

DOI:10.13350/j.cjpb.220227

• 综述 •

下呼吸道微生物组群与肺癌的研究进展*

王梅, 魏丽**

(山东第一医科大学第二附属医院呼吸与危重症医学科, 山东泰安 271000)

【摘要】 呼吸道中存在多种微生物组群, 正常人体中这些微生物组群比例均衡, 微生物组群发生改变会导致各种各样呼吸道疾病的发生, 其中最严重的就是恶性肿瘤的发生。肺癌已经成为我国乃至全球最常见的恶性肿瘤之一, 其发病常与吸烟、大气污染、职业接触、电离辐射、生物学因子等密切相关, 但其具体的病因和病理机制尚未明确。有研究表明呼吸道微生物组群在肺癌发生发展中可能存在动态变化, 并可能通过炎症机制、免疫反应、代谢产物调节作用等多条途径参与肺癌的发生与进展。上呼吸道微生物组群易受吸烟、咳嗽等的影响, 而下呼吸道几乎没有影响。本文就下呼吸道微生物组群与肺癌的相关研究进行综述, 以期对肺癌的诊断及治疗提供新的思路。

【关键词】 下呼吸道微生物组群; 高通量测序; 呼吸道疾病; 作用机制; 肺癌; 综述

【中图分类号】 R378

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2022)02-0247-04

[*Journal of Pathogen Biology*. 2022 Feb;17(2):247-248, inside back cover, back cover.]

Advances in lower respiratory microbiome and lung cancer

WANG Mei, WEI Li (*Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The Second Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Taian, 271000, Shandong, China*)

【Abstract】 There are many kinds of microbiome in respiratory tract, and the proportion of these microbiome in normal human body is balanced, and the change of microbiome will lead to the occurrence of various respiratory diseases. One of the most serious is the occurrence of malignant tumors. Lung cancer has become one of the most common malignant tumors in China and even in the world. The incidence of lung cancer is often closely related to smoking, air pollution, occupational exposure, ionizing radiation, biological factors and so on. However, the specific etiology and pathological mechanism of lung cancer remain unclear. Studies have shown that respiratory microbiome may have dynamic changes in the occurrence and progression of lung cancer, and may be involved in the occurrence and progression of lung cancer through multiple pathways, such as inflammatory mechanism, immune response and metabolic regulation. The upper respiratory tract microbiome is susceptible to smoking, coughing, etc., while the lower respiratory tract has little effect. This article reviews the research on lower respiratory tract microorganism and lung cancer in order to provide new ideas for the diagnosis and treatment of lung cancer.

【Key words】 Lower respiratory tract microbiome; High-throughput sequencing; Respiratory diseases; Mechanism of action; Lung cancer; review

***近年来,关于微生物组群与人类健康和疾病的研究越来越多,并在部分研究中取得了突破性的进展。研究发现,肠道中由大肠埃希菌(*Escherichia coli*)、肠毒素产脆弱拟杆菌(ET-BF)和核梭杆菌所产生的基因毒素可通过相关机制促进结肠直肠癌(CRC)的发展^[1-5]。在最近一项关于乳腺癌相关微生物组群的研究中发现,患乳腺癌女性的乳腺组织中葡萄球菌相对丰度较高,而健康女性的乳腺组织中链球菌相对丰度较高;从乳腺癌患者乳腺组织中分离的葡萄球菌表现出诱导DNA损伤的能力,而链球菌则表现出抗癌的特性^[6]。

长期以来肺部被认为是无菌的,但随着高通量测序技术的出现人们逐渐认识到呼吸道中存在多种微生物组群。这些微生物组群与人的健康以及疾病息息相关。当这些微生物组群出现失衡就会导致各种各样呼吸系统疾病的发生,其中最严重的就是恶性肿瘤的发生。微生物感染与大约20%的肿瘤直接相关^[7]。人体微生物组群可能在癌症的发生及进展中发挥调节作用,甚至也可能是肿瘤发生的真正病因。

