重症腹腔感染合并ARDS患者肺部微生态对 预后的影响

杨奋明1,曲 彦2,谢伟峰2*

¹青岛大学青岛医学部,山东 青岛 ²青岛市市立医院重症医学科,山东 青岛

收稿日期: 2025年3月16日; 录用日期: 2025年4月9日; 发布日期: 2025年4月17日

摘要

目的: 探讨青岛地区人群重症腹腔感染合并急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者肺部微生态对预后的影响。 方法: 收集符合纳入标准的2021年6月至2022年5月青岛市立医院东院区重症监护室重症腹腔感染合并 急性呼吸窘迫综合征患者肺泡灌洗液,采用2bRAD-M微生物多样性分析技术对样本进行基因检测,与 2bRAD数据库对比,分析肺部微生态对预后的影响。结果: 依照纳入和排除标准,共11例腹腔脓毒症患 者纳入分析。根据患者预后情况分为3组: A组(存活组4例),B组(放弃治疗组3例),C组(死亡组4例)。结 论: 通过比较重症腹腔感染合并ARDS患者A组与C组发现,两组患者肺部微生态存在差异,并且存活组 相较于死亡组肺部微生态结构较复杂。

关键词

腹腔感染,急性呼吸窘迫综合征,肺部微生态

Effect of Lung Microbiota on Prognosis in Patients with Severe Intra-Abdominal Infection Complicated with ARDS

Fenming Yang¹, Yan Qu², Weifeng Xie^{2*}

¹Qingdao Medical Center, Qingdao University, Qingdao Shandong ²Department of Critical Care Medicine, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao Shandong

Received: Mar. 16th, 2025; accepted: Apr. 9th, 2025; published: Apr. 17th, 2025

Abstract

Objective: To investigate the effect of lung microbiota on the prognosis of patients with severe

*通讯作者。

abdominal infection complicated with acute respiratory distress syndrome (ARDS) in Qingdao. Methods: Alveolar lavage fluid from patients with severe abdominal infection complicated with acute respiratory distress syndrome in the intensive care unit of Qingdao Municipal Hospital East Campus from June 2021 to May 2022 who met the inclusion criteria were collected, and the samples were genetically tested using 2bRAD-M microbial diversity analysis technology, and compared with the 2bRAD database, the impact of lung microbiota on prognosis was analyzed. Results: According to the inclusion and exclusion criteria, a total of 11 patients with intra-abdominal sepsis were included in the analysis. According to the prognosis of the patients, they were divided into three groups: group A (4 cases in the survival group), group B (3 cases in the abandonment group), and group C (4 cases in the death group). Conclusion: By comparing group A and group C of patients with severe abdominal infection complicated with ARDS, it was found that there were differences in the lung microbiota between the two groups, and the lung microbiota structure of the survival group was more complex than that of the death group.

Keywords

Intra-Abdominal Infection, Acute Respiratory Distress Syndrome, Lung Microbiome

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc. This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0). http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

1. 引言

急性呼吸窘迫综合征(Acute respiratory distress syndrome, ARDS)是由肺内或肺外因素在短时间内引起的弥漫性肺损伤,组织学上以弥漫性肺泡损伤为特征,包括肺水肿、透明膜形成、肺泡出血和炎症[1][2]。 脓毒症作为 ARDS 主要的肺外因素,由其导致的 ARDS 约占 ARDS 病例的 32%,并且由脓毒症导致的 ARDS 患者病情较重、死亡率较高[3]。

在脓毒症期间 ARDS 的发生与复杂的炎症因子级联激活相关,炎症因子的不断募集,形成了一个恶性循环,在这些炎症因子的相互作用和影响,促进了肺泡-毛细血管膜的严重损伤以及呼吸衰竭。此外,在脓毒症 ARDS 中,肺泡上皮抗菌层的失活、肺泡渗出液的流动、氧梯度的建立、炎症介质的激增以及局部防御的损害,可能会改变肺微生物群,从而使得炎症、损伤和进一步生态失调的正反馈持续存在[4] [5]。

