺部微生物组学的发展历程和研究现状，健康和疾病状态肺部微生物组学的差异及呼吸道、肠道微生态之间的联系。

【关键词】微生态；肺部微生物；肠道微生态；肺部疾病

中图分类号：R37，R563　　**文献标识码：**A　　**文章编号：**2096-8965（2023）03-0065-08

Research progress of pulmonary microecology and its relationship with common pulmonary diseases

Pan Ying[1]，Xu Feng[1,2]*

(1.The Second Affiliated Hospital Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, Zhejiang, China;
2.Binjiang Institute of Zhejiang University, Hangzhou 310053, Zhejiang, China)

【Abstract】The conventional wisdom is that the normal human upper respiratory tract has microorganisms. However, under normal conditions, the lower respiratory tract is sterile, especially the distal airway and alveolar tissue. This conclusion is mainly based on the traditional detection method of culturing microorganisms, which has certain limitations. With the rapid development of technologies such as second-generation sequencing, more and more studies have proved the existence of microorganisms in human lungs. By interacting with the organism and the environment, it forms a dynamic and balanced lung microecosystem, which is closely related to human health and respiratory diseases. So far, the concept of pulmonary "sterile" has been gradually replaced. Many studies have also shown that the pulmonary microbes of healthy people and people with respiratory diseases are different, and the microbial composition of people in different disease states is also different. In this paper, the development and research status of pulmonary microbiome, the differences between healthy and diseased pulmonary microbiome, and the relationship between respiratory tract and intestinal microecology were reviewed.

【Keywords】Microecology; Pulmonary microorganisms; Intestinal microecology; Pulmonary disease

收稿日期：2023-08-18；**修回日期：**2023-09-05

通信作者：徐　峰（1974-），男，浙江衢州人，博士生导师，主要从事肺部感染的发病机制和防治研究。E-mail: xufeng99@zju.edu.cn

1 微生态相关概念

微生物（Microbe）指包括细菌、真菌、病毒及原生动物等任何形式的微观生命。而在特定区域或栖息地发现的所有微生物称作微生物群（Microbiota）。微生物群及其相互作用的环境所涵盖的所有基因的总和即称为微生物组（Microbiome）。对于宿主来说，微生物群在与宿主的长期进化过程中形成了共生、互生及寄生多种不同的共存关系，两者彼此间相互依存、相互制约，形成了微生态系统（Microbial ecosystem）。任何动态系统在内在或外在因素影响下都有可能发生失调状态，微生态系统亦是如此。微生态失调（Dysbiosis）是指宿主共生微生物群的结构和（或）功能异常，超过其恢复能力，并对宿主产生负面影响的一种病理状态。微生态失调具有宿主特异性和疾病特异性，同样的微生物群落结构在某一宿主中可能有益或无害，但在其他宿主中可能引起病理性改变。微生态失调的定义并不是绝对的，不能超出特定宿主和特定疾病的背景之外进行笼统的定义。肺部的微生物群包括微生物和宿主细胞，以及调节这些细胞相互作用的生物和非生物因素。目前对病毒、噬菌体和真菌对肺微生物体的贡献知之甚少，因此，本文我们主要讨论细菌。

2 肺部微生物

2.1 肺部微生物的起源和发展

既往的观点都认为肺是无菌的，最主要的原因是子宫内的胎儿肺充满了羊水。近年来，微生物非培养依赖性分析表明羊水和胎盘标本中存在细菌DNA[1,2]，且这些微生物群落有利于产前肺部发育。这说明婴儿在出生这一刻，微生物群落已经开始在气道定植。而这些检测到的细菌的分类及分布相比于其他身体部位更接近口腔的分类及分布[1]，且与新生儿的胎龄及母体当时分娩条件有关[3]。有研究通过检测发现新生儿的微生物菌群与母体相似，其以链球菌、普氏菌、奈瑟菌、维龙韦荣球菌、卟啉单胞菌和梭菌为主[4]。新生儿的微生物群在各个器官位点之间是相对均匀的，但很快（数天和数周）分化为各器官的特异性群落[5]。3岁前的幼儿肠道微生物群是高度动态的，随后将与成人微生物群类似[6]。有研究关于上呼吸道微生物群落的发育成熟方式表明母乳喂养、日常护理及抗生素使用等因素会影响婴幼儿上呼吸道菌群的变化[7,8]，但是针对下呼吸道目前尚缺乏类似的研究。上呼吸道的样本是研究呼吸道中宿主-微生物相互作用的宝贵资源，由于下呼吸道代表了一个截然不同的微生物栖息地，所以这些数据是否反映了发生在下呼吸道的相互作用，我们不得而知。

2.2 肺部微生物群来源及种类

肺微生物群的来源目前尚无定论。现多认为微生物进入肺的主要途径是微量误吸、空气的吸入和直接沿黏膜表面扩散。多项研究表明，在健康人群中普遍存在微量误吸现象[9-11]。其次根据口腔和肺部微生物群之间群落组成的重叠，我们推论微量误吸很可能是肺部微生物来源的主要途径[12]。此外，即使在通过微生物密集的上气道之前每立方米空气中便含有10^4~10^6个细菌细胞[13]。而微生物群的直接扩散及繁殖尚未有研究论证。通过微量误吸或吸入空气等途径，最后环境暴露因素和宿主消除反应共同作用于肺部特征性微生物群的形成。

虽然健康人群的肺部微生物菌群研究还处于初期阶段。但越来越多的研究证实，健康成人肺部存在种类多种多样的微生物。厚壁菌门、拟杆菌门和变形菌门是健康受试者中最常见的菌门，而微生物细菌属以普氏菌属、韦永氏球菌属、链球菌属及假单胞菌属为主，还有如流感嗜血杆菌等非常少的常见致病性变形菌[14-16]。虽说在细菌类别上与上呼吸道种类相似，但其细菌的相对丰度不尽相同。目前尚不清楚这种变化是否随着时间的推移而持续存在，还是与胃食管反流、咽喉功能障碍和口腔卫生等临床现象有关[15,17]。

2.3 影响肺部微生态动态平衡的因素

肺微生物群的动态平衡主要受到微生物迁移、微生物清除和微生物局部繁殖率这三大因素的影响[18,19]。这些因素的失调将会引起健康人群或患病人群肺微生物群的变化。肺部微生物的来源和维持被认为是由来自上呼吸道的微生物迁移（例如唾液的微量吸入[13,20]）和宿主防御机制（例如肺泡巨噬细胞和黏液纤毛转运的清除）的微生物清除之间的平衡决定的，而微生物本身的局部繁殖率对其贡献相对较小[12,21]。决定肺部微生物菌群生长状况的环境条件主要为氧分压、pH值、温度、上皮细胞结构、吸入颗粒沉积、相对肺泡通气、相对血流灌注及宿主炎症细胞丰度和激活状态。尽管这些环境因素在健康肺内有很大的空间变化，但缺乏空间一致的变化，健康受试者的肺微生物群在单个呼吸道仍是相对均匀的[21]，因此，健康者的肺微生物群系更多地取决于微生物迁移和清除的平衡，而不是局部生长条件。

2.4 肺部微生物菌群与肠道微生态的联系

胃肠道微生物的数量超过10亿，种类超过1 000种，微生物基因的数量超过了人类胃肠道细胞数量的100倍[22,23]。它是迄今为止人体中最复杂且最丰富的微生物群落，具有易变和快速成熟的特点[24]。由于微生物种类繁多，个体间微生物群落组成的差异较大，不同个体不同的微生物群落在人体新陈代谢方面起着相应的作用，其被称为“功能性微生物群”[24]。肺部微生物相比肠道微生物的数量更少，但种类相似，其以拟杆菌门、厚壁菌门和变形菌门为主，各种细菌的相对丰度也不同[25,26]。在健康肺中，微生物生物量为每克组织含有10^3至10^5个细菌[27]（相比之下，大肠的密度为每克10^{11}至10^{12}个细菌）[28]。肺部微生物是从口腔或上呼吸道以一种动态的短暂的方式不断异位到下呼吸道，而不是传统意义上的常驻菌群繁殖增长[29]。

微生物与宿主之间是一个错综复杂且互赢互利的共生关系。有研究表明，无菌小鼠因体内无微生物群落的常驻而缺乏免疫调节系统，而微生物失调也会使小鼠的新陈代谢紊乱，解剖组织学变化，但通过粪便转移等方法来接种胃肠道微生物使小鼠恢复健康，可见微生物群落对小鼠的生长发育起着关键性作用[30]。在健康人群中，年龄、饮食和抗菌药物的使用等因素也会影响肠道菌群结构的变化[31]。研究显示患有炎症性肠病的患者中高达50%以上的人伴有严重的呼吸道症状，而大多数慢性呼吸系统疾病的患者也伴有胃肠道功能紊乱[32-34]。因此，胃肠道—呼吸道疾病的相互联系表明肠道黏膜与呼吸道黏膜之间具有一定的关联性，称为“肠—肺轴”。肠道的免疫健康对肺部健康会产生一定的影响，且肠道微生物菌群通过调控肺部微生物的免疫应答影响呼吸系统疾病的发生，二者在“肠—肺轴”中起关键作用[35,36]。例如，婴幼儿期过早使用抑酸药物和抗生素、频繁食用快餐、剖腹产和配方奶喂养等行为将破坏肠道微生物群，增加患有哮喘风险[37-40]。与之相反，多摄入高纤维食物、阴道分娩和母乳喂养等行为与哮喘的关系呈负相关[39-41]。除了过敏性气道疾病外，有研究表明，肠道微生物群还通过调节先天性和适应性免疫反应，对细菌性和病毒性肺部感染起到保护作用[42,43]。虽说目前大多数证据表明肠道微生物群影响到肺部情况，但呼吸系统疾病也可以影响到肠道微生物群。如哮喘、慢性阻塞性肺病和肺囊性纤维化等慢性肺部疾病，不仅表现出肺部微生物群失调，而且还有胃肠道紊乱的表现，如肠易激综合征[32,44,45]。此外，也有实验数据表明，呼吸道流感感染的小鼠可间接诱导肠道免疫损伤，改变肠道菌群[46]。总的来说，肠道微生物群和肺部微生物群之间存在丝丝缕缕的关系，这对于维持体内平衡和调节宿主免疫系统至关重要。肠道微生物群与肺部健康或疾病之间的影响仍需要进一步研究。