1 呼吸道微生物概述

呼吸道微生物群是指定植于呼吸道的特定微生物组群,包括细菌、真菌、病毒、支原体、衣原体等全部微生物。呼吸道微生物组由呼吸道微生物群与其所在部位的宿主细胞及环境中影响两者相互作用的多种生物和非生物因素共同组成。Blainey等^[8]研究证实,健康人呼吸道内主要有五大菌门定植,分别是厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门、放线菌门和梭杆菌门,所占比例分别是53.14%、15.72%、12.48%、6.67%和5.27%,厚壁菌门在呼吸道内占据绝对优势地位。Charlson等^[9]的研究也发现,普雷沃菌科和链球菌科是呼吸道中的优势菌科。下呼

* **【基金项目】** 山东省医药卫生科技发展计划项目(No. 2018WS116)。

** **【通讯作者】** 魏丽, E-mail: iamdoctor@126.com

【作者简介】 王梅(1994-),女,山东泰安人,在读硕士研究生,主要从事呼吸系统肿瘤研究。E-mail: 1303088049@qq.com

吸道微生物组群的组成与上呼吸道(包括口咽和鼻腔)的微生物组群组成类似,只在组成比例上存在差异。菌落结构由于受到基因、饮食、药物以及其他外界环境因素的影响,会存在明显的个体间差异。有研究表明,口、咽部等上呼吸道微生物组群会比较容易受吸烟、咳嗽等影响^[10],但下呼吸道微生物组群几乎不会受到影响^[11]。因此,下呼吸道微生物组群个体内的差异远小于个体间的差异。

2 微生物组群研究方法

支气管镜是诊断呼吸系统疾病的重要检查手段,可以生动形象地展示患者肺部的病变情况。随着临床诊治及检测水平的提高,进一步的发现支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)蕴含着细胞学、可溶性蛋白、酶类、细胞因子、生物活性介质等多种信息,通过对这些信息的处理可以完善对呼吸系统疾病的诊断。因此BAL也就成为当前诊断某些肺部疾病如支气管肺癌、间质性肺疾病、肺部感染性疾病的重要手段^[12-16]。早些时候对于BALF的处理就是进行显微镜检查、特殊病原菌培养、核酸检测及真菌抗原试验等,但是人体和环境中的绝大多数微生物并不能单纯地通过这些简单处理来获得,因此使用传统方法来处理微生物组群具有一定的局限性。随着高通量测序的问世及其在相关研究中逐渐成熟的应用,以高通量测序为代表的非培养生物技术逐渐成为目前研究微生物组的标准方法。该技术通过对样本中微生物的用于系统分类标记的DNA序列如细菌和古生菌的16S rRNA、真菌的内转录间隔区(ITS)等进行测定获取海量基因序列信息,并通过多种复杂的生物信息学统计分析,可以进行物种鉴定,从而揭示环境和人体微生物组群的相对丰度、进化关系或系统分类^[17]。同时,高通量测序可一次对数百万甚至数千万个DNA序列进行测序,一次检测就可以获得数千万乃至数亿条序列,显著提高了微生物组群的检测效率^[18]。

3 下呼吸道微生物组群与呼吸系统相关疾病

自高通量测序技术应用于下呼吸道微生物组群的研究以来,越来越多的证据支持下呼吸道微生物组群在呼吸系统疾病发生及进展中的功能作用。下呼吸道微生物组群的失调可导致多种呼吸系统相关疾病,如慢性阻塞性肺疾病(COPD)、哮喘、支气管扩张及囊性纤维化(CF)等。研究发现,在COPD早期,患者呼吸道微生物组群的分布与健康同龄人相比并不存在明显的差异。但随着病情的恶化,COPD患者呼吸道微生物组群多样性出现明显下降^[19]。稳定期COPD患者流感嗜血杆菌及肺炎链球菌相对丰度明显升高,而在急性加重期COPD患者流感嗜血杆菌及铜绿假单胞菌相对丰度明显升高。支气管扩张症也有明显的呼吸道微生物组群改变,如变形杆菌门、流感嗜血杆菌和假单胞菌属的丰度相对增高^[20-21],这些微生物组群的变化还被发现与气道炎性反应的关键炎症介质—基质金属蛋白酶增高显著相关^[21]。因此,这种正常菌群丰度的降低使得致病菌更容易定植或感染,引起或维持肺内炎症反应和组织损伤^[22]。基于高通量测序的多项研究发现,哮喘患者呼吸道标本中变形杆菌门,包括流感嗜血杆菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌等多种呼吸道致病菌的比例高于正常人群^[23-24]。其中多种微生物与气道高反应性存在正相关关系。同时也有研究发现,哮喘患者在变形杆菌门丰度增加的同时,拟杆菌门丰度减少。在一项小样本试验中发现大约36%的特发性肺纤维化

