

DOI:10.13350/j.cjpb.250503

• 论著 •

# 支气管扩张/肺癌合并慢性阻塞性肺病患者肺泡灌洗液微生物群及肺功能比较分析\*

李蔚\*\*, 安兴, 伍灿

(重庆市中医院呼吸与危重症医学科, 重庆 400020)

**【摘要】** 目的 本研究评估了支气管扩张、肺癌及其与 COPD 合并患者的肺功能和肺泡灌洗液(BALF)微生物群特征,旨在探讨 COPD 合并对肺功能的影响及肺部微生物群的分布特征。方法 研究纳入了支气管扩张(BE组,35名患者)、肺癌(LC组,32名患者)、支气管扩张合并 COPD(BE-COPD组,27名患者)、肺癌合并 COPD(LC-COPD组,29名患者)和支气管扩张与肺癌合并 COPD(BE-LC-COPD组,18名患者)五组患者,年龄 40~75 岁。系统评估了用力呼气量(FEV1)、用力肺活量(FVC)、FEV1/FVC 比值、肺总量(TLC)、功能残气量(FRC)和一氧化碳弥散量(DLCO)。通过微生物群落分析,比较了 BALF 中微生物相对丰度,并计算香农指数和辛普森指数评估微生物多样性。同时,识别了 BALF 中前 30 个细菌属,并探讨了它们之间的共存和共斥关系。结果 肺功能测试结果显示,肺功能测试结果表明 BE 组的 FEV1( $2.31 \pm 0.26$  L)显著高于 BE-COPD 组( $1.58 \pm 0.22$  L,  $P < 0.01$ )、BE-LC-COPD 组( $0.97 \pm 0.16$  L,  $P < 0.01$ )。BE 组的 FVC( $3.21 \pm 0.42$  L)也显著高于 BE-COPD 组( $2.01 \pm 0.26$  L,  $P < 0.01$ )、BE-LC-COPD 组( $1.23 \pm 0.20$  L,  $P < 0.01$ )。BE 组的 FEV1/FVC 比值( $76.4\% \pm 3.68\%$ )显著高于 BE-COPD 组( $62.3\% \pm 2.64\%$ ,  $P < 0.01$ )、BE-LC-COPD 组( $45.6\% \pm 2.47\%$ ,  $P < 0.01$ )。TLC、FRC 和 DLCO 的结果也显示了类似的显著差异。微生物群落分析表明 BE 组以 *Staphylococcus* 和 *Veillonella* 为主,而 LC 组以 *Haemophilus* 和 *Klebsiella* 为主。合并 COPD 的组别显示出更低的微生物群落多样性,香农指数和辛普森指数的结果均表明 BE-COPD 组、LC-COPD 组和 BE-LC-COPD 组的微生物群落多样性较低( $P < 0.01$ )。另外 BE 组中 *Pasteurella* 和 *Bacillus* 之间存在显著的共存关系,而 *Bosea* 和 *Brevundimonas* 之间显示出共斥关系。LC 组中 *Staphylococcus* 和 *Acinetobacter* 的共存关系可能与肺癌患者肺部微环境的特定变化有关。结论 本研究结果强调了 COPD 合并对肺功能的影响以及不同疾病状态下肺部微生物群落结构的变化,为进一步研究肺部微生物群与呼吸疾病之间的关系提供了重要信息。这些发现可能有助于开发针对特定疾病状态的诊断和治疗策略。

**【关键词】** 支气管扩张;肺癌;慢性阻塞性肺病;肺功能测试;微生物群落分析

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1673-5234(2025)05-0563-06

[Journal of Pathogen Biology. 2025 May;20(05):563-568.]

## Comparison of bronchoalveolar lavage fluid microbiota and pulmonary function in patients with bronchiectasis/lung cancer complicated by COPD

LI Wei, AN Xing, WU Can (Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital, Chongqing, 400020, China)\*\*\*

**【Abstract】** **Objective** This study assessed pulmonary function and bronchoalveolar lavage fluid (BALF) microbiota characteristics in patients with bronchiectasis, lung cancer, and their co-occurrence with COPD, aiming to explore the impact of COPD co-occurrence on pulmonary function and the distribution characteristics of pulmonary microbiota.

