

基于“肺-肠”轴探讨肺、肠微生物对肺部疾病的影响

时晨, 林丽丽, 谢彤, 沈存思, 纪建建, 赵霞, 汪受传, 单进军

(南京中医药大学, 江苏省儿童呼吸疾病(中医药)重点实验室, 江苏 南京 210023)

摘要:近年来,随着生命科学尤其是微生物组学研究的突破,诞生了“肺-肠”轴这一全新概念,其在某种程度上与中医“肺与大肠相表里”理论不谋而合。针对新型冠状病毒肺炎,国家卫生健康委员会发布的诊疗方案中明确提出可使用肠道生态调节剂,维持肠道微生态平衡,预防继发细菌感染。越来越多的研究表明,肺、肠道微生物稳态对肺部疾病发挥着重要作用,某些特定菌属及其代谢产物可参与肺部疾病进程,影响其发生发展;然而,肺、肠道微生物组成极为复杂,其免疫调节、抗炎、抗感染等作用机制尚未完全明确。该文就“肺-肠”轴及肺、肠微生态对肺部疾病影响的研究进展并结合课题组的前期研究进行了综述和展望。

关键词:“肺-肠”轴;肠道菌群;肺部微生物;代谢;免疫;肺部疾病

中图分类号:R223 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-0482(2020)02-0168-06

DOI:10.14148/j.issn.1672-0482.2020.0168

引文格式:时晨,林丽丽,谢彤,等.基于“肺-肠”轴探讨肺、肠微生态对肺部疾病的影响[J].南京中医药大学学报,2020,36(2):168-173.

The Role of the Lung-Gut Axis and the Lung and Gut Microorganism in Pulmonary Disease

SHI Chen, LIN Li-li, XIE Tong, SHEN Cun-si, JI Jian-jian, ZHAO Xia, WANG Shou-chuan, SHAN Jin-jun

(Jiangsu Key Laboratory of Pediatric Respiratory Disease, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210023, China)

ABSTRACT: In recent years, with the breakthrough of life science and emerging developments in microbiome research, a new concept has been referred to as the "lung-gut axis". To some extent, it coincides with TCM theory of "lung being connected with large intestine". For the COVID-19, the diagnosis and treatment plan issued by the National Health Commission clearly proposed the use of intestinal microecological regulator to maintain intestinal microecological balance and prevent secondary bacterial infection. A growing number of studies have shown that lung and intestinal microbial homeostasis plays an important role in pulmonary diseases, termed as specific bacteria and their metabolites are involved in the course of pulmonary diseases. However, the composition of pulmonary and intestinal microorganisms is complex and the mechanism of immune regulation, anti-inflammatory and anti-infection has not been fully declared. In this paper, the research progress of "gut-lung axis", the lung and gut microbiota in pulmonary diseases combined with the preliminary research of our working group were reviewed and prospected.

KEYWORDS: lung-gut axis; gut microbita; pulmonary microorganism; metabolism; immune; pulmonary disease

针对新型冠状病毒肺炎,国家卫生健康委员会发布的诊疗方案(试行第五版)中明确提出可使用肠道微生态调节剂,维持肠道微生态平衡,预防继发细菌感染^[1]。追本溯源,早在秦汉时期,《黄帝内经》的《灵枢·本输》中就有“肺合大肠”的说法,后唐代医学家孙思邈更明确提出了“肺与大肠相表里”的中医理论^[2]。在临床上,也发现如哮喘、慢性阻塞性肺疾病(COPD)等慢性肺部疾病往往与慢性消化道疾病

合并存在,使患者病程延长、病情加重、死亡率增加^[3-4]。近年来,伴随着微生物组学研究的进展,现代医学提出了“肺-肠”轴的概念。可以说,“肺-肠”轴是“肺与大肠相表里”的现代延伸,该理论利用定植于这两个器官中的微生物菌群作为联系枢纽,构成了一个连接肺部与肠部的双向轴,即一方面肠道菌群对肺部疾病的发生发展有影响,另一方面肺部疾病,特别是感染性疾病造成的菌群紊乱也能通过

收稿日期: 2019-02-05

基金项目: 国家自然科学基金(81904254,81774367,81774156);江苏省自然科学基金(BK20190808,BK20161573);江苏省高校自然科学基金(19KJB360002,16KJA360002);江苏省“333 工程”科研项目(BRA2016427);江苏高校优势学科(中医学)建设工程资助项目(PAPD)

第一作者: 时晨,女,讲师,E-mail:chenshi_njucm@163.com

通信作者: 单进军,男,教授,主要从事代谢组学与中医药研究,E-mail:dfsjj@163.com

免疫调节影响消化道。“肺-肠”轴所提出的肺-肠联系给临床诊断和治疗提供了“肺病治肠、肠病治肺”的新思路,进一步诠释了中医学“肺与大肠相表里”的科学性。本文就“肺-肠”轴及肺、肠微生态对肺部疾病影响的研究进展并结合课题组的前期研究进行了综述和展望。

1 肺、肠道微生态概述

寄生于人体内的微生物数量庞大、种类繁多,构成了非常复杂的微生态系统。在人体内微生物主要分布于口腔、肠道、呼吸道、皮肤、阴道等^[5]。不同部位的微生物数目和种类各不相同,它们不仅帮助人体维持正常的生理功能,更在疾病的发生发展过程中发挥重要影响。

1.1 肠道菌群

目前已知的肠道菌群有 1 000 多种,主要包括拟杆菌门(*Bacteroidetes*)、厚壁菌门(*Firmicutes*)、放线菌门(*Actinobacteria*)和疣微菌门(*Verrucomicrobia*)^[6]。肠道菌群由约 38 万亿细菌组成,可编码约 330 万个特异性基因,各菌群根据 pH 梯度和氧含量不同而分布在胃肠道的不同部位^[7]。研究发现,胎儿在子宫内就已有少量微生物定植于肠道,出生后肠道内的微生物数量与种类进一步增加,到 2~3 岁时已与成人相似^[8]。婴儿的肠道菌群分布受到了胎龄、分娩方式、喂养方式、抗生素的使用等多种因素的影响^[9]。肠道菌群参与机体的多种生理过程,发挥了重要的作用,主要包括:①参与物质代谢和营养合成。首先,肠道菌群可以分解纤维素和半纤维素等复杂多糖,为机体提供能量^[10]。其次,肠道菌群可以合成某些机体所需的营养物质,如短链脂肪酸(SCFAs)、维生素 K 等^[11]。此外,肠道菌群参与了外源性物质(如药物)的代谢,影响其在体内的吸收和利用^[12]。②免疫调节作用。肠道菌群对机体的先天性免疫和适应性免疫均产生重要影响。研究表明,利用粪便上清液中的微生物菌群可快速恢复无菌小鼠的黏膜免疫^[13]。③帮助机体抵抗病原微生物的感染。当病原微生物入侵时,数量众多的肠道微生物可以“稀释”致病原,通过与其竞争保护机体。此外,肠道菌群还可通过产生抗菌物质保护机体。肠道菌群与肺部健康关系密切。流行病学研究发现,过敏性呼吸道疾病的患者往往伴随有肠道微生态紊乱,若婴幼儿时期的肠道微生物多样性降低,那成年后患哮喘的风险将大大增加^[14]。同时还发现广谱抗菌素的使用减少了肠道微生物的种

类,是过敏性肺部疾病的诱因^[15]。目前,伴随着宏基因组测序技术的发展,人们找到越来越多机体在疾病和健康状态下的肠道微生态的差异,这将有助于我们进一步揭示病理过程,寻找新的治疗手段^[16]。

1.2 肺部菌群

相比于肠道微生态,我们对肺部微生态知之甚少。过去,由于人们采用了不恰当的培养条件使得呼吸道样本中的微生物无法存活而被鉴定出来,或将样本中检测出的细菌 DNA 误判为是技术层面造成的污染,从而错误的认定健康人的肺必须处于严格的无菌环境。然而近年来,伴随着技术的发展越来越多的实验证据表明无论在健康或疾病状态下,肺部微生物都对机体有着非常重要的作用。

在健康人的呼吸道及肺部发现的菌群数目较肠道菌群数量较少,主要包括普雷沃菌属(*Prevotella*)、链球菌属(*Streptococcus*)、韦荣球菌属(*Veillonella*)、梭杆菌属(*Fusobacterium*)、嗜血菌属(*Haemophilus*)^[17]。这些定植于肺部的微生物主要通过影响机体的免疫系统发挥作用,尤其在生命早期,肺部微生物可促进免疫系统的成熟^[18]。研究发现小鼠呼吸道内的微生物可引起肺树突细胞(DCs)短暂高表达 PD-L1,使免疫系统获得对吸入性变应原的抵抗能力^[19]。这些微生物主要是通过微量误吸过程(Microaspiration)由咽分泌物或胃液迁移入肺部,并且机体可通过肺泡巨噬细胞的吞噬作用和黏膜纤毛的运输作用对其进行清除,从而达到肺部微生态的平衡稳定。然而,在疾病状态下肺部的微生物稳态被打破,这是由于:①慢性炎症造成的呼吸道环境改变更有利于某些特定菌群的生长繁殖,如囊性纤维化患者的呼吸道中铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、伯霍尔德杆菌(*Burkholderia spp.*)的数目显著增加^[20]。②疾病损害了肺部微生物的清除机制(如黏膜纤毛受损)或促进了微生物向肺部的迁移(如胃食管反流)。同时,肺部微生态的改变也影响着疾病进程,如研究发现中性粒细胞性哮喘患者的下呼吸道中摩拉克氏菌属(*Moraxella spp.*)^[21]、嗜血菌属^[22]、奈瑟球菌属(*Neisseria spp.*)^[23]等促炎症反应细菌(pro-inflammatory bacteria)的数目显著增加,从而使机体的中性粒细胞、抗炎性巨噬细胞增加,辅助性 T 细胞 Th2 减少。尽管肺部菌群影响疾病发生发展的作用机制尚未明