患者均存在流感嗜血杆菌、副流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、卡他莫拉菌、铜绿假单胞菌和奇异变形杆菌感染^[25],提示隐性细菌感染可能与特发性肺纤维化的发生有关。特发性肺纤维化患者的细菌负荷及细菌丰度总体上均较健康人高^[26]。

4 下呼吸道微生物组群与肺癌

全世界15%~20%的恶性肿瘤直接由微生物引起或间接受微生物的调控。一项大规模人类流行病学研究发现反复使用抗生素会增加肺癌的发病率,这也提示下呼吸道微生物组群与肺癌之间存在某些联系^[27]。对不同肺泡灌洗液样品进行高通量测序发现,肺癌患者的微生物组群丰度较健康人明显降低, α 多样性(同一生境内物种多样性程度)从健康部位到非癌部位再到患癌部位逐渐下降。Yu等^[28]进行的大规模下呼吸道微生物组群研究中(包括165个对照样品和31个肺癌样品)也得出了同样的结果。Hosgood等^[29]在中国宣威地区进行的一项对8名不吸烟女性肺癌患者和8名不吸烟健康女性的小型研究中发现,该地区肺癌患者显著富集颗粒性球菌、非营养性球菌和链球菌。越来越多的研究提示,下呼吸道微生物组群在肺癌发生发展中可能存在动态变化,并参与肺癌的发生与进展。但肺癌患者是否具有特异性的微生物组群改变尚不明确,进一步阐明下呼吸道微生物组群在肺癌发生发展中的作用机制或许能为肺癌的诊断及治疗提供新的观点。

5 下呼吸道微生物组群促癌机制

微生物组群在癌症发生与进展中的机制尚不明确,但是越来越多的研究开始着重于将微生物组群的动态变化看作是癌症发生及进展的新危险因素^[30-31]。目前关于下呼吸道微生物与肺癌两者直接关系的研究比较有限,但是已有研究表明下呼吸道微生物组群的变化可能通过炎症反应、免疫反应、代谢产物调节作用等机制参与调节肺癌的发生或进展。

5.1 炎症反应 研究表明,在由微生物组群导致的相关疾病中,微生物组通常通过破坏器官粘膜或上皮组织的完整性、破坏细胞,进而导致组织损伤,触发局部慢性炎症反应,并因此引起接连不断的微生物组群紊乱^[32]。同样根据微生物组、炎症与癌症进展的多项相关研究,Francescone等^[32]认为微生物组通常通过诱导炎症发生,进而控制细胞增殖、肿瘤发生的信号通路上调刺激肿瘤生长,而不是直接作用于癌细胞^[33-36]。慢性炎症在肿瘤发生中起主要作用,增加患癌风险,慢性炎症刺激与高达10%~20%的癌症病因直接相关,在肿瘤发生的各个过程中均起作用^[37]。也有研究表明持续的肺部感染可促进癌变。Brenner等^[38]在对30项相关研究进行Meta分析后发现肺部结核分枝杆菌感染、非结核分枝杆菌以及其他病原体感染均会增加发生肺癌的风险。Jungnickel等^[39]报道有多个动物模型可以表明不可分型流感嗜血杆菌(nontypeable *Haemophilus influenzae*, NTHi)在COPD样气道炎症和肺癌促发中均起到重要作用。NTHi是一种革兰阴性球杆菌,定植在大约75%的正常成人的上呼吸道^[40]。与大多数其他细菌感染一样,NTHi感染可通过显著释放细胞因子和趋化因子来诱导炎症。NTHi通过增加炎症因子如IL-6、IL-8和TNF的表达和释放来导致肺部炎症^[41]。Jungnickel等^[39]报道异常细菌诱导的上皮细胞因子白介素-17C抗体(interleukin-17C antibody, IL-17C)可介导微生物组群的促癌作用。在另一项关于探究IL-17C在肺肿瘤微环境中作用机制的研究显示,在慢性阻塞性肺