**Methods** The study included five groups of patients: bronchiectasis (BE group, 35 patients), lung cancer (LC group, 32 patients), bronchiectasis with COPD (BE-COPD group, 27 patients), lung cancer with COPD (LC-COPD group, 29 patients), and bronchiectasis and lung cancer with COPD (BE-LC-COPD group, 18 patients), aged 40 to 75. Forced expiratory volume in one second (FEV1), forced vital capacity (FVC), FEV1/FVC ratio, total lung capacity (TLC), functional residual capacity (FRC), and diffusing capacity of carbon monoxide (DLCO) were systematically evaluated. Microbiota community analysis compared the relative abundance of microbes in BALF and calculated the Shannon and Simpson indices to assess microbial diversity. Additionally, the top 30 bacterial genera in BALF were identified, and their coexistence and exclusion relationships were explored. **Results** Pulmonary function test results indicated that the FEV1

\* **【基金项目】** 2021 年重庆市科研机构绩效激励引导专项项目 (No. jxyn2021-1-15)。

\*\* **【通信作者(简介)】** 李蔚(1979-),女,重庆人,硕士,副主任医师,主要研究领域:呼吸系统感染性疾病,呼吸重症与呼吸内镜介入,气道管理,呼吸与睡眠疾病。E-mail:lw111777@126.com

in the BE group ( $2.31 \pm 0.26$  L) was significantly higher than in the BE-COPD group ( $1.58 \pm 0.22$  L,  $P < 0.01$ ) and the BE-LC-COPD group ( $0.97 \pm 0.16$  L,  $P < 0.01$ ). The FVC in the BE group ( $3.21 \pm 0.42$  L) was also significantly higher than in the BE-COPD group ( $2.01 \pm 0.26$  L,  $P < 0.01$ ) and the BE-LC-COPD group ( $1.23 \pm 0.20$  L,  $P < 0.01$ ). The FEV1/FVC ratio in the BE group ( $76.4\% \pm 3.68\%$ ) was significantly higher than in the BE-COPD group ( $62.3\% \pm 2.64\%$ ,  $P < 0.01$ ) and the BE-LC-COPD group ( $45.6\% \pm 2.47\%$ ,  $P < 0.01$ ). Similar significant differences were observed for TLC, FRC, and DLCO. Microbiota community analysis revealed that the BE group was dominated by *Staphylococcus* and *Veillonella*, while the LC group was dominated by *Haemophilus* and *Klebsiella*. Groups with COPD co-occurrence showed lower microbial community diversity, with both Shannon and Simpson indices indicating lower microbial diversity in the BE-COPD, LC-COPD, and BE-LC-COPD groups ( $P < 0.01$ ). Additionally, a significant coexistence relationship was observed between *Pasteurella* and *Bacillus* in the BE group, while *Bosea* and *Brevundimonas* showed an exclusion relationship. In the LC group, the coexistence relationship between *Staphylococcus* and *Acinetobacter* may be related to specific changes in the pulmonary microenvironment of lung cancer patients. **Conclusion** The results of this study emphasize the impact of COPD co-occurrence on pulmonary function and the changes in pulmonary microbiota structure under different disease states, providing important information for further research on the relationship between pulmonary microbiota and respiratory diseases. These findings may aid in the development of diagnostic and therapeutic strategies targeted at specific disease states.

**【Keywords】** bronchiectasis; lung cancer; chronic obstructive pulmonary disease (COPD); pulmonary function testing; microbiota analysis

慢性阻塞性肺疾病 (Chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种以气流受限为特征的慢性炎症性肺部疾病, 其病理生理学基础涉及复杂的炎症反应和结构性肺损伤。全球范围内, COPD 的患病率和死亡率均高居不下, 对公共卫生构成重大挑战<sup>[1]</sup>。此外, 肺癌作为全球癌症死亡的主要原因之一, 其发病率和死亡率亦在全球范围内居高不下, 尤其在吸烟人群中<sup>[2]</sup>。值得注意的是, COPD 患者中肺癌的发病率较非 COPD 人群显著增高, 提示两者之间可能存在共同的病理生理机制<sup>[3-4]</sup>。

近年来, 肺部微生物群的研究逐渐成为呼吸系统疾病领域的热点。肺部微生物群是定植于肺部的微生物集合体, 其组成和功能的改变 (称为肺微生物失调) 与多种肺部疾病的发生发展密切相关<sup>[5-6]</sup>。在 COPD 和肺癌患者中, 肺微生物群的组成与健康人群存在显著差异, 且与疾病的严重程度和临床预后相关<sup>[7-8]</sup>。且肺微生物群的组成变化也可能影响肺部疾病的治疗反应, 包括对抗生素和免疫调节治疗的敏感性<sup>[9-10]</sup>。

支气管扩张 (Bronchiectasis) 是一种以支气管永久性扩张为特征的慢性呼吸系统疾病, 常伴随反复感染和炎症, 其病理生理学与 COPD 和肺癌有一定的重叠<sup>[11]</sup>。在支气管扩张患者中, 尤其是那些合并 COPD 的患者, 肺微生物群的变化可能更为复杂, 对疾病的进展和治疗响应有重要影响<sup>[12]</sup>。