目前多采用 PCR 技术,但其仅针对有限数量的微生物,无法检测出所有潜在微生物[6]。通过全基因组测序等相关方法,可对采集的样本进行生物学分析,但其成本高昂,许多研究并不需要全基因组测序产生的高标记密度。而限制性位点相关 DNA (RAD)标签测序通过仅重新测序与所选限制性内切酶识别位点相邻的 DNA 片段来降低基因组复杂性,且被证明是一种有效的测序手段,可用于定量、定性以及谱系学的遗传作图和分析。采用简化和灵活的 RAD 基因分型方法,使用 II B 型限制酶,此方法称为 2bRAD 技术[7]。

鉴于此,本研究聚焦于脓毒症合并 ARDS 这一临床难题,收集了 11 例腹腔感染脓毒症合并 ARDS 患者的肺泡灌洗液样本,旨在通过 2bRAD 技术深入地解析患者肺部微生态的变化。我们期望通过本研究,揭示脓毒症合并 ARDS 患者肺部微生态的具体特征,同时分析其与患者预后之间是否存在相关性。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

收集 2021 年 6 月至 2022 年 5 月青岛市立医院东院区重症监护室腹腔感染脓毒症合并 ARDS 的患

者,根据患者预后情况分为3组:A组(治愈组4例),B组(放弃治疗组3例),C组(死亡组4例)。纳入标准:(1)入住ICU>24h;(2)年龄>18岁;(3)初发腹腔感染脓毒症,住院期间出现肺部感染并符合ARDS诊断标准,同时于重症监护室行支气管镜检查。排除标准:(1)入院24h内死亡;(2)年龄<18岁;(3)既往慢性心肺基础病史,如慢性心力衰竭,慢性肺部疾病(支气管炎、哮喘、肺间质疾病和肺部肿瘤等)。本研究经过本院伦理委员会批准。

2.2. 研究方法

收集纳入 11 例患者的临床基本资料,包括性别、年龄、腹腔引流液培养结果。在本院行支气管镜检查,收集肺泡灌洗液,行 2bRAD-M 技术检测。

2.3. 统计学分析

采用 R 4.0.5 软件和 GraphPad Prism 9.0 进行统计学分析, A、C 两组间比较采用 T 检验, A、B、C 三 组之间采用方差分析,并绘制 Alpha 多样性指数箱线图,同时进行 Rank Abundance 分析和 PCoA 分析。

3. 结果

3.1. 患者基本情况和微生物培养结果

首先对纳入的 11 例腹腔脓毒症合并 ARDS 患者的基本情况进行了统计,包括性别、年龄、既往史 等,以确保样本的代表性及后续分析的有效性(见表 1)。随后,为了全面评估患者感染状态及微生物学特 征,我们收集了这些患者住院期间的关键临床样本,具体包括腹腔引流液、痰液以及通过支气管镜检查 获取的肺泡灌洗液微生物培养结果(表 2)。

分组	性别	年龄	诊断	既往史	手术方式
A1	男	51	肠源性感染	无	无
A2	女	48	下消化道出血	无	降结肠穿孔修补术 + 回肠造口术 + 肠粘连松解术
A3	男	51	肠坏死	无	行肠系膜上动脉造影 + 肠系膜上动脉 支架植入术
A4	男	77	膀胱肿瘤	前列腺增生、膀胱取石术	腹腔镜下膀胱根治性切除术 + 回肠膀 胱术 + 阑尾切除术 + 盆腔淋巴结根 治切除术 + 肠粘连松解术
B1	男	68	重症胰腺炎	高血压	经皮肾镜胰腺坏死组织清除术
В2	男	84	消化道穿孔	冠心病	腹腔镜下胃穿孔修补术 + 肠粘连松解 术
В3	男	59	上消化道出血	房颤、十二指肠球部溃 疡、乙肝病史	胃穿孔修补术 + 肠粘连松解术
C1	女	86	嵌顿疝、感染性休克	高血压	腹腔镜下右侧股疝无张力修补术 + 小 肠部分切除术 + 腹腔粘连松解术
C2	男	74	上消化道穿孔	高血压、糖尿病、肝破裂 手术、结肠早癌内镜手术	胃部分切除 + 肠粘连松解 + 空肠造 瘘置管术