疾病患者中常出现不可分型流感嗜血杆菌等细菌性病原体的定植,它们通过破坏气道上皮细胞和放大肺部炎症,促进慢性阻塞性肺疾病的进一步发展,再逐渐进展为肺癌。另外,不可分型流感嗜血杆菌感染还能诱导 IL-17C 产生,并通过促进中性粒细胞炎症进而调节肿瘤相关炎症,促进肿瘤生长^[42-43]。

5.2 免疫反应 基于健康成人的支气管肺泡灌洗标本显示,肺微生物菌群的组成与上呼吸道(包括口咽和鼻腔)的细菌门组成类似,但组成比例存在差异。随着个体年龄增长,机体逐渐形成一个独特且相对稳定的肺微生态,细菌负荷增加,细菌组成由以革兰氏阴性杆菌和硬壁菌转变为以类杆菌为主,这种变化与程序性死亡蛋白-1 依赖的调节性 T 细胞增多有关,调节性 T 细胞能增强机体对环境过敏原的耐受性^[44-46]。对于肺部微生物组群改变的反应性调控会使机体增加免疫细胞,微生物组群无法适应免疫改变就会被人体免疫系统清除。相关研究发现,具核梭杆菌会产生一种特殊蛋白即 FAP2 细胞表面蛋白,可参与到 T 细胞和自然杀伤细胞相互作用中产生抑制抗肿瘤效应^[47]。长双歧杆菌所产生的的表面多糖也可抑制肺部选择性 T 辅助细胞 17 型细胞(Helper T cells 17, Th17)反应。此外,肠产毒性脆弱拟杆菌可通过 Th17 反应激活信号传导转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3),表明人体共生细菌可通过 Th17 依赖性途径诱发癌症^[48]。免疫系统在预防癌症发生中起重要作用。

5.3 代谢产物调节作用 除炎症反应及免疫反应外,代谢产物调节作用也是微生物组群促癌机制中重要的一部分。有研究报道,微生物在代谢胆汁酸和蛋白质时可产生致癌芳香胺和硫化物^[49]。在中国宣威地区进行的一项与室内燃煤烟雾有关的小型研究中发现肺癌患者显著富集颗粒性球菌、非营养性球菌和链球菌,推测多环芳烃等致癌物的代谢由于受到呼吸道微生物组群的影响,也参与肺癌的发生及进展。在一项关于肺腺癌患者的微生物组成的研究中发现,肺腺癌蓝藻菌属阳性组织中由蓝藻菌分泌的微囊藻毒素导致 CD36(Toll 样受体分子)水平降低,多腺苷二磷酸核糖聚合酶水平升高,表明蓝藻源性微囊藻毒素激活了导致肺癌发生的炎症途径,在细胞增殖和癌变中起重要作用^[50]。

6 总结与展望

将微生物组群的动态变化看做癌症发生及进展的危险因素,为癌症的发病机制及诊疗提供了一个新视角。相对于肠道菌群而言,肺部微生物的研究起步较晚,但随着高通量测序的广泛应用,对于肺部微生物的研究取得显著进展。将微生物组群的动态变化与肺癌相联系,为肺癌的诊断及治疗提供了一个新思路。但是目前关于肺癌微生物组群的研究中,中小量样本居多。积极推行大样本量的纵向队列研究将更有利于对肺癌及下呼吸道微生物组群两者相关性的认识。未来有望通过更多的关于微生物组群及肺癌相关性的研究来改善肺癌患者的疗效及预后。

【参考文献】

[1] Rubinstein MR, Wang X, Liu W, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/beta-catenin signaling via its FadA adhesion[J]. Cell Host Microbe, 2013(14):195-206.

[2] Nougayrede JP, Homburg S, Taieb F, et al. *Escherichia coli* induces DNA double-strand breaks in eukaryotic cells[J]. Science (N Y), 2006, 313:848-851.

[3] Kostic AD, Chun E, Robertson L, et al. *Fusobacterium nucleatum* potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment[J]. Cell Host Microbe, 2013(14):207-215.

[4] Goodwin AC, Shields CED, Wu S, et al. Polyamine catabolism contributes to Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*-induced colon tumorigenesis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011(108):15354-15359.

[5] Wu S, Rhee KJ, Albesiano E, et al. A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 T cell responses[J]. Nat Med, 2009(15):1016-1022.

[6] Urbaniak C, Gloor GB, Brackstone M, et al. The microbiota of breast tissue and its association with breast cancer[J]. Appl Environ Microbiol, 2016(82):5039-5048.