3 常见呼吸系统疾病状态下肺部微生态变化

3.1 哮喘（Asthma）

哮喘是由多种炎症细胞（如嗜酸性粒细胞、肥大细胞、T淋巴细胞、中性粒细胞、气道上皮细胞等）和细胞组分参与的气道慢性炎症为特征的异质性疾病，其特征是气道高反应性，通常导致反复发作的喘息、气促、胸闷和（或）咳嗽等症状。哮喘具有复杂的异质性，其临床表型的表达取决于许多环境因素与不同的易感基因之间的相互作用[47]。流行病学调查显示，哮喘的发病率与早期微生物接触史息息相关[48]。相关研究显示，早期在农场生活过的儿童哮喘患病率比其他人群明显降低[49]。2010年，Hilty等[50]第一次描述了下呼吸道中微生物的存在，并证实正常人体和哮喘患者呼吸道中微生物组成存在明显的差异。研究表明，儿童时期接触微生物、胃肠和咽微生物群的改变以及随后的哮喘发生发展之间有着明确的联系[8,49]。一般而言，增加细菌接触的机会和细菌的多样性有助于防止哮喘的发展[49]，即使儿童呼吸微生物区系中存在特定的潜在致病细菌物种与哮喘呈正相关[8]。在动物模型中，通过抗生素或饮食的改变来控制胃肠微生物群可以较大程度地改变宿主的$CD4^+$ T细胞介导的致敏气道反应[35,51]。对于哮喘发病机制来说，肠道和肺的微生物以及局部和全身免疫反应的相互关系可能是复杂的、双向的。但一旦哮喘建立，它与气道微生物区系改变的关系是不可辩驳的。成人哮喘患者，即使是临床诊断[50,52]和未经治疗患者[53]，其下呼吸道微生物群的改变通常表现为增加群落多样性和各菌门的成员数。和正常人体相比，哮喘患者呼吸道中变形菌纲，特别是其中的条件致病菌——嗜血菌属、莫拉菌属和奈瑟球菌属明显增加，而拟杆菌门，特别是其中的普雷沃杆菌属明显减少[50]。

在哮喘患者中，呼吸微生物群的特征与气道反应性[52]以及对皮质类固醇[54]和大环内酯类抗生素[52]的生理和临床反应有关。最近，人们对非嗜酸性哮喘产生了兴趣，这是一种缺乏Th2相关气道免疫反应的气道疾病。与嗜酸性哮喘患者相比，非嗜酸性

哮喘患者有更频繁、更严重的急性加重，对皮质类固醇的反应也更差[55]。最近有研究认为，哮喘的这种表型可能是由紊乱的微生物群驱动的[56]，同时，相关动物模型和人类研究表明，这种表型可能对大环内酯类药物特别敏感[57,58]。通过研究证实大环内酯类药物治疗的确会改变哮喘患者的肺微生物群[59]。但目前尚不清楚大环内酯类药物在非嗜酸性哮喘中的益处是否可归因于直接抗菌作用、宿主免疫调节[57]还是两者兼而有之。总之，虽然近些年的大量研究均表明哮喘患者呼吸道中微生物组成发生了很大改变，但是这些组成的改变和哮喘之间的具体关系，至今尚未得到很好的阐释，有待研究者更加深入地研究。

3.2 慢性阻塞性肺疾病（Chronic Obstructive Pulmonary Diseases，COPD）

COPD是呼吸道和肺部的一种慢性疾病，其主要表现为慢性支气管炎和肺气肿。COPD的发病机制是气道损伤、炎症和感染之间的恶性循环。传统的微生物培养方法证实约一半COPD患者病情的加重主要与肺炎链球菌、流感嗜血菌和黏膜炎莫拉菌等致病菌的感染有关。越来越多的研究也开始致力于肺部微生物的整体分布和变化与COPD之间的关系。