Table 1. Basic information of the patient 表 1. 患者基本情况

续表						
C3	女	78	感染性休克	高血压、糖尿病、冠心病、 心肌梗死	腹腔镜下直肠癌根治术 + 乙状结肠永 久性造口术 + 肠粘连松解 + 腹腔灌 注化疗术	
C4	女	92	横结肠恶性肿瘤	心肺无基础疾病	横结肠癌根治术 + 肠粘连松解术 + 回肠造口术	

Table 2. Statistics of microbial culture results after hospitalization 表 2. 患者住院后微生物培养结果统计

分组	原发疾病	腹腔引流培养结果	痰液培养结果	纤支镜结果(院内)
A1	肠源性感染	鲍曼不动杆菌	肺炎克雷伯杆菌	无细菌生长
A2	下消化道出血	G-菌	无细菌生长	无细菌生长
A3	肠坏死	G-菌	无细菌生长	无细菌生长
A4	膀胱肿瘤	G-菌	肺炎克雷伯杆菌	嗜麦芽寡氧单胞菌
B1	重症胰腺炎	鲁氏不动杆菌、屎肠球 菌、鲍曼不动杆菌、铜绿 假单胞菌	铜绿假单胞菌	铜绿假单胞菌
B2	消化道穿孔	链球菌	无细菌生长	无细菌生长
В3	上消化道出血	无细菌生长	鲍曼不动杆菌	无细菌生长
C1	嵌顿疝、感染性休克	产气肠杆菌	洋葱伯克霍尔德氏菌	无细菌生长
C2	上消化道穿孔	大肠埃希氏菌	大肠埃希氏菌、克雷伯 杆菌、铜绿假单胞菌	肺炎链球菌
C3	感染性休克	大肠埃希氏菌、粪肠球菌	大肠埃希氏菌、白色念 珠菌	肠球菌
C4	横结肠恶性肿瘤	大肠埃希氏菌	念珠菌、洋葱伯克霍尔 德氏菌	洋葱伯克霍尔德氏菌

3.2. 肺泡灌洗液微生物相对丰度和致病指数

在本研究中,我们对纳入的 11 例腹腔脓毒症合并 ARDS 患者进行了纤维支气管镜检查,以无创方式 收集肺泡灌洗液样本。随后,采用 2bRAD-M 微生物多样性分析技术,对这些样本进行了深入的生物学 解析。在科和种两个分类学水平上,对每个样本中的微生物群落进行注释与汇总,记录了每种微生物的 相对丰度信息,具体数据详见表 3。

3.3. 各样本菌落占比情况

在针对 11 例患者的肺泡灌洗液样本进行的微生物群落结构分析中,我们利用高通量测序技术,在科 (Family)和种(Species)两个分类学水平上评估了各样本的微生物丰度分布。在科水平上(见图 1),样本 A1 的 链球菌科、A2 的莫拉菌科、A4 的黄单胞菌科、B1 的假单胞菌科、C1 的微杆菌科、C2 的链球菌科、C3 的 肠球菌科以及 C4 的伯克氏菌科均展现出较高的丰度,成为各自样本中的主导科。值得注意的是,样本 A3、B2 及 B3 在科水平上并未表现出明显的高丰度菌种,表明其微生物群落结构可能更为复杂或均匀。

Table 3. Relative abundance of each bacterium per sample (family, species level) (Only higher abundance of related bacteria is shown)

表 3. 每个样品(科、种水平上)每种细菌的相对丰度(仅显示丰度较高的相关细菌)

