

慢性阻塞性肺疾病 – 支气管扩张关联肺微生物组研究进展

蔡瑶瑶¹ 牛茜¹ 王锐英¹ 刘先胜^{1,2}

【摘要】 慢性阻塞性肺疾病—支气管扩张关联(CBA)是同时兼具慢性阻塞性肺疾病的慢性炎症与持续性气流受限、支扩的气道结构性破坏双重特征的高危临床表型。近年来,肺部微生物组及肠—肺轴相关研究的不断深入,为阐释 CBA 的发病机制、探索精准干预靶点提供了全新视角。本文梳理了 CBA 患者肺部细菌、真菌、病毒的群落组成特征与微生态失衡模式,分析了肺微生物组学特征与患者临床结局的相关性;从黏液—纤毛清除功能受损、固有免疫与适应性免疫应答紊乱、短链脂肪酸等微生物代谢产物的调控作用,以及肠—肺轴介导的跨器官调控效应等多个层面,阐释了多界微生物—宿主相互作用在 CBA 发生发展中的作用机制;总结了全身用与吸入用抗生素的优化应用、肠道微生态干预、噬菌体及新型定向抗菌策略、纳米药物递送系统介导的靶向治疗等领域的研究进展;并提出基于微生物组特征与内表型的风险分层与综合管理思路,旨在通过多组学整合分析与微生态导向的精准干预,实现 CBA 患者的个体化诊疗。

【关键词】 支气管扩张;慢性阻塞性肺疾病;微生物群;铜绿假单胞菌;抗菌药

慢性阻塞性肺疾病—支气管扩张关联(chronic obstructive pulmonary disease-bronchiectasis association, CBA)是一类与急性加重风险升高、临床不良预后密切相关的高危临床表型。现有证据表明,CBA 患者气道微生态失衡多表现为 α 多样性下降、变形菌门相对丰度升高,其中铜绿假单胞菌等条件致病菌富集是典型特征;该微生态紊乱与中性粒细胞性炎症、黏液高分泌及肠—肺轴介导的调控互作密切相关。本文综述了 CBA 患者肺部微生物组的失衡特征、宿主免疫与肠—肺轴互作的发病机制,以及潜在的微生态干预策略,为临床诊疗实践与相关研究设计提供参考依据。

一、定义与流行病学

世界卫生组织(World Health Organization, WHO)数据显示,慢性阻塞性肺疾病(简称慢阻肺)的全球发病率与病死率仍呈持续上升趋势,全球患病人数已超 3.9 亿,每年约有 300 万患者死于该病^[1]。支气管扩张症(简称支扩)是由反复感染与慢性炎症介导支气管壁结构破坏、管腔出现不可逆扩张的慢性气道疾病。随着高分辨率计算机断层扫

描(high-resolution computed tomography, HRCT)的广泛临床应用,越来越多的慢阻肺患者被发现合并支气管扩张的影像学表现;现有研究报道,慢阻肺人群中支气管扩张的患病率波动于 4% ~ 72%,差异主要与研究人群、诊断标准不同有关^[2]。与单纯慢阻肺患者相比 CBA 患者的急性加重频率更高、住院率更高、肺功能下降速率更快、死亡风险显著升高^[3]。2021 年欧洲支扩登记网络(European Multicentre Bronchiectasis Audit and Research Collaboration, EM-BARC)发布 CBA 共识定义,提出应从影像学(Radiology)、气流阻塞(Obstruction)、临床症状(Symptoms)与危险因素暴露(Exposure)四个维度综合评估,即 ROSE 诊断标准(见表 1)^[4]。上述证据表明,CBA 并非慢阻肺与支气管扩张两种疾病的简单叠加,而是临床表型与生物学特征均更严重的高危疾病表型。

二、CBA 患者常见致病微生物及其临床意义

传统观点认为健康人下呼吸道为无菌环境,而随着高通量测序技术的发展与应用,现已证实健康人呼吸道存在由细菌、真菌、病毒共同组成的低生物量微生物群落^[5]。针对慢阻肺、支扩及 CBA 患者痰液与支气管肺泡灌洗液的多组学研究显示,通过 16S rRNA 扩增子测序结合无标记蛋白质组学分析发现,CBA 患者气道变形菌门相对丰度显著升高,拟杆菌门与厚壁菌门相对丰度降低,整体 α 多样性明显下降,其微生态失衡模式更趋向“支扩型”特征^[6]。一项 CBA 前瞻队列研究^[7]提示,尽管稳定期

doi:10.3969/j.issn.1009-6663.2026.09.019

基金项目:山西省基础研究计划资助项目(202303021221194)

作者单位:1. 030032 山西 太原,山西医科大学第三医院(山西白求恩医院 山西医学科学院 同济山西医院)

2. 430030 湖北 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院

通信作者:刘先胜, E-mail: Doctorliu69@126.com

表 1 ROSE 标准共识

评估维度	诊断标准
影像学 (Radiology)	至少 1 个肺叶的 1 个及以上肺段出现支气管扩张,且伴随特征性影像学表现:胸膜下 1 cm 范围内可见气道影,和 / 或支气管逐渐变细征象消失
气流阻塞 (Obstruction)	存在阻塞性通气功能障碍,即支气管舒张剂后 $FEV_1/FVC < 0.7$
临床症状 (Symptoms)	满足以下 2 项及以上:咳嗽、咳痰、呼吸困难、乏力、反复下呼吸道感染(年发作 ≥ 2 次)
危险因素暴露 (Exposure)	存在吸烟史(现在或既往, ≥ 10 包年),或其他有害气体 / 颗粒暴露史(如生物燃料、工业粉尘等)

和急性加重期的总体细菌谱相对稳定,但急性加重时新病毒感染和细菌-病毒共感染显著增加。细菌、真菌等多界微生物之间存在复杂的相互作用,且可通过毒素分泌、生物膜形成及诱导宿主免疫应答紊乱等多种途径,共同加重气道炎症反应与气道壁结构性损伤。CBA 患者的急性加重并非单一病原体感染所致,而是多类病原体协同致病与宿主免疫防御功能异常共同作用的结果。

1. 高危表型的“核心驱动菌”

研究显示, CBA 患者铜绿假单胞菌 (*pseudomonas aeruginosa*, PA) 的分离率显著高于单纯慢阻肺患者,且 PA 定植与患者急性加重频率升高、生活质量下降及死亡风险增加密切相关^[8-9]。PA 慢性感染还可显著升高患者心血管事件发生风险(风险比为 2.1),其机制可能与全身炎症反应放大、血管内皮功能障碍有关^[10]。PA 可通过绿脓素等代谢产物,抑制 FOXA2 功能、激活 EGFR 信号通路,直接诱导 MUC5AC 过表达、促进气道黏液高分泌;同时可损伤纤毛摆动功能、抑制宿主免疫防御,间接加剧黏液清除障碍,最终维持并促进肺部慢性感染进程^[11]。上述病理改变与临床观察到的痰量增多、痰液黏稠、顽固性喘息及反复急性加重的表现高度吻合,也为“假单胞菌-中性粒细胞-黏液”相关内表型提供了分子机制依据。PA 定植是推动 CBA 病情高危进展的关键驱动因素,早期识别与针对性干预对改善患者预后具有重要临床价值。

CBA 患者因长期存在气道结构性破坏、黏液-纤毛清除功能障碍,加之反复使用广谱抗生素与糖皮质激素,是非结核分枝杆菌 (*non-tuberculous mycobacteria*, NTM) 感染的高发人群,临床以鸟分枝杆菌复合群 (*mycobacterium avium complex*, MAC)、脓肿分枝杆菌复合群 (*mycobacterium abscessus complex*, MABC) 为主要致病菌种^[12]。合并 NTM 感染的 CBA 患者急性加重频率更高、肺功能下降速率更快,生活质量更差^[13]。NTM 的微生物学检测存在诸多局限:痰培养周期长达 6~8 周,且痰涂片抗酸

染色结果易与结核分枝杆菌相混淆;NTM 易定植于支气管扩张的囊状结构及气道生物膜中,多数临床分离株为多重耐药菌株,需根据菌种选择大环内酯类、氨基糖苷类、喹诺酮类等药物联合治疗,疗程长达 12~24 个月。而长期抗 NTM 治疗会进一步扰乱气道微生态平衡,增加 PA 等多重耐药菌继发感染的风险,形成“感染-治疗-微生态紊乱-再感染”的恶性循环^[14]。

2. 病毒-细菌共感染

CBA 患者急性加重期的病毒-细菌共感染发生率显著高于稳定期,常见呼吸道病毒包括呼吸道合胞病毒 (*respiratory syncytial virus*, RSV)、流感病毒 (*influenza virus*, IFV)、鼻病毒 (*rhinovirus*, RV) 及人呼吸道冠状病毒等,其中以 RV 联合 PA、IFV 联合流感嗜血杆菌的共感染模式最为常见^[15]。病毒感染可通过双重途径破坏气道防御屏障:一方面直接损伤气道上皮细胞紧密连接结构,破坏气道物理屏障;另一方面下调气道上皮细胞抗菌肽(如 β -防御素)的表达,削弱气道化学防御,使气道内定植的细菌更易黏附侵袭、形成生物膜^[16]。同时, RV、RSV 等病毒可抑制肺泡巨噬细胞的吞噬功能与抗原提呈能力,下调调节性 T 细胞 (Treg) 活性、诱发免疫应答失衡,导致宿主固有免疫防御功能暂时受损,无法有效清除病原菌,进而促进细菌大量增殖^[17]。反之,气道定植菌也可通过分泌毒力因子反向促进病毒感染;细菌分泌的脂多糖 (*lipopolysaccharide*, LPS)、弹性蛋白酶等产物,可进一步促进病毒复制、增强其气道侵袭能力;例如 PA 产生的绿脓素可抑制宿主干扰素信号通路,削弱机体抗病毒免疫应答效率。

3. 真菌:高危真菌驱动内表型

CBA 患者因存在气道壁结构性破坏、黏液-纤毛清除功能障碍,加之长期使用抗生素与吸入性糖皮质激素,是真菌(尤其是曲霉菌属)相关肺部疾病的高危人群。曲霉菌相关肺部疾病存在连续的临床谱系,从无症状气道定植、过敏性支气管肺曲霉病

(allergic bronchopulmonary aspergillosis, ABPA), 到慢性肺曲霉病 (chronic pulmonary aspergillosis, CPA), 严重者可进展为侵袭性肺曲霉病 (invasive pulmonary aspergillosis, IPA); 现有研究显示, 支扩与 CBA 患者多处于“高负荷-高风险”端点^[18]。研究发现, 支扩与 CBA 患者的血浆壳三糖苷酶 (chitotri-
osidase, CHIT1) 活性显著高于单纯慢阻肺患者, 且 CHIT1 活性升高与气道曲霉菌培养阳性、年急性加重 ≥ 3 次的频繁加重表型密切相关^[19]。这提示 CBA 人群中存在“真菌驱动的频繁急性加重内表型”, CHIT1 有望成为识别该类高危患者的候选生物标志物。除曲霉菌属外, 慢阻肺与支扩患者气道中还可检出念珠菌属、马拉色菌属等多种真菌类群, 其与细菌群落、宿主免疫应答共同构成复杂的微生物-宿主互作网络, 对患者急性加重风险与长期预后具有重要调控作用^[20]。因此, 对 CBA 患者开展早期真菌筛查, 实施预防性或早期抗真菌干预, 或可降低患者急性加重频率与死亡风险, 具有潜在临床应用价值。

三、肺部微生物组与宿主免疫及肠-肺轴互作机制

在 CBA 的发生发展过程中, 肺部微生物组失衡不仅体现为微生物群落组成改变与多样性下降, 还可通过多途径参与调控气道黏膜屏障功能、固有免疫与适应性免疫应答, 以及全身慢性炎症状态。与此同时, 肠道微生物及其代谢产物可通过肠-肺轴介导的信号通路和肺部炎症发生双向交互调控, 共同驱动 CBA“高炎症、高负荷、高风险”的高危表型形成。

1. 气道黏液-纤毛系统与先天免疫防线的破坏

健康气道依赖黏液-纤毛清除系统与肺泡巨噬细胞等固有免疫细胞的协同作用, 清除侵入下呼吸道的病原微生物与外源性颗粒物, 维持低生物量、多样性稳定的气道微生态稳态^[21-22]。气道黏液层主要由 MUC5AC、MUC5B 等黏蛋白, 以及抗菌肽、免疫球蛋白等成分组成, 既可通过机械屏障作用阻隔病原体, 也可通过捕获、中和效应限制病原体与气道上皮细胞接触。在 CBA 患者中, 气道壁结构性破坏与黏液引流不畅可显著削弱该防御体系功能。PA 等病原菌可分泌弹性蛋白酶、外毒素及 LPS, 直接损伤气道上皮细胞与纤毛结构, 同时诱导杯状细胞化生、促进黏蛋白过度分泌, 导致气道黏液量增多、黏稠度