肺部微生物群与COPD的关系不同于肺部微生物群和哮喘。在哮喘中，即使是轻度疾病患者也有明显的肺部微生物区系改变[50,53]，而轻度和中度COPD患者的肺部微生物群与健康志愿者的肺部微生物区系是不可区分的[60-64]。随着COPD的严重程度的提高（一般情况下，第1秒用力呼吸量小于预测值的40%~50%），肺部微生物群就会不断改变。大多数关于晚期慢性阻塞性肺病患者的研究观察到，肺部微生物组分逐渐转移到蛋白质菌及其常见的潜在致病成员（例如假单胞菌，嗜血杆菌）[62,65,66]，甚至是厚壁菌[66,67]。对于哮喘，气道炎症和微生物失调似乎在每个严重阶段都有联系，但慢性阻塞性肺病的微生物失调可能只有超过严重程度的临界阈值之后才会出现。患者发生COPD急性加重（AECOPD）可能与肺部微生物群落的变化和呼吸道炎症水平有关。病毒感染诱发的AECOPD患者的痰液标本显示微生物群落种类并未减少，而是菌群组成向嗜血杆菌属、假单胞菌属和莫拉克斯菌属转换[68]。

有研究对COPD稳定期的患者进行16S rDNA基因序列测序发现其气道定植着丰富、复杂的微生物群落[69]。COPD稳定期的气道细菌微生物群落在AECOPD时显示出明显的异质性[35]。AECOPD耗竭较多、丰度减少的微生物群落可以促进肺部微生物的构成和维持功能的稳态[60]。

COPD也可改变肠道微生物群落，影响机体免疫应答。众所周知吸烟是COPD发生发展的重要危险因素，而吸烟也可以引起口腔微生物群落结构的改变[70]，损伤气道纤毛清除功能，形成黏液栓，同时免疫系统作用于共生细菌，气道和肺泡的持续炎症和修复，最终改变了COPD患者微生物群落构成，加重了疾病的进展[71]。吸烟不仅可以改变肺部微生物结构，也可改变肠道微生物群落结构，导致肠道免疫功能破坏、病原体清除受损[72]、胃内容物酸化[73]、摄入细菌[74]等。目前我们认为吸烟者和COPD患者的自然杀伤细胞功能发生改变[75]，而有研究发现，通过给成年男性吸烟者口服乳酸杆菌，可以改善外周自然杀伤细胞的功能缺陷[76]。在COPD小鼠模型中使用短双歧杆菌和鼠李糖乳杆菌也改善了肺脏病理[77]。因此我们推论预防性使用特定的益生菌可能有益于COPD患者。

3.3 肺囊性纤维化（Pulmonary Cystic Fibrosis，CF）

CF是一种先天性疾病，属于常染色体隐性遗传性疾病。由于外分泌腺的病变增加了呼吸道支气管中的黏液，不易排出的黏液造成支气管反复阻塞，进而继发支气管和肺部反复的细菌感染，最终导致肺囊性纤维化以及肺功能受损。CF患者遭受着反复的细菌感染，主要的致病菌有伯克霍尔德菌、嗜麦芽窄食单胞菌、流感嗜血杆菌、金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌，其中铜绿假单胞菌引起的炎症反应最强烈[78]。通过对CF患者样本rRNA基因PCR序列用LH-PCR和T-RFLP分析表明，CF患者肺部存在广泛多样的细菌种群。其中有兼性和专性厌氧菌，如普氏菌属、韦永氏球菌属、米勒链球菌，其中来自米勒链球菌属的无色菌、寡单胞菌和链球菌被报道在CF患者加重期的起始阶段发挥着作用[79]。Cox和Zemanick等[80,81]研究发现CF患者中，由于肺功能的降低，表现出随年龄增长呼吸道微生物种类和数量下降的现象。虽然微生物多样性的丧失与抗生素累积使用密切相关[82,83]，但痰微生物群落的多样性随年龄和疾病严重程度的增加而减少[80,83,84]。在两项单独的临床试验中，给CF患者服用肠道益生菌可显著降低疾病加重的频率[85,86]。尽可能了解肺部微生物群可以改变CF的传统诊治方法。传统方法主要使用抗生素治疗CF的反复肺部

感染，虽然在一定程度上控制了疾病的发展，这个效应是短暂的，细菌的密度和多样性会很快恢复。总之，肺部微生物与CF发病机制之间的关系十分复杂，且关系还未阐明，但能否通过各种方式调节患者肺部的微生物群落，从而控制CF的发生发展，仍需要更深入的研究。

3.4 支气管扩张症（Bronchiectasis）

非囊性纤维化支气管扩张症的特点是不可逆地扩张支气管，通常与慢性痰的产生、下呼吸道的细菌定植、炎症和频繁支气管扩张加重有关[87]。呼吸道感染在支气管扩张症中是常见的，使用传统的培养方法如痰液培养等来检测支气管扩张症呼吸道样本，常见的致病菌有流感嗜血杆菌、铜绿假单胞菌、肺炎链球菌等。其中铜绿假单胞菌的感染或定植与支气管扩张的关系尤为密切。此前有多项研究表明，痰中培养出铜绿假单胞菌对支气管扩张、哮喘患者都是病情加重的表现[88-90]。一项研究表明，长期气道定植菌也以铜绿假单胞菌和流感嗜血杆菌最为常见，且感染铜绿假单胞菌的患者的第1秒用力呼吸量（平均预测值为60.4%）低于未定植的患者（78.1%）（$P = 0.001$）[91]。

