

尘肺与微生物相互作用与影响研究进展

杨天文, 王 维, 杜 航*

重庆医药高等专科学校附属第一医院, 职业病防治与中毒救治重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2024年12月23日; 录用日期: 2025年3月4日; 发布日期: 2025年3月24日

摘 要

尘肺病是由长期吸入粉尘引起的弥漫性肺纤维化疾病, 全球范围内流行。本文综述了尘肺病与肺部微生物组的关联, 揭示了尘肺患者肺部微生物多样性降低和条件致病菌丰度增加的现象, 这些变化与肺部炎症和纤维化密切相关。研究显示, 粉尘暴露可改变肺部微生物组成, 影响免疫和炎症反应。尽管当前研究取得了进展, 但仍面临样本量小和方法学差异等挑战。未来研究需开展大规模纵向研究, 标准化方法学, 深入探讨微生物组与宿主免疫的相互作用, 为尘肺病的防治提供新策略。

关键词

尘肺, 肺部微生物组, 肺纤维化

Research Progress on Interaction and Influence between Pneumoconiosis and Microorganisms

Tianwen Yang, Wei Wang, Hang Du*

Chongqing Key Laboratory of Occupational Disease Prevention and Poisoning Treatment, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical College, Chongqing

Received: Dec. 23rd, 2024; accepted: Mar. 4th, 2025; published: Mar. 24th, 2025

Abstract

Pneumoconiosis is a diffuse pulmonary fibrosis disease caused by long-term inhalation of dust, which is prevalent worldwide. This article reviews the association between pneumoconiosis and the lung microbiome, revealing a phenomenon of reduced lung microbial diversity and increased

*通讯作者。

abundance of conditional pathogens in patients with pneumoconiosis, which is closely related to pulmonary inflammation and fibrosis. Studies show that dust exposure can alter the composition of the lung microbiota, affecting immune and inflammatory responses. Despite the progress made in current research, challenges remain, such as small sample sizes and methodological differences. Future research needs to conduct large-scale longitudinal studies, standardize methodology, and delve into the interaction between the microbiome and host immunity to provide new strategies for the prevention and treatment of pneumoconiosis.

Keywords

Pneumoconiosis, Lung Microbiome, Pulmonary Fibrosis

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/>



Open Access

1. 引言

尘肺病是一种因为长期接触生产性粉尘并且在职业防护不当的情况下,生产性粉尘在肺部滞留,导致肺部组织发生弥漫性纤维化为主的全身性疾病[1]。尘肺病分为几大类,包括煤工尘肺、矽肺和石棉肺,分别因煤尘、游离二氧化硅粉尘和石棉粉尘致病。尘肺病在全球范围内广泛流行,严重威胁人类健康。根据全球疾病负担(GBD)2019年的数据显示,在1990至2019年期间,尘肺病的发病病例数、患病病例数和残疾调整生命年(DALY)都呈现上升趋势,中国年度DALY绝对值均值占90%以上,而死亡病例数则呈现下降趋势,相应的ASR均呈下降趋势[2]。尘肺病的发病率和死亡率很高,与职业防护不当、缺乏早期诊断方法和有效治疗紧密相关[3]。尘肺病患者的疾病负担和健康管理应用价值需要受到关注,研究显示尘肺病导致患者健康、日常生活出现严重负面影响,降低生活品质,并且对家庭和社会造成了重大的经济损失[4]。

随着对肺部微生物组研究的不断深入,发现肺部并不是一个无菌环境,包含着复杂的微生物群落,这些微生物与多种呼吸系统疾病的发病机制密切相关。肺部微生物组包括细菌、真菌和病毒,健康的肺部微生物组主要由上呼吸道微生物组衍生,由于肺部通过各种排斥机制选择合适的菌落存活[5]。咳嗽、肺巨噬细胞、呼吸性纤毛的摆动以及肺表面活性剂等肺部的清除机制对细菌有抑制作用,肺部微生物组呈现出短暂和移动的特性。肺部微生物组稳态失衡可能影响哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、纤维化、支气管扩张和肺炎等多种呼吸系统疾病的发生、发展和预后。