晰,但其可作为诊断和治疗疾病的潜在靶标,并为合理的疾病分型提供了新依据,具有良好的临床应用价值。

1.3 影响肺、肠微生态组成的因素

从胚胎发育学角度来看,肺、气管以及大肠具有同源性,其中肺泡上皮、腺上皮以及黏膜上皮都是由原肠的内胚层发育而成。呼吸道和胃肠道具有的黏膜结构,不仅是微生物群落生存的重要场所,也通过黏膜免疫系统保护机体抵抗病原体的入侵。研究表明,黏膜表面的生理条件,如温度、湿度和 pH 以及分泌物都会影响微生物的生长和迁移^[24]。此外,研究发现黏膜分泌出的免疫球蛋白 sIgA (Secretory IgA) 对黏膜表面的微生物也具有选择作用,如有些病原菌通过与 sIgA 结合而被清除^[25],而某些非致病菌和有益菌可以通过与 sIgA 结合而留存在黏膜表面^[26]。当然,除黏膜免疫外,机体自身的先天性免疫和适应性免疫同样对微生态起到调控作用。免疫系统可利用固有免疫细胞或上皮细胞识别微生物的存在,并释放出抗菌肽(如 α -防卫素)^[27]和炎性因子,进一步激活淋巴细胞产生免疫反应^[28]。除了黏膜特性和免疫系统等内源性因素外,饮食结构^[29]、感染性疾病^[30]、抗生素类药物^[31]、生活习惯和环境^[32]等外源性因素同样影响肺、肠微生态中的细菌组成,这方面的研究近年来也逐渐被人们所关注。

2 “肺-肠”轴

研究发现,一方面当机体发生肺部感染造成微生态紊乱时,肠道微生物稳态也遭到破坏。患有哮喘的儿童肠道内梭状杆菌(*Clostridia*)增多、双歧杆菌(*Bifidobacteria*)减少^[33];在感染流感病毒的大鼠消化道内,肠杆菌(*Enterobacteriaceae*)增多、乳酸菌(*Lactobacilli*)和乳球菌(*Lactococci*)减少^[34]。另一方面,消化道疾病造成的肠道微生态紊乱,往往伴有肺部疾病的发生,如 50% 以上的炎症性肠病(IBD)患者在发病后出现呼吸功能减弱的现象^[35];2019 年在我国湖北省武汉市爆发的新型冠状病毒感染肺炎患者常伴随有腹泻,呕吐等消化道症状^[36]。由此可见,肠、肺微生态的平衡稳定受到彼此的制约,那么它们是如何联系的呢? 目前的研究发现主要有以下途径。

2.1 肺部与肠道直接通过微生物菌体相互影响

呼吸道和消化道黏膜上定植的微生物本身就可对组织产生调控作用,使其可作为肺-肠联系的物质基础。如肠道中的沙门氏菌(*Salmonella*)可通过减

少上皮细胞中 I κ B α 的泛素化来抑制 NF- κ B 通路,从而减少炎症反应^[37];相反,肺部的肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*)和流感嗜血菌(*Haemophilus influenzae*)可激活组织细胞的 MAPK,增强炎症反应^[38]。来源于口腔的微生物可以到达肺部和肠部,研究发现当机体增加膳食纤维的摄入后,可导致肺部和肠部的微生态发生极为相似的变化^[39]。此外,肠道微生物可以转移至肺部,如临床上发现当肠黏膜完整性破坏导致肠道菌群移入血液甚至肺部时,会导致败血症和急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的发生^[40]。

2.2 肺、肠微生物通过改变机体的免疫系统相互影响

近年来人们发现某些特定的肺、肠道菌群可影响机体免疫系统,甚至已经尝试用有益菌群来治疗急性或慢性肺部疾病。研究表明,肠道分节丝状菌(SFB)可以刺激机体产生 Th17 免疫细胞,降低肺炎链球菌的感染率和死亡率^[41];接种约氏乳杆菌(*L. johnsonii*)的小鼠可显著降低肺部的 Th2 型炎症反应^[42];拟杆菌可增加机体 Treg 细胞的数目,减少炎症反应的发生^[43];表达细胞毒素相关性基因 A (*cagA*⁺)的菌株可帮助机体抵抗哮喘和过敏反应^[44]。由此我们可以推断,肺部和肠道的多种多样的微生物所产生的免疫调节信号,对维持机体健康起到了重要的作用,这部分的研究还亟待进一步深入。此外人们发现,免疫细胞可通过血液在肺和肠中迁移,形成了肺肠联系的另一物质基础。如注射 IL-25 的小鼠在其肺部发现了激活的肠道内固有淋巴细胞 ILC2s,肺炎模型小鼠的肺部同样检测了肠道内固有淋巴细胞 ILC3s,这些反应都可帮助机体抵抗感染^[45];而 SFB 刺激机体产生的 Th17 细胞迁移至肺部可增强自身免疫,加重病理表现^[46]。当机体发生肠道菌群紊乱时,机体自身产生的炎性介质增多,这些过多的炎性介质通过血液循环进入到肺部,影响肺部的微生态环境以及免疫应答的类型和强度。

2.3 肠道菌群的可溶性组分或代谢产物通过免疫调节影响肺部疾病

肠道微生物的某些组成成分,如肽聚糖、脂多糖(LPS)、多糖 A (PSA),具有抗炎抗感染活性。例如,用抗生素处理的小鼠(无肠道菌群)感染流感病毒后,直肠注射 LPS 可增强其免疫系统的保护作用^[47];用无法灭活 LPS 的转基因小鼠制备哮喘模

型,当模型小鼠接触尘螨后,发现其 Th2 型炎症反应减弱^[48]。除此之外,由 SCFAs 为代表的肠道菌群代谢产物同样具有多种生理活性,无论机体在疾病或健康状态下都起到重要作用。SCFAs 主要包括丁酸盐、丙酸盐和乙酸盐,它们主要是食物纤维经由盲肠和结肠部位的微生物菌群代谢产生^[49]。肠腔中的 SCFAs 可为结肠细胞提供能量,并且调控肠道内的免疫反应、维持肠道微生态的稳定。SCFAs 也可进入外周循环转运至机体其他部位,虽然理论上 SCFAs 可以转运至肺部,但其对肺部的直接作用尚无研究。目前主要发现了 SCFAs 可通过影响骨髓的造血作用对免疫系统进行调节。研究表明小鼠口服 SCFAs 可帮助机体抵抗肺部过敏性炎症,这是由于 SCFAs 不仅能改变了 DCs 的功能,减少 Th2 型免疫细胞的产生,还能改变了辅助性 T 细胞的功能,促进机体产生调节性 T 细胞(Treg 细胞)^[39,50],此外 SCFAs 还能显著增加了骨髓和肺部的 Ly6c⁻ 单核细胞数目,减少了嗜中性粒细胞的产生^[51]。目前对 SCFAs 分子作用机制的阐释主要有两个方面:①SCFAs 可通过与细胞膜上的 G 蛋白偶联受体(GPR43、GPR41、GPR109A)结合,激活下游效应分子(如 MAPK、PI3K、mTOR)^[52];②SCFAs 可通过转运蛋白 SLC5A8 或 SLC16A1 进入细胞内,抑制组蛋白脱乙酰基酶(HDAC)的活性^[50]。除 SCFAs 外,研究表明肠道菌群产生的代谢产物脱氨基酪氨酸(DAT)同样具备抗炎抗感染活性,影响肺部疾病^[53]。此外,多种肠道菌群代谢产物都具备了免疫调节活性,如吲哚衍生物^[54]、尼克酸^[55]、聚胺^[56]、尿石素 A^[57]、丙酮酸和乳酸^[58]等,它们对肺部的作用还有待于进一步的研究。本课题组研究发现,当小鼠感染呼吸道合胞病毒(RSV)引起肺炎后,其肠道代谢产物中亮氨酸、异亮氨酸、甘氨酸、丙氨酸、花生四烯酸、乳酸等含量均显著增高^[59];H1N1 肺炎模型小鼠不仅肠道菌群紊乱,而且有 24 种肠道菌与宿主共代谢产物水平异常^[60]。这些异常代谢产物在病毒性肺炎发生发展中的影响正在进一步探讨之中。

3 肺、肠微生态与肺部疾病

鉴于共生微生物对人体发挥的重要作用,人们试图利用饮食补充有益菌种,由此出现了主要由双歧杆菌和乳酸杆菌组成的肠道微生态调节剂。在肠道微生态调节剂的临床应用过程中,人们发现它不仅可以治疗由肠道菌群紊乱引起的各类肠道疾病,

更对感染性疾病有积极的防治作用。针对新型冠状病毒感染的肺炎,国家卫生健康委员会发布的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)》中明确提出可使用肠道微生态调节剂,维持肠道微生态平衡,预防继发细菌感染^[1]。

然而其他微生物菌属,如健康人的多处黏膜表面检测出的白色念珠菌(*Candida albicans*),在机体免疫系统受损时,就由非致病菌转变为致病原引起疾病的发生^[61]。由此可见,特定微生物菌群对机体是有益还是有害,往往取决于它所处的局部环境,因此也有人称其为条件致病菌。人们对条件致病菌的利用采取非常谨慎的态度,进行了大量的动物实验。研究发现,肺、肠微生态对肺部疾病产生极为重要的影响,主要包括以下几个方面:①某些特定菌群可以通过减少炎症反应,帮助机体重塑稳定的免疫系统平衡。研究发现,当对过敏性哮喘模型小鼠皮下或鼻腔注射不动杆菌(*Acinetobacter*)可引起 Th1 相关细胞因子和 IL-10 的产生,减少炎症反应^[62];通过鼻腔给予葡萄球菌或乳球菌后,哮喘模型小鼠产生诱导 Th1 细胞极化的细胞因子^[62];肺部暴露于大肠杆菌(*Escherichia coli*)后,肺部的 DC 细胞功能发生改变,诱导产生更多的 $\gamma\delta$ T 细胞,保护机体抵抗哮喘的发生^[63];小鼠吸入藓样芽孢杆菌(*Bacillus licheniformis*)后,诱导机体产生炎性细胞因子(TNF、IL-12、IFN- γ)和抗炎性细胞因子(IL-10)^[64];口腔感染幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*)可通过激活炎症小体、诱导 IL-18 产生和促进 Treg 细胞分化来减轻哮喘症状^[65]。②某些微生物可帮助肺部抵抗感染。研究发现鼻内或口腔接种卷曲乳杆菌(*Lactobacillus crispatus*)、金黄色葡萄球菌、葡萄球菌等菌种后,机体可激活 Nod2 受体,产生 GM-CSF 细胞因子,保护机体免受肺炎链球菌和克雷伯菌(*Klebsiella*)的感染^[66];在婴儿期的小鼠鼻内接种假白喉棒状杆菌(*Corynebacterium pseudodiphtheriticum*),可使其免受 RSV 和肺炎链球菌的感染^[67];口腔接种 SFB 可使得小鼠产生 IL-22 来抵抗金黄色葡萄球菌的感染^[40];在肠道中发现梭状芽孢杆菌(*Orbiscindens*)产生 DAT, DAT 增强 I 型 IFN 信号并减少肺部免疫病理,从而防止流感^[52]。③某些菌群却会对肺部健康造成负面影响。研究发现,口服活泼瘤胃球菌(*Ruminococcus gnavus*)可增加卵清蛋白(OVA)诱导产生的过敏性气道炎症反应^[68];口服白色念珠菌会加重小鼠由 OVA^[69]或

曲霉菌(*Aspergillus fumigatus*)^[70]诱导的哮喘症状。在大量动物模型的研究结果中,我们看到了粪便微生物移植(FMT)在维持机体肺部健康所具有的潜力,但其应用还需要更多的研究支持。

4 展望

伴随着微生物组学研究的深入开展,人们越来越认识到肺、肠微生态在机体中发挥的重要作用,并在大量的临床现象和实验数据中一步步揭开“肺-肠”轴背后的机制。同时,人们深刻了解到微生物来源的代谢产物对机体健康的重要性。在国家自然科学基金等项目资助下,目前我国学者正针对肺-肠串扰、中药独特的改善肺、肠微生态紊乱的作用机制开展多方面研究。“肺-肠”轴这一理念在环境、生活方式、饮食结构等多方面解释了近年来肺部疾病发病率上升的原因。未来伴随着样品处理方法的更新、测序技术的进步和测序结果解读深度的提高,该领域可能会带来肺部疾病预防和治疗的革命性进展。

参考文献:

- [1] 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)[EB/OL]. (2020-02-04)[2020-02-12]. <http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-02/05/5474791/files/de44557832ad4be1929091dc6fca891.pdf>
- [2] 莫芳芳, 马师雷, 李鸿涛, 等. 基于中医古籍研究的“肺与大肠相表里”理论源流及其内涵探讨[J]. 环球中医药, 2015, 8(2): 165-168.
- [3] RUTTEN EPA, LENAERTS K, BUURMAN WA, et al. Disturbed intestinal integrity in patients with COPD: Effects of activities of daily living[J]. Eur Respir J, 2014, 44(2): 245-252.
- [4] ROUSSOS A, KOURSARAKOS P, PATSOPOULOS D, et al. Increased prevalence of irritable bowel syndrome in patients with bronchial asthma[J]. Respir Med, 2003, 97(1): 75-79.
- [5] LLOYD-PRICE J, ABU-ALI G, HUTTENHOWER C, et al. The healthy human microbiome[J]. Genome Med, 2016, 8(1): 1-11.
- [6] MORGAN XC, SEGATA N, HUTTENHOWER C, et al. Biodiversity and functional genomics in the human microbiome[J]. Trends Genet, 2013, 29(1): 51-58.
- [7] HARTSTRA AV, BOUTER KE, BACKHED F, et al. Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2015, 38(1): 159-165.
- [8] SUBRAMANIAN S, BLANTON LV, FRESE SA, et al. Cultivating healthy growth and nutrition through the gut microbiota[J]. Cell, 2015, 161(1): 36-48.
- [9] RAUTAVA S, LUOTO R, SALMINEN S, et al. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2012, 9(10): 565.
- [10] GILL SR, POP M, DEBOY RT, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome[J]. Science, 2006, 312(5778): 1355-1359.
- [11] TREMAROLI V, BACKHED F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism[J]. Nature, 2012, 489(7415): 242-249.
- [12] WILSON I, NICHOLSON J. The role of gut microbiota in drug response[J]. Curr Pharm Des, 2009, 15(13): 1519-1523.
- [13] EKMEKCIU I, VON KLITZING E, FIEBIGER U, et al. Immune responses to broad-spectrum antibiotic treatment and fecal microbiota transplantation in mice[J]. Front Immunol, 2017, 8:397.
- [14] ABRAHAMSSON T, JAKOBSSON H, ANDERSSON AF, et al. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age[J]. Clin Exp Allergy, 2014, 44(6): 842-850.
- [15] METSALA J, LUNDQVIST A, VIRTA L, et al. Prenatal and post-natal exposure to antibiotics and risk of asthma in childhood[J]. Clin Exp Allergy, 2015, 45(1): 137-145.
- [16] GREENHALGH K, MEYER KM, AAGAARD KM, et al. The human gut microbiome in health: establishment and resilience of microbiota over a lifetime[J]. Environ Microbiol, 2016, 18(7): 2103-2116.
- [17] DICKSON RP, ERB-DOWNWARD JR, MARTINEZ FJ, et al. The microbiome and the respiratory tract[J]. Annu Rev Physiol, 2016, 78:481-504.
- [18] PATTARONI C, WATZENBOECK ML, SCHNEIDEGGER S, et al. Early-life formation of the microbial and immunological environment of the human airways[J]. Cell Host Microb, 2018, 24(6): 857-865.
- [19] GOLLWITZER ES, MARSLAND BJ. Impact of early-life exposures on immune maturation and susceptibility to disease[J]. Trends Immunol, 2015, 36(11): 684-696.
- [20] UBAGS ND, MARSLAND BJ. Mechanistic insight into the function of the microbiome in lung diseases[J]. Eur Respir J, 2017, 50(3): 1602467.
- [21] YANG X, LI H, MA Q, et al. Neutrophilic asthma is associated with increased airway bacterial burden and disordered community composition[J]. BioMed Res Inter, 2018, 2018:1-11.
- [22] GREEN BJ, 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.
- [23] SIMPSON JL, DALY J, BAINES KJ, et al. Airway dysbiosis: Haemophilus influenzae and Tropheryma in poorly controlled asthma[J]. Eur Respir J, 2016, 47(3): 792-800.
- [24] PROCTOR DM, RELMAN DAJ. The landscape ecology and microbiota of the human nose, mouth, and throat[J]. Cell Host Microbe, 2017, 21(4): 421-432.
- [25] PABST O. New concepts in the generation and functions of IgA[J]. Nat Rev Immunol, 2012, 12(12): 821-832.
- [26] BUNKER JJ, ERICKSON SA, FLYNN TM, et al. Natural polyreactive IgA antibodies coat the intestinal microbiota[J]. Science, 2017, 358(6361): 6619.
- [27] SALZMAN NH, HUNG K, HARIBHAI D, et al. Enteric defensins are essential regulators of intestinal microbial ecology[J]. Nat Immunol, 2010, 11(1): 76.
- [28] MAMANTOPOULOS M, RONCHI F, VAN HAUWERMEIREN F, et al. Nlrp6-and ASC-dependent inflammasomes do not shape the commensal gut microbiota composition[J]. Immunity, 2017, 47(2): 339-348.
- [29] ZMORA N, ZILBERMAN-SCHAPIRA G, SUEZ J, et al. Personalized gut mucosal colonization resistance to empiric probiotics is associated with unique host and microbiome features[J]. Cell, 2018, 174(6): 1388-1405.
- [30] GROVES HT, CUTHBERTSON L, JAMES P, et al. Respiratory disease following viral lung infection alters the murine gut microbiota[J]. Front Immunol, 2018, 9:182.
- [31] WYPYCH TP, MARSLAND BJ. Antibiotics as instigators of microbial dysbiosis: Implications for asthma and allergy[J]. Trends Immunol, 2018, 39(9): 697-711.
- [32] HANSKI I, VON HERTZEN L, FYHRQUIST N, et al. Environmental biodiversity, human microbiota, and allergy are interrelated[J]. P Natl Acad Sci USA, 2012, 109(21): 8334-8339.
- [33] FUJIMURA KE, SITARIK AR, HAVSTAD S, et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation[J]. Nat Med, 2016, 22(10): 1187.
- [34] 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.
- [35] WANG H, LIU JS, PENG SH, et al. Gut-lung crosstalk in pulmonary involvement with inflammatory bowel diseases[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(40): 6794.
- [36] ZHANG H, KANG ZJ, GONG HY, et al. The digestive system is a potential route of 2019-nCoV infection: A bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes[J/OL]. *BioRx-iv*.<https://doi.org/10.1101/2020.01.30.927806>.
- [37] NEISH AS, GEWIRTZ AT, ZENG H, et al. Prokaryotic regulation of epithelial responses by inhibition of $\text{I}\kappa\text{B-}\alpha$ ubiquitination[J]. *Science*, 2000, 289(5484): 1560-1563.
- [38] RATNER AJ, LYSENKO ES, PAUL MN, et al. Synergistic proinflammatory responses induced by polymicrobial colonization of epithelial surfaces[J]. *P Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(9): 3429-3434.
- [39] TROMPETTE A, GOLLWITZER ES, YADAVA K, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis[J]. *Nat Med*, 2014, 20(2): 159.
- [40] DICKSON RP, SINGER BH, NEWSTEAD MW, et al. Enrichment of the lung microbiome with gut bacteria in sepsis and the acute respiratory distress syndrome[J]. *Nat Microbiol*, 2016, 1(10): 1-9.
- [41] GAUGUET S, DORTONA S, AHNGER-PIER K, et al. Intestinal microbiota of mice influences resistance to *Staphylococcus aureus* pneumonia[J]. *Infect Immun*, 2015, 83(10): 4003-4014.
- [42] SEGAL LN, CLEMENTE JC, TSAY JCJ, et al. Enrichment of the lung microbiome with oral taxa is associated with lung inflammation of a Th17 phenotype[J]. *Nat Microbiol*, 2016, 1(5): 16031.
- [43] SAMUELSON DR, WELSH DA, SHELLITO JE. Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota[J]. *Front Microbiol*, 2015, 6:1085.
- [44] REIBMAN J, MARMOR M, FILNER J, et al. Asthma is inversely associated with *Helicobacter pylori* status in an urban population[J]. *PLoS ONE*, 2008, 3(12): e4060.
- [45] HUANG Y, MAO K, CHEN X, et al. S1P-dependent interorgan trafficking of group 2 innate lymphoid cells supports host defense[J]. *Science*, 2018, 359(6371): 114-119.
- [46] BRADLEY CP, TENG F, FELIX KM, et al. Segmented filamentous bacteria provoke lung autoimmunity by inducing gut-lung axis Th17 cells expressing dual TCRs[J]. *Cell Host Microbes*, 2017, 22(5): 697-704.
- [47] ICHINOHE T, PANG IK, KUMAMOTO Y, et al. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection[J]. *P Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(13): 5354-5359.
- [48] QIAN G, JIANG W, ZOU B, et al. LPS inactivation by a host lipase allows lung epithelial cell sensitization for allergic asthma[J]. *J Exp Med*, 2018, 215(9): 2397-2412.
- [49] DEN BESTEN G, VAN EUNEN K, GROEN AK, et al. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism[J]. *J Lipid Res*, 2013, 54(9): 2325-2340.