本研究旨在通过分析支气管扩张、肺癌以及这些疾病合并 COPD 患者的肺泡灌洗液 (Bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 中的微生物群, 探讨不同疾病状态下肺微生物群的组成差异, 并评估这些变化与肺功

能指标之间的关系, 期望为 COPD、支气管扩张和肺癌的临床管理提供新的视角, 并为未来的治疗策略开发提供潜在的靶点。

## 材料与方 法

### 1 临床资料

纳入 2023 年 1 月至 2024 年 7 月期间在重庆市中医院接受治疗符合本次研究的患者。本研究纳入了五组患者: BE 组 (支气管扩张)、LC 组 (肺癌)、BE-COPD 组 (支气管扩张合并 COPD)、LC-COPD 组 (肺癌合并 COPD) 和 BE-LC-COPD 组 (支气管扩张、肺癌合并 COPD)。患者年龄 40~75 岁。本研究遵循赫尔辛基伦理原则, 患者知情同意且签署同意书, 本次研究已通过重庆市中医院伦理委员会审批同意 (2022-ky-31)。

### 2 纳入和排除标准

**2.1 纳入标准** 所有纳入患者年龄在 40~75 岁之间<sup>[13]</sup>。各组患者分别符合以下诊断标准: 支气管扩张: 符合文献<sup>[14]</sup>中的诊断标准, 通常基于临床症状 (如慢性咳嗽、大量痰液) 以及高分辨率 CT (HRCT) 显示的支气管永久性扩张。

肺癌: 符合文献<sup>[15]</sup>中的诊断标准, 通常基于临床症状、影像学检查 (如 CT 扫描) 以及组织病理学或细胞学证实的恶性肺肿瘤。

COPD: 符合 GOLD 2024 指南<sup>[13]</sup>中的诊断标准, 主要基于气流受限的客观证据 (如 FEV1/FVC 比值  $< 0.7$ ), 并结合临床症状和暴露史 (如吸烟史)。

患者或其授权监护人已知情并同意参加本研究。

**2.2 排除标准** ①半年内因其他原因进行过营养干预或使用过微生物制剂。②1 个月内有感染性疾病史

或抗生素使用史。③存在自身免疫性疾病或免疫缺陷疾病病史。④患者存在其他严重内科疾病(如肺之外其他器官的并发或继发恶性肿瘤、肝肾衰竭)等。⑤中途退出研究或不接受随访。

### 3 方法

**3.1 肺功能测试** 对所有患者进行肺功能测试,包括肺功能测试包括用力呼气量(FEV<sub>1</sub>)、用力肺活量(FVC)、FEV<sub>1</sub>/FVC比值、肺总量(TLC)、功能残气量(FRC)和一氧化碳弥散量(DLCO)。这些指标用于评估患者的气流受限程度和肺功能损害情况。

**3.2 肺泡灌洗液微生物菌群特征分析** 在本研究中,所有患者在入组前及出院前均接受了支气管镜检查,并留取肺泡灌洗液(BALF)样本。样本收集过程中严格遵循无菌操作原则,以减少外源性污染。BALF样本被收集在无菌容器中,并立即存储于-80℃冰箱中以保持样本的完整性和微生物活性。BALF样本经过适度的物理和化学处理,以去除黏液和细胞碎片。将样本委托金域医学检验中心进行16S rRNA测序分析和菌群鉴定。使用16S rRNA基因的V3区引物进行PCR扩增,进行35个循环的PCR反应。PCR产物经过NanoDrop检测合格后,使用美国Illumina公司的HiSeq第二代高通量测序平台进行双端测序。测序完成后,采用Silva数据库对样本进行物种对比和注释,以确定样本中存在的微生物种类。基于测序结果,分析肠道微生物群结构及菌群多样性指标,包括Shannon指数和Simpson指数。

### 4 统计方法

数据采用SPSS 23.0软件进行统计分析。连续变量以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,分类变量以频数和百分比表示。组间比较采用独立样本 $t$ 检验或Mann-Whitney  $U$ 检验,分类变量比较采用两组之间比较采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。此外,将使用多重比较校正方法来调整因多重比较而增加的I型错误风险。对于微生物群数据分析,将采用QIIME 2软件进行微生物群落的多样性和组成分析。

## 结 果

### 1 各组患者一般情况比较

BE组35例,男性18例,女性17例,年龄(58.83±12.20)岁;LC组32例,16例,16例,年龄(56.34±12.19)岁;BE-COPD组27例,男性10例,女性17例,年龄(58.07±7.58)岁;LC-COPD组29例,男性15例,女性14例,年龄(56.14±11.90)岁;BE-LC-COPD组18例,男性14例,女性4例,年龄(60.61±9.654)岁。各组患者入组时一般临床资料无明显差异(均 $P > 0.05$ )。

### 2 各组患者肺功能测试结果比较

本研究首先对支气管扩张(BE组)、肺癌(LC组)、支气管扩张合并慢性阻塞性肺病(BE-COPD组)、肺癌合并慢性阻塞性肺病(LC-COPD组)以及支气管扩张、肺癌合并慢性阻塞性肺病(BE-LC-COPD组)五组患者的肺功能指标进行了系统评估。测试指标包括用力呼气量(FEV<sub>1</sub>)、用力肺活量(FVC)、FEV<sub>1</sub>/FVC比值、肺总量(TLC)、功能残气量(FRC)和一氧化碳弥散量(DLCO)。

#### 2.1 各组患者用力呼气量(FEV<sub>1</sub>)测试结果比较

BE组FEV<sub>1</sub>为2.31±0.26 L,与BE-COPD组(1.58±0.22 L)和BE-LC-COPD组(0.97±0.16 L)相比,差异有统计学意义( $t=18.483, 29.952$ ,均 $P < 0.01$ )。LC组(1.85±0.22 L)和LC-COPD组(1.26±0.18 L)的FEV<sub>1</sub>也显著低于BE组,且LC-COPD组与BE-LC-COPD组间差异有统计学意义( $t=19.365, 6.265$ ,均 $P < 0.01$ )。各组患者的用力呼气量(FEV<sub>1</sub>),BE组的FEV<sub>1</sub>显著高于其他各组。这些结果表明,随着COPD的合并,FEV<sub>1</sub>显著下降,尤其在BE-LC-COPD组中下降最为显著。

#### 2.2 各组患者用力肺活量(FVC)测试结果

用力肺活量(FVC)的测试中,BE组的FVC显著高于其他各组。BE组为3.21±0.42 L,与BE-COPD组(2.01±0.26 L)和BE-LC-COPD组(1.23±0.20 L)相比,差异有统计学意义( $t=20.282, 29.543$ ,均 $P < 0.01$ )。LC组(2.56±0.38 L)和LC-COPD组(1.67±0.23 L)的FVC显著低于BE组,且LC-COPD组与BE-LC-COPD组差异有统计学意义( $t=19.544, 6.346$ ,均 $P < 0.01$ )。这些结果进一步证实了COPD的合并对FVC的显著影响,BE-LC-COPD组的FVC最低。

#### 2.3 各组患者FEV<sub>1</sub>/FVC比值测试结果

BE组的FEV<sub>1</sub>/FVC比值显著高于其他各组。BE组为76.4%±3.68%,与BE-COPD组(62.3%±2.64%)和BE-LC-COPD组(45.6%±2.47%)相比,差异有统计学意义( $t=25.723, 49.611$ ,均 $P < 0.01$ )。LC组(69.2%±3.26%)和LC-COPD组(54.5%±2.47%)的FEV<sub>1</sub>/FVC比值也显著低于BE组,且LC-COPD组与BE-LC-COPD组之间的差异同样显著( $t=37.424, 13.864$ ,均 $P < 0.01$ )。结果表明,FEV<sub>1</sub>/FVC比值随着COPD的合并显著降低,反映了气流受限的严重程度。

#### 2.4 肺总量(TLC)测试结果

BE组的TLC显著高于其他各组。BE组为6.11±0.53 L,与BE-COPD组(4.89±0.38 L)和BE-LC-COPD组(3.58±0.34 L)相比,差异有统计学意义( $t=15.492, 28.372$ ,均 $P < 0.01$ )。LC组(5.43±0.46 L)和LC-COPD组(4.26

±0.37 L)的 TLC 也显著低于 BE 组,且 LC-COPD 组与 BE-LC-COPD 组之间的差异同样显著( $t=20.421$ 、 $7.37$ ,均  $P<0.01$ )。这些结果表明,TLC 随着 COPD 的合并而显著降低,反映了肺部总容量的减少。

**2.5 功能残气量(FRC)测试结果** BE 组的 FRC 显著高于其他各组。BE 组为  $3.87 \pm 0.34$  L,与 BE-COPD 组( $2.96 \pm 0.26$  L)和 BE-LC-COPD 组( $2.12 \pm 0.19$  L)相比,差异有统计学意义( $t=18.032$ 、 $30.622$ ,均  $P<0.01$ )。LC 组( $3.29 \pm 0.28$  L)和 LC-COPD 组( $2.57 \pm 0.24$  L)的 FRC 也显著低于 BE 组,且 LC-COPD 组与 BE-LC-COPD 组之间的差异同样显著( $t=20.152$ 、 $7.61$ ,均  $P<0.01$ )。这些结果表明,FRC 随着 COPD 的合并而显著降低,反映了残气量的减少。