[7] 刘国慧, 谷安鑫, 鄂明艳. 微生物组学在肺癌发生发展中的作用机制及研究进展, 2020, 23(11):948.

[8] Blainey PC, Milla CE, Cornfield DN, et al. Quantitative analysis of the human airway microbial ecology reveals a pervasive signature for cystic fibrosis[J]. Sci Transl Med, 2012, 4(153):130r-153r.

[9] Charlson ES, Bittinger K, Haas AR, et al. Topographical continuity of bacterial populations in the healthy human respiratory tract[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 184(8):957-963.

[10] Charlson ES, Chen J, Custers-Allen R, et al. Disordered microbial communities in the upper respiratory tract of cigarette smokers[J]. PLoS One, 2010, 5(12):e15216.

[11] Morris A, Beck JM, Schloss PD, et al. Comparison of the respiratory microbiome in healthy nonsmokers and smokers[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187(10):1067-1075.

[12] Springmeyer SC, Hackman R, Carlson JJ, et al. Bronchioloalveolar cell carcinoma diagnosed by bronchoalveolar lavage [J]. Chest, 1983, 83(2):278-279.

[13] Nguyen EV, Gharib SA, Palazzo SJ, et al. Proteomic profiling of bronchoalveolar lavage fluid in critically ill patients with ventilator-associated pneumonia[J]. PloS One, 2013, 8(3):e58782.

[14] Bradley B, Branley HM, Egan JJ, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society [J]. Thorax, 2008, 63(Suppl 5):v1-58.

[15] Drieghe S, Ryckaert I, Beuselinck K, et al. Epidemiology of respiratory viruses in bronchoalveolar lavage samples in a tertiary hospital[J]. J Clin Virol, 2014, 59(3):208-211.

[16] Baudel JL, Tankovic J, Dahoumane R, et al. Multiplex PCR performed of bronchoalveolar lavage fluid increases pathogen identification rate in critically ill patients with pneumonia: pilot study[J]. Ann Intensive Care, 2014, 4(1):35.

[17] Ashelford KE, Chuzhanova NA, Fry JC, et al. At least in 16S rRNA sequence records currently held in public repositories is estimated to contain substantial anomalies[J]. Appl Environ Microbiol, 2005, 71(12):7724-7736.

[18] 黄清洁. 基于二代测序的非小细胞肺癌基因突变表型及临床病理特征分析[D]. 郑州: 郑州大学, 2019.