升高; 病原菌还可利用黏液与坏死细胞碎片为基质形成生物膜, 进一步抵御抗生素的渗透与免疫细胞的吞噬杀伤^[23]。

2. 肠-肺轴: 肠道菌群失衡对 CBA 的远程影响

越来越多研究证实, 肠道微生态与肺部炎症之间可通过肠-肺轴实现双向交互调控。CBA 患者气道微生态失衡, 表现为群落多样性下降、单一菌门丰度异常升高, PA 等致病菌主导气道微生态, 伴随中性粒细胞性炎症与黏液高分泌叠加, 持续加重气道结构性破坏; 而肺部慢性炎症与全身炎症反应可经循环通路扰乱肠道微生态稳态、损伤肠黏膜屏障^[24-25]。肠道微生态紊乱后, 短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFAs)、牛磺熊去氧胆酸 (tauro-sodeoxycholic acid, TUDCA) 等保护性代谢产物生成减少, LPS 等细菌源性促炎分子与促炎型胆汁酸代谢物累积; 肠黏膜屏障完整性受损可导致上述炎症介质经循环系统全身扩散, 通过调控 AMPK、TLR4 等关键信号通路扰乱固有免疫网络平衡, 最终形成“肠屏障损伤-全身炎症放大-气道病变加重”的恶性循环 (见图 1)。目前该双向调控的深层分子机制尚未完全阐明, 可能与表观遗传修饰调控、调节性 T 细胞/辅助性 T 细胞 17 (Treg/Th17) 免疫失衡、固有免疫分子异常激活等有关, 最终导致机体难以抵御多类病原体侵袭、无法有效重建内环境稳态, 加速病情进展并诱发急性加重^[26]。

因此, CBA 患者的治疗策略设计不应仅局限于降低特定病原体负荷, 更应着眼于重塑气道与肠道微生态结构、恢复黏膜免疫稳态、阻断有害病理信号环路, 从而改善患者长期预后。

四、基于肺微生物组的治疗策略与临床管理进展

1. 抗生素治疗

在 CBA 的临床管理中, 抗感染治疗始终存在核心矛盾: 既需要足量抗生素有效控制急性加重、抑制气道慢性感染, 又需避免长期广谱应用诱发的细菌耐药与气道微生态进一步紊乱。吸入用抗生素是近年来支气管扩张症与 CBA 领域应用日益广泛的局部靶向抗感染策略。已有研究证实, 对支气管扩张症患者长期规律使用吸入用妥布霉素、氨曲南等制剂, 可显著降低痰液中铜绿假单胞菌的细菌负荷, 减少急性加重次数、减轻症状负担^[27]。对于假单胞菌主导型内表型的 CBA 患者, 采用吸入用抗生素联合