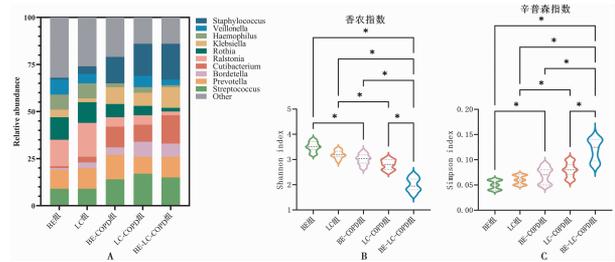
**2.6 一氧化碳弥散量(DLCO)测试结果** BE 组的 DLCO 显著高于其他各组。BE 组为  $21.5 \pm 2.293$  mL/min/mmHg,与 BE-COPD 组( $14.2 \pm 1.43$  mL/min/mmHg)和 BE-LC-COPD 组( $8.6 \pm 0.9127$  mL/min/mmHg)相比,差异有统计学意义( $t=23.734$ 、 $37.042$ ,均  $P<0.01$ )。LC 组( $17.8 \pm 1.785$  mL/min/mmHg)和 LC-COPD 组( $11.9 \pm 1.301$  mL/min/mmHg)的 DLCO 也显著低于 BE 组,且 LC-COPD 组与 BE-LC-COPD 组之间的差异同样显著( $t=26$ 、 $9.159$ ,均  $P<0.01$ )。这些结果表明,DLCO 随着 COPD 的合并而显著降低,反映了肺部气体交换功能的减退。

**3 各组患者肺泡灌洗液微生物菌群特征结果**

各组患者中微生物群的相对丰度分布情况见图 1A。在 BE 组(支气管扩张)中, *Staphylococcus* 和 *Veillonella* 是主要的微生物群,分别占据了相对丰度的约 25% 和 20%。而在 LC 组(肺癌)中, *Haemophilus* 和 *Klebsiella* 的相对丰度较高,分别达到了 22% 和 18%。BE-COPD 组(支气管扩张合并 COPD)显示出与 BE 组相似的微生物群落结构,但 *Streptococcus* 的相对丰度有所增加。LC-COPD 组(肺癌合并 COPD)中, *Rothia* 和 *Ralstonia* 的相对丰度较为突出,分别占到了 23% 和 19%。BE-LC-COPD 组(支气管扩张、肺癌合并 COPD)的微生物群落结构最为复杂,其中 *Cutibacterium* 和 *Bordetella* 的相对丰度相对较高,分别为 24% 和 21%。

各组患者的香农指数和辛普森指数见图 1B 和图 1C。香农指数结果显示,BE 组和 LC 组的微生物群落多样性相对较低,指数值分别为  $3.51 \pm 0.19$  和  $3.19 \pm 0.15$ 。而 BE-COPD 组、LC-COPD 组和 BE-LC-COPD 组的香农指数较低,分别为  $3.00 \pm 0.21$ 、 $2.80 \pm 0.19$  和  $2.00 \pm 0.27$ ,表明这些组别的微生物群

落多样性较低,且各组之间比较差异具有统计学意义( $P<0.01$ )。辛普森指数的结果与香农指数相一致,BE 组和 LC 组的指数值分别为  $0.05 \pm 0.0089$  及  $0.06 \pm 0.0086$ ,而 BE-COPD 组、LC-COPD 组和 BE-LC-COPD 组的指数值较高,分别为  $0.07 \pm 0.015$ 、 $0.08 \pm 0.014$  和  $0.12 \pm 0.022$ ,进一步证实了这些组别的微生物群落多样性较低。

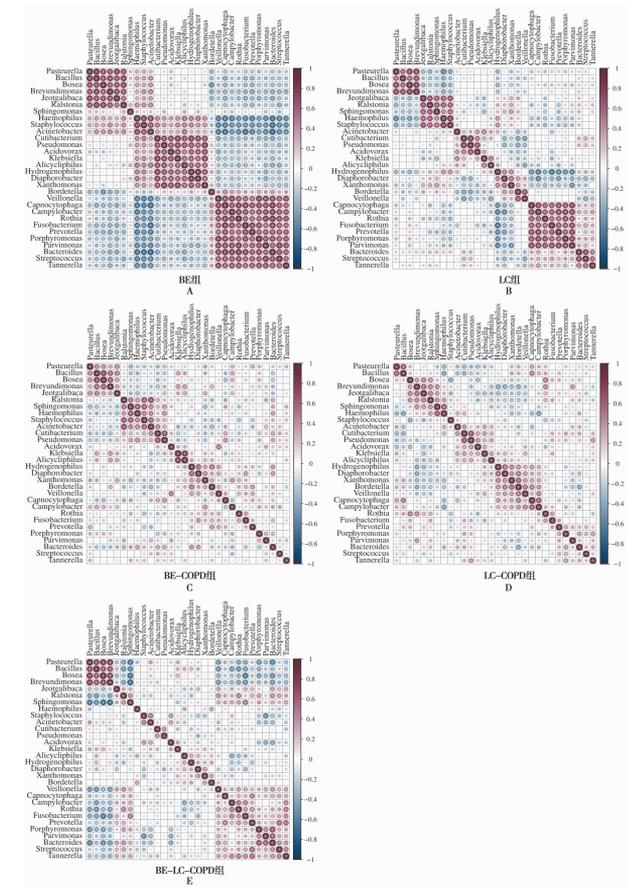


A 各组患者肺泡灌洗液微生物菌群分布情况 B 各组患者肺泡灌洗液微生物菌群的 Shannon 指数 C 各组患者肺泡灌洗液微生物菌群的 Simpson 指数。\*  $P<0.01$

**图 1 各组患者肺泡灌洗液微生物菌群特征**  
**Fig. 1 Characteristics of microbiota in BALF from patients in different groups**

**4 各组患者肺泡灌洗液微生物菌群特征结果**

通过对各组患者的肺泡灌洗液(BALF)样本进行微生物群落分析,识别了前 30 个细菌属,并探讨了它们之间的潜在共存和共斥关系,结果见图 2。在 BE 组中, *Pasteurella* 和 *Bacillus* 之间存在显著的共存关系,这可能表明这两个属在支气管扩张的病理过程中可能共同促进某些生物学过程。同时, *Bosea* 和 *Brevundimonas* 之间显示出共斥关系,这可能反映了它们在生态位竞争中的相互抑制。在 BE-COPD 组中, *Jeotgalibaca* 和 *Ralstonia* 之间的共存关系可能指示它们在合并 COPD 的病理状态下的协同作用。而 *Sphingomonas* 和 *Haemophilus* 之间的共斥关系可能与它们在资源利用上的相互竞争有关。在 LC 组中, *Staphylococcus* 和 *Acinetobacter* 的共存关系可能与肺癌患者肺部微环境的特定变化有关。而 *Cutibacterium* 和 *Pseudomonas* 之间的共斥关系可能揭示了它们在肺癌发展中的不同生态位。在 LC-COPD 组中, *Acidovorax* 和 *Klebsiella* 之间的共存关系可能与它们在合并 COPD 的复杂病理状态下的共同适应性有关。同时, *Alicyclophilus* 和 *Hydrogenophilus* 之间的共斥关系可能指示它们在代谢途径上的竞争。BE-LC-COPD 组(支气管扩张、肺癌合并 COPD): 在 BE-LC-COPD 组中, *Diaphorobacter* 和 *Xanthomonas* 之间的共存关系可能与它们在极端病理状态下的协同效应有关。而 *Bordetella* 和 *Veillonella* 之间的共斥关系可能反映了它们在宿主防御机制中的不同作用。



A BE组患者BALF丰度前30个细菌属的共存共斥关系热图  
B LC组患者BALF丰度前30个细菌属的共存共斥关系热图  
C BE-COPD组患者BALF丰度前30个细菌属的共存共斥关系热图  
D LC-COPD组患者BALF丰度前30个细菌属的共存共斥关系热图  
E BE-LC-COPD组患者BALF丰度前30个细菌属的共存共斥关系热图

图2 各组患者肺泡灌洗液前30个细菌属的共存共斥关系热图  
Fig. 2 Heatmap of Co-occurrence and Co-exclusion relationships of the top 30 bacterial genera in BALF from patients

## 讨论

本研究对支气管扩张(BE)、肺癌(LC)、支气管扩张合并慢性阻塞性肺病(BE-COPD)、肺癌合并慢性阻塞性肺病(LC-COPD)以及支气管扩张、肺癌合并慢性阻塞性肺病(BE-LC-COPD)五组患者的肺功能指标和肺泡灌洗液微生物群落进行了系统的评估和比较。对各组患者的肺功能检测结果表明,随着COPD的合并,患者的FEV<sub>1</sub>、FVC和FEV<sub>1</sub>/FVC比值均显著下降,尤其是在BE-LC-COPD组中最为显著。这与既往研究相符,其中变形菌门成员如嗜血杆菌、莫拉氏菌和假单胞菌与COPD关键临床特征存在关联,且与疾病严重程度相关<sup>[16]</sup>。FEV<sub>1</sub>/FVC比值的降低反映了气流受限的严重程度,这与慢性气道炎症和气道重塑有关,是COPD的重要病理特征<sup>[17]</sup>。TLC和FRC的降低表明肺部总容量和残气量的减少<sup>[18]</sup>,这可能与气道炎症和气道重塑导致的肺部过度膨胀有关。在BE-LC-COPD组中,TLC和FRC的值最低可能反映了在

支气管扩张和肺癌的基础上,COPD进一步加剧了肺部结构的破坏。DLCO的降低反映了肺部气体交换功能的减退,这与肺部炎症和纤维化导致的肺泡-毛细血管膜损伤有关<sup>[19]</sup>。在BE-LC-COPD组中,DLCO的显著降低可能与多种病理过程共同作用有关,包括肿瘤的存在、慢性炎症和气道重塑。另外通过微生物组学检测显示,不同疾病组合的患者肺泡灌洗液中的微生物群落结构存在显著差异。BE组中*Staphylococcus*和*Veillonella*的丰度较高,而在LC组中*Haemophilus*和*Klebsiella*的丰度较高。这些结果与既往研究相符,表明特定微生物群可能与特定的病理过程相关。例如,假单胞菌的丰度在支气管扩张症中显著升高,可能与该病的病理过程有关。而随着COPD的合并,微生物群落多样性降低,这可能反映了疾病状态下微生物群落的稳定性降低和生态失衡。这种多样性的降低可能与慢性气道炎症和抗生素的使用有关,后者可能改变了微生物群落的结构和功能。本研究还观察到的微生物群落之间的共存和共斥关系,可能指示了它们在病理过程中的协同或竞争作用。针对BE与COPD合并与否状态下的菌落共生关系,本研究结果与Wang等<sup>[20]</sup>的研究一致,BE组中*Pasteurella*和*Bacillus*之间的共存关系可能表明这两个属在支气管扩张的病理过程中可能共同促进某些生物学过程。

微生物群与宿主的相互作用在多种疾病的发生发展中扮演着重要角色。在呼吸系统疾病中,肠道微生物群的失调与哮喘和慢性阻塞性肺病(COPD)的风险增加有关<sup>[21]</sup>。这种肠-肺轴的概念表明,肠道微生物群的代谢物,如短链脂肪酸(SCFA),可能通过其免疫调节作用影响呼吸道疾病的发展<sup>[22]</sup>。此外,微生物群通过与宿主的相互作用影响病理生理机制。例如,肠道微生物群可以通过影响宿主细胞增殖和死亡、改变免疫系统活性以及影响宿主代谢来促进癌症的发展。在肺癌中,特定的微生物群可能与肺部微环境的特定变化有关,影响肿瘤的发生和发展随着对微生物群的了解逐渐深入,操纵微生物群以治疗疾病的潜力引起了人们的关注<sup>[23]</sup>。粪便微生物群移植(FMT)和益生菌治疗在某些疾病中显示出了临床效果,如肠易激综合征<sup>[24-25]</sup>和炎症性肠病<sup>[26-27]</sup>。这些策略的成功应用表明,通过调节微生物群可以影响疾病的治疗和预防。针对支气管扩张/肺癌合并COPD患者肺泡灌洗液微生物群的变化有助于从微生物的角度为治疗提供新的思路。

