

# 肺部微生物组通过炎症反应介导慢性阻塞性肺疾病转化为肺癌的研究进展

王娅洁, 吴爽爽, 储江, 孔祥阳

昆明理工大学医学院疾病与药物遗传实验室, 昆明 650500

**摘要:** 肺部微生物组存在于呼吸道和实质组织中, 通过菌群紊乱、代谢产物、炎症反应、免疫反应、基因毒性等方面介导肺部损伤。随着肺部微生物组的深入研究, 发现肺部微生物组的相关活动与慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)和肺癌息息相关, 能够促使 COPD 向肺癌的转变。本文主要介绍了肺部微生物组稳态及其通过炎症反应导致 COPD 和肺癌, 重点探讨了肺部微生物组如何通过炎症反应介导 COPD 转化为肺癌, 以期为 COPD 和肺癌的临床预防、优化治疗以及新型药物设计提供新的理论依据。

**关键词:** 肺部微生物组; 慢性阻塞性肺疾病(COPD); 肺癌; 多样性; 炎症

## Lung microbiome mediates the progression from chronic obstructive pulmonary disease to lung cancer through inflammation

Yajie Wang, Shuangshuang Wu, Jiang Chu, Xiangyang Kong

Genetics and Pharmacogenomics Laboratory, Medical School, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China

**Abstract:** Lung microbiome exists in the respiratory tract and parenchymal tissues. It mediates lung injury through a variety of mechanisms, including bacterial disturbance, metabolites, inflammatory response, immune response, and genotoxicity. Accumulating evidences suggest that changes in lung microbiome correlates with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and lung cancer, and the microbiome promotes the progression from COPD to lung cancer. In this review, we mainly introduce the impairment of the homeostasis of the lung microbiome and its inflammation that leads to COPD and lung cancer, then focus on how the microbiome mediates the progression from COPD to lung cancer through inflammatory response. The review may provide a new theoretical basis for clinical prevention, optimal treatment strategy and design of new drugs for COPD and lung cancer.

收稿日期: 2020-11-24; 修回日期: 2020-12-28

基金项目: 昆明理工大学省级人培项目(编号: KKS201660006) [Supported by Provincial Training Program of Kunming University of Science and Technology (No. KKS201660006)]

作者简介: 王娅洁, 在读硕士研究生, 专业方向: 遗传学。E-mail: 1186958954@qq.com

通讯作者: 孔祥阳, 博士, 教授, 研究方向: 慢性阻塞性肺病和肺癌的基因组学研究。E-mail: kxy2772@yahoo.com

储江, 博士, 讲师, 研究方向: 慢性阻塞性肺病和肺癌的代谢研究。E-mail: chujiang2015@126.com

DOI: 10.16288/j.ycz.20-315

网络出版时间: 2021/1/13 13:41:56

URI: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20210112.1032.003.html>

**Keywords:** lung microbiome; chronic obstructive pulmonary disease; lung cancer; diversity; inflammation

随着 16S/18S/基因间隔序列(intergenic transcribed spacer, ITS)扩增子测序、宏基因组测序、微生物全基因组测序等微生物组测序技术在微生物组检测中的应用<sup>[1]</sup>, 人们逐渐意识到下呼吸道实际上含有多种细菌, 从而为肺部相关疾病研究提供了新的方向<sup>[2]</sup>。微生物组的稳态与宿主健康息息相关, “失调”的微生物菌群可能作为病原体, 通过引起持续性炎症影响人体呼吸道对各种疾病的易感性<sup>[3]</sup>。

肺部微生物组对肺部的损害也逐渐得到证实, 并且与慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、肺癌、哮喘、囊性纤维化等多种肺部疾病相关<sup>[4,5]</sup>。其中 COPD 和肺癌是世界范围内导致死亡的重要原因。COPD 作为一个主要的公共卫生问题, 影响了全球约 2.51 亿人<sup>[6,7]</sup>, 是一种以不完全可逆性气流受限为特征的慢性肺疾病, 与有毒颗粒和气体引起的炎症反应增强有关<sup>[8,9]</sup>。烟草烟雾、空气污染、遗传因素、表观遗传修饰及微生物组等被认为是 COPD 的高危因素, 但其根本病因尚不明确, 临床无法根治<sup>[3]</sup>。同样, 肺癌是癌症相关死亡的主要原因, 几乎占全球癌症死亡人数的 1/5<sup>[10]</sup>。据估计, 到 2030 年, 每年死于肺癌的人数将上升到 1000 万人<sup>[11]</sup>。肺癌是一种由致癌基因突变引起的, 导致正常细胞在遗传和表观遗传学改变的影响下逐渐转化为恶性衍生物的复杂的异质性疾病<sup>[12]</sup>。根据其细胞起源和表型, 肺癌可分为两个亚型: 非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)和小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)<sup>[12]</sup>。NSCLC 起源于上皮细胞, 占大多数病例(80%), 可进一步划分为腺癌、鳞状细胞癌和大细胞癌<sup>[12]</sup>。越来越多的证据显示, 慢性炎症、表观遗传、遗传易感性和环境因素等都对 COPD 转化为肺癌有推动作用<sup>[3,13]</sup>。

肺部微生物组感染 COPD 患者呼吸道, 并在气道中持续存在, 导致气道上皮损伤和慢性炎症, 进而引发病情加重<sup>[14]</sup>。而肺部微生物组在肿瘤发展中的作用机制也成为迅速发展的研究领域, 研究发现细菌性肺部病原体可以通过调节肿瘤相关炎症以及直接促进癌细胞增殖来促进肺癌的发展<sup>[15]</sup>。因

此肺部微生物组可能通过慢性炎症成为 COPD 和肺癌之间的“中介”, 为 COPD 转化为肺癌提供一个新的角度。本文将从肺部微生物组如何通过炎症反应介导 COPD 转化为肺癌进行阐述, 以期为 COPD 转化为肺癌研究提供参考, 从而为临床预防、优化治疗以及新型药物设计提供新的理论依据。

## 1 肺部微生物组的多样性与 COPD 和肺癌

### 1.1 肺部微生物组

最近使用微生物免培养检测技术已经证实, 无论是健康人群的还是疾病患者的肺部, 都有不同的微生物菌群<sup>[16,17]</sup>。这一发现挑战了许多关于呼吸系统及肺部相关疾病长期存在的致病机制假设。