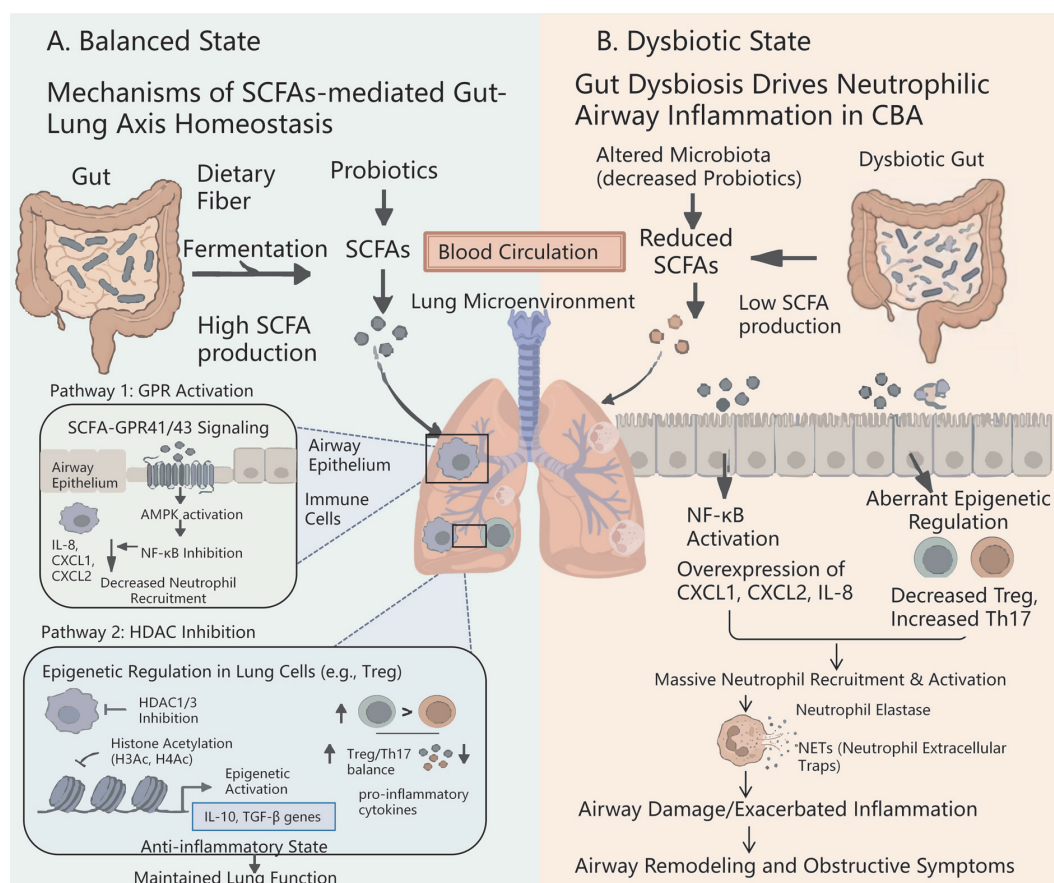


图1 短链脂肪酸介导肠-肺轴调控 CBA 中性粒细胞性气道炎症的作用机制

A: 生理平衡状态: 肠道益生菌发酵膳食纤维生成大量短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFAs), 经血液循环进入肺微环境。一方面 SCFAs 激活 GPR41/43-AMPK 信号通路, 抑制 NF- κ B 活化, 下调 IL-8、CXCL1、CXCL2 等趋化因子表达, 减少中性粒细胞浸润; 另一方面 SCFAs 抑制 HDAC1/3 的去乙酰化活性, 促进组蛋白乙酰化修饰, 表观调控 IL-10、TGF- β 等抗炎基因表达, 维持 Treg/Th17 免疫平衡, 共同维持肺部抗炎稳态与正常肺功能; B: 微生态失衡状态: 肠道微生态紊乱导致 SCFAs 合成不足, GPR41/43 介导的抗炎通路与 HDAC 抑制效应均减弱, 进而引发 NF- κ B 过度激活, Treg/Th17 免疫失衡, 趋化因子与促炎因子大量释放, 诱导中性粒细胞大量募集并活化, 释放中性粒细胞弹性蛋白酶与中性粒细胞胞外诱捕网 (neutrophil extracellular traps, NETs), 加重气道损伤与炎症反应, 最终促进气道重塑, 诱发阻塞性临床症状

短程全身用抗生素的方案, 有望在提高气道局部药物浓度、增强生物膜穿透能力的同时, 降低全身不良反应与细菌耐药选择压力。此外, 长期阿奇霉素治疗对 CBA 患者的临床获益显著优于单纯慢阻肺患者, 可有效减少急性加重频率、改善生活质量; 对于频繁急性加重的 CBA 患者, 其可作为维持治疗的优选方案之一^[28]。但长期应用阿奇霉素存在明确安全风险: 可引发 QT 间期延长等心脏毒性、耳鸣及听力下降等耳毒性, 还可能诱导细菌耐药性产生。老年患者、尤其是合并心血管基础疾病者需格外谨慎, 用药期间应定期监测心电图、听力及气道菌群变化, 及时调整治疗方案。