2. 尘肺病的发病机制

尘肺发病初期,吸入的有害粉尘颗粒进入肺泡后使得肺泡巨噬细胞被激活,进而释放出大量如肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-1等炎症介质细胞因子[6]。这些细胞因子会招募更多的免疫细胞如中性粒细胞、淋巴细胞等到达肺部炎症部位,引发局部的免疫应答,开启了慢性肺部炎症的进程。在相关的病理观察研究中,发现在尘肺早期患者的肺部组织样本里,出现炎症细胞的浸润逐渐增多,肺泡间隔开始出现增厚的现象。随着病情发展,炎症反应持续存在且不断扩大[7]。一方面,持续吸入的粉尘颗粒不断刺激肺泡巨噬细胞招募来更多的免疫细胞,使其持续不断释放出各种细胞因子,形成一个正反馈循环,让炎症不断加剧。另一方面,受损的肺泡上皮细胞也释放一些趋化因子,进一步吸引更多的炎症细胞,破坏肺部正常的微环境。临床表现为尘肺患者会表现出咳嗽、咳痰、气促等症状逐渐加重,影像学

检查可见肺部的炎性阴影范围不断扩大,提示炎症的持续和蔓延。

肺部在长期慢性炎症的刺激下,众多的细胞因子会促使纤维母细胞向肌成纤维细胞分化,并且刺激它们大量合成和分泌胶原蛋白等细胞外基质成分[8]。此时,在肺部组织中可以观察到纤维组织开始不断增生,原本正常的肺泡结构逐渐被破坏,出现纤维条索样改变,这标志着纤维化过程开始启动。随着纤维化的不断进展,过多的胶原蛋白在肺部堆积,使得肺泡的弹性降低、气体交换功能进一步受损。肺部组织发生重塑,形成结节、条索状或者弥漫性的纤维化改变,肺实质被纤维组织替代,肺的通气和换气功能严重受损。临床指标表现为患者的肺功能指标如肺活量、用力肺活量等呈现进行性下降,呼吸困难愈发明显,生活质量受到极大影响[9]。

在整个慢性肺部炎症到纤维化的过程中,有诸多细胞和分子机制参与调控。从细胞角度,除了肺泡巨噬细胞、上皮细胞、纤维母细胞外,内皮细胞等也通过分泌各种因子或者相互之间的信号交流来影响病情进展。分子层面,像 NF- κ B 等转录因子的活化,能调控众多炎症和纤维化相关基因的表达;多种信号通路如 Wnt 信号通路、PI3K/Akt 信号通路等也在细胞的增殖、分化以及细胞外基质合成等环节发挥着重要作用,共同推动了从慢性炎症向纤维化的转变[10]。

3. 肺部微生物群的组成和功能

肺部微生物群主要由细菌、真菌和病毒组成,由于肺部自身的清洁机制使得肺部微生物的组成和优势群落表现出短暂和移动的特点,因此不同的疾病可能导致不同的微生物群落。在本节中,我们着重关注肺部微生物群的组成和功能。

肺部细菌群落中,主要包含链球菌属、普氏菌属、假单胞菌属、肺炎克雷伯菌属、大肠埃希菌、流感嗜血杆菌和金黄色葡萄球菌,这些菌属在肺部健康和疾病中扮演着关键角色。通过对健康组和 OP 组的唾液、GCF、鼻拭子和痰液进行 16S rRNA 基因测序,表明普氏菌属、放线杆菌属和链球菌属可能是尘肺病进展的潜在标志物[11]。研究者采集男性尘肺病患者的支气管肺泡灌洗液(BAL)进行 16S rRNA 基因扩增及高通量测序,得出尘肺病患者存在的肺部微生物可能参与氨基酸代谢、能量代谢等过程,从而影响尘肺病的发生发展[12]。对不同类型、不同期别尘肺病合并感染病原菌分布情况进行调查,发现尘肺病合并感染的 82.26%是由革兰阴性菌(铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌)引起,主要是尘肺病患者呼吸道防御能力减弱,病原菌更易侵入机体,引发肺部合并感染[13]。

肺部微生物群落中,真菌分类群数量较少,提取真菌 DNA 进行 18S rRNA 基因扩增存在偏移与真菌数据库注释不一致。因此,与细菌组相比,真菌的存在往往被忽略[14]-[16]。在健康的肺中真菌的种类丰富,与患病肺有明显不同,主要包含子囊菌、链霉菌、念珠菌属、青霉属、网柄霉属[17]-[19]。研究发现,肺部真菌群是宿主免疫反应和炎症的辅助因子[15]。肺部真菌群落可能会进一步加重尘肺的发生发展,从机制上看,细菌和真菌可以产生生物膜,保护真菌和细菌免受脱水、药物和免疫细胞的攻击,这也导致了细菌和真菌产生了多重耐药性[20] [21]。最新的研究表明真菌与癌症之间有很强关系[22] [23],通过确定能够预防尘肺病的特定真菌组的呼吸特征,有利于尘肺病的预防控制[24]。

肺部病毒组是指在人体肺部环境中存在的所有病毒及其遗传物质的总和。它包括了可以引起疾病的病毒以及那些可能不直接导致疾病的病毒。这些病毒可以是 DNA 病毒或 RNA 病毒,包括单链和双链形式。肺部病毒组是人体微生物组的一部分,其组成会随着饮食、环境、遗传等多种因素的变化而变化。下一代测序技术(NGS)可以有效测定人类病毒组的构成。肺中的病毒颗粒明显少于肠和咽部的病毒颗粒,主要有副粘病毒科、小核糖核酸病毒科和正粘病毒科[25]。在健康肺和疾病肺中,病毒组表现出不同的功能,令人意外的是,病毒潜伏期可以上调宿主的基础免疫状态,从而控制随后的细菌感染[26] [27]。通过动物实验,感染了鼠痘病毒的小鼠在长期的病毒潜伏期,身体持续产生 IFN- γ 并激活巨噬细胞,对单

核细胞增生的李斯特菌产生抗性[27]。目前的研究主要是针对 DNA 病毒,对 RNA 病毒和逆转录病毒研究较少,研究病毒与肺部微生物组中其他微生物的协作上,为未来治疗尘肺等肺部疾病提供新的线索。

4. 微生物与尘肺病的相互作用

4.1. 微生物组对尘肺病的影响

肠道微生物组的失调与肺部组织纤维化的发生发展有密切关联。研究者对比尘肺患者和健康人的粪便菌群,发现尘肺病患者肠道微生物中厚壁菌门、双歧杆菌和罗氏菌属等肠道有益菌丰度降低。肠道菌群失衡会引起肠道屏障功能受损,导致代谢产物和细菌进入肝脏诱发氧化应激,加重肺部胶原沉积和纤维化,调节肺泡巨噬细胞的活性,进一步加重肺部组织损伤[28]。通过分析 COPD 患者和健康个体的痰液基因组、代谢组和蛋白质组,发现气道微生物群的色氨酸催化剂消化导致 COPD 中吲哚乙酸(IAA)产生减少,引起炎症增加、上皮细胞和肺功能下降[29]。铜绿假单胞菌可以诱导囊性纤维化或在其他受损患者中引起肺部感染的表达和炎症抑制有关的效应子,激活巨噬细胞的 NLRC4 炎症小体,加重尘肺炎症反应[30]。肺部微生物组可以通过多种途径参与尘肺病的病理生理过程,肺部菌群失衡还可以影响肺部的免疫防御功能,增加肺部感染的风险,进而加重尘肺病患者的病情[31]。研究者采集支气管镜肺泡灌洗液(BALF)提取 DNA 进行 16S rRNA 基因扩增及高通量测序技术对尘肺患者肺部微生物组成进行分析,发现尘肺病患者的肺部微生物群落存在显著的多多样性,其中厚壁菌门、变形菌门和放线菌门为优势菌门,这些微生物群落的失衡会对宿主的营养消化功能、免疫功能还有心理行为产生深远影响[12]。宏基因组二代测序(mNGS)技术可用于研究尘肺病患者肺部微生物群,揭示了尘肺患者与非尘肺患者微生物组存在差异,得出分歧杆菌是区分尘肺和非尘肺的潜在生物标志物,人类 γ 疱疹病毒 4 型再激活是尘肺病恶化结局的直接原因或表现[32]。对尘肺病患者的 BALF 进行 16S rRNA 基因 V3-V4 二代测序技术,验证尘肺病患者下呼吸道存在的菌属,发现与接尘者肺部菌群相比,尘肺患者肺部变形菌门的丰度较低,提示变形菌门与其他物种存在之间存在拮抗关系,为尘肺病的治疗提供新的线索[33]。