肺部微生物组包含了存在于呼吸道和实质组织中的细菌、病毒和真菌, 参与呼吸道免疫的成熟与稳态<sup>[18]</sup>。健康人的肺部微生物组具有多样性与稳定性, 并与机体环境形成一种动态平衡, 有利于机体新陈代谢、免疫系统发育和抵抗病原体<sup>[19]</sup>。然而肺部细菌负荷程度低, 短暂的微生物组紊乱也会对其多样性造成显著的影响进而因“生态失调”而导致严重炎症反应<sup>[20]</sup>。因此如果肺部微生物组与宿主的动态平衡被打破, 出现某种优势菌群从而使微生物组多样性改变, 可能会导致气道失调和免疫紊乱, 产生严重的肺部损伤<sup>[16]</sup>。

### 1.2 肺部微生物组与 COPD

已有研究表明慢性呼吸道疾病患者下呼吸道的微生物组成与健康人群不同<sup>[21-23]</sup>, COPD 患者的微生物菌群由健康人群的拟杆菌门(Bacteroidetes)和厚壁菌门(Firmicutes)转变为流感嗜血杆菌(*Haemophilus influenza*)、肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*)和卡他莫拉菌(*Moraxella Catarrhalis*)以及恶化期的铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)等<sup>[24,25]</sup>。值得注意的是, 可能由于采样部位的不同, 也有许多研究认为硬壁菌门(Firmicutes)也是中重度 COPD 患者中主要细菌<sup>[3]</sup>。

Garcia-Nuñez 等<sup>[26]</sup>对 17 名 COPD 患者的痰标本微生物组分析显示, 支气管微生物组多样性与 COPD 严重程度密切相关, 尤其是在疾病晚期, 细菌的多样性显著下降。在患者中主要的微生物菌群包含变形菌门(Proteobacteria) (44%)、厚壁菌门(16%)和放线菌门(Actinobacteria) (13%)<sup>[27]</sup>。其中变形菌门相对丰度明显增高, 包括大部分通常被视为潜在致病微生物的细菌, 同时厚壁菌门中微生物相对丰度下降<sup>[26]</sup>, 这种微生物组成的变化破坏了从口咽到支气管微生物群落模式的连续性, 与疾病的严重程度平行<sup>[28]</sup>。Galiana 等<sup>[29]</sup>也发现与轻/中度患者相比, 重度 COPD 患者微生物组多样性更低。随着对肺部微生物组的深入了解, 也有人认为 COPD 的进展与恶化可能不仅仅与单个致病菌有关, 而是与整个微生物菌群的紊乱相关<sup>[30]</sup>。

### 1.3 肺部微生物组与肺癌

肺部微生物组异常已经被证明与一系列肺部疾病相关, 例如哮喘、COPD 和囊性纤维化<sup>[31]</sup>。虽然与这些疾病相比, 关于肺癌微生物组的研究仍比较少, 但已经有研究显示肺癌与肺部微生物组的菌群多样性相关<sup>[31]</sup>。通过对肺癌患者微生物组成分析, 发现微生物组的菌群多样性改变不仅与肺癌患者的疾病进展密切相关, 也能反应不同的肺癌类型, 因此特定的微生物组变化也许可以成为检测以及区分不同类型肺癌的生物标记物<sup>[32]</sup>。

研究人员对来自 165 个癌症患者的非恶性肺组织样本中微生物组进行分析, 发现变形菌属(*Proteus* Hauser)为主要微生物菌群, 在晚期(IIIB, IV)患者的组织中栖热菌属(*Thermus*)更丰富, 军团菌属(*Legionella*)在发生转移的患者中更多<sup>[33]</sup>。同时与非恶性肺组织的微生物菌群相比, 肿瘤具有更高的微生物  $\alpha$  多样性<sup>[33]</sup>。Lee 等<sup>[34]</sup>通过对 28 名肺癌患者与良性肿块样病变的支气管肺泡灌洗液微生物组进行比较, 结果显示肺癌患者与良性肿瘤样病变患者的微生物菌群存在差异, 肺癌患者的厚壁菌门和 TM7 门相对丰度显著增加。肺癌患者中韦荣氏球菌属(*Veillonella*)和巨球形菌属(*Megasphaera*)也相对丰富, 并且其组合预测肺癌的曲线下面积为 0.888, 暗示可以作为肺癌的诊断标记物<sup>[34]</sup>。

对一组从未吸烟的中国肺癌女性人群痰样本微

生物组检测显示, 与健康对照组相比营养缺陷菌属(*Abiotrophia*)、链球菌属(*Streptococcus*)及颗粒链菌属(*Granulicatella*)显著富集, 同时微生物组多样性显著降低<sup>[35]</sup>。Mur 等<sup>[31]</sup>的实验也得出了一致的结果, 颗粒链菌属在肺癌患者中显著富集。Yan 等<sup>[36]</sup>通过对腺癌、鳞状细胞癌患者和健康对照组唾液样本微生物组比较发现, 在肺癌患者中微生物组多样性改变, 二氧化碳噬纤维菌属(*Capnocytophaga*)、月形单胞菌属(*Selenomonas*)和韦荣氏球菌属显著富集而奈瑟菌属(*Neisseria*)丰度显著降低, 其中二氧化碳噬纤维菌属联合韦荣氏球菌属作为生物标志物可有效区分腺癌或鳞状细胞癌与对照组, 在肺癌的筛查中具有一定的应用价值。

## 2 肺部微生物组相关炎症与 COPD 和肺癌

### 2.1 肺部微生物组相关炎症

共生菌和致病性微生物, 都是宿主免疫系统的关键调节者, 也是炎症的调节者。共生菌通过抗菌肽和其他分子来抑制病原菌的生长<sup>[37]</sup>, 维持菌群的稳态, 但当菌群紊乱时, 优势菌群过度增殖可能会引发炎症, 而炎症反应作为机体重要的一种环境应激反应, 会加剧微生物组的紊乱, 从而形成恶性循环<sup>[38]</sup>。Mayhew 等<sup>[39,40]</sup>对 COPD 患者中的肺部微生物组纵向研究结果也表明, 与稳定期的患者相比, 个体内的恶化表现出更高的微生物群变异性, 频繁恶化患者更有可能经历肺微生物组模式的显著变化。

模式识别受体(pattern-recognition receptor, PRR)包括 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)、NOD 样受体(NOD-like receptors, NLRs)、RIG 样受体(RIG-I like receptors, RLRs)和 C 型凝集素受体(C-type lectin receptors, CLRs), 是一类表达于固有免疫细胞表面可与微生物相关分子模式(microbe-associated molecular pattern, MAMP)结合的识别分子<sup>[41,42]</sup>。它们通过感应微生物细胞壁、细菌运动鞭毛蛋白、微生物核酸或应激分子来识别各种微生物感染<sup>[41]</sup>。

紊乱的肺部微生物组可以通过 MAMP-PRR 的相互作用, 激活核转录因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)通路、信号转导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)等释放炎症细胞因子调节

固有免疫和适应性免疫,引起炎症反应<sup>[4,43]</sup>。Th17和 $\gamma\delta$ T炎症相关途径已经在许多COPD和肺癌患者中发现,通过分泌IL-6和IL-17等炎症因子促进炎症反应<sup>[20,44]</sup>。

在非肿瘤性的情况下,炎症可以诱发增生性病变,但是如果这些病变不受控制地增殖,它们可以转变并适应肿瘤和非典型腺瘤的外观,获得侵袭性、血管生成性和转移性,最终形成肿瘤<sup>[3]</sup>。

## 2.2 肺部微生物组相关炎症对COPD的影响

细菌容易感染COPD患者呼吸道并在气道中持续存在,导致气道上皮损伤和慢性炎症,进一步损伤肺防御系统和导致更严重的肺部微生物组紊乱,从而形成恶性循环并伴随严重后果<sup>[45]</sup>。

病原微生物组常常定植于稳定的COPD患者,并通过放大肺部炎症来促进COPD的发展<sup>[46]</sup>。Yadava等<sup>[47]</sup>利用与人类COPD炎症表型与气道异常相似的小鼠模型进行研究,发现肺部微生物组失调,导致IL-17A表达增加。通过对比处理后无菌的小鼠,发现微生物组可以促进 $\gamma\delta^+$ T细胞产生IL-17A。从LPS/弹性蛋白酶处理的动物体内转移富集的微生物菌群,并在抗生素治疗的小鼠中同时激发LPS/弹性蛋白酶,显示IL-17A免疫表型的上调。通过这些对比实验,可以认为肺部微生物组的稳态与炎症反应密切相关。

Wang等<sup>[48]</sup>通过对87例COPD患者476份痰样本的16S核糖体RNA纵向调查显示,与稳定期患者相比,COPD加重期的患者肺部微生物组也发生了变化,卡他莫拉菌显著增加。同时观察到卡他莫拉菌和中性粒细胞百分比之间存在正相关关系,并与疾病的严重程度显著相关,这可能与宿主的免疫反应有关。以及分析得到痰液中CXCL8/IL-8与菌群微生物组多样性呈显著负相关,并通过募集中性粒细胞和上调气道粘蛋白基因来诱导气道炎症,从而产生粘液进一步导致慢性炎症<sup>[49]</sup>。而且有研究表明,气道炎症标志物如IL-6、IL-8、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、白三烯B4(LTB4)、基质金属蛋白酶(MMP)、髓过氧化物酶(MPO)和中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)在稳定的COPD患者中的水平高与无致病菌定植的患者,强烈暗示细菌定植会产生有害的炎症反应,这种持续性炎症与症状恶化和死亡率有关<sup>[13,44,50]</sup>。

## 2.3 肺部微生物组相关炎症对肺癌的影响

已经有研究提出并验证了介导微生物组致癌的潜在机制,结果表明,微生物菌群的生态失调在多个水平上调控了恶性肿瘤的易感性,包括免疫反应、促炎反应、毒力增强和代谢改变。肺部微生物组多样性改变造成的紊乱,会使炎症诱导细菌增多,从而多层次诱发癌变<sup>[4]</sup>。

MAMP和PRR系统,不仅可以识别病原微生物,引发炎症,还可以在一定的情况下触发上皮细胞的增殖和存活,从而促进癌症的发展<sup>[4]</sup>。TLRs通过激活NF- $\kappa$ B和STAT3通路引发炎症,诱导癌症发生<sup>[41]</sup>。NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain 2)同样在微生物组活动中起着重要的调节作用,被敲除NOD2基因的小鼠会出现细菌增多和炎症反应增加<sup>[51]</sup>。而且多项肺癌转移模型和K-ras诱导的肺癌模型显示,细菌引起的肺部炎症明显加速了肺癌的生长,同时实验证明无菌或抗生素治疗的小鼠对K-ras突变和p53缺失诱发的肺癌有明显的保护作用<sup>[15,52,53]</sup>。

另外,研究发现微生物组在髓系细胞中刺激髓样分化因子(MyD88)产生的IL-1 $\beta$ 和IL-23,诱导V $\gamma$ 6+V $\delta$ 1+ $\gamma\delta$ T细胞增殖和活化,释放IL-17和其他效应分子,会促进炎症和肿瘤细胞增殖<sup>[54]</sup>。Jungnickel等<sup>[55]</sup>将IL-17C (IL-17C<sup>-/-</sup>)缺陷小鼠和Toll样受体2和4 (TLR-2/4<sup>-/-</sup>)双缺陷小鼠置于转移性肺癌模型中,实验结果表明IL-17C不仅能促进中性粒细胞向肿瘤微环境的募集,而且能通过诱导肿瘤细胞源性趋化因子将中性粒细胞导向肿瘤组织。这些结果有力地表明了肺部微生物组可以通过引起局部炎症促进肺癌的发展。

## 3 肺部微生物组与COPD和肺癌之间联系

COPD和肺癌是世界范围内与肺部疾病相关的高死亡率的主要原因<sup>[3]</sup>。流行病学证据表明表观遗传、免疫功能紊乱、遗传易感性、氧化应激和慢性炎症等机制都可以驱动COPD转化为肺癌<sup>[12]</sup>。同时COPD也是肺癌发生的独立因素,增加肺癌的发病率与死亡率,并对肺癌治疗预后带来负面效果,临床上常用广谱抗炎药物、支气管扩张剂等药物通过控制COPD症状降低肺癌发病率<sup>[56]</sup>。



对肺部微生物组深入研究也为肺部相关疾病带来了新的解释。研究表明,在由微生物组导致的相关疾病中,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,导致组织损伤,触发局部慢性炎症反应,并因此引起持续不断的微生物组紊乱<sup>[57]</sup>。同样根据微生物组、炎症与癌症进展的多项相关研究,Francescone 等<sup>[57]</sup>认为,微生物组通常通过诱导炎症刺激肿瘤生长,而不是直接作用于癌细胞。因此,微生物组、宿主免疫系统和炎症之间的微妙平衡对癌症的发展或预防至关重要。