2. 微生态及肠-肺轴干预

通过营养支持与微生态干预调控肠道微生态、

进而介导肺部炎症的肠-肺轴靶向干预, 逐渐成为慢性气道疾病领域的新兴研究方向。益生菌可直接补充乳杆菌属、双歧杆菌属等肠道有益菌, 通过调控肠道与肺部微生态平衡, 减轻肺部中性粒细胞性炎症反应, 缓解气道重塑与肺气肿病理进程^[29]; 流行病学研究显示, 补充益生菌、益生元及发酵乳制品 (如酸奶) 与慢阻肺的发病风险降低具有相关性^[30]。粪菌移植在多重耐药菌感染的辅助控制中已有成功应用的个案报道^[31]。尽管目前针对 CBA 人群的直接研究证据仍较为有限, 但对于合并高耐药菌负荷、反复急性加重且常规治疗应答不佳的患者, 从肠道微生态重构角度探索辅助治疗策略具有充分的理论依据与潜在应用价值。

3. 新兴定向抗菌策略: 噬菌体与精准抗感染

随着 CBA 患者中多重耐药菌检出率不断升高,噬菌体疗法作为新型定向抗菌策略重新受到学界关注^[32]。目前噬菌体疗法在支扩及 CBA 中的临床研究证据仍较为有限,多处于病例报道与早期探索阶段。基础研究显示,噬菌体编码蛋白 Dap1 可通过提升细菌胞内环二鸟苷酸(cyclic diguanylate, c-di-GMP)水平,抑制细菌运动能力、促进生物膜形成,进而显著削弱 PA 在小鼠急性感染模型中的侵袭致病力^[33]。噬菌体鸡尾酒方案可有效穿透生物膜结构,显著降低气道内 PA 负荷、减轻局部炎症反应。更具研究前景的是搭载 CRISPR-Cas 系统的工程化噬菌体,其可通过精准靶向切割细菌染色体或质粒上的耐药基因,逆转细菌耐药表型,恢复致病菌对传统抗生素的敏感性,为耐药菌感染治疗提供了新的方向^[34]。噬菌体疗法的临床转化仍面临诸多挑战:噬菌体作为外源性病原相关分子,可被宿主固有免疫系统识别,激活补体系统并被巨噬细胞吞噬清除,导致其抗菌活性下降;反复输注还可诱导宿主产生中和性抗噬菌体抗体,削弱后续治疗效果。此外,部分噬菌体可携带毒力基因或耐药基因,通过转导作用发生基因水平转移,存在潜在增强致病病毒力与耐药性的风险^[35]。

4. 纳米药物递送

纳米技术为 CBA 的局部精准治疗提供了新的思路。基于介孔硅的纳米颗粒被用于负载抗生素(如头孢他啶),并通过表面的酸敏感多肽调控药物释放,从而实现高效抗菌^[36]。中性粒细胞膜仿生纳米粒通过将中性粒细胞膜包覆在含有抗生素左氧氟沙星的聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米颗粒上,可穿透厚实的黏液层且在肺部停留较长时间,从而实现更持久的治疗效果^[37]。这种纳米颗粒还能中和促炎细胞因子,如 IL-1 β 和 TNF- α ,从而有效抑制炎症反应。目前纳米药物的研究多为短期动物实验,长期吸入可能导致纳米颗粒在肺部蓄积,诱发氧化应激和肺纤维化^[38]。纳米药物的临床转化也需克服关键问题:其在破损支气管结构中的沉积效率低,难以到达外周病变的囊腔和细支气管;现有雾化吸入装置难以满足纳米颗粒的粒径要求,易导致颗粒团聚,影响递送效率。

CBA 的治疗正处于从传统“病原体-中心”向“微生物-中心”转型的关键阶段。未来的研究需要在现有抗感染和支气管扩张治疗的基础上,进一步整合微生物组、免疫组、代谢组和表观遗传学信

息,构建可操作的分层管理路径和组合干预策略,同时攻克新型疗法的临床转化难题,以期真正改善这一高危表型人群的长期预后。

五、总结与展望

CBA 并非简单的“慢阻肺+支扩”叠加,而是一类急性加重风险更高、临床不良预后更显著的高危表型。现有研究一致提示,CBA 患者气道微生态呈现变形菌门(尤以铜绿假单胞菌为代表)富集、 α 多样性下降的特征,并伴随中性粒细胞性炎症和黏液高分泌等病理改变。未来研究与临床管理应从“病原体中心”逐步转向“微生物-免疫-结构损伤”一体化框架:一方面加强基于内表型与内在机制的风险分层(如假单胞菌驱动型、真菌相关型等),另一方面探索更精准的微生物干预方案(如吸入用抗生素、噬菌体治疗、微生物调控等),并通过多学科随访管理改善患者长期预后。