- [19] Sze MA, Utokaparch S, Elliott WM, et al. Loss of GD1-positive *Lactobacillus* correlates with inflammation in human lungs with COPD[J]. *BMJ Open*, 2015, 5(2):e006677.
- [20] Tunney MM, Einarsson GG, Wei L, et al. Lung microbiota and bacterial abundance in patients with bronchiectasis when clinically stable and during exacerbation[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(10):1118-1126.
- [21] Taylor SL, Rogers GB, Chen AC, et al. Matrix metalloproteinases vary with airway microbiota composition and lung function in non-cystic fibrosis bronchiectasis[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2015, 12(5):701-707.
- [22] 孔忆秋, 李言. 呼吸道疾病与细菌组学[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2018, 18(2):225-226.
- [23] Huang YJ, Nelson CE, Brodie EL, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network. Airway microbiota and bronchial hyperresponsiveness in patients with suboptimally controlled asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127(2):372-381.
- [24] Marri PR, Stern DA, Wright AL, et al. Asthma-associated differences in microbial composition of induced sputum[J]. *J Allergy Clin Immunol* 2013, 131(2):346-352.
- [25] Molyneaux PL, Maher TM, Maher TM. The role of infection in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Eur Respir Rev*, 2013(22):376-381.
- [26] Faner R, Sibila O, Agust A, et al. The microbiome in respiratory medicine: Current challenges and future perspectives[J]. *Eur Respir J*, 2017(49):160.
- [27] Boursi B, Mamtani R, Haynes K, et al. Recurrent antibiotic exposure may promote cancer formation; another step in understanding the role of the human microbiota [J]. *Eur J Cancer*, 2015, 17(51):2655-2664.
- [28] Yu G, Gail MH, Consonni D, et al. Characterizing human lung tissue microbiota and its relationship to epidemiological and clinical features[J]. *Genome Biol*, 2016(17):163.
- [29] Hosgood HD, Sapkota AR, Rothman N, et al. The potential role of lung microbiota in lung cancer attributed to household coal burning exposures[J]. *Environ Mol Mutagen*, 2014, 55(8):43-651.
- [30] Bhatt AP, Redinbo MR, Bultman SJ. The role of the microbiome in cancer development and therapy[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(4):326-344.
- [31] Fonkou MD, Dufour J, Dubourg G, et al. Repertoire of bacterial species cultured from the human oral cavity and respiratory tract[J]. *Future Microbiol*, 2018, 13(14):1611-1624.
- [32] Francescone R, Hou V, Grivennikov SI. Microbiome, inflammation, and cancer[J]. *Cancer J*, 2014, 20(3):181-189.
- [33] Garcia-Castillo V, Sanhueza E, McNerney E, et al. Microbiota dysbiosis: a new piece in the understanding of the carcinogenesis puzzle[J]. *J Med Microbiol*, 2016, 65(12):1347-1362.
- [34] Kearney SC, Dziekiewicz M, Feleszko W. Immunoregulatory and immunostimulatory responses of bacterial lysates in respiratory infections and asthma[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2015, 114(5):364-369.
- [35] Chuquimia OD, Petursdottir DH, Periolo N, et al. Alveolar epithelial cells are critical in protection of the respiratory tract by secretion of factors able to modulate the activity of pulmonary macrophages and directly control bacterial growth[J]. *Infect Immun*, 2013, 81(1):381-389.
- [36] Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation[J]. *Cell*, 2010, 140(6):805-820.
- [37] Samadi AK, Bilsland A, Georgakilas AG, et al. A multi-targeted approach to suppress tumor-promoting inflammation[J]. *Semin Cancer Biol*, 2015, 35(Suppl.):S151-S184.
- [38] Brenner DR, McLaughlin JR, Hung RJ. Previous lung diseases and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2011, 6(3):e17479.
- [39] Jungnickel C, Schmidt LH, Bittigkoffer L, et al. IL-17C mediates the recruitment of tumor-associated neutrophils and lung tumor growth [J]. *Oncogene*, 2017, 36(29):4182-4190.
- [40] Moghaddam SJ, Ochoa CE, Sethi S, et al. Nontypeable haemophilus influenzae in chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2011, 6(1):113-123.
- [41] Sriram KB, Cox AJ, Sivakumaran P, et al. Non-typeable *Haemophilus Influenzae* detection in the lower airways of patients with lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Multidiscip Respir Med*, 2018(13):11.
- [42] Pfeifer P, Voss M, Wonenberg B, et al. IL-17C is a mediator of respiratory epithelial innate immune response[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2013, 48(4):415-421.
- [43] Chang SH, Mirabolfathinejad SG, Katta H, et al. T helper 17 cells play a critical pathogenic role in lung cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(15):5664-5669.
- [44] Dickson RP, Erb-Downward JR, Martinez FJ, et al. The microbiome and the respiratory tract[J]. *Annu Rev Physiol*, 2016(78):481-504.
- [45] Mathieu E, Escribano-Vazquez U, Descamps D, et al. Paradigms of lung microbiota functions in health and disease, particularly, in asthma[J]. *Front Physiol*, 2018(9):1168.
- [46] Gollwitzer ES, Saglani S, Trompette A, et al. Lung microbiota promotes tolerance to allergens in neonates via PD-L1[J]. *Nat Med*, 2014, 20(6):642-647.
- [47] Gur C, Ibrahim Y, Isaacson B, et al. Binding of the Fap2 protein of *Fusobacterium nucleatum* to human inhibitory receptor TIGIT protects tumors from immune cell attack [J]. *Immunity*, 2015, 42(2):344-355.
- [48] Wu S, Rhee KJ, Albesiano E, et al. A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 T cell responses[J]. *Nat Med*, 2009, 15(9):1016-1022.
- [49] O'Keefe SJ, Li JV, Lahti L, et al. Fat, fibre and cancer risk in African Americans and rural Africans[J]. *Nat Commun*, 2015(6):6342.
- [50] Apopa PL, Alley L, Penney RB, et al. PARP1 is up-regulated in non-small cell lung cancer tissues in the presence of the cyanobacterial toxin microcystin[J]. *Front Microbiol*, 2018(9):1757.