样本	科水平	种水平	相对丰度	科水平	种水平	相对丰度
A1	链球菌科	前庭链球菌	0.1423	微球菌科	Rothia 菌	0.0538
A2	莫拉菌科	约翰氏不动杆菌	0.3486	丙酸杆菌科	痤疮丙酸杆菌	0.1537
A3	丙酸杆菌科	蛛形菌	0.1294	奈瑟菌科	奈瑟菌	0.1015
A4	黄单胞菌科	狭窄单胞菌	0.8298	肠球菌科	粪肠球菌	0.0498
B1	假单胞菌科	铜绿单胞菌	0.9330	肠球菌科	Serratia 菌	0.0460
B2	假单胞菌科	铜绿单胞菌	0.2404	丙酸杆菌科	痤疮丙酸杆菌	0.2214
В3	黄单胞菌科	嗜麦芽寡养单胞菌	0.1521	莫拉菌科	鲍氏不动杆菌	0.1503
C1	微杆菌科	惠普尔养障体放线菌	0.9180	微杆菌科	Rothia 菌	0.0120
C2	链球菌科	链球菌	0.8545	链球菌科	-	0.0554
C3	肠球菌科	粪肠球菌	0.9904	-	-	-
C4	伯克氏菌科	洋葱伯克霍尔德氏菌	0.8876	伯氏杆菌科	污染伯克霍尔德氏菌	0.0300





Figure 1. Proportion of abundance at the family level in each sample 图 1. 各样本在科水平上丰度占比

进一步细化至种水平分析(见图 2),我们发现样本 A2 中约翰氏不动杆菌占据显著优势,而 A4 样本 中狭窄单胞菌的丰度最高。样本 B1 则明确以铜绿假单胞菌为主要菌种,这与假单胞菌科在科水平上的高 丰度结果相一致。样本 C1 的惠普尔养障体放线菌、C2 的肺炎链球菌以及 C3 的粪肠球菌分别在各自的 样本中显示出最高的丰度,这些发现对于理解肺部感染的微生物学基础具有重要意义。同样地,样本 C4 中的伯克霍尔德氏菌在种水平上的高丰度与其在伯克氏菌科中的主导地位相吻合。此外,样本 A1、A3、 B2 及 B3 在种水平上未检测到明显的高丰度菌群,这可能与样本的个体差异、疾病状态及采样条件等多 种因素有关。



Figure 2. Proportion of abundance at the species level in each sample 图 2. 各样本在种水平上丰度占比

3.4. 样本 Alpha 多样性分析

3.4.1. Alpha 多样性指数箱线图

在探讨肺部微生态群落结构的 Alpha 多样性时,我们主要聚焦于菌群在菌落中的均匀性,并采用了 Shannon 指数和 Simpson 指数作为衡量标准。Shannon 多样性指数作为一种综合反映样本多样性和物种相 对重要性的指标,其数值的增大直接指示了群落中物种多样性的提升及均匀度的增强。相比之下,Simpson 指数虽同样用于评估生物多样性,但更侧重于量化物种的优势度,为群落结构的解析提供了另一维度的 视角。通过对 A、B、C 三组患者的肺泡灌洗液样本进行 Alpha 多样性指数分析,并绘制箱线图以直观展 示组内样品的分散程度及组间差异,我们初步发现 A、B、C 三组间的 P 值大于 0.05,表明在统计学上不 存在显著差异(见图 3)。B1 铜绿假单胞菌表现出较高丰度,而 B2、B3 没有检测到高丰度菌群,因此我们

推断 B2、B3 预后可能较 B1 来说更好,由于 B 组患者因为个人或家庭原因放弃治疗自动出院,我们并未 追溯到患者预后情况,这就可能导致分组错误,从而会混淆研究结果,因此我们决定剔除 B 组数据,以 更准确地分析 A 与 C 两组间的微生态差异。剔除 B 组后,针对 A、C 两组数据重新进行 Shannon 指数和 Simpson 指数的统计分析,结果显示两组间的 P 值均显著小于 0.05,这一发现具有统计学意义。具体而 言,A 组患者的 Shannon 指数和 Simpson 指数均显著高于 C 组患者,表明在治愈组中,患者的肺部微生 态群落展现出了更高的多样性和均匀度,即微生态丰度较高;相反,在死亡组中,患者的肺部微生态丰 度则相对较低。



Figure 3. Box plots of diversity indices within and between groups A, B, and C; Box plots of diversity indices within and between groups A and C

图 3. A、B、C 组内及组别间多样性指数箱线图; A、C 两组组内及组别间多样性指数箱线图

3.4.2. Rank Abundance 分析和 PCoA 分析

在探讨肺部微生态的复杂性与差异性时,我们采用了样本 Rank Abundance 曲线分析来综合评估样品

的多样性,该分析不仅揭示了物种的丰富程度(即群落或生境中物种数目的多寡),还通过曲线的形状直观 反映了物种组成的均匀程度(即群落或生境中所有物种个体数目分配的均衡性)。A、C 两组的物种丰富程 度得以清晰展现,其中 A1、C1、A2 样本在物种丰度和均匀程度上均表现优异,曲线宽度显著,且形态 趋于平坦,表明这些样本的肺部微生态群落结构更为复杂且均衡(见图 4(A))。进一步地,为深入解析 A、 C 两组样本间的微生态结构差异,我们采用了主坐标分析(PCoA)这一高效的数据降维技术。PCoA 旨在通 过降低数据维度,提取并突出数据中的主要变异因素,作为样本间的特征值,从而简化复杂数据,实现 "降维求同"的目标。通过 PCoA 分析,我们能够直观地观察到每个样本在多维空间中的位置关系,其 中同组样本以相同颜色标记。结果显示,A 组样本在 PC1(贡献率 18.45%)和 PC2(贡献率 15.14%)构成的 二维空间中分布较为集中,表明该组样本内部生物重复性良好,微生态结构相对一致。相比之下,C 组 样本则呈现出较为分散的分布模式,提示 A、C 两组人群在肺部微生态结构上存在显著差异,为进一步 探讨疾病状态与微生态变化之间的关联提供了重要线索(见图 4(B))。



Figure 4. Rank Abundance curves of samples A and C; PCoA analysis plots of samples A and C 图 4. A、C 两组样本 Rank Abundance 曲线; A、C 两组样本 PCoA 分析图

4. 讨论

脓毒症是一种由宿主对感染反应失调所引起的全身性炎症反应综合征,威胁生命并导致器官功能障碍[8]。腹腔脓毒症常导致肠道微生态失衡,肠道优势菌属改变或丰度下降。肠道微生态的变化可能进一步影响肺部微生态,导致肺部免疫和微生态的失衡,从而引发或加重 ARDS 等肺部并发症[9][10]。已有研究表明,重症患者肺部微生态发生了极大的变化[6][11][12]。并且肺部微生态变化与患者呼吸机使用时长以及死亡率相关[13]。

肺部微生态发生改变会影响宿主的免疫反应[14] [15]。微生物结构配体可以被宿主模式识别受体 (TLRs)识别[16]-[18]。例如,微生物通过 TLRs 刺激 IgA 的产生可以提高宿主对铜绿假单胞菌的防御能 力、大肠杆菌的 TLR4 激动剂脂多糖可以促进人类肺泡巨噬细胞的炎症细胞因子反应、用长双歧杆菌的 胞外多糖对小鼠进行鼻内治疗可以刺激 TLR2 通过 IL-10 的产生促进过敏耐受,并增加 M1 与 M2 巨噬细 胞的比率[19]-[21]。肺部微生物代谢产物同样也可以影响宿主免疫反应,例如烟曲霉合成一系列芳香族氨 基酸,这些氨基酸是胶质毒素和烟曲霉毒素 C 等毒素的前体,胶质毒素抑制干扰素-y 反应并诱导中性粒 细胞凋亡,而烟曲霉毒素 C 下调 Th1 细胞因子并诱导宿主细胞凋亡[22] [23]。以上所述足以证明肺部微 生态重要性,因此在我们通过 Shannon 指数、Simpson 指数、PCoA 分析对重症腹腔感染合并 ARDS 患者 进行肺部微生态分析发现 A、C 两组患者肺部微生态存在差异,并且 A 组患者微生物丰度更高。但是, 在我们的研究中也存在局限性,纳入患者数量不足,有可能会导致研究结果的偏差。