4.2. 尘肺病对肺部微生物组代谢功能的影响

长期吸入粉尘导致肺部组织损伤和炎症反应,改变了肺部的微环境,使得肺部微生物组的多样性降低,优势菌种比例失衡。通过宏基因组分析发现,在矽肺患者中,肺部微生物组中铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌等致病菌丰度升高,而乳酸杆菌、双歧杆菌等有益菌丰度下降[12][34]。这些变化进一步破坏了肺部的免疫稳态,影响了肺泡巨噬细胞的功能,使其吞噬功能下降,清除矽尘能力减弱。同时微生物组失衡还会影响巨噬细胞的表观遗传修饰,诱导促炎性细胞因子表达增加,抗炎性细胞因子表达减少,从而加剧肺部炎症反应和纤维化进程[35]-[37]。通过对慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者的痰液进行多组学分析,发现慢阻肺患者中卡他莫拉菌和铜绿假单胞菌的相对丰度增加最为显著,同时 KEGG 富集分析发现细菌运输系统和氨基酸生物合成模块在慢阻肺患者中富集,而能量代谢和氨基酸代谢模块在健康人中富集。这些发现表明,这些细菌参与的代谢途径的紊乱可能影响了肺部微环境的稳态,包括酸碱度和渗透压[38]。同时,氨基酸代谢异常还可能影响蛋白质合成与信号传导,对肺部细胞的修复与再生产生不利影响[39]。

多种肺部微生物的关键代谢产物产生和代谢受到肺部组织纤维化的影响。尘肺病患者肺部微生物的脂质代谢紊乱,可能导致肺泡表面活性物质的合成与代谢异常[12][40]。尘肺病会影响肠道微生物群衍生的代谢产物短链脂肪酸(如乙酸、丙酸、丁酸)激活 G 蛋白偶联受体来抑制肺部炎的过程,从而加重肺部纤维化的进程[41]。研究表明,短链脂肪酸能够调节免疫细胞的活性,抑制炎症性巨噬细胞的过度活化,肺部纤维化可能会导致短链脂肪酸减少,进一步导致肺部免疫稳态失衡[42]。

肺泡表面活性物质对于维持肺泡的稳定性至关重要，其代谢异常会使肺泡易于塌陷，气体交换功能下降[43]。肺部纤维化进程中肺部微生物的代谢产物出现改变，某些代谢中间产物可刺激成纤维细胞的活化与增殖，促进胶原蛋白等细胞外基质的合成与沉积，加速肺部纤维化的发展[44]。微生物色氨酸代谢在尘肺病中也被扰乱，色氨酸代谢产物如犬尿酸等的异常积累，可能通过影响芳烃受体信号通路，促进肺部炎症细胞因子的释放，进一步加重肺部组织损伤[45]。

5. 结论与未来展望

尘肺病作为典型的职业性疾病，对从事相关职业人员的身体造成不可逆的损害，严重影响人们的生活质量和幸福指数，本文着重关注尘肺病与肺部微生物组之间的关联，为尘肺病的预防、诊断和治疗提供新的线索。尘肺病主要是由于长期接触生产性粉尘而导致的肺部发生纤维化病变的疾病。在肺部纤维化病变的过程中，肺部的吞噬细胞、上皮细胞、纤维母细胞等参与其中，产生大量促炎因子进一步加重肺部纤维化。微生物在尘肺病的发生发展过程发挥着重要的作用，尘肺患者的肺部微生物和健康人的肺部微生物存在显著差异，通过对肺部生物样本测定微生物丰度，发现尘肺病患者的肺部微生物组与健康人群存在显著差异，厚壁菌门、双歧杆菌和罗氏菌属等肠道有益菌丰度降低，铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌等致病菌丰度升高，肺部微生物菌群失衡加速了肺部炎症、纤维化以及尘肺病的发展。随着纤维化的不断发展，进一步导致了肺部微生物失衡，引起连锁反应，影响脂肪代谢、蛋白质代谢和碳水化合物代谢的微生物的正常生理功能，如短链脂肪酸代谢和色氨酸代谢。随着研究的深入，肺部细菌与肺部疾病之间的相互作用将更加清晰，为肺部疾病的预防和治疗提供新的策略。

未来的研究应致力于开展大规模、多中心的纵向研究，以深入理解尘肺病发展过程中肺部微生物组的变化，并探索这些变化与疾病进展的因果关系，可以利用肺部微生物及其代谢产物作为尘肺进展的诊断标志物。其次，建立起标准化的肺部微生物组研究方法，包括样本收集、DNA提取、测序技术和数据分析流程，从而提高研究的可比性和可靠性。研究可以继续深入探讨肺部微生物组与宿主免疫反应之间的相互作用，特别是微生物代谢产物对肺部炎症和纤维化的影响。此外，利用先进的技术，如单细胞测序和多组学分析，来揭示微生物组的复杂性和功能。最后，探索将微生物组数据转化为临床应用的可能性，开发基于微生物组的诊断工具、预后评估和治疗策略。

基金项目

重庆市科卫联合医学科研面上项目(2022MSXM076)《基于肠-肺轴的全新角度探索职业性尘肺的潜在治疗策略》；重庆市科卫联合医学科研面上项目(2022MSXM148)《痰液涎液化糖链抗原(KL-6)与脂质联合检测在尘肺诊断中的应用研究》；南岸区科技局决策咨询与创新研究计划(2020NAKJ04)《GDF11通过介导PI3K/AKT/mTOR通路抑制胰腺癌细胞增殖的机制研究》。

参考文献

- [1] Zhang, Y., Hopke, P.K. and Mandin, C. (2022) History and Perspective on Indoor Air Quality Research. In: Zhang, Y., Hopke, P.K. and Mandin, C., Eds., *Handbook of Indoor Air Quality*, Springer.
- [2] Chen, X. and Chen, Y.F. (2023) Analysis of the Disease Burden of Pneumoconiosis Globally and in China from 1990 to 2019. *Chinese Journal of Industrial Hygiene and Occupational Diseases*, **41**, 417-424.
- [3] Qi, X.-M., Luo, Y., Song, M.-Y., Liu, Y., Shu, T., Liu, Y., et al. (2021) Pneumoconiosis: Current Status and Future Prospects. *Chinese Medical Journal*, **134**, 898-907. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001461>
- [4] 张云霞. 我国尘肺病治疗药物的临床疗效研究分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(9): 133.
- [5] Li, R., Li, J. and Zhou, X. (2024) Lung Microbiome: New Insights into the Pathogenesis of Respiratory Diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **9**, Article No. 19. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01722-y>
- [6] 姚梦菲, 王国镇, 侯潇楠, 等. 巨噬细胞在PM2.5暴露肺泡气血屏障损伤过程中的作用研究[J]. 陆军军医大学学报