慢性炎症在肿瘤发生中起重要作用,增加患病风险,高达 10%~20% 的癌症可归因于慢性炎症与感染,与肿瘤发生的各个过程相关,包括细胞转化、促进、存活、增殖、侵袭、血管生成和转移等<sup>[58]</sup>。许多慢性炎症性肺部疾病如特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)、肺结核(tuberculosis, TB)、COPD 等都是肺癌的危险因素,与肺癌的发生、发展密切相关<sup>[59]</sup>。在 IPF 中,持续存在的慢性炎症使支气管上皮细胞不断发生损伤和修复,最终导致 DNA 损伤,进而转变为肺癌,同时在 TB 中,可通过诱发慢性炎症和组织修复为肺癌发生提供环境<sup>[59]</sup>。COPD 以慢性炎症为主要特征,涉及复杂的病理过程包括破坏肺部结构、改变肺部微环境甚至促进恶性肿瘤发展<sup>[56]</sup>,相较于其他肺部慢性疾病,以慢性炎症为主要特征的 COPD 可以使肺癌的风险增加 4~6 倍,是导致肺癌的重要原因<sup>[13]</sup>。我们在前文中也已经阐述了肺部微生物组多样性及其紊乱引起的炎症反应对 COPD 和肺癌患者的影响,肺部微生物组和慢性炎症作为其共同致病因素,可能是介导 COPD 转化为肺癌的一个重要原因。

如前文所述,肺部微生物组的多样性在 COPD 和肺癌患者中不仅会发生改变,而且与 COPD 和肺癌的疾病进展密切相关。流感嗜血杆菌和硬壁菌门在 COPD 和肺癌患者中都是优势菌群<sup>[22]</sup>。同样是肺癌患者致病菌的 TM7 在 COPD 患者中也有数量增加的研究结果<sup>[22]</sup>。而吸烟作为 COPD 和肺癌的共同致病因素,可以通过破坏肺上皮细胞,诱发细菌感和炎症反应,促进 COPD 转化为肺癌<sup>[34]</sup>。研究表明,吸烟的肺癌患者的硬壁菌门与拟杆菌门的比值明显比不吸烟的肺癌患者更高<sup>[34]</sup>。多个肺癌转移模型和 K-ras 诱导的肺癌模型均显示细菌引起的肺部炎症

明显加速了肺癌的恶化<sup>[15,53,60]</sup>。这些结果都表明了 COPD 和肺癌在微生物组方面有着密切联系,肺部微生物组紊乱和共同的致病菌增加了 COPD 患者转变为肺癌的风险。

已经有多个动物模型表明不可分型流感嗜血杆菌(nontypeable *Haemophilus influenza*, NTHi)可能在 COPD 样气道炎症和肺癌促发中起到因果关系。NTHi 是一种小的不可分型的缺乏荚膜的革兰氏阴性球杆菌,主要作为粘膜病原体,定植在约 75% 的正常成人的上呼吸道<sup>[61]</sup>。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 可以激活模式识别受体如 NLRs 和 TLRs,通过 NF- $\kappa$ B 通路,显著增加促炎介质的表达和释放,包括 IL-6、IL-8 和 TNF,气道上皮细胞能够通过先天免疫机制感知和响应炎症刺激从而导致肺部炎症<sup>[62]</sup>。

有研究发现 NTHi 在 30% 的慢性阻塞性肺病患者中及 87% 的急性加重期患者的支气管组织中定植,可通过诱导中性粒细胞进入气道<sup>[61]</sup>。中性粒细胞坏死并释放中性粒细胞弹性蛋白酶和其他基质金属蛋白酶以及产生氧自由基来促进 COPD 的进展<sup>[61,63]</sup>。同时也在肺癌中观察到 NTHi 通过肿瘤相关炎症促进肿瘤恶化,例如可通过 NF- $\kappa$ B 途径调节炎症介质(TNF、IL-6 等)表达,从而促进肿瘤增殖<sup>[15]</sup>。

Moghaddam 等<sup>[53]</sup>通过将携带 LSL-K-ras<sup>G12D</sup> 等位基因的小鼠与插入 Clara 细胞分泌蛋白(CCSP)位点的 Cre 重组酶的小鼠杂交,建立了两种新的肺癌小鼠模型(分别为 CCSP<sup>Cre-Neo</sup>/LSL-K-ras<sup>G12D</sup> 和 CCSP<sup>Cre</sup>/LSL-K-ras<sup>G12D</sup>)。将 CCSP<sup>Cre</sup>/LSL-K-ras<sup>G12D</sup> 小鼠暴露于 NTHi 裂解物中,形成 COPD 样气道炎症,最终结果显示肺表面肿瘤数量增加 3.2 倍<sup>[53]</sup>。

Barta 等<sup>[64]</sup>在维甲酸诱导的 G 蛋白偶联受体敲除小鼠模型(Gprc5a<sup>-/-</sup>小鼠)中,分别研究了细菌诱导的 COPD 样炎症和烟草致癌物促进肿瘤发生/炎症的作用。结果表明细菌单独诱导的慢性外源性肺部炎症可增强 Gprc5a<sup>-/-</sup>小鼠的肺癌发生,NTHi 暴露可使增生灶数目增加 6 倍,肿瘤多样性增加 2 倍。NTHi 暴露后,NF- $\kappa$ B 通过激活 HIF-1 $\alpha$ (hypoxia inducible factor 1 $\alpha$ )通路及其下游血管生成信号,促进 Gprc5a<sup>-/-</sup>小鼠对细菌性炎症的反应,同时产生细胞因子和趋化因子(如 IL-6 和 IL-17)<sup>[65]</sup>,吸引白细胞,

从而促进肿瘤进展、癌细胞生长和扩散、血管生成、侵袭和肿瘤免疫抑制<sup>[66]</sup>。

多项研究结果证明, NTHi 诱导的 COPD 样气道炎症提供了一个有利于肺部肿瘤促进和发展的肿瘤微环境, 表明了肺部微生物组可以通过炎症反应促进 COPD 转变为肺癌。

为了进一步探究 COPD 样炎症促进肺癌的机制, 在细菌诱导的 COPD 样炎症小鼠模型中, IL-6 基因敲除型及 IL-17C<sup>-/-</sup>和 TLR-2/4<sup>-/-</sup>双缺陷型小鼠均能抑制 COPD 炎症及肿瘤进展<sup>[67]</sup>。COPD 样炎症促进肺癌的过程不仅与 NF- $\kappa$ B 和 STAT3 通路激活、炎症细胞因子的增加有关, 而且与骨髓细胞反应的增强 (M2 型巨噬细胞极化及中性粒细胞和髓源性抑制细胞的积累) 有关<sup>[67]</sup>。综上所述, 这些结果都表明了肺部微生物组及相关炎症在促进 COPD 转化为肺癌方面的重要性。

## 4 结语与展望

COPD 和肺癌是世界范围内导致死亡的重要原因, 有共同的致病机制, 而 COPD 在各种因素作用下可以发展为肺癌<sup>[3]</sup>。随着微生物组测序技术的发展, 肺部微生物组在 COPD 和肺癌的影响也逐渐被

大家认识, 成为新的研究热点。人们的注意力也从初始的对肺部微生物组多样性的了解转移到特定的微生物菌群的定植与持续存在即紊乱, 以及相关的炎症途径及导致的功能改变<sup>[68,69]</sup>。而肺部微生物组介导的慢性炎症作为 COPD 和肺癌的共同致病因素, 也为 COPD 转变为肺癌提供了新的解释。

肺部微生物组的改变与机体之间是双向关系, 呼吸道的任何炎症源都会引发一系列的宿主反应, 打破肺部微生物组与宿主之间的动态平衡, 从而改变微生物组生长条件致使微生物菌群紊乱<sup>[16]</sup>。紊乱的微生物菌群通过 MAMP-PPR 的相互作用, 激活 NF- $\kappa$ B 及 STAT3 等相关通路释放炎症细胞因子<sup>[43]</sup>, 介导慢性炎症以及刺激细胞增殖、血管生成、组织重塑或转移进而导致癌变<sup>[54]</sup>, 这会导致肺部微环境的进一步紊乱, 从而形成一个恶性循环加剧疾病进展 (图 1)。因此, 一个自我放大的反馈回路使呼吸道炎症以及推动炎症的紊乱微生物菌群持续存在, 可能在 COPD 转化为肺癌中发挥重要作用。

目前, 肺部微生物组学的研究缺乏对采样类型、环境污染等因素的标准化质控以及大型实验研究, 例如不同的样本类型如肺部组织、痰、支气管肺泡灌洗液及支气管镜标本可能会有不同的结果, 取样偏差也会导致类似的问题<sup>[4]</sup>。对于肺部微生物组研

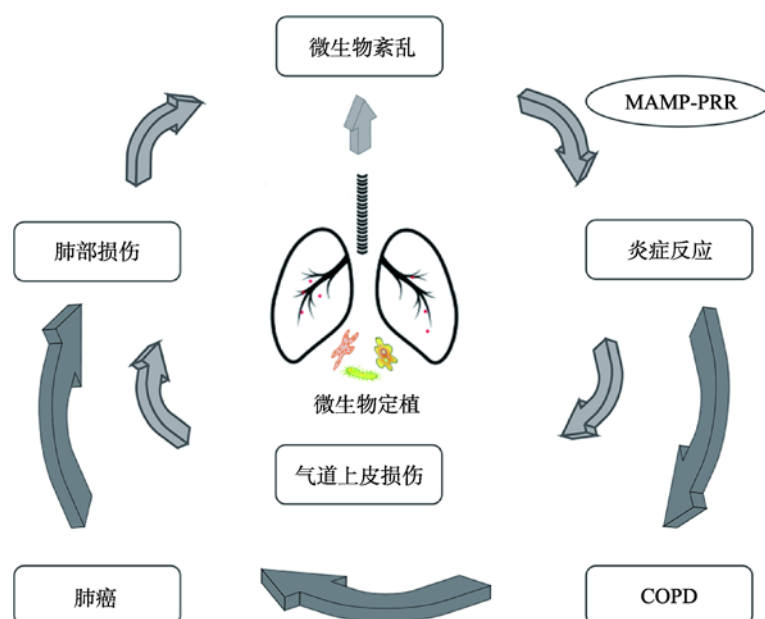


图 1 肺部微生物组与 COPD、肺癌之间联系

Fig. 1 The link between lung microbiomes and COPD and lung cancer

究存在的问题, 国际研究人员可以共同建立标准化样本类型及质控标准, 以便于更深入的开展对肺部微生物组与疾病之间关系的研究。本实验室也正在大量收集云南省宣威市 COPD 和肺癌患者痰样本, 针对肺部微生物组、COPD 和肺癌之间联系进行研究, 并希望可以肺部微生物组的研究做出贡献。

虽然目前由于采样类型、环境污染及样本量等原因的影响, 肺部微生物组学在 COPD 和肺癌中的研究仍然充满挑战。但从肺部微生物组角度研究 COPD 与肺癌之间的关系, 有助于提供 COPD 和肺癌患者临床预防和优化治疗的新方向, 也为新型药物设计提供了新的靶点。有研究表明在 NTHi 诱导的 COPD 样炎症转化为肺癌的研究模型中, IL-6 阻断剂不仅对肿瘤细胞有直接的内在抑制作用, 而且可以通过改变肿瘤细胞与抗肿瘤免疫细胞的相对比例, 使肺部微环境向抗肿瘤表型转化, 可以作为预防和治疗 K-ras 突变型肺肿瘤的潜在药物靶点<sup>[67]</sup>。同样抗生素已被用作治疗 COPD 恶化的标准管理方法, 但其在这方面的价值仍不确定, 而如何更加有效的使用抗生素是一个巨大的挑战<sup>[70]</sup>。也许通过对肺部微生物组组成变化的深入了解, 可以为抗生素的优化使用带来新的理论依据, 也为 COPD 和肺癌的防治带来新的契机。

