

· 综述 ·

气道微生态在慢性阻塞性肺疾病中的研究进展

高杏林¹, 李传香², 方思², 彭玉洁¹, 汪晗希¹, 郭红荣^{2*}

(¹ 武汉科技大学医学院, 武汉 430081; ² 武汉市第三医院暨武汉大学附属同仁医院呼吸与危重症医学科, 武汉 430060)

【摘要】 慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种慢性气道炎症性疾病,其特征为慢性呼吸道症状(呼吸困难、咳嗽、咳痰、急性加重)。感染是COPD恶化以及肺功能下降的主要原因,呼吸道微生态以及其所带来的免疫调节功能在其中发挥重要作用。新一代基因测序技术使得更清楚地了解呼吸道微生态组成及其与呼吸系统疾病相关性,不仅揭示了健康人群肺部拥有丰富的微生物群落,而且与健康人群相比,COPD患者的气道微生态结构和各菌群的相对丰度均发生了改变。本文对气道微生态在COPD中的研究进展作一综述。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病; 气道微生态; 微生物组学

【中图分类号】 R563 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2024.05.085

Research progress of airway microbiome in chronic obstructive pulmonary disease

Gao Xinglin¹, Li Chuanxiang², Fang Si², Peng Yujie¹, Wang Hanxi¹, Guo Hongrong^{2*}

(¹Department of Medicine, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430081, China; ²Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Wuhan Third Hospital & Tongren Hospital Affiliated to Wuhan University, Wuhan 430060, China)

【Abstract】 Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a chronic airway inflammatory diseases, characterized by chronic respiratory symptoms (dyspnea, cough, sputum, acute exacerbation). Infection is the main reason for the deterioration of COPD and the decline of lung function. Respiratory microecology and its immunomodulatory function play an important role in it. The new generation of gene sequencing technology allows a clearer understanding of the composition of respiratory microecology and its correlation with respiratory diseases. It not only reveals that there is a rich microbial community in the lungs of healthy people, but also that the airway microecological structure and the relative abundance of each bacterial community have changed in COPD patients compared with healthy people. This article reviews the research progress of airway microbiota in COPD.

【Key words】 chronic obstructive pulmonary disease; airway microbiome; microbiome

This work was supported by Wuhan Medical Research Project (WX21Q56).

Corresponding author: Guo Hongrong, E-mail: 616373309@qq.com

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种慢性气道炎症性疾病,其特征是持续气流受限和肺部异常炎症反应^[1]。随着环境污染、人口老龄化问题日益严峻,我国COPD发病率不断上升,给社会造成了严重的医疗和经济负担^[2]。因与外界相通,呼吸道易受外界病原菌入侵,病原菌诱发的免疫炎症反应亦会对COPD气道炎症产生影响^[3]。因此,充分了解呼吸道微生物群落特点以及其对COPD疾病影响在COPD疾病诊治和管理中尤为重要。

气道微生态是指存在于呼吸道内的微生物群落,它们与宿主的免疫系统相互作用,影响着气道的

健康和功能^[4]。研究发现COPD患者呼吸道微生物组成与健康群体存在显著差异,肺部微生物菌群失调参与了COPD的发生发展^[5]。本文综述了目前关于气道微生态在COPD中的相关研究,并对未来COPD的精准治疗提出展望。

1 健康人群气道微生态

基于传统呼吸道标本采集以及病原微生物检测方法和技术的限制,对呼吸道微生物组群认识严重不足,甚至曾认为肺部是无菌的。随着新一代基因测序技术的出现及使用,对呼吸道微生物组成以及其与呼吸道疾病之间的关系的认识不断深入。呼吸

收稿日期: 2023-07-04; 接受日期: 2023-09-07

基金项目: 武汉市医学科研项目(WX21Q56)

通信作者: 郭红荣, E-mail: 616373309@qq.com

系统是一个复杂的微生物生态系统,微生物组是居住在支气管树和肺内的活菌群和非活菌群(细菌、病毒和真菌)的集合^[4]。研究表明,在健康状态下的气道中存在不同的细菌群落,并确定了主要菌门为厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门、梭杆菌门和放线菌门,主要属为普雷沃氏菌属、细孔菌属和链球菌属^[6]。气道微生态对于维持正常的气道免疫反应和平衡宿主、微生物群、环境之间的关系有着重要作用,不仅可以保护宿主免受病原体入侵^[7],还可以调节免疫系统和营养吸收^[8]。

2 气道微生态与 COPD 及其相关表型的相关性

2.1 COPD 患者气道微生态

COPD 患者与健康人群在肺部微生物的组成上存在显著差异。Hilty 等^[9]通过高通量基因测序技术分析健康人群与 COPD 患者支气管肺泡灌洗液、鼻腔及口腔微生物组成,研究发现两组人群样本中存在共同的“核心微生物群”,包括假单胞菌属、不动杆菌属、梭形杆菌属等,但二者的细菌组成群落存在显著差异,COPD 患者中变形杆菌门,尤其是嗜血杆菌属更常见,而在健康人群中则是厚壁菌门更常见。Wang 等^[5]收集了健康者和 COPD 患者的痰样本,检测结果显示在健康者中厚壁菌门、拟杆菌门和放线菌门为主要门,链球菌属、细孔菌属、普雷沃氏菌属、放线菌属和罗斯菌属为优势菌属。而在 COPD 患者中则是以变形菌门占大多数,嗜血杆菌和莫拉菌为优势菌属。此前变形菌门已被证实与 COPD 恶化有关^[10]。

2.2 气道微生态与 COPD 表型的相关性

不同 COPD 疾病分期和表型的气道微生态存在差异。感染是 COPD 急性加重(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)最常见的诱因^[11]。在急性加重期,感染的致病菌可能相对于其他微生物占据优势地位,以及抗生素等药物的使用会加速微生物多样性的下降和组成的改变^[12]。研究发现,AECOPD 患者痰液中经高通量基因测序鉴定的一些菌群(链球菌属、葡萄球菌属、副流感嗜血杆菌、肺炎克雷伯菌)与其病情严重程度及 1 年病死率相关,可用于预测 AECOPD 患者的预后^[13]。

COPD 频繁急性加重表型被独立列为一种重要的临床表型,影响 COPD 预后。Su 等^[12]通过分析 COPD 频繁急性加重患者与非频繁急性加重患者的痰液微生物组,发现频繁急性加重组微生物多样性较非频繁急性加重组减少,且两组样本在菌群结构

上存在差异。在门水平上,两组痰液标本中优势菌门均为厚壁菌门,主要区别在于频繁急性加重组中放线菌门和变形菌门更多。在属水平上,频繁急性加重组以链球菌属为主,非频繁急性加重组则是以普雷沃氏菌属为主。总体而言,气道微生物多样性和丰度的改变可能导致 COPD 频繁急性加重。目前,针对 COPD 气道微生态的研究尚处于探索阶段,是一个值得关注的领域,为我们理解 COPD 的复杂机制提供了新视角,并为开发新型治疗策略提供了新思路。

3 气道微生态在 COPD 发生发展机制中的作用

研究显示气道微生态与气道炎症之间存在复杂的相互关系。气道炎症可能导致气道微生态失衡,造成有害菌增多、有益菌减少、菌群多样性降低等现象^[14]。同时,气道微生态失衡会加重气道炎症、增加感染风险、促进肺功能下降和急性加重等不良后果。

白细胞介素 8(interleukin-8, IL-8)和白细胞介素 17(interleukin-17, IL-17)被认为参与了 COPD 的发生发展^[15,16],而气道微生态能够影响 IL-8、IL-17 的分泌。趋化因子 IL-8 通过募集中性粒细胞和诱导黏蛋白表达,促使气道炎症反应,在 COPD 中发挥重要作用^[17]。铜绿假单胞菌通常定植于 COPD 患者的气道中,有学者发现铜绿假单胞菌衍生的鞭毛蛋白诱导支气管上皮细胞产生 IL-8,导致 COPD 恶化^[18]。细胞因子 IL-17 可促进中性粒细胞募集和活化,抑制组蛋白脱乙酰酶 2 的活性,从而导致气道重塑^[16]。有研究发现卡他莫拉氏菌感染小鼠的气道会引发强烈的炎症反应,激活 CD4⁺T 细胞分泌 IL-17^[19]。由此推测,气道微生态可以通过影响 COPD 患者 IL-8、IL-17 的表达和分泌,从而调控 COPD 的发生发展。

气道中的肺泡巨噬细胞通过吞噬作用来识别和清除有害病原体,但在 COPD 中,这一防御功能可能受损^[20]。Berenson 等^[21]发现 COPD 患者肺泡巨噬细胞对不可分型的流感嗜血杆菌(nontypeable haemophilus influenzae, NTHI)的吞噬作用受损,且 COPD 严重程度与肺泡巨噬细胞对 NTHI 和卡他莫拉菌的吞噬作用受损相关。总之,这些研究表明 COPD 患者对细菌定植和感染的反应受损,这反过来增加了对 COPD 急性加重的易感性。