目前对非囊性纤维化支气管扩张症患者的肺部微生物群还没有像CF那样被广泛研究。有研究发现，CF和非CF支气管扩张症的肺中有类似的微生物区系[92]。与其他慢性炎症性呼吸疾病的微生物群相似，支气管扩张症患者的微生物群也相对丰富，有丰富的蛋白菌门[93]和其他如嗜血杆菌和假单胞菌等组成[94]。另外，Tunney等[93]对临床稳定期的支气管扩张症患者和接受抗菌治疗前后的急性感染加重的支气管扩张症患者的痰标本进行分析，发现支气管扩张症患者的肺部存在复杂的微生物群落，在大多数样本中检测到了普氏菌属、韦永氏球菌属等厌氧菌群，并且不同临床状态（稳定期、加重期、加重治疗后）微生物组成相似，微生物群落多样性无明显差异。然而，这些都是针对整个肺部微生物群落的分析，或许某单一微生物的改变在支气管扩张症的发生、发展中有着潜在的作用。针对单一微生物与肺部疾病严重性和疾病进展之间的关系有待进一步的研究，以期进行抗生素的靶向治疗，尤其在支气管扩张症急性加重期，从而增强临床疗效，改善患者的预后。

4 小结与展望

肺部微生物在人体的整个生命过程中扮演着重要的角色。得益于二代测序等技术的飞速发展，越来越多的研究表明无论健康或是疾病，肺部都存在着大量的微生物，且不同疾病状态下其结构组成存在较大的差异。但肺部微生物和宿主本身一直处在动态平衡中，为人体呼吸道和肺部健康发挥着重要作用，同时又与呼吸系统疾病的发生发展有着密切的联系。因此，未来对这些微生物的基因进行全面测序及对其生理功能进行深入解析，同时建立人类肺部微生物组数据库，可为呼吸系统疾病的预防和治疗带来全新的思路和方法。

参考文献

[1] AAGAARD K, MA J, ANTONY K M, et al. The placenta harbors a unique microbiome[J]. Sci Transl Med, 2014, 6 (237): 237ra65.

[2] DIGIULIO D B. Diversity of microbes in amniotic fluid [J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2012, 17(1): 2-11.

[3] DOMINGUEZ-BELLO M G, COSTELLO E K, CONTRERAS M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(26): 11971-11975.

[4] WYPYCH T P, WICKRAMASINGHE L C, MARSLAND B J. The influence of the microbiome on respiratory health[J]. Nat Immunol, 2019, 20(10): 1279-1290.

[5] CAPONE K A, DOWD S E, STAMATAS G N, et al. Diversity of the human skin microbiome early in life[J]. J Invest Dermatol, 2011, 131(10): 2026-2032.

[6] YATSUNENKO T, REY F E, MANARY M J, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography[J]. Nature, 2012, 486(7402): 222-227.

[7] BIESBROEK G, TSIVTSIVADZE E, SANDERS E A, et al. Early respiratory microbiota composition determines bacterial succession patterns and respiratory health in children[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2014, 190(11): 1283-1292.

[8] TEO S M, MOK D, PHAM K, et al. The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development[J]. Cell Host Microbe, 2015, 17(5): 704-715.

[9] GLEESON K, EGGLI D F, MAXWELL S L. Quantitative aspiration during sleep in normal subjects[J]. Chest, 1997, 111(5): 1266-1272.

[10] HUXLEY E J, VIROSLAV J, GRAY W R, et al. Pharyngeal aspiration in normal adults and patients with depressed consciousness[J]. Am J Med, 1978, 64(4): 564-568.

[11] AMBERSON J B. A clinical consideration of abscesses and cavities of the lung[J]. Bull Johns Hopkins Hosp,

1954, 94(5): 227-237.

[12] VENKATARAMAN A, BASSIS C M, BECK J M, et al. Application of a neutral community model to assess structuring of the human lung microbiome[J]. mBio, 2015, 6(1): e02284-14.

[13] DICKSON R P, ERB-DOWNWARD J R, MARTINEZ F J, et al. The microbiome and the respiratory tract[J]. Annu Rev Physiol, 2016, 78: 481-504.

[14] DICKSON R P, ERB-DOWNWARD J R, FREEMAN C M, et al. Changes in the lung microbiome following lung transplantation include the emergence of two distinct Pseudomonas species with distinct clinical associations [J]. PLoS One, 2014, 9(5): e97214.

[15] SEGAL L N, ALEKSEYENKO A V, CLEMENTE J C, et al. Enrichment of lung microbiome with supraglottic taxa is associated with increased pulmonary inflammation[J]. Microbiome, 2013, 1: 19.