- 报, 2024, 46(8): 849-858.
- [7] 韩笑. JAK2/STAT3 信号通路引起炎症反应在煤工尘肺肺组织纤维化中的作用[D]: [硕士学位论文]. 并州: 山西医科大学, 2023.
- [8] Cthrc1 与 TGF- β 1 对成纤维细胞胶原蛋白合成的影响研究[C]//第十一次全国中西医结合变态反应学术会议、宁夏中西医结合学会变态反应分会成立大会、中西医结合诊疗变态反应性疾病提高班资料汇编. 2019: 111-112. https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=mtmIrHeyR2s1sMufBt5krxGbgq5oej_bGpBs3kdxPWK3_SOTiEPZjpY-syUAKQJmM8LlwsCtXVeZXmABfKCSIWHc9d2tEvAbNxVfXXVFY5fBjcYB-CkbnopheLipOeuOdM2RfH-CUBv4_TPp_YfFFuHEzV5CM7OgCjaL64pROg7LL6vmKF89WdDsvzI19sO3VYtDhVVVnbo=&uniplat-form=NZKPT&language=CHS
- [9] Zhang, Z., Zhang, X.R. and Wang, J. (2022) Research Progress on Immune Pathogenesis of Pneumoconiosis. *Chinese Journal of Industrial Hygiene and Occupational Diseases*, **40**, 471-476.
- [10] 杨眉. Lnc-CDKN2B-AS1 靶向 miR-199a-5p/SESN2/AMPK/mTOR 分子轴调控自噬在肺纤维化形成中的作用机制[D]: [博士学位论文]. 昆明: 昆明医科大学, 2022.
- [11] Ma, H., Dong, Z., Zhang, X., Liu, C., Liu, Z., Zhou, X., *et al.* (2024) Airway Bacterial Microbiome Signatures Correlate with Occupational Pneumoconiosis Progression. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, **284**, Article 116875. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2024.116875>
- [12] 朱胜康, 王静静, 翟荣存, 等. 尘肺病患者肺部感染的菌群结构分布及影像特征研究[J]. 中国病原生物学杂志, 2023, 18(12): 1388-1392.
- [13] 包相华, 邹茹, 杨蓓, 等. 尘肺病合并肺部感染病原菌类型及感染危险因素分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2023, 18(1): 77-81.
- [14] Iliev, I.D., Funari, V.A., Taylor, K.D., Nguyen, Q., Reyes, C.N., Strom, S.P., *et al.* (2012) Interactions between Commensal Fungi and the C-Type Lectin Receptor Dectin-1 Influence Colitis. *Science*, **336**, 1314-1317. <https://doi.org/10.1126/science.1221789>
- [15] Marsland, B.J. and Gollwitzer, E.S. (2014) Host-Microorganism Interactions in Lung Diseases. *Nature Reviews Immunology*, **14**, 827-835. <https://doi.org/10.1038/nri3769>
- [16] Carmody, L.A., Zhao, J., Schloss, P.D., Petrosino, J.F., Murray, S., Young, V.B., *et al.* (2013) Changes in Cystic Fibrosis Airway Microbiota at Pulmonary Exacerbation. *Annals of the American Thoracic Society*, **10**, 179-187. <https://doi.org/10.1513/annalsats.201211-107oc>
- [17] Delhaes, L., Monchy, S., Fréalle, E., Hubans, C., Salleron, J., Leroy, S., *et al.* (2012) The Airway Microbiota in Cystic Fibrosis: A Complex Fungal and Bacterial Community—Implications for Therapeutic Management. *PLOS ONE*, **7**, e36313. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036313>