4 气道微生态与 COPD 精准治疗

气道微生态失衡会引起 COPD 的免疫炎症反应,降低局部免疫力,这在 COPD 发病机制中发挥重要作用,所以通过调控气道微生态进行精准治疗,对 COPD 进行干预,可能是一种有效的改善策略^[22]。目前,可影响 COPD 患者气道微生态的治疗方法主要包括以下几种:抗菌药物、皮质类固醇、黏液调节剂等,经不同治疗方案治疗后的 COPD 在微生物组成上有显著差异^[23]。

急性细菌感染可导致 COPD 频繁急性加重,抗生素、激素是 COPD 抗炎治疗中的重要药物,有助于通过抑制或杀灭有害菌,恢复气道菌群平衡,抑制病情进一步恶化,改善肺功能。有学者提出长期使用阿奇霉素治疗可有效降低 COPD 急性加重的频率,推测阿奇霉素可能通过对肺部微生物组施以适当的选择压力来减少微生态失调的发生,但其具体机制尚不清楚^[24]。也有学者发现阿奇霉素治疗增加了抗炎细菌代谢产物,这可能有助于其治疗效果^[25]。皮质类固醇是一种常用的抗炎药物,可通过吸入或口服方式给予 COPD 患者,可降低 COPD 患者恶化频率和改善肺功能^[26]。有研究发现皮质类固醇是抑制鞭毛蛋白诱导支气管上皮细胞产生 IL-8 的最有效的治疗方法^[18]。

但在 COPD 急性加重期间使用激素对患者虽有助于延缓病情加重,亦可能导致气道微生态进一步受损^[27]。在鼻病毒诱导的 AECOPD 小鼠模型中,丙酸氟地卡松会损害抗病毒反应,导致病毒清除延迟、黏液分泌过多和肺部细菌负荷增加^[27]。有研究表明停用皮质类固醇可能会减少气道细菌负荷并改善气道微生物组成^[28]。不同的给药方式亦可导致不同的治疗效果。有研究发现 COPD 患者使用吸入性皮质类固醇导致微生物组丰富度和多样性增加,而急性发作期间的全身治疗导致变形菌门、拟杆菌门和厚壁菌门的增加^[26]。

综上,抗生素、激素可以影响气道微生态,进而影响 COPD 发生发展和疗效,如何优化抗生素与激素的使用方法,改善气道微生态以及 COPD 预后,值得进一步研究。未来还需要更深入地探究气道微生态在 COPD 发生发展中的具体作用机制,以实现 COPD 精准治疗,并为研究技术的创新与优化提供依据。

5 结语

微生物组可能包含诊断和预后信息,将成为临

床环境中呼吸道疾病的有用生物标志物之一。微生物组研究的最终目标是发现影响临床结果的关键诊断或治疗特征,并实现精准医疗。目前国内关于 COPD 气道微生态的研究仍处于初始阶段,尽管对微生物组的研究已经证实,COPD 患者的微生物组成与健康受试者不同,但仅对微生物组的描述不足以深入了解机制。我们可以根据国外现有的研究推测,气道微生态失衡可能影响 COPD 的发生、发展和急性加重,关于气道微生态与 COPD 临床特征及预后相关性的研究是一个崭新的领域,值得进一步探讨。

【参考文献】

- [1] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组,中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会.慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版)[J].中华结核和呼吸杂志,2021,44(3):170-205. DOI: 10.3760/ema.j.cn112147-20210109-00031.
- [2] Liang Y, Sun Y. COPD in China: current status and challenges[J]. Arch Bronconeumol, 2022, 58(12): 790-791. DOI: 10.1016/J.ARBRES.2022.04.001.
- [3] Contoli M, Baraldo S, Conti V, et al. Airway inflammatory profile is correlated with symptoms in stable COPD: a longitudinal proof-of-concept cohort study[J]. Respirology, 2020, 25(1): 80-88. DOI: 10.1111/resp.13607.
- [4] Yagi K, Huffnagle GB, Lukacs NW, et al. The lung microbiome during health and disease[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(19): 10872. DOI: 10.3390/IJMS221910872.
- [5] Wang Z, Locantore N, Haldar K, et al. Inflammatory endotype-associated airway microbiome in chronic obstructive pulmonary disease clinical stability and exacerbations: a multicohort longitudinal analysis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2021, 203(12): 1488-1502. DOI: 10.1164/rccm.202009-3448OC.
- [6] Whiteside SA, McGinniss JE, Collman RG. The lung microbiome: progress and promise[J]. J Clin Invest, 2021, 131(15): e150473. DOI: 10.1172/JCI150473.
- [7] Budden KF, Shukla SD, Rehman SF, et al. Functional effects of the microbiota in chronic respiratory disease[J]. Lancet Respir Med, 2019, 7(10): 907-920. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30510-1.
- [8] Shah T, Shah Z, Baloch Z, et al. The role of microbiota in respiratory health and diseases, particularly in tuberculosis[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 143: 112108. DOI: 10.1016/J.BIOPHA.2021.112108.
- [9] Hilty M, Burke C, Pedro H, et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways[J]. PLoS One, 2010, 5(1): e8578. DOI: 10.1371/journal.pone.0008578.