参考文献

- [1] Christenson S A, Smith B M, Bafadhel M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease[J]. Lancet, 2022, 399(10342): 2227-2242.
- [2] Polverino E, Dimakou K, Hurst J, et al. The overlap between bronchiectasis and chronic airway diseases: state of the art and future directions[J]. Eur Respir J, 2018, 52(3): 1800328.
- [3] Shi Lei, Wei Fengxian, Ma Tianian, et al. Impact of Radiographic Bronchiectasis in COPD[J]. Respir Care, 2020, 65(10): 1561-1573.
- [4] Traversi L, Miravittles M, Martinez-Garcia M A, et al. ROSE: radiology, obstruction, symptoms and exposure-a Delphi consensus definition of the association of COPD and bronchiectasis by the EM-BARC Airways Working Group[J]. ERJ Open Res, 2021, 7(4): 00399-2021.
- [5] King A. Exploring the lung microbiome's role in disease[J/OL]. Nature, 2024. <https://www.nature.com/articles/d41586-024-01123-3>.
- [6] Huang J T J, Cant E, Keir H R, et al. Endotyping Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Bronchiectasis, and the “Chronic Obstructive Pulmonary Disease-Bronchiectasis Association”[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2022, 206(4): 417-426.
- [7] He Zhenfeng, Lin Shengzhu, Pan Cuixia, et al. The roles of bacteria and viruses in COPD-Bronchiectasis association: A prospective cohort study[J]. Respir Med, 2024, 231: 107692.
- [8] 吴俊, 张玲. 安徽省某地市级三级医院支气管扩张症病因学调查及微生物学对临床特征的影响[J]. 临床肺科杂志, 2022, 27(12): 1899-1903.
- [9] 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.
- [10] L E, Owen C A, Reid F, et al. Pseudomonas aeruginosa infection is