综上所述,本研究为脓毒症合并 ARDS 患者的感染状态及微生态变化提供了有价值的线索。未来的 研究应进一步扩大样本量、优化微生物检测方法、深入探讨微生物与宿主之间的相互作用机制,以期为 该疾病的预防和治疗提供更加精准、有效的科学依据。

参考文献

- [1] Banavasi, H., Nguyen, P., Osman, H. and Soubani, A.O. (2021) Management of ARDS—What Works and What Does Not. *The American Journal of the Medical Sciences*, **362**, 13-23. <u>https://doi.org/10.1016/j.amjms.2020.12.019</u>
- [2] Matthay, M.A., Arabi, Y., Arroliga, A.C., Bernard, G., Bersten, A.D., Brochard, L.J., et al. (2024) A New Global Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 209, 37-47. https://doi.org/10.1164/rccm.202303-0558ws
- [3] Xu, H., Sheng, S., Luo, W., Xu, X. and Zhang, Z. (2023) Acute Respiratory Distress Syndrome Heterogeneity and the Septic ARDS Subgroup. *Frontiers in Immunology*, 14, Article 1277161. <u>https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1277161</u>
- [4] Li, X., Jamal, M., Guo, P., Jin, Z., Zheng, F., Song, X., et al. (2019) Irisin Alleviates Pulmonary Epithelial Barrier Dysfunction in Sepsis-Induced Acute Lung Injury via Activation of AMPK/SIRT1 Pathways. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **118**, Article 109363. <u>https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109363</u>
- [5] Dickson, R.P., Erb-Downward, J.R. and Huffnagle, G.B. (2015) Homeostasis and Its Disruption in the Lung Microbiome. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, **309**, L1047-L1055. https://doi.org/10.1152/ajplung.00279.2015
- [6] Dickson, R.P., Singer, B.H., Newstead, M.W., Falkowski, N.R., Erb-Downward, J.R., Standiford, T.J., et al. (2016) Enrichment of the Lung Microbiome with Gut Bacteria in Sepsis and the Acute Respiratory Distress Syndrome. Nature Microbiology, 1, Article No. 16113. <u>https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.113</u>
- [7] Lodise, T.P., McKinnon, P.S., Swiderski, L. and Rybak, M.J. (2003) Outcomes Analysis of Delayed Antibiotic Treatment for Hospital-Acquired Staphylococcus Aureus Bacteremia. *Clinical Infectious Diseases*, 36, 1418-1423. <u>https://doi.org/10.1086/375057</u>
- [8] Singer, M., Deutschman, C.S., Seymour, C.W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., et al. (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA, 315, 801-810. <u>https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287</u>
- [9] Li, C.X., Liu, H.Y., Lin, Y.X., Pan, J.B. and Su, J. (2020) The Gut Microbiota and Respiratory Diseases: New Evidence. Journal of Immunology Research, 2020, Article ID: 2340670. <u>https://doi.org/10.1155/2020/2340670</u>
- [10] Ren, Z., Zheng, Z. and Feng, X. (2024) Role of Gut Microbes in Acute Lung Injury/acute Respiratory Distress Syndrome. *Gut Microbes*, 16, Article 2440125. <u>https://doi.org/10.1080/19490976.2024.2440125</u>
- [11] Kelly, B.J., Imai, I., Bittinger, K., Laughlin, A., Fuchs, B.D., Bushman, F.D., et al. (2016) Composition and Dynamics of the Respiratory Tract Microbiome in Intubated Patients. *Microbiome*, 4, Article No. 7. <u>https://doi.org/10.1186/s40168-016-0151-8</u>
- [12] Zakharkina, T., Martin-Loeches, I., Matamoros, S., Povoa, P., Torres, A., Kastelijn, J.B., *et al.* (2017) The Dynamics of the Pulmonary Microbiome during Mechanical Ventilation in the Intensive Care Unit and the Association with Occurrence of Pneumonia. *Thorax*, **72**, 803-810. <u>https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209158</u>
- [13] Dickson, R.P., Schultz, M.J., van der Poll, T., Schouten, L.R., Falkowski, N.R., Luth, J.E., et al. (2020) Lung Microbiota Predict Clinical Outcomes in Critically III Patients. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 201, 555-563. <u>https://doi.org/10.1164/rccm.201907-14870c</u>
- [14] Budden, K.F., Shukla, S.D., Rehman, S.F., Bowerman, K.L., Keely, S., Hugenholtz, P., et al. (2019) Functional Effects of the Microbiota in Chronic Respiratory Disease. *The Lancet Respiratory Medicine*, 7, 907-920. <u>https://doi.org/10.1016/s2213-2600(18)30510-1</u>
- [15] Kullberg, R.F.J., de Brabander, J., Boers, L.S., Biemond, J.J., Nossent, E.J., Heunks, L.M.A., *et al.* (2022) Lung Microbiota of Critically III Patients with COVID-19 Are Associated with Nonresolving Acute Respiratory Distress Syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **206**, 846-856. <u>https://doi.org/10.1164/rccm.202202-0274oc</u>
- [16] Mac Aogáin, M., Chandrasekaran, R., Lim, A.Y.H., Low, T.B., Tan, G.L., Hassan, T., et al. (2018) Immunological

Corollary of the Pulmonary Mycobiome in Bronchiectasis: The CAMEB Study. *European Respiratory Journal*, **52**, Article 1800766. <u>https://doi.org/10.1183/13993003.00766-2018</u>

- [17] Larsen, J.M., Musavian, H.S., Butt, T.M., Ingvorsen, C., Thysen, A.H. and Brix, S. (2015) Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma-Associated Proteobacteria, but Not Commensal *Prevotella* spp., Promote Toll-Like Receptor 2-Independent Lung Inflammation and Pathology. *Immunology*, **144**, 333-342. <u>https://doi.org/10.1111/imm.12376</u>
- [18] Brown, R.L., Sequeira, R.P. and Clarke, T.B. (2017) The Microbiota Protects against Respiratory Infection via GM-CSF Signaling. *Nature Communications*, 8, Article No. 1512. <u>https://doi.org/10.1038/s41467-017-01803-x</u>
- [19] Robak, O.H., Heimesaat, M.M., Kruglov, A.A., Prepens, S., Ninnemann, J., Gutbier, B., et al. (2018) Antibiotic Treatment-Induced Secondary IgA Deficiency Enhances Susceptibility to Pseudomonas aeruginosa Pneumonia. Journal of Clinical Investigation, 128, 3535-3545. <u>https://doi.org/10.1172/jci97065</u>
- [20] Segal, L.N., Clemente, J.C., Tsay, J.J., Koralov, S.B., Keller, B.C., Wu, B.G., et al. (2016) Enrichment of the Lung Microbiome with Oral Taxa Is Associated with Lung Inflammation of a Th17 Phenotype. Nature Microbiology, 1, Article No. 16031. <u>https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.31</u>
- [21] Schiavi, E., Plattner, S., Rodriguez-Perez, N., Barcik, W., Frei, R., Ferstl, R., et al. (2018) Exopolysaccharide from Bifidobacterium Longum Subsp. Longum 35624[™] Modulates Murine Allergic Airway Responses. *Beneficial Microbes*, 9, 761-774. <u>https://doi.org/10.3920/bm2017.0180</u>
- [22] Bok, J.W., Chung, D., Balajee, S.A., Marr, K.A., Andes, D., Nielsen, K.F., et al. (2006) Gliz, a Transcriptional Regulator of Gliotoxin Biosynthesis, Contributes to Aspergillus fumigatus Virulence. Infection and Immunity, 74, 6761-6768. <u>https://doi.org/10.1128/iai.00780-06</u>
- [23] Yu, W., Pan, Z., Zhu, Y., An, F. and Lu, Y. (2017) Fumigaclavine C Exhibits Anti-Inflammatory Effects by Suppressing High Mobility Group Box Protein 1 Relocation and Release. *European Journal of Pharmacology*, 812, 234-242. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.06.008