- [10] Mayhew D, Devos N, Lambert C, *et al.* Longitudinal profiling of the lung microbiome in the AERIS study demonstrates repeatability of bacterial and eosinophilic COPD exacerbations [J]. *Thorax*, 2018, 73(5): 422-430. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-210408.
- [11] Shukla SD, Walters EH, Simpson JL, *et al.* Hypoxia-inducible factor and bacterial infections in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Respirology*, 2020, 25(1): 53-63. DOI: 10.1111/resp.13722.
- [12] Su L, Qiao Y, Luo J, *et al.* Exome and sputum microbiota as predictive markers of frequent exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(10): 1481. DOI: 10.3390/Biom12101481.
- [13] Leitao Filho FS, Alotaibi NM, Ngan D, *et al.* Sputum microbiome is associated with 1-year mortality after chronic obstructive pulmonary disease hospitalizations[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 199(10): 1205-1213. DOI: 10.1164/rccm.201806-1135OC.
- [14] Garcia-Nuñez 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. DOI: 10.1128/JCM.01967-14.
- [15] Pignatti P, Moscato G, Casarini S, *et al.* Down modulation of CXCL8/IL-8 receptors on neutrophils after recruitment in the airways[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, 115(1): 88-94. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.08.048.
- [16] Mannion JM, McLoughlin RM, Lalor SJ. The airway microbiome-IL-17 axis: a critical regulator of chronic inflammatory disease[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2023, 64(2): 161-178. DOI: 10.1007/S12016-022-08928-Y.
- [17] Russo RC, Garcia CC, Teixeira MM, *et al.* The CXCL8/IL-8 chemokine family and its receptors in inflammatory diseases[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2014, 10(5): 593-619. DOI: 10.1586/1744666X.2014.894886.
- [18] Nakamoto K, Watanabe M, Sada M, *et al.* Pseudomonas aeruginosa-derived flagellin stimulates IL-6 and IL-8 production in human bronchial epithelial cells: a potential mechanism for progression and exacerbation of COPD[J]. *Exp Lung Res*, 2019, 45(8): 255-266. DOI: 10.1080/01902148.2019.1665147.
- [19] Alnahas S, Hagner S, Raifer H, *et al.* IL-17 and TNF- α are key mediators of moraxella catarrhalis triggered exacerbation of allergic airway inflammation[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1562. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01562.
- [20] Hey J, Paulsen M, Toth R, *et al.* Epigenetic reprogramming of airway macrophages promotes polarization and inflammation in muco-obstructive lung disease[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 6520. DOI: 10.1038/s41467-021-26777-9.
- [21] Berenson CS, Kruzel RL, Eberhardt E, *et al.* Phagocytic dysfunction of human alveolar macrophages and severity of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Infect Dis*, 2013, 208(12): 2036-2045. DOI: 10.1093/infdis/jit400.
- [22] Singanayagam A, Footitt J, Marczynski M, *et al.* Airway mucins promote immunopathology in virus-exacerbated chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(8): e120901. DOI: 10.1172/JCI120901.
- [23] Brightling C, Greening N. Airway inflammation in COPD: progress to precision medicine[J]. *Eur Respir J*, 2019, 54(2): 1900651. DOI: 10.1183/13993003.00651-2019.
- [24] Vermeersch K, Gabrovská M, Aumann J, *et al.* Azithromycin during acute chronic obstructive pulmonary disease exacerbations requiring hospitalization (BACE). A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 200(7): 857-868. DOI: 10.1164/rccm.201901-0094OC.
- [25] Janjua S, Mathioudakis AG, Fortescue R, *et al.* Prophylactic antibiotics for adults with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 1(1): CD013198. DOI: 10.1002/14651858.CD013198.pub2.
- [26] Janson C. Inhaled corticosteroids in COPD: risk and benefits[J]. *Thorax*, 2022, 77(6): 530-531. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2021-217930.
- [27] Singanayagam A, Glanville N, Bartlett N, *et al.* Effect of fluticasone propionate on virus-induced airways inflammation and anti-viral immune responses in mice[J]. *Lancet*, 2015, 385: 88. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60403-2.
- [28] Agusti A, Fabbri LM, Singh D, *et al.* Inhaled corticosteroids in COPD: friend or foe[J]. *Eur Respir J*, 2018, 52(6): 1801219. DOI: 10.1183/13993003.01219-2018.