[16] MORRIS A, BECK J M, SCHLOSS P D, et al. Comparison of the respiratory microbiome in healthy nonsmokers and smokers[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187(10): 1067-1075.

[17] BASSIS C M, ERB-DOWNWARD J R, DICKSON R P, et al. Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in healthy individuals[J]. mBio, 2015, 6(2): e00037-15.

[18] DICKSON R P, ERB-DOWNWARD J R, HUFFNAGLE G B. Towards an ecology of the lung: new conceptual models of pulmonary microbiology and pneumonia pathogenesis[J]. Lancet Respir Med, 2014, 2(3): 238-246.

[19] DICKSON R P, MARTINEZ F J, HUFFNAGLE G B. The role of the microbiome in exacerbations of chronic lung diseases[J]. Lancet, 2014, 384(9944): 691-702.

[20] GALLACHER D J, KOTECHA S. Respiratory microbiome of new-born infants[J]. Front Pediatr, 2016, 4: 10.

[21] DICKSON R P, ERB-DOWNWARD J R, FREEMAN C M, et al. Spatial variation in the healthy human lung microbiome and the adapted island model of lung biogeography[J]. Ann Am Thorac Soc, 2015, 12(6): 821-830.

[22] ZENG H, LAZAROVA D L, BORDONARO M. Mechanisms linking dietary fiber, gut microbiota and colon cancer prevention[J]. World J Gastrointest Oncol, 2014, 6(2): 41-51.

[23] FAGUNDES C T, SOUZA D G, NICOLI J R, et al. Control of host inflammatory responsiveness by indigenous microbiota reveals an adaptive component of the innate immune system[J]. Microbes Infect, 2011, 13(14-15): 1121-1132.

[24] Human Microbiome Project C. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome[J]. Nature, 2012, 486(7402): 207-214.

[25] DICKSON R P, HUFFNAGLE G B. The lung microbiome: new principles for respiratory Bacteriology in health and disease[J]. PLoS Pathog, 2015, 11(7): e1004923.

[26] DICKSON R P, ERB-DOWNWARD J R, HUFFNAGLE G B. Homeostasis and its disruption in the lung microbiome[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2015, 309(10): L1047-1055.

[27] MATHIEU E, ESCRIBANO-VAZQUEZ U, DESCAMPS D, et al. Paradigms of lung microbiota functions in health and disease, particularly, in asthma[J]. Front Physiol, 2018, 9: 1168.

[28] GUARNER F, MALAGELADA J R. Gut flora in health and disease[J]. Lancet, 2003, 361(9356): 512-519.

[29] BUDDEN K F, GELLATLY S L, WOOD D L A, et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis[J]. Nature Reviews Microbiology, 2017, 15 (1): 55-63.

[30] WYMORE BRAND M, WANNEMUEHLER M J, PHILLIPS G J, et al. The altered schaedler flora: continued applications of a defined murine microbial community[J]. ILAR J, 2015, 56(2): 169-178.

[31] THORBURN A N, MCKENZIE C I, SHEN S, et al. Evidence that asthma is a developmental origin disease influenced by maternal diet and bacterial metabolites[J]. Nature Communications, 2015, 6: 7320.

[32] CHAMBERS D C, GELLATLY S L, HUGENHOLTZ P, et al. JTD special edition 'Hot Topics in COPD'- The microbiome in COPD[J]. J Thorac Dis, 2014, 6(11): 1525-1531.

[33] MATEER S W, MALTBY S, MARKS E, et al. Potential mechanisms regulating pulmonary pathology in inflammatory bowel disease[J]. J Leukoc Biol, 2015, 98 (5): 727-737.

[34] KEELY S, TALLEY N J, HANSBRO P M. Pulmonary-intestinal cross-talk in mucosal inflammatory disease[J]. Mucosal Immunol, 2012, 5(1): 7-18.

[35] TROMPETTE A, GOLLWITZER E S, YADAVA K, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis[J]. Nat Med, 2014, 20(2): 159-166.

[36] HEVIA A, MILANI C, LOPEZ P, et al. Allergic patients with long-term asthma display low levels of bifidobacterium adolescentis[J]. PLoS One, 2016, 11(2): e0147809.

[37] MITRE E, SUSI A, KROPP L E, et al. Association between use of acid-suppressive medications and antibiotics

during infancy and allergic diseases in early childhood[J]. JAMA Pediatr, 2018, 172(6): e180315.

[38] NI J, FRIEDMAN H, BOYD B C, et al. Early antibiotic exposure and development of asthma and allergic rhinitis in childhood[J]. BMC Pediatr, 2019, 19(1): 225.

[39] CEPEDA A M, THAWER S, BOYLE R J, et al. Diet and respiratory health in children from 11 latin American countries: evidence from ISAAC phase Ⅲ[J]. Lung, 2017, 195(6): 683-692.

[40] RUSCONI F, ZUGNA D, ANNESI-MAESANO I, et al. Mode of delivery and asthma at school age in 9 European birth cohorts[J]. Am J Epidemiol, 2017, 185(6): 465-473.