- linked to increases in cardiovascular events post exacerbation in bronchiectasis[J]. *ERJ Open Res*, 2025, 11(4): 01126–02024.
- [11] Kuo S H, Lau G W. *Pseudomonas aeruginosa*-derived metabolites and volatile organic compounds; impact on lung epithelial homeostasis and mucosal immune response[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1553013.
- [12] Park I K, Olivier K N. Nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2015, 36(2): 217–224.
- [13] Suska K, Amati F, Sotgiu G, et al. Nontuberculous mycobacteria infection and pulmonary disease in bronchiectasis[J]. *ERJ Open Res*, 2022, 8(4): 00060–2022.
- [14] Singh S, Collazo D E, Krolikowski K, et al. Complexities of the Lower Airway Microbiome in Bronchiectasis and NTM Lung Disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2023, 207 (Supp_1): A2656.
- [15] He Zhenfeng, Zhang Xiaoxian, Pan Cuixia, et al. Sputum Microbiota Compositions Correlate With Metabolome and Clinical Outcomes of COPD-Bronchiectasis Association: A Prospective Cohort Study[J]. *Exploration (Beijing)*, 2025, 5(4): e20240149.
- [16] Sumitomo T, Kawabata S. Respiratory tract barrier dysfunction in viral-bacterial co-infection cases[J]. *Jpn Dent Sci Rev*, 2024, 60: 44–52.
- [17] Loebbermann J, Thornton H, Durant L, et al. Regulatory T cells expressing granzyme B play a critical role in controlling lung inflammation during acute viral infection[J]. *Mucosal Immunol*, 2012, 5(2): 161–172.
- [18] Tiew P Y, Thng K X, Chotirmall S H. Clinical *Aspergillus* Signatures in COPD and Bronchiectasis[J]. *J Fungi (Basel)*, 2022, 8(5): 480.
- [19] Poh T Y, Tiew P Y, Lim A Y H, et al. Increased Chitotriosidase Is Associated With *Aspergillus* and Frequent Exacerbations in South-East Asian Patients With Bronchiectasis[J]. *Chest*, 2020, 158(2): 512–522.
- [20] Rozaliyani A, Antariksa B, Nurwidya F, et al. The Fungal and Bacterial Interface in the Respiratory Mycobiome with a Focus on *Aspergillus* spp[J]. *Life (Basel)*, 2023, 13(4): 1017.
- [21] Leshem A, Liwinski T, Elinav E. Immune-Microbiota Interplay and Colonization Resistance in Infection[J]. *Mol Cell*, 2020, 78(4): 597–613.
- [22] Rubin B K. Mucus structure and properties in cystic fibrosis[J]. *Paediatr Respir Rev*, 2007, 8(1): 4–7.
- [23] Chung J, Eisha S, Park S, et al. How Three Self-Secreted Biofilm Exopolysaccharides of *Pseudomonas aeruginosa*, Psl, Pel, and Alginate, Can Each Be Exploited for Antibiotic Adjuvant Effects in Cystic Fibrosis Lung Infection[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(10): 8709.
- [24] Narayana J K, Aliberti S, Mac Aogáin M, et al. Microbial Dysregulation of the Gut-Lung Axis in Bronchiectasis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2023, 207(7): 908–920.
- [25] Wang LeLe, Shen Xiyue, Xie Yingzhou, et al. A gut *Eggerthella lenta*-derived metabolite impairs neutrophil function to aggravate bacterial lung infection[J]. *Sci Transl Med*, 2025, 17(787): eadq4409.
- [26] Song Xiaofan, Dou Xina, Chang Jiaping, et al. The role and mechanism of gut-lung axis mediated bidirectional communication in the occurrence and development of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Gut Microbes*, 2024, 16(1): 2414805.
- [27] Mac Aogáin M, Dicker A J, Mertsch P, et al. Infection and the microbiome in bronchiectasis[J]. *Eur Respir Rev*, 2024, 33(173): 240038.
- [28] Choi Y, Shin S H, Lee H, et al. Favorable Response to Long-Term Azithromycin Therapy in Bronchiectasis Patients with Chronic Airflow Obstruction Compared to Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients without Bronchiectasis[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2021, 16: 855–863.
- [29] Vasconcelos J A, Mota A S, Olímpio F, et al. *Lactobacillus rhamnosus* Modulates Lung Inflammation and Mitigates Gut Dysbiosis in a Murine Model of Asthma-COPD Overlap Syndrome[J]. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2025, 17(2): 588–605.
- [30] Hong Yu, Luo Ting. The potential protective effects of probiotics, prebiotics, or yogurt on chronic obstructive pulmonary disease: Results from NHANES 2007–2012[J]. *Food Sci Nutr*, 2024, 12(10): 7233–7241.
- [31] Ueckermann V, Hoosien E, De Villiers N, et al. Fecal Microbial Transplantation for the Treatment of Persistent Multidrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection in a Critically Ill Patient[J]. *Case Rep Infect Dis*, 2020, 2020: 8462659.
- [32] Salmond G P C, Fineran P C. A century of the phage: past, present and future[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2015, 13(12): 777–786.
- [33] Le Shuai, Wei Leilei, Wang Jing, et al. Bacteriophage protein Dap1 regulates evasion of antiphage immunity and *Pseudomonas aeruginosa* virulence impacting phage therapy in mice[J]. *Nat Microbiol*, 2024, 9(7): 1828–1841.
- [34] Jacobowski A C, Boleti A P A, Cruz M V, et al. Combating Antimicrobial Resistance: Innovative Strategies Using Peptides, Nanotechnology, Phages, Quorum Sensing Interference, and CRISPR-Cas Systems[J]. *Pharm Basel Switz*, 2025, 18(8): 1119.
- [35] Hesse S, Adhya S. Phage Therapy in the Twenty-First Century: Facing the Decline of the Antibiotic Era; Is It Finally Time for the Age of the Phage? [J]. *Annu Rev Microbiol*, 2019, 73: 155–174.
- [36] Zhu Junliang, Li Xiaohui, Zhou Yang, et al. Inhaled immunoantimicrobials for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Sci Adv*, 2024, 10(6): eabd7904.
- [37] Yu Qifan, Zhang Qiang, Zhu Jiafei, et al. Inhalable neutrophil-mimicking nanoparticles for chronic obstructive pulmonary disease treatment[J]. *J Control Release*, 2025, 381: 113648.
- [38] Zhang Yuanbao, Zhang Zhenyu, Mo Yiqun, et al. MMP-3 mediates copper oxide nanoparticle-induced pulmonary inflammation and fibrosis[J]. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22(1): 428.

[收稿日期: 2026–01–20]