## 参考文献(References):

- [1] Liu YX, Qin Y, Guo XX, Bai Y. Methods and applications for microbiome data analysis. *Hereditas(Beijing)*, 2019, 41(9): 845–862.  
刘永鑫, 秦媛, 郭晓璇, 白洋. 微生物组数据分析方法与应用. *遗传*, 2019, 41(9): 845–862. [DOI]
- [2] Kim HJ, Kim YS, Kim KH, Choi JP, Kim YK, Yun SM, Sharma L, Cruz CSD, Lee JS, Oh YM, Lee SD, Lee SW. The microbiome of the lung and its extracellular vesicles in nonsmokers, healthy smokers and COPD patients. *Exp Mol Med*, 2017, 49(4): e316. [DOI]
- [3] Parris BA, O'Farrell HE, Fong KM, Yang IA. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and lung cancer: Common pathways for pathogenesis. *J Thorac Dis*, 2019, 11(Suppl.17): S2155–S2172. [DOI]
- [4] Mao QX, Jiang F, Yin R, Wang J, Xia WJ, Dong GC, Ma WD, Yang Y, Xu L, Hu JZ. Interplay between the lung microbiome and lung cancer. *Cancer Lett*, 2018, 415: 40–48. [DOI]
- [5] Mendez R, Banerjee S, Bhattacharya SK, Banerjee S. Lung inflammation and disease: A perspective on microbial homeostasis and metabolism. *IUBMB Life*, 2019, 71(2): 152–165. [DOI]
- [6] Shen YC, Chen L, Wen FQ. Interpretation of 2019 global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *Natl Med J China*, 2018, 98(48): 3913–3916.  
申永春, 陈磊, 文福强. 2019 年慢性阻塞性肺疾病全球倡议更新要点. *中华医学杂志*, 2018, 98(48): 3913–3916. [DOI]
- [7] Quaderi SA, Hurst JR. The unmet global burden of COPD. *Glob Health Epidemiol Genom*, 2018, 3: e4. [DOI]
- [8] Fang TT, Wang MN, Xiao HY, Wei XW. Mitochondrial dysfunction and chronic lung disease. *Cell Biol Toxicol*, 2019, 35(6): 493–502. [DOI]
- [9] Qian GQ. Advances in genome-wide association study of chronic obstructive pulmonary disease. *Hereditas(Beijing)*, 2020, 42(9): 832–846.  
钱国清. 慢性阻塞性肺疾病全基因组关联研究进展. *遗传*, 2020, 42(9): 832–846. [DOI]
- [10] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(1): 7–30. [DOI]
- [11] Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87–108. [DOI]
- [12] Houghton AM. Mechanistic links between COPD and lung cancer. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(4): 233–45. [DOI]
- [13] Caramori G, Ruggeri P, Mumby S, Ieni A, Lo Bello F, Chimankar V, Donovan C, Andò F, Nucera F, Coppolino I, Tuccari G, Hansbro PM, Adcock IM. Molecular links between COPD and lung cancer: new targets for drug discovery? *Expert Opin Ther Targets*, 2019, 23(6): 539–553. [DOI]
- [14] Chalela R, Gea J, Barreiro E. Immune phenotypes in lung cancer patients with COPD: Potential implications for immunotherapy. *J Thorac Dis*, 2018, 10(Suppl.18): S2186–S2189. [DOI]
- [15] Jungnickel C, Wonnemberg B, Karabiber O, Wolf A, Voss M, Wolf L, Honecker A, Kamyschnikow A, Herr C, Bals R, Beisswenger C. Cigarette smoke-induced disruption of pulmonary barrier and bacterial translocation drive tumor-associated inflammation and growth. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2015, 309(6): L605–L613. [DOI]
- [16] Dickson RP, Erb-Downward JR, Martinez FJ, Huffnagle GB. The microbiome and the respiratory tract. *Annu Rev*

- Physiol*, 2016, 78: 481–504. [DOI]
- [17] Sze MA, Dimitriu PA, Suzuki M, McDonough JE, Campbell JD, Brothers JF, Erb-Downward JR, Huffnagle GB, Hayashi S, Elliott WM, Cooper J, Sin DD, Lenburg ME, Spira A, Mohn WW, Hogg JC. Host response to the lung microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 192(4): 438–445. [DOI]
- [18] Budden KF, Shukla SD, Rehman SF, Bowerman KL, Keely S, Hugenholtz P, Armstrong-James DPH, Adcock IM, Chotirmall SH, Chung KF, Hansbro PM. Functional effects of the microbiota in chronic respiratory disease. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(10): 907–920. [DOI]
- [19] Mitchell AB, Glanville AR. The human respiratory microbiome: implications and impact. *Semin Respir Crit Care Med*, 2018, 39(2): 199–212. [DOI]
- [20] Wu BG, Segal LN. Lung microbiota and its impact on the mucosal immune phenotype. *Microbiol Spectr*, 2017, 5(3). [DOI]
- [21] Moffatt MF, Cookson WO. The lung microbiome in health and disease. *Clin Med (Lond)*, 2017, 17(6): 525–529. [DOI]
- [22] Sze MA, Dimitriu PA, Hayashi S, Elliott WM, McDonough JE, Gosselink JV, Cooper J, Sin DD, Mohn WW, Hogg JC. The lung tissue microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185(10): 1073–1080. [DOI]
- [23] Faner R, Sibila O, Agustí A, Bernasconi E, Chalmers JD, Huffnagle GB, Manichanh C, Molyneaux PL, Paredes R, Brocal VP, Ponomarenko J, Sethi S, Dorca J, Monsó E. The microbiome in respiratory medicine: Current challenges and future perspectives. *Eur Respir J*, 2017, 49(4): 1602086. [DOI]
- [24] Dima E, Kyriakoudi A, Kaponi M, Vasileiadis I, Stamou P, Koutsoukou A, Koulouris NG, Rovina N. The lung microbiome dynamics between stability and exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Current perspectives. *Respir Med*, 2019, 157: 1–6. [DOI]
- [25] Welp AL, Bomberger JM. Bacterial community interactions during chronic respiratory disease. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 213. [DOI]
- [26] Garcia-Núñez M, Millares L, Pomares X, Ferrari R, Pérez-Brocal V, Gallego M, Espasa M, Moya A, Monsó E. Severity-related changes of bronchial microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Microbiol*, 2014, 52(12): 4217–4223. [DOI]
- [27] Pragman AA, Lyu T, Baller JA, Gould TJ, Kelly RF, Reilly CS, Isaacson RE, Wendt CH. The lung tissue microbiota of mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Microbiome*, 2018, 6(1): 7. [DOI]
- [28] Monsó E. Microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Transl Med*, 2017, 5(12): 251. [DOI]
- [29] Galiana A, Aguirre E, Rodriguez JC, Mira A, Santibañez M, Candela I, Llaverio J, Garcinunõ P, López F, Ruiz M, Garcia-Pachon E, Royo G. Sputum microbiota in moderate versus severe patients with COPD. *Eur Respir J*, 2014, 43(6): 1787–1790. [DOI]
- [30] Millares L, Pérez-Brocal V, Ferrari R, Gallego M, Pomares X, García-Núñez M, Montón C, Capilla S, Monsó E, Moya A. Functional metagenomics of the bronchial microbiome in COPD. *PLoS One*, 2015, 10(12): e0144448. [DOI]
- [31] Mur LA, Huws SA, Cameron SJ, Lewis PD, Lewis KE. Lung cancer: A new frontier for microbiome research and clinical translation. *Ecancermedicalscience*, 2018, 12: 866. [DOI]
- [32] Dong H, Huang D, Yuan M, Cai S. The characterization of lung microbiome in sputum of lung cancer patients with different clinicopathology. *Am J Cancer Re*, 2019, 199: A5553. [DOI]
- [33] Yu GQ, Gail MH, Consonni D, Carugno M, Humphrys M, Pesatori AC, Caporaso NE, Goedert JJ, Ravel J, Landi MT. Characterizing human lung tissue microbiota and its relationship to epidemiological and clinical features. *Genome Biol*, 2016, 17(1): 163. [DOI]
- [34] Lee SH, Sung JY, Yong D, Chun J, Kim SY, Song JH, Chung KS, Kim EY, Jung JY, Kang YA, Kim YS, Kim SK, Chang J, Park MS. Characterization of microbiome in bronchoalveolar lavage fluid of patients with lung cancer comparing with benign mass like lesions. *Lung Cancer*, 2016, 102: 89–95. [DOI]
- [35] Liu HX, Tao LL, Zhang J, Zhu YG, Zheng Y, Liu D, Zhou M, Ke H, Shi MM, Qu JM. Difference of lower airway microbiome in bilateral protected specimen brush between lung cancer patients with unilateral lobar masses and control subjects. *Int J Cancer*, 2018, 142(4): 769–778. [DOI]
- [36] Yan XM, Yang MX, Liu J, Gao RC, Hu JH, Li J, Zhang LJ, Shi YJ, Guo HR, Cheng JL, Razi M, Pang S, Yu XW, Hu S. Discovery and validation of potential bacterial biomarkers for lung cancer. *Am J Cancer Res*, 2015, 5(10): 3111–3122. [DOI]
- [37] Gallo RL. S. epidermidis influence on host immunity: More than skin deep. *Cell Host Microbe*, 2015, 17(2): 143–144. [DOI]
- [38] Wang L, Hao K, Yang T, Wang C. Role of the lung



- microbiome in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130(17): 2107–2111. [DOI]
- [39] Mayhew D, Devos N, Lambert C, Brown JR, Clarke SC, Kim VL, Magid-Slav M, Miller BE, Ostridge KK, Patel R, Sathe G, Simola DF, Staples KJ, Sung R, Tal-Singer R, Tuck AC, Van Horn S, Weynants V, Williams NP, Devaster JM, Wilkinson TMA. Longitudinal profiling of the lung microbiome in the AERIS study demonstrates repeatability of bacterial and eosinophilic COPD exacerbations. *Thorax*, 2018, 73(5): 422–430. [DOI]
- [40] Wang Z, Singh R, Miller BE, Tal-Singer R, Van Horn S, Tomsho L, MacKay A, Allinson JP, Webb AJ, Brookes AJ, George LM, Barker B, Kolsum U, Donnelly LE, Belchamber K, Barnes PJ, Singh D, Brightling CE, Donaldson GC, Wedzicha JA, Brown JR, COPDMAP. Sputum microbiome temporal variability and dysbiosis in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: An analysis of the COPDMAP study. *Thorax*, 2018, 73(4): 331–338. [DOI]
- [41] Arora S, Ahmad S, Irshad R, Goyal Y, Rafat S, Siddiqui N, Dev K, Husain M, Ali S, Mohan A, Syed MA. TLRs in pulmonary diseases. *Life Sci*, 2019, 233: 116671. [DOI]
- [42] Zhou HT, Coveney AP, Wu M, Huang J, Blankson S, Zhao H, O'Leary DP, Bai ZJ, Li YP, Redmond HP, Wang JH, Wang J. Activation of both TLR and NOD signaling confers host innate immunity-mediated protection against microbial infection. *Front Immunol*, 2019, 9: 3082. [DOI]
- [43] Huffnagle GB, Dickson RP, Lukacs NW. The respiratory tract microbiome and lung inflammation: a two-way street. *Mucosal Immunol*, 2017, 10(2): 299–306. [DOI]
- [44] He BK, Liu YY, Hoang TK, Tian XJ, Taylor CM, Luo M, Tran DQ, Tatevian N, Rhoads JM. Antibiotic-modulated microbiome suppresses lethal inflammation and prolongs lifespan in Treg-deficient mice. *Microbiome*, 2019, 7(1): 145. [DOI]
- [45] Mammen MJ, Sethi S. COPD and the microbiome. *Respirology*, 2016, 21(4): 590–599. [DOI]
- [46] Voss M, Wonneberg B, Honecker A, Kamyschnikow A, Herr C, Bischoff M, Tschernig T, Bals R, Beisswenger C. Cigarette smoke-promoted acquisition of bacterial pathogens in the upper respiratory tract leads to enhanced inflammation in mice. *Respir Res*, 2015, 16(1): 41. [DOI]
- [47] Yadava K, Pattaroni C, Sichelstiel AK, Trompette A, Gollwitzer ES, Salami O, Von Garnier C, Nicod LP, Marsland BJ. Microbiota promotes chronic pulmonary inflammation by enhancing IL-17A and autoantibodies. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193(9): 975–987. [DOI]
- [48] Wang Z, Bafadhel M, Haldar K, Spivak A, Mayhew D, Miller BE, Tal-Singer R, Johnston SL, Ramsheh MY, Barer MR, Brightling CE, Brown JR. Lung microbiome dynamics in COPD exacerbations. *Eur Respir J*, 2016, 47(4): 1082–1092. [DOI]
- [49] Bautista MV, Chen YJ, Ivanova VS, Rahimi MK, Watson AM, Rose MC. IL-8 Regulates Mucin Gene Expression at the Posttranscriptional Level in Lung Epithelial Cells. *J Immunol*, 2009, 183(3): 2159–2166. [DOI]
- [50] Larsen JM. The immune response to Prevotella bacteria in chronic inflammatory disease. *Immunology*, 2017, 151(4): 363–374. [DOI]
- [51] Negroni A, Pierdomenico M, Cucchiara S, Stronati L. NOD2 and inflammation: current insights. *J Inflamm Res*, 2018, 11: 49–60. [DOI]
- [52] Couturier-Maillard A, Secher T, Rehman A, Normand S, De Arcangelis A, Haesler R, Huot L, Grandjean T, Bressenot A, Delanoye-Crespin A, Gaillot O, Schreiber S, Lemoine Y, Ryffel B, Hot D, Nùñez G, Chen G, Rosenstiel P, Chamaillard M. NOD2-mediated dysbiosis predisposes mice to transmissible colitis and colorectal cancer. *J Clin Invest*, 2013, 123(2): 700–711. [DOI]
- [53] Moghaddam SJ, Li HG, Cho SN, Dishop MK, Wistuba II, Ji L, Kurie JM, Dickey BF, DeMayo FJ. Promotion of lung carcinogenesis by chronic obstructive pulmonary disease-like airway inflammation in a K-ras-induced mouse model. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2009, 40(4): 443–453. [DOI]
- [54] Jin CC, Lagoudas GK, Zhao C, Bullman S, Bhutkar A, Hu B, Ameh S, Sandel D, Liang XS, Mazzilli S, Whary MT, Meyerson M, Germain R, Blainey PC, Fox JG, Jacks T. Commensal microbiota promote lung cancer development via  $\gamma\delta$  T cells. *Cell*, 2019, 176(5): 998–1013.e16. [DOI]
- [55] Jungnickel C, Schmidt LH, Bittigkoffer L, Wolf L, Wolf A, Ritzmann F, Kamyschnikow A, Herr C, Menger MD, Spieker T, Wiewrodt R, Bals R, Beisswenger C. IL-17C mediates the recruitment of tumor-associated neutrophils and lung tumor growth. *Oncogene*, 2017, 36(29): 4182–4190. [DOI]
- [56] Zhou WM, Guo QR, Wang H, Wu ZB, Zhang JY. Research advances in the transformation of chronic obstructive pulmonary disease to lung cancer. *Acta Pharm Sin*, 2020, 55(7): 1410–1418.
- 周雯敏, 郭乔如, 王会, 吴增宝, 张建业. 慢性阻塞性肺疾病转化为肺癌的研究进展. *药学报*, 2020, 55(7): 1410–1418. [DOI]