[41] DREHER M L. Whole fruits and fruit fiber emerging health effects[J]. Nutrients, 2018, 10(12): 1833.

[42] ICHINOHE T, PANG I K, KUMAMOTO Y, et al. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(13): 5354-5359.

[43] HOEN A G, LI J, MOULTON L A, et al. Associations between gut microbial colonization in early life and respiratory outcomes in cystic fibrosis[J]. J Pediatr, 2015, 167(1): 138-147, e1-3.

[44] HAYDEN H S, ENG A, POPE C E, et al. Fecal dysbiosis in infants with cystic fibrosis is associated with early linear growth failure[J]. Nat Med, 2020, 26(2): 215-221.

[45] BURKE D G, FOUHY F, HARRISON M J, et al. The altered gut microbiota in adults with cystic fibrosis[J]. BMC Microbiol, 2017, 17(1): 58.

[46] WANG J, LI F, WEI H, et al. Respiratory influenza virus infection induces intestinal immune injury via microbiota-mediated Th17 cell-dependent inflammation[J]. J Exp Med, 2014, 211(12): 2397-2410.

[47] MURPHY D M, O'BYRNE P M. Recent advances in the pathophysiology of asthma[J]. Chest, 2010, 137(6): 1417-1426.

[48] RIEDLER J, BRAUN-FAHRLANDER C, EDER W, et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey[J]. Lancet, 2001, 358(9288): 1129-1133.

[49] EGE M J, MAYER M, NORMAND A C, et al. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma [J]. N Engl J Med, 2011, 364(8): 701-709.

[50] HILTY M, BURKE C, PEDRO H, et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways[J]. PLoS One, 2010, 5(1): e8578.

[51] NOVERR M C, NOGGLE R M, TOEWS G B, et al. Role of antibiotics and fungal microbiota in driving pulmonary allergic responses[J]. Infect Immun, 2004, 72(9): 4996-5003.

[52] HUANG Y J, NELSON C E, BRODIE E L, et al. Airway microbiota and bronchial hyperresponsiveness in patients with suboptimally controlled asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2011, 127(2): 372-381, e3.

[53] MARRI P R, STERN D A, WRIGHT A L, et al. Asthma-associated differences in microbial composition of induced sputum[J]. J Allergy Clin Immunol, 2013, 131 (2): 346-352, e3.

[54] GOLEVA E, JACKSON L P, HARRIS J K, et al. The effects of airway microbiome on corticosteroid responsiveness in asthma[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 188(10): 1193-1201.

[55] GREEN R H, BRIGHTLING C E, WOLTMANN G, et al. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids [J]. Thorax, 2002, 57(10): 875-879.

[56] GREEN B J, WIRIYACHAIPORN S, GRAINGE C, et al. Potentially pathogenic airway bacteria and neutrophilic inflammation in treatment resistant severe asthma[J]. PLoS One, 2014, 9(6): e100645.

[57] ESSILFIE A T, HORVAT J C, KIM R Y, et al. Macrolide therapy suppresses key features of experimental steroid-sensitive and steroid-insensitive asthma[J]. Thorax, 2015, 70(5): 458-467.

[58] SIMPSON J L, POWELL H, BOYLE M J, et al. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2008, 177(2): 148-155.

[59] SLATER M, RIVETT D W, WILLIAMS L, et al. The impact of azithromycin therapy on the airway microbiota in asthma[J]. Thorax, 2014, 69(7): 673-674.

[60] MOLYNEAUX P L, MALLIA P, COX M J, et al. Outgrowth of the bacterial airway microbiome after rhinovirus exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 188(10): 1224-1231.

[61] MOLYNEAUX P L, COX M J, WILLIS-OWEN S A, et al. The role of bacteria in the pathogenesis and progression of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2014, 190(8): 906-913.

[62] ERB-DOWNWARD J R, THOMPSON D L, HAN M K, et al. Analysis of the lung microbiome in the "healthy" smoker and in COPD[J]. PLoS One, 2011, 6(2): e16384.

[63] SZE M A, ABBASI M, HOGG J C, et al. A comparison between droplet digital and quantitative PCR in the analysis of bacterial 16S load in lung tissue samples from control and COPD GOLD 2[J]. Plos One, 2014, 9(10): 0110351.

[64] SZE M A, UTOKAPARCH S, ELLIOTT W M, et al. Loss of GD1-positive Lactobacillus correlates with inflammation in human lungs with COPD[J]. BMJ Open, 2015, 5(2): e006677.

[65] GARCIA-NUNEZ M, MILLARES L, POMARES X, et al. Severity-related changes of bronchial microbiome in chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Clin Microbiol, 2014, 52(12): 4217-4223.

[66] WU D, HOU C, LI Y, et al. Analysis of the bacterial community in chronic obstructive pulmonary disease sputum samples by denaturing gradient gel electrophoresis and real-time PCR[J]. BMC Pulm Med, 2014, 14: 179.

[67] SZE M A, DIMITRIU P A, HAYASHI S, et al. The lung tissue microbiome in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 185(10): 1073-1080.

[68] HUANG Y J, SETHI S, MURPHY T, et al. Airway microbiome dynamics in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Clin Microbiol, 2014, 52(8): 2813-2823.

[69] SHEN Y C, CHEN L, WEN F Q. Inter[retation of 2019 global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2018, 98(48): 3913-3916.

[70] CHOTIRMALL S H, GELLATLY S L, BUDDEN K F, et al. Microbiomes in respiratory health and disease: An Asia -Pacific perspective[J]. Respirology, 2017, 22(2): 240-250.

[71] SZE M A, HOGG J C, SIN D D. Bacterial microbiome of lungs in COPD[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2014, 9: 229-238.

[72] VERSCHUERE S, BRACKE K R, DEMOOR T, et al. Cigarette smoking alters epithelial apoptosis and immune composition in murine GALT[J]. Lab Invest, 2011, 91(7): 1056-1067.

[73] ALLAIS L, KERCKHOF F M, VERSCHUERE S, et al. Chronic cigarette smoke exposure induces microbial and inflammatory shifts and mucin changes in the murine gut [J]. Environ Microbiol, 2016, 18(5): 1352-1363.

[74] HAMMADI M, ADI M, JOHN R, et al. Dysregulation of gastric H,K-ATPase by cigarette smoke extract[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(32): 4016-4022.

[75] OSTERBURG A R, LACH L, PANOS R J, et al. Unique natural killer cell subpopulations are associated with exacerbation risk in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 1238.

[76] HU J, WEI T, SUN S, et al. Effects of cigarette smoke condensate on the production and characterization of exopolysaccharides by Bifidobacterium[J]. An Acad Bras Cienc, 2015, 87(2): 997-1005.

[77] REALE M, BOSCOLO P, BELLANTE V, et al. Daily intake of Lactobacillus casei Shirota increases natural killer cell activity in smokers[J]. Br J Nutr, 2012, 108(2): 308-314.

[78] MAHENTHIRALINGAM E, BALDWIN A, VANDAMME P. Burkholderia cepacia complex infection in patients with cystic fibrosis[J]. J Med Microbiol, 2002, 51(7): 533-538.

[79] CORREIA S, NASCIMENTO C, PEREIRA L, et al. The clinical course of Burkholderia cepacia complex bacteria respiratory infection in cystic fibrosis patients[J]. Rev Port Pneumol, 2008, 14(1): 5-26.

[80] COX M J, ALLGAIER M, TAYLOR B, et al. Airway microbiota and pathogen abundance in age-stratified cystic fibrosis patients[J]. PLoS One, 2010, 5(6): e11044.

[81] ZEMANICK E T, SAGEL S D, HARRIS J K. The airway microbiome in cystic fibrosis and implications for treatment[J]. Curr Opin Pediatr, 2011, 23(3): 319-324.

[82] ZHAO J, MURRAY S, LIPUMA J J. Modeling the impact of antibiotic exposure on human microbiota[J]. Sci Rep, 2014, 4: 4345.

[83] ZHAO J, SCHLOSS P D, KALIKIN L M, et al. Decade-long bacterial community dynamics in cystic fibrosis airways[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(15): 5809-5814.

[84] DICKSON R P, ERB-DOWNWARD J R, HUFFNAGLE G B. The role of the bacterial microbiome in lung disease [J]. Expert Rev Respir Med, 2013, 7(3): 245-257.

[85] BRUZZESE E, RAIA V, SPAGNUOLO M I, et al. Effect of Lactobacillus GG supplementation on pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis: a pilot study [J]. Clin Nutr, 2007, 26(3): 322-328.

[86] WEISS B, BUJANOVER Y, YAHAV Y, et al. Probiotic supplementation affects pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis: a pilot study[J]. Pediatr Pulmonol, 2010, 45(6): 536-540.

[87] WHITTERS D, STOCKLEY R. Immunity and bacterial colonisation in bronchiectasis[J]. Thorax, 2012, 67(11): 1006-1013.

[88] EVANS S A, TURNER S M, BOSCH B J, et al. Lung function in bronchiectasis: the influence of Pseudomonas aeruginosa[J]. Eur Respir J, 1996, 9(8): 1601-1604.

[89] DAVIES G, WELLS A U, DOFFMAN S, et al. The effect of Pseudomonas aeruginosa on pulmonary function in patients with bronchiectasis[J]. Eur Respir J, 2006, 28(5): 974-979.

[90] CHAWLA K, VISHWANATH S, MANU M K, et al. Influence of pseudomonas aeruginosa on exacerbation in patients with bronchiectasis[J]. J Glob Infect Dis, 2015, 7 (1): 18-22.

（下转第79页）