



运动诱发性支气管痉挛的人体微生态视角解析

曹志, 刘猛, 高炳宏

Analysis of Exercise-induced Bronchospasm from the Perspective of Microecology

引用本文:

曹志, 刘猛, 高炳宏. 运动诱发性支气管痉挛的人体微生态视角解析[J]. 上海体育大学学报, 2024, 48(3): 14-25.

CAO Zhi, LIU Meng, GAO Binghong. Analysis of Exercise-induced Bronchospasm from the Perspective of Microecology[J]. *Journal of Shanghai University of Sport*, 2024, 48(3): 14-25.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.16099/j.sus.2023.09.25.0007>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

运动介导肠道微生物-肠-脑轴调控神经功能的机制

Mechanism of Exercise Regulating Neurological Function by Gut Microbiota-Gut-Brain Axis

上海体育学院学报. 2021, 45(1): 66-77

补充低聚糖对运动诱导的动情周期抑制大鼠HPO轴激素的影响

Improvement of HPO Axis Hormones of Rats with Exercise-induced Estrogen Cycle Inhibition by Supplementing Oligosaccharides

上海体育学院学报. 2018, 42(4): 105-110

线粒体自噬在运动改善胰岛素抵抗中的作用

Role of Mitophagy in Exercise-induced Adaption of Insulin Resistance

上海体育学院学报. 2017, 41(1): 50-54

炎症因子chemerin在有氧运动改善动脉粥样硬化大鼠血脂和动脉硬化中的作用

Effects of Chemerin on Aerobic Exercise-induced Improvements of Blood Lipid and Aortic Sclerosis in Atherosclerosis Rats

上海体育学院学报. 2017, 41(4): 49-56

PINK1/Parkin介导的线粒体自噬在运动性骨骼肌损伤中的作用

Role of PINK1/Parkin-mediated Mitophagy in Exercise-induced Skeletal Muscle Damage

上海体育学院学报. 2018, 42(3): 103-110

有氧运动和二甲双胍对2型糖尿病大鼠血管炎症的影响及机制

Effects of Aerobic Exercise and Metformin on Vascular Inflammation in Type 2 Diabetic Rats and Its Mechanism

上海体育学院学报. 2019, 43(2): 69-76, 96



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

研究综述

运动诱发性支气管痉挛的人体微生态视角解析

曹志¹, 刘猛^{1,2}, 高炳宏¹

(1. 上海体育大学 竞技运动学院, 上海 200438; 2. 重庆市体育科学研究所, 重庆 400016)

摘要: 从人体微生态视角出发, 基于国际研究成果, 分析运动诱发性支气管痉挛 (Exercise-Induced Bronchoconstriction, EIB) 产生的微生态基础和原因, 汇总整理微生态研究方法, 并提出 EIB 的微生态防治策略。结果显示: 人体呼吸/肠道微生态构建及肠-肺轴沟通机制是诱发 EIB 的微生态基础; 剧烈运动、环境及污染引发人体微生态失衡是 EIB 发病的重要因素; 微生态衡量方法目前在系统性和科学性方面仍须深入完善; 防治策略包括内源性预防 (饮食调整、运动习惯、自我防护等) 和外源性治疗 (微生物技术、天然产物调节)。建议: 未来应重视微生态知识教育普及, 培养科学理念与习惯, 促进宿主与微生态和谐共存。

关键词: 运动诱发性支气管痉挛; 哮喘; 微生态; 肠-肺轴; 气道炎症

中图分类号: 804.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-5498(2024)03-0014-12 **DOI:** 10.16099/j.sus.2023.09.25.0007

运动诱发性支气管痉挛 (Exercise-Induced Bronchoconstriction, EIB) 是一种典型的呼吸道慢性疾病, 通常发生在剧烈运动过程中或运动结束后, 临床症状主要表现为: 暂时性呼吸道狭窄或变形, 同时伴有喘息、胸闷和咳嗽等呼吸不适症状, 病情严重者甚至会导致晕厥、猝死等^[1-3]。多项研究^[4-6]指出, 运动员群体是 EIB 易发、高发人群 (尤其是在已患其他呼吸疾病的情况下)。美国、英国、澳大利亚及德国等公布的数据显示, 其优秀运动员 EIB 发病率均高于 15%, 约为普通锻炼人群的 2 倍^[7]。前期研究^[5-6]发现: 中国 26.5% 的夏季项目运动员和 36.7% 的冬季项目运动员患有 EIB, 其中游泳、越野滑雪项目运动员分别达到 51.52%、43.18%。另外, EIB 对运动员竞技运动能力产生的不利影响包括: 改变人体的呼吸通风机制, 扰乱通气/血流比例, 增加呼吸肌做功负荷, