

• 慢病专题:呼吸系统相关疾病 •

气道微生物“指纹图谱”预测和预防支扩急性加重的临床意义*

苏婉婷¹,李志军^{2△}

(1. 浙江省中医药大学,浙江 杭州 310000;2. 浙江医院呼吸内科,浙江 杭州 310000)

[摘要] 支气管扩张症(支扩)是一种常见的慢性气道疾病,支扩急性加重患者往往出现咳嗽咳痰加剧、肺功能不可逆性下降等临床表现。近年来,随着二代测序技术进步,对气道微生物的研究不断深入,揭示了气道微生物动态变化与支扩急性加重的复杂关系,证明气道微生物与患者加重频率、病情严重程度、预防与治疗等方面具有明显关系,提示气道微生物在制定个体化抗感染治疗、调控气道定植菌、推动精准干预策略的发展等方面具有重要意义。

[关键词] 支气管扩张症; 急性加重期; 气道微生物; 指纹图谱; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.12.012 **中图法分类号:**R562.2+2

文章编号:1009-5519(2025)12-2793-04 **文献标识码:**A

Clinical significance of airway microbiota “fingerprint” in predicting and preventing acute exacerbation of bronchiectasis*

SU Wanting¹,LI Zhijun^{2△}

(1. Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, Zhejiang 310000, China; 2. Department of Pneumology, Zhejiang Hospital, Hangzhou, Zhejiang 310000, China)

[Abstract] Bronchiectasis is a common chronic airway disease. Patients with acute exacerbation of bronchiectasis often present with clinical manifestations such as aggravated coughing and expectoration, and irreversible decline of lung function. In recent years, with the advancement of second-generation sequencing technology, research on airway microbiota has been continuously deepened, revealing the complex relationship between the dynamic changes of airway microbiota and acute exacerbation of bronchiectasis. It has been proven that airway microbiota have a significant relationship with the frequency of patient exacerbation, the severity of the disease, prevention and treatment, etc. It is suggested that airway microbiota play a significant role in formulating individualized anti-infection treatments, regulating airway colonizing bacteria, and promoting the development of precise intervention strategies.

[Key words] Bronchiectasis; Acute exacerbation; Airway microbiota; Fingerprint; Review

支气管扩张症(支扩)是一种慢性损伤性疾病,是由于免疫、理化、感染等原因导致支气管壁结构异常和管腔持久性、不可逆性扩张的慢性气道疾病。2013—2017 年我国成人支扩患病率增加了 2.31 倍,总体患病率以年均 32.8% 的速度上升,人均医疗费用也明显增加^[1]。我国支扩患者临床特征显示 70% 的患者在过去 1 年中至少有一次急性加重,57.2% 的患者因支扩急性加重至少住院 1 次^[2]。许多研究发现,频繁的急性加重与更差的临床结局及沉重的医疗负担明显有关^[3]。有研究表明,气道病原微生物定植及细菌负荷加重是支扩急性加重反复发作的核心因素^[4],监测气道内微生物动态变化对急性加重患者早期识别、评估患者气道炎症、预测患者预后情况、制定治疗与预防方案具有重要价值。现将气道微生物“指

纹图谱”预测和预防支扩急性加重的临床意义综述如下。

1 健康者气道微生物“指纹图谱”的特点

气道微生物作为气道微生态的重要组成部分,其组成和丰度受多种因素的影响,包括环境、生活习惯、疾病状态等。长久以来,人们认为,健康的肺部是无菌的,但随着检测技术的发展,已从健康者肺部分离培养出多种微生物,证明了健康者肺部也存在菌群的定植,气道微生物在出生数小时内就已存在^[5]。有研究表明,气道微生物与肠道微生物在门结构水平方面相似,但二者在细菌种类方面有所不同,并且肺部微生物载量更低,种类更加动态,存在时间也更加短暂^[6],可能与空气、黏液、微生物在肺内进行双向运动,以及肺泡表面的活性剂对部分细菌有抑菌作用、

* 基金项目:国家中医药综合改革示范区科技共建项目(GZY-KJS-ZJ-2025-046)。

作者简介:苏婉婷(2000—),硕士研究生在读,主要从事呼吸内科相关疾病的研究。△ 通信作者,E-mail:lzj13575748493@sina.com。

纤毛摆动、咳嗽反射排出痰液等原因有关^[7]。

虽然上、下呼吸道直接相连,但由于气道中的酸碱度、氧分压、二氧化碳分压、湿度、温度等沿着气道形成明显的生理梯度,这种生理梯度的改变使上、下呼吸道微生物组成不完全相同^[8]。鼻腔和鼻咽部的主要微生物包括莫拉菌属、葡萄球菌属、棒状杆菌属、嗜血杆菌属、链球菌属等,口咽部主要微生物包括普雷沃菌属、韦荣氏菌属、链球菌属、钩状菌属、罗氏菌属、奈瑟菌属、嗜血杆菌属等^[9];下呼吸道菌群载量明显低于上呼吸道,但种类与上呼吸道高度相似,可能是由于肺部菌群是鼻腔和口腔菌群向下输入而构成所致,并且口腔菌群相似种类占比多于鼻腔菌群^[10]。下呼吸道菌群主要通过痰诱导实验、肺泡灌洗液收集,在标本采集时易受上呼吸道的影响,可能也是上、下呼吸道菌群相似的原因之一^[6]。

2 稳定期支扩患者气道微生物“指纹图谱”的特点

在健康状态下微生物群与宿主之间保持动态平衡,共同抵御外来病原体的入侵,维护肺部的正常生理功能。然而在疾病状态下气道微生物群的组成和丰度会发生变化,导致菌群失衡,进而促进疾病的发生和发展。长期的气道细菌性炎症与支扩的发生密切相关^[11]。支扩患者存在共同的病理改变,包括气道结构改变、纤毛受损和黏液高分泌状态^[12],这些病理改变有利于造成支扩患者气道结构破坏,导致各种病原菌易于入侵和定植^[13],定植的病原菌诱发起道炎症反应损害纤毛功能和促进黏液分泌,进一步加重支气管结构破坏和管壁重塑,从而形成恶性循环^[14]。

支扩患者的气道微生物群存在明显的个体差异,但个体内的微生物群保持相对稳定^[15],但儿童支扩患者的气道微生物更加动态,直到成年后微生物群才趋于稳定^[16]。多项研究发现,支扩患者常见菌门的细菌门包括变形菌、厚壁菌、拟杆菌和梭杆菌,其中主要的细菌属包括嗜血杆菌属、链球菌属、假单胞菌属、葡萄球菌属等^[17],常见的病原菌包括流感嗜血杆菌、铜绿假单胞菌和肺炎链球菌,此外,肺炎克雷伯菌、卡他莫拉菌、金黄色葡萄球菌、嗜麦芽窄食单胞菌、鲍曼不动杆菌等也可见于支扩患者^[18-19];并且在经治疗后铜绿假单胞菌和流感嗜血杆菌的定植仍持续存在^[20]。这些优势菌群丰度增加意味着微生物群多样性的降低和均一性的丧失^[17]。同时,支扩患者的真菌组群也与健康者不同,曲霉菌、隐球菌、棒孢酵母菌等在支扩患者气道真菌培养中占比最高^[21];与非囊性纤维化支扩患者比较,囊性纤维化支扩患者的真菌负荷增加,真菌群种类多样性较低^[22]。

3 支扩急性加重与气道微生物的相关性

3.1 支扩急性加重的气道微生物“指纹图谱”的特点 现代研究表明,气道微生物负荷的增加或微生物群种类的改变是导致支扩急性加重的重要因素,如刘碧翠等^[23]对支扩急性加重期患者肺泡灌洗液样本

16S rRNA 检测结果显示,急性加重期患者肺部菌群丰度更高,菌群分布均匀性降低。TUNNEY 等^[17]发现,需氧菌的负荷变化可能与急性加重无明显关系,而与厌氧菌负荷增加密切相关。有学者指出,气道不同部位采集病原菌的阳性率不同,但大多数研究对病原菌的采集仅局限于单一部位,对收集同一患者全气道微生物的研究较少见。高永华等^[24]发现,支扩急性加重患者痰液与咽拭子中所分离的病毒阳性率有差异。另一项前瞻性研究也发现,痰液、鼻拭子与咽拭子检测在病毒所致支扩急性加重的检出阳性率分别为 50.8%、47.6%、43.3%,且痰液与上气道标本的联合可提高病毒检出率^[25]。大多研究提示,稳定期与加重期患者气道微生物有所区别,但部分研究有不同的结论,如 COX 等^[26]研究表明,急性加重期患者肺部细菌载量与基线比较,并无明显变化。BYUN 等^[27]也得出稳定期与加重期患者肺部菌群的丰度和分布无明显差异的结论,表明支扩急性加重期患者的气道微生物在丰度、分布和多样性方面可能与稳定期差异不明显,提示支扩患者的气道微生物在稳定期与加重期保持相对的稳定,但也有可能与支扩的高异质性、有限的样本量及抗生素的使用等具有一定的关系^[26]。目前的研究对支扩急性加重患者气道中细菌更为重视,如一项回顾性研究发现,仅有 28% 的急性加重患者进行了病毒检测,而对细菌和真菌检测的比例占 88%^[28]。但目前对真菌在支扩急性加重中的影响与作用仍不清楚^[29],并且在细菌的研究中以需氧菌研究为主,缺乏对厌氧菌的研究,可能与气道厌氧菌标本采集难度大有关^[17],如能简化对厌氧菌标本采集方式可能是进一步探索支扩急性加重机制和影响的新方向。

3.2 支扩急性加重严重程度与气道微生物多样性的特点 有学者指出,支扩急性加重患者气道微生物种类与病情严重程度密切相关^[30]。高永华等^[24]对支扩急性加重期患者气道病原菌与 BSI 指数进行分析发现,中、重度患者分离的细菌以铜绿假单胞菌为主,病毒主要为鼻病毒,而轻症患者分离的细菌主要为副流感嗜血杆菌,分离的病毒主要为甲型流感病毒,中、重度患者的病毒检出率明显高于轻度患者,并且细菌和病毒混合感染的患者症状更重。DICKER 等^[30]发现,假单胞菌、窄食单胞菌、嗜血杆菌、肠杆菌科菌与更高浓度的炎症指标有关,更高浓度的炎症指标提示患者更严重的病情程度,其还发现,更低的微生物群多样性呈现出更高的住院率和更高的死亡率,特别是假单胞菌与住院率、死亡率关系明显。GAO 等^[31]在为期 12 个月的随访中发现,支扩加重期患者检测出病毒的阳性率明显高于稳定期,最常见的病毒包括冠状病毒、鼻病毒、甲/乙型流感病毒等,并且病毒阳性患者炎症指标明显高于病毒阴性者。李转运^[32]发现,铜绿假单胞菌定植与患者肺功能恶化、炎症指标升高疾病严重

程度均呈明显正相关。多项研究均证明,在稳定期支扩患者气道微生物多样性、特定菌群、菌群分布情况等与患者病情严重程度、生活质量、预后等方面明显有关,但对急性加重患者病情严重程度和气道微生物动态变化相关性的研究较少见。

3.3 气道微生物“指纹图谱”预测支扩急性加重 近年来,多项研究证明,气道微生物与支扩急性加重的发生明显相关,如 CHALMERS 等^[33]在 1 年的随访中发现,气道细菌负荷与急性加重频率、住院治疗频率具有显著关系,高气道细菌负荷是患者因急性加重住院的独立预测因子。在微生物组成层面变形菌门、厚壁菌门在急性加重患者中丰度增高,肠杆菌科菌、假单胞菌与前一年更频繁的急性加重有关,特别是与假单胞菌优势相关的微生物群多样性减少,与更多的急性加重频率、更高的死亡风险具有明显相关性^[30]。另一项前瞻性研究分析得出铜绿假单胞菌是急性加重的最佳预测因子,除铜绿假单胞菌外,韦荣球菌属丰度的增加也与未来急性加重频次增加有关,而以流感嗜血杆菌为主的患者急性加重频率往往较低^[34]。CHEN 等^[35]研究表明,对支扩患者进行随访期间 25.9% 的患者出现中度或重度的急性加重情况,检测出这些急性加重患者气道微生物群中变形菌门的丰度相对更高。MAC AOGÁIN 等^[36]在低频次加重组和高频次加重组患者中均检测出假单胞菌和曲霉菌,并发现假单胞菌、嗜血杆菌占优势的微生物群低 α 多样性与高急性加重频率呈正相关。CHOTIRMALL 等^[37]首次发现念珠菌的定植与急性加重明显相关,说明念珠菌的分离也可预测患者频繁住院病情恶化情况。以上研究均证明气道微生物组特征与支扩急性加重发生风险存在相关性,特定微生物的检测在预测急性加重方面具有良好的优势。

3.4 调节气道微生物多样性变化预防支扩急性加重 由于特定病原菌的定植与感染会增加患者急性加重频率和病情严重程度,因此,根除此类病原菌或减少病原菌的感染对患者有益,如铜绿假单胞菌可在支扩患者气道内产生适应性变化,这种变化可能与急性加重有关,因此根除或减少铜绿假单胞菌的定植可改善患者的症状及预后^[38]。失衡的气道内菌群环境促使病原菌的感染与定植,造成频繁的急性加重,而传统抗生素治疗可在短期内控制感染,但治疗后患者耐药性风险明显上升^[39]。因此,调节菌群微生态而进行治疗和预防支扩急性加重是一个新方向^[6];如黏液罗斯菌不仅可抑制铜绿假单胞菌表达促炎物质,也可抑制上皮细胞的炎症反应,降低急性加重频率,减少病情严重程度^[40]。CRICHTON 等^[41]发现,新型冠状病毒感染期间支扩急性加重频率明显下降,由此可见阻断病毒、细菌传播途径,间接维持气道微生态稳定可明显降低呼吸道感染风险进而减少支扩急性加重次数。

4 小 结

近年来,关于支扩患者气道微生物研究取得重要进展,可确定的是气道微生物的动态变化与急性加重密切相关,对患者病情程度、预后情况、预测、预防治疗等均具有影响。由于个体间的异质性各项研究结果缺乏一致性,并且尚缺少多中心大样本的研究,使识别急性加重期的共性微生物标记物充满挑战性,未来需进一步探讨我国支扩急性加重患者的气道微生物,深入研究微生物诱导急性加重机制,创新病原菌采集方式,开发根除病原菌或减少病原菌感染的新方法等以便于针对支扩患者开展精准医疗。

参考文献

- [1] 郑慧珍,姜霁津,毛贝,等. 支气管扩张症研究年度进展 2022[J]. 中华医学杂志,2023,103(8):623-627.
- [2] XU J F,ZHENG H Z,LU H W,et al. Baseline characteristics of patients in the Chinese bronchiectasis registry (BE-China): A multicentre prospective cohort study[J]. *Lancet Respir Med*,2025,13(2):166-176.
- [3] GOYAL V,MCPHAIL S M,HURLEY F,et al. Cost of hospitalization for bronchiectasis exacerbation in children [J]. *Respirology*,2020,25(12):1250-1256.
- [4] LU D,LI C,ZHONG Z,et al. Changes in the airway microbiome in patients with bronchiectasis [J]. *Medicine (Baltimore)*,2023,102(50):e36519.
- [5] SALTER S,ORCID I,TURNER C,et al. A longitudinal study of the infant nasopharyngeal microbiota: The effects of age[J]. *PLoS Negl Trop Dis*,2017,11(10):e0005975.
- [6] 高秉睿,郭英华,解立新. 支气管扩张症患者肺部微生态研究进展[J]. 国际呼吸杂志,2022,42(20):1521-1525.
- [7] HUFFNAGLE G B,DICKSON R P,LUKACS N W. The respiratory tract microbiome and lung inflammation: A two-way street[J]. *Mucosal Immunol*,2017,10(2):299-306.
- [8] 邹晓辉,穆显先,倪雅文,等. 呼吸道微生物组与呼吸道感染[J]. 科学通报,2025,70(10):1446-1459.
- [9] MA Z Q,ZUO T,FREY N,et al. A systematic framework for understanding the microbiome in human health and disease: From basic principles to clinical translation [J]. *Signal Transduction Target Ther*,2024,9(1):237.
- [10] ZHANG J,WU Y,LIU J,et al. Differential oral microbial input determines two microbiota pneumo-types associated with health[J]. *Adv Sci(Weinh)*,2022(32):e2203115.
- [11] CHANG A B,MARCHANT J M. Protracted bacterial bronchitis is a precursor for bronchiectasis in children: Myth or maxim? [J]. *Breathe(Sheff)*,2019,15(3):167-170.
- [12] 甘乐文,崔晓明,刘辉,等. 支气管肺泡灌洗治疗肺炎合并结构性肺病患者的临床分析[J]. 中华保健医学杂志,2017,19(5):408-410.
- [13] NGUYEN L D N,VISCOGLIOSI E,DELHAES L. The lung mycobioime: An emerging field of the human respira-

tory microbiome[J]. *Front Microbiol*, 2015, 6:89.

[14] O'DONNELL A. Bronchiectasis: A clinical review[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(6):533-545

[15] WOO T E, LIM R, HEIRALI A A, et al. A longitudinal characterization of the non-cystic fibrosis Bronchiectasis airway microbiome[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):6871.

[16] COBURN B, WANG P W, DIAZ CABALLERO J, et al. Lung microbiota across age and disease stage in cystic fibrosis[J]. *Sci Rep*, 2015, 5:10241.

[17] TUNNEY M, EINARSSON G, WEI L, et al. Lung microbiota and bacterial abundance in patients with bronchiectasis when[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(10):1118-1126.

[18] 吴俊, 张玲, 顾东伟, 等. 单纯性支气管扩张症与支气管扩张症-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征患者的病原菌对比研究[J]. *中国全科医学*, 2025, 28(6):729-736.

[19] KING D B. The pathogenesis of bronchiectasis[J]. *J Pathol Bacteriol*, 1904, 9(4):472-482.

[20] WOO T, DUONG J, JERVIS N, et al. Virulence adaptations of pseudomonas aeruginosa isolated from patients with[J]. *Microbiology (Reading)*, 2016, 162(12):2126-2135.

[21] MAC AOGÁIN M, CHANDRASEKARAN R, LIM A Y H, et al. Immunological corollary of the pulmonary microbiome in bronchiectasis: The CAMEB study[J]. *Eur Respir J*, 2018, 52(1):1800766.

[22] CUTHBERTSON L, FELTON I, JAMES P, et al. The fungal airway microbiome in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis[J]. *J Cyst Fibros*, 2021, 20(2):295-302.

[23] 刘碧翠, 李奎, 丁飞, 等. 支气管扩张气道细菌微生物组学及与临床特征的相关性研究[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2023, 22(5):311-318.

[24] 高永华, 关伟杰, 朱亚楠, 等. 支气管扩张症患者急性加重期呼吸道病原谱与病情严重程度的关系[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2019, 42(4):254-261.

[25] FLIGHT W G, BRIGHT-THOMAS R J, TILSTON P, et al. Incidence and clinical impact of respiratory viruses in adults with cystic fibrosis[J]. *Thorax*, 2014, 69(3):247-253.

[26] COX M J, TUREK E M, HENNESSY C, et al. Longitudinal assessment of sputum microbiome by sequencing of the 16S rRNA gene in non-cystic fibrosis bronchiectasis patients[J]. *PLoS One*, 2017, 12(2):e0170622.

[27] BYUN M, CHANG JI, KIM H J, et al. Differences of lung microbiome in patients with clinically stable and exacerbated[J]. *PLoS One*, 2017, 12(8):e0183553.

[28] MITCHELL A B, MOURAD B, BUDDLE L, et al. Viruses in bronchiectasis: A pilot study to explore the presence of community acquired respiratory viruses in stable patients and during acute exacerbations[J]. *BMC Pulm Med*, 2018, 18(1):84.

[29] MAC A M, DICKER A, MERTSCH P, et al. Infection and the microbiome in bronchiectasis[J]. *Eur Respir Rev*, 2024, 33(173):240038.

[30] DICKER A, LONERGAN M, KEIR H, et al. The sputum microbiome and clinical outcomes in patients with bronchiectasis: A prospective observational study[J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(8):885-896.

[31] GAO Y H, GUAN W J, XU G, et al. The role of viral infection in pulmonary exacerbations of bronchiectasis in adults: A prospective study[J]. *Chest*, 2015, 147(6):1635-1643.

[32] 李转运. 铜绿假单胞菌影响自噬在支气管扩张症中的作用研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2024.

[33] CHALMERS J D, SMITH M P, MCHUGH B J, et al. Short-and long-term antibiotic treatment reduces airway and systemic inflammation in non-cystic fibrosis bronchiectasis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186(7):657-665.

[34] ROGERS G B, ZAIN N M M, BRUCE K D, et al. A novel microbiota stratification system predicts future exacerbations in bronchiectasis[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2014, 11(4):496-503.

[35] CHEN Y, HOU H, CHIEN N, et al. The clinical impacts of lung microbiome in bronchiectasis with fixed airflow obstruction: A prospective cohort study[J]. *Respir Res*, 2024, 25(1):308.

[36] MAC AOGÁIN M, NARAYANA J K, TIEW P Y, et al. Integrative microbiomics in bronchiectasis exacerbations[J]. *Nat Med*, 2021, 27(4):688-699.

[37] CHOTIRMALL S, O'DONOGHUE E, BENNETT K, et al. Sputum *Candida albicans* presages FEV₁ decline and hospital-treated exacerbations in cystic fibrosis[J]. *Chest*, 2010, 38(5):1186-1195.

[38] 岳燕, 申梦宇, 刘海潮, 等. 铜绿假单胞菌在支气管扩张患者中慢性感染的适应性变化[J]. *中国热带医学*, 2025, 25(6):712-719.

[39] 刘学东, 隋凤翔, 刘菁. 吸入抗生素在支气管扩张症中的应用现状[J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(14):2107-2110.

[40] RIGAUTS C, AIZAWA J, TAYLOR S, et al. *Rothia mucilaginosa* is an anti-inflammatory bacterium in the respiratory tract of patients with chronic lung disease[J]. *Eur Respir J*, 2022, 59(5):2101293.

[41] CRICHTON M, SHOEMARK A, ORCID I, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on exacerbations and symptoms in bronchiectasis: A prospective study[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 204(7):857-859.