- [50] THORBURN AN, MCKENZIE CI, SHEN S, et al. Evidence that asthma is a developmental origin disease influenced by maternal diet and bacterial metabolites[J]. *Nat Commun*, 2015, 6(1): 1-13.
- [51] TROMPETTE A, GOLLWITZER ES, PATTARONI C, et al. Dietary fiber confers protection against flu by shaping Ly6c⁺-patrolling monocyte hematopoiesis and CD8⁺ T cell metabolism[J]. *Immunity*, 2018, 48(5): 992-1005.
- [52] HUSTED AS, TRAUENSEN M, RUDENKO O, et al. GPCR-mediated signaling of metabolites[J]. *Cell Metab*, 2017, 25(4): 777-796.
- [53] STEED AL, CHRISTOPHI GP, KAIKO GE, et al. The microbial metabolite desaminotyrosine protects from influenza through type I interferon[J]. *Science*, 2017, 357(6350): 498-502.
- [54] ZELANTE T, IANNITTI RG, CUNHA C, et al. Tryptophan catabolites from microbiota engage aryl hydrocarbon receptor and balance mucosal reactivity via interleukin-22[J]. *Immunity*, 2013, 39(2): 372-385.
- [55] SINGH N, GURAV A, SIVAPRAKASAM S, et al. Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis[J]. *Immunity*, 2014, 40(1): 128-139.
- [56] GEIGER R, RIECKMANN JC, WOLF T, et al. L-arginine modulates T cell metabolism and enhances survival and anti-tumor activity[J]. *Max Planck Soc*, 2016, 167(3): 829-842.
- [57] SINGH R, CHANDRASHEKHARAPPA S, BODDULURI SR, et al. Enhancement of the gut barrier integrity by a microbial metabolite through the Nrf2 pathway[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1-18.
- [58] MORITA N, UMEMOTO E, FUJITA S, et al. GPR31-dependent dendrite protrusion of intestinal CX3CR1⁺ cells by bacterial metabolites[J]. *Nature*, 2019, 566(7742): 110-114.
- [59] 孟欣,汪爱传,单进军,等. 合胞病毒肺部感染对小鼠大肠黏膜组织内源性代谢物的影响[J]. *中国当代儿科杂志*, 2016, 18(11): 1166-1173.
- [60] 钱文娟.“银翘”药对治疗 H1N1 肺炎的肺-肠轴相关代谢组学研究[D]. 南京:南京中医药大学,2019.
- [61] PLANTINGA TS, JOHNSON MD, SCOTT WK, et al. Human genetic susceptibility to *Candida* infections[J]. *Med Mycol*, 2012, 50(8): 785-794.
- [62] FYHRQUIST N, RUOKOLAINEN L, SUOMALAINEN A, et al. *Acinetobacter* species in the skin microbiota protect against allergic sensitization and inflammation[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 134(6): 1301-1309.
- [63] NEMBRINI C, SICHELSTIEL A, KISIELOW J, et al. Bacterial-induced protection against allergic inflammation through a multicomponent immunoregulatory mechanism[J]. *Thorax*, 2011, 66(9): 755-763.
- [64] VOGEL K, BLUMER N, KORTHALS M, et al. Animal shed *Bacillus licheniformis* spores possess allergy-protective as well as inflammatory properties[J]. *J Allergy Clin Immunol Immunopathol*, 2008, 122(2): 307-312.
- [65] KOCH KN, HARTUNG ML, URBAN S, et al. *Helicobacter urease*-induced activation of the TLR2/NLRP3/IL-18 axis protects against asthma[J]. *J Clin Investig*, 2015, 125(8): 3297-3302.
- [66] BROWN RL, SEQUEIRA RP, CLARKE TB. The microbiota protects against respiratory infection via GM-CSF signaling[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1-11.
- [67] KANMANI P, CLUA P, VIZOSO-PINTO MG, et al. Respiratory commensal bacteria *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* improves resistance of infant mice to respiratory syncytial virus and *Streptococcus pneumoniae* superinfection[J]. *Front Microbiol*, 2017, 8:1613.
- [68] CHUA HH, CHOU HC, TUNG YL, et al. Intestinal dysbiosis featuring abundance of *Ruminococcus gnavus* associates with allergic diseases in infants[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(1): 154-167.
- [69] NOVERR MC, FALKOWSKI NR, MCDONALD RA, et al. Development of allergic airway disease in mice following antibiotic therapy and fungal microbiota increase: role of host genetics, antigen, and interleukin-13[J]. *Infect Immun*, 2005, 73(1): 30-38.
- [70] NOVERR MC, NOGGLE RM, TOEWS GB, et al. Role of antibiotics and fungal microbiota in driving pulmonary allergic responses[J]. *Infect Immun*, 2004, 72(9): 4996-5003.