综上所述,本研究结果揭示了不同疾病组合下肺功能指标和肺泡灌洗液微生物群落的变化,这些变化与既往研究的结果相吻合,并为理解这些疾病的病理

生理机制提供了新的临床证据。未来的研究需要进一步探索微生物群落与宿主互作的机制,以及它们在疾病发展和治疗中的作用。

#### 【参考文献】

- [1] 肖雄,许毅娇,陈志盛,等. 慢性阻塞性肺疾病患者肺泡灌洗液宏基因组测序分析[J]. 中国病原生物学杂志,2022,17(10):1188-1191.
- [2] Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024 [J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(1):12-49.
- [3] Thun MJ, Carter BD, Feskanich D, et al. 50-year trends in smoking-related mortality in the United States [J]. N Engl J Med, 2013, 368(4):351-364.
- [4] Chen S, Yang S, Wang S, et al. Smoking cessation and mortality risk reduction in older adults with long-term smoking history [J]. BMC Public Health, 2024, 24(1):2821.
- [5] Liu J, Ran Z, Wang F, et al. Role of pulmonary microorganisms in the development of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Crit Rev Microbiol, 2021, 47(1):1-12.
- [6] He J Q, Chen Q, Wu SJ, et al. Potential implications of the lung microbiota in patients with chronic obstruction pulmonary disease and non-small cell lung cancer [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12:937864.
- [7] Natalini JG, Singh S, Segal LN. The dynamic lung microbiome in health and disease [J]. Nat Rev Microbiol, 2023, 21(4):222-235.
- [8] Li B, Wang D, Zhang C, et al. Role of respiratory system microbiota in development of lung cancer and clinical application [J]. Imeta, 2024, 3(5):e232.
- [9] 张萌,杨正飞. 肠-肺微生物群在免疫系统构建和调节中的重要作用[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2024, 45(2):171-179.
- [10] Opron K, Begley LA, Erb-Downward JR, et al. Lung microbiota associations with clinical features of COPD in the SPIROMICS cohort [J]. Npj Biofilms Microbiomes, 2021, 7(1):14.
- [11] 夏瑞燕. 肺泡灌洗液微生物 DNA 富集方法的比较[D]. 中国科学院大学, 2020.
- [12] Ma D, Cruz MJ, Ojanguren I, et al. Risk factors for the development of bronchiectasis in patients with asthma [J]. Scientific Reports, 2021, 11(1):22820.
- [13] Soriano JB, Horner A, Studnicka M, et al. The GOLD 2023 proposed taxonomy: a new tool to determine COPD etiotypes [J]. Eur Respir J, 2023, 61(6):2300466.
- [14] Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ, et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 162(4 Pt 1):1277-1284.
- [15] Presley CJ, Dalal N, Davenport AP, et al. Survivorship in advanced lung cancer: understanding a new landscape and opportunities [J]. Am Society Clin Oncol Edu Book, 2024, 44(3):e433298.
- [16] Yi X, Gao J, Wang Z. The human lung microbiome-A hidden link between microbes and human health and diseases [J]. Imeta, 2022, 1(3):e33.
- [17] Kahnert K, Jorres RA, Behr J, et al. The Diagnosis and Treatment of COPD and Its Comorbidities [J]. Dtsch Arztebl Int, 2023, 120(25):434-444.
- [18] 王玉霞. 基于肺部定量 CT 的慢性阻塞性肺疾病患者的临床特征分析[D]. 北京协和医学院, 2023.
- [19] Zou R H, Bon J. Reduced Dlco in GOLD I COPD: Moving towards a multidimensional approach to risk stratification [J]. Chest, 2021, 160(3):791-792.
- [20] Wang B, Tan M, Li W, et al. Exploring the microbiota difference of bronchoalveolar lavage fluid between community-acquired pneumonia with or without COPD based on metagenomic sequencing: a retrospective study [J]. BMC Pulm Med, 2024, 24(1):278.
- [21] 杨睿. 支气管哮喘和慢性阻塞性肺疾病的气道炎症表型与气道微生物群关系探究[D]. 中国人民解放军陆军军医大学, 2022.
- [22] Liu Q, Tian X, Maruyama D, et al. Lung immune tone via gut-lung axis: gut-derived LPS and short-chain fatty acids' immunometabolic regulation of lung IL-1 $\beta$ , FFAR2, and FFAR3 expression [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2021, 321(1):L65-178.
- [23] Sun Y, Liu Y, Li J, et al. Characterization of lung and oral microbiomes in lung cancer patients using culturomics and 16S rRNA gene sequencing [J]. Microbiol Spectr, 2023, 11(3):e0031423.
- [24] Singh P, Alm EJ, Kelley JM, et al. Effect of antibiotic pretreatment on bacterial engraftment after Fecal Microbiota Transplant (FMT) in IBS-D [J]. Gut Microbes, 2022, 14(1):2020067.
- [25] 杨敏,陈霖,郭建昇. 粪菌移植治疗慢性功能性便秘疗效的研究进展[J]. 中华消化杂志, 2022, 42(12):862-864.
- [26] Karimi M, Shirsalimi N, Hashempour Z, et al. Safety and efficacy of fecal microbiota transplantation (FMT) as a modern adjuvant therapy in various diseases and disorders: a comprehensive literature review [J]. Front Immunol, 2024, 15:1439176.
- [27] 黄圣杰. 基于肠道菌群及 Treg 细胞免疫应答探讨碳酸锂在炎症性肠病中的作用及机制研究[D]. 重庆:重庆医科大学, 2021.

【收稿日期】 2024-11-12 【修回日期】 2025-02-26