- [57] Francescone R, Hou V, Grivennikov SI. Microbiome, inflammation, and cancer. *Cancer J*, 2014, 20(3): 181–189. [DOI]
- [58] Samadi AK, Bilsland A, Georgakilas AG, Amedei A, Amin A, Bishayee A, Azmi AS, Lokeshwar BL, Grue B, Panis C, Boosani CS, Poudyal D, Stafforini DM, Bhakta D, Niccolai E, Guha G, Rupasinghe HPV, Fujii H, Honoki K, Mehta K, Aquilano K, Lowe L, Hofseth LJ, Ricciardiello L, Ciriolo MR, Singh N, Whelan RL, Chaturvedi R, Ashraf SS, Kumara HMCS, Nowsheen S, Mohammed SI, Keith WN, Helferich WG, Yang XJ. A multi-targeted approach to suppress tumor-promoting inflammation. *Semin Cancer Biol*, 2015, 35 (Suppl.): S151–S184. [DOI]
- [59] Tang Mq, Yang JJ, Xu XX. Research progress on association between chronic inflammation of lung and lung cancer. *Int J Respir*, 2017, 37(11): 849–853.  
唐敏强, 杨俊俊, 徐兴祥. 肺部慢性炎症与肺癌相关性的研究进展. 国际呼吸杂志, 2017, 37(11): 849–853. [DOI]
- [60] Chang SH, Mirabolfathinejad SG, Katta H, Cumpian AM, Gong L, Caetano MS, Moghaddam SJ, Dong C. T helper 17 cells play a critical pathogenic role in lung cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(15): 5664–5669. [DOI]
- [61] Moghaddam SJ, Ochoa CE, Sethi S, Dickey BF. Nontypeable *Haemophilus influenzae* in chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2011, 6(1): 113–123. [DOI]
- [62] Sriram KB, Cox AJ, Sivakumaran P, Singh M, Watts AM, West NP, Cripps AW. Non-typeable *Haemophilus Influenzae* detection in the lower airways of patients with lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease. *Multidiscip Respir Med*, 2018, 13(1): 11. [DOI]
- [63] Berenson CS, Murphy TF, Wrona CT, Sethi S. Outer membrane protein p6 of nontypeable *Haemophilus influenzae* is a potent and selective inducer of human macrophage proinflammatory cytokines. *Infect Immun*, 2005, 73(5): 2728–2735. [DOI]
- [64] Barta P, Van Pelt C, Men T, Dickey BF, Lotan R, Moghaddam SJ. Enhancement of lung tumorigenesis in a Gprc5a Knockout mouse by chronic extrinsic airway inflammation. *Mol Cancer*, 2012, 11: 4. [DOI]
- [65] Luo JL, Maeda S, Hsu LC, Yagita H, Karin M. Inhibition of NF- $\kappa$ B in cancer cells converts inflammation-induced tumor growth mediated by TNF $\alpha$  to TRAIL-mediated tumor regression. *Cancer Cell*, 2004, 6(3): 297–305. [DOI]
- [66] Kovaleva OV, Romashin D, Zborovskaya IB, Davydov MM, Shogenov MS, Gratchev A. Human lung microbiome on the way to cancer. *J Immunol Res*, 2019, 2019: 1394191. [DOI]
- [67] Caetano MS, Zhang HY, Cumpian AM, Gong L, Unver N, Ostrin EJ, Daliri S, Chang SH, Ochoa CE, Hanash S, Behrens C, Wistuba II, Sternberg C, Kadara H, Ferreira CG, Watowich SS, Moghaddam SJ. IL6 blockade reprograms the lung tumor microenvironment to limit the development and progression of K-ras-mutant lung cancer. *Cancer Res*, 2016, 76(11): 3189–3199. [DOI]
- [68] Segal LN, Clemente JC, Tsay JCJ, Koralov SB, Keller BC, Wu BG, Li YH, Shen N, Ghedin E, Morris A, Diaz P, Huang L, Wikoff WR, Ubeda C, Artacho A, Rom WN, Serman DH, Collman RG, Blaser MJ, Weiden MD. Enrichment of the lung microbiome with oral taxa is associated with lung inflammation of a Th17 phenotype. *Nat Microbiol*, 2016, 1: 16031. [DOI]
- [69] Huang YJ, Nariya S, Harris JM, Lynch SV, Choy DF, Arron JR, Boushey H. The airway microbiome in patients with severe asthma: Associations with disease features and severity. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136(4): 874–884. [DOI]
- [70] Vollenweider DJ, Frei A, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 10(10): CD010257. [DOI]

(责任编辑: 姜长涛)