- [18] Ghannoum, M.A., Jurevic, R.J., Mukherjee, P.K., Cui, F., Sikaroodi, M., Naqvi, A., *et al.* (2010) Characterization of the Oral Fungal Microbiome (Mycobiome) in Healthy Individuals. *PLOS Pathogens*, **6**, e1000713. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000713>
- [19] Charlson, E.S., Bittinger, K., Chen, J., Diamond, J.M., Li, H., Collman, R.G., *et al.* (2012) Assessing Bacterial Populations in the Lung by Replicate Analysis of Samples from the Upper and Lower Respiratory Tracts. *PLOS ONE*, **7**, e42786. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042786>
- [20] Chen, T., Chen, Y., Chen, Y. and Lu, P. (2012) Fluconazole Exposure Rather than Clonal Spreading Is Correlated with the Emergence of *Candida Glabrata* with Cross-Resistance to Triazole Antifungal Agents. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, **28**, 306-315. <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2011.11.011>
- [21] Bousquet, A., Malfuson, J.-V., Sanmartin, N., Konopacki, J., MacNab, C., Souleau, B., *et al.* (2014) An 8-Year Survey of Strains Identified in Blood Cultures in a Clinical Haematology Unit. *Clinical Microbiology and Infection*, **20**, O7-O12. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12294>
- [22] Huang, Y.J. (2013) Asthma Microbiome Studies and the Potential for New Therapeutic Strategies. *Current Allergy and Asthma Reports*, **13**, 453-461. <https://doi.org/10.1007/s11882-013-0355-y>
- [23] Findley, K., Oh, J., Yang, J., Conlan, S., Deming, C., Meyer, J.A., *et al.* (2013) Topographic Diversity of Fungal and Bacterial Communities in Human Skin. *Nature*, **498**, 367-370. <https://doi.org/10.1038/nature12171>
- [24] Lim, Y.W., Evangelista, J.S., Schmieder, R., Bailey, B., Haynes, M., Furlan, M., *et al.* (2014) Clinical Insights from Metagenomic Analysis of Sputum Samples from Patients with Cystic Fibrosis. *Journal of Clinical Microbiology*, **52**, 425-437. <https://doi.org/10.1128/jcm.02204-13>
- [25] Lysholm, F., Wetterbom, A., Lindau, C., Darban, H., Bjerkner, A., Fahlander, K., *et al.* (2012) Characterization of the Viral Microbiome in Patients with Severe Lower Respiratory Tract Infections, Using Metagenomic Sequencing. *PLOS ONE*, **7**, e30875. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030875>
- [26] MacDuff, D.A., Reese, T.A., Kimmey, J.M., Weiss, L.A., Song, C., Zhang, X., *et al.* (2015) Phenotypic

- Complementation of Genetic Immunodeficiency by Chronic Herpesvirus Infection. *Elife*, **4**, e04494. <https://doi.org/10.7554/eLife.04494>
- [27] Sun, L., Miyoshi, H., Origanti, S., Nice, T.J., Barger, A.C., Manieri, N.A., *et al.* (2015) Type I Interferons Link Viral Infection to Enhanced Epithelial Turnover and Repair. *Cell Host & Microbe*, **17**, 85-97. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.11.004>
- [28] 吴昊, 寇佳祥, 毕磊, 等. 基于 16S rRNA 测序技术研究尘肺病患者肠道菌群特征[J]. 中国微生态学杂志, 2024, 36(4): 414-419, 430.
- [29] Yan, Z., Chen, B., Yang, Y., Yi, X., Wei, M., Ecklu-Mensah, G., *et al.* (2022) Multi-Omics Analyses of Airway Host-Microbe Interactions in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Identify Potential Therapeutic Interventions. *Nature Microbiology*, **7**, 1361-1375. <https://doi.org/10.1038/s41564-022-01196-8>
- [30] Bauer, R. and Rauch I. (2020) The NAIP/NLRC4 Inflammasome in Infection and Pathology. *Molecular Aspects of Medicine*, **76**, Article 100863. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2020.100863>
- [31] 陈玉莲, 刘瀚旻. 人体生命早期呼吸系统菌群与肺部微生物组发育特征及早期菌群稳态研究现状[J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2023, 19(1): 31-37.
- [32] Yuan, X., Xie, L., Shi, Z. and Zhou, M. (2023) Application of mNGS in the Study of Pulmonary Microbiome in Pneumoconiosis Complicated with Pulmonary Infection Patients and Exploration of Potential Biomarkers. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **13**, Article 1200157. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1200157>
- [33] Jine, D., Li, S., Li, S., Zhang, X., Zhang, J., Zhao, S., *et al.* (2023) Metabolites Characteristics of Lower Respiratory Tract in Patients with Pneumoconiosis. B101. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **207**, A4272. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2023.207.1_meetingabstracts.a4272
- [34] Li, X., Zhao, C., Li, C., Zhang, M., Xie, Y., Feng, F., *et al.* (2023) Detection and Analysis of Lung Microbiota in Mice with Lung Cancer Lacking the NLRP3 Gene. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **639**, 117-125. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.11.059>
- [35] Zhong, X., Lyu, C., Lai, D. and Shu, Q. (2024) Advances on Physiology and Pathology of Subpopulations of Macrophages in the Lung Tissue. *Journal of Zhejiang University (Medical Sciences)*, **53**, 650-658. <https://doi.org/10.3724/zdxbyxb-2024-0129>
- [36] Yang, S. and Ganzhu, F. (2020) Research Progress of Alveolar Macrophages in Pulmonary Homeostasis and Infections. *Chinese Journal of Asthma*, **40**, 465-469.
- [37] 赵显芳, 朱紫陌, 崔白梅, 等. 肠道微生物群对肺部免疫微环境稳态影响的研究进展[J]. 中国微生态学杂志, 2023, 35(9): 1091-1096, 1102.
- [38] Yan, Z., Chen, B., Yang, Y., Yi, X., Wei, M., Ecklu-Mensah, G., *et al.* (2022) Multi-omics Analyses of Airway Host-Microbe Interactions in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Identify Potential Therapeutic Interventions. *Nature Microbiology*, **7**, 1361-1375. <https://doi.org/10.1038/s41564-022-01196-8>
- [39] Feng, X. (2023) The Application of Metabolomics Technology in the Study of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Advances in Clinical Medicine*, **13**, 13381-13387. <https://doi.org/10.12677/acm.2023.1381870>
- [40] 刘保连, 郭鼐, 姚汝琳, 等. 肺表面活性物质系统在尘肺发生发展过程中的变化[J]. 山西医学院学报, 1994, 25(2): 140-143.
- [41] Verma, A., Bhagchandani, T., Rai, A., Nikita, Sardarni, U.K., Bhavesh, N.S., *et al.* (2024) Short-Chain Fatty Acid (SCFA) as a Connecting Link between Microbiota and Gut-Lung Axis—A Potential Therapeutic Intervention to Improve Lung Health. *ACS Omega*, **9**, 14648-14671. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c05846>
- [42] Ashique, S., De Rubis, G., Sirohi, E., Mishra, N., Rihan, M., Garg, A., *et al.* (2022) Short Chain Fatty Acids: Fundamental Mediators of the Gut-Lung Axis and Their Involvement in Pulmonary Diseases. *Chemico-Biological Interactions*, **368**, Article 110231. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.110231>
- [43] 王林芳, 胡雪峰. 肺表面活性物质与相关呼吸道疾病[J]. 中国细胞生物学学报, 2020, 42(4): 721-728.
- [44] Wu, Y., Li, Y., Luo, Y., Zhou, Y., Wen, J., Chen, L., *et al.* (2022) Gut Microbiome and Metabolites: The Potential Key Roles in Pulmonary Fibrosis. *Frontiers in Microbiology*, **13**, Article 943791. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.943791>
- [45] Seok, S., Ma, Z., Feltenberger, J.B., Chen, H., Chen, H., Scarlett, C., *et al.* (2018) Trace Derivatives of Kynurenine Potently Activate the Aryl Hydrocarbon Receptor (AHR). *Journal of Biological Chemistry*, **293**, 1994-2005. <https://doi.org/10.1074/jbc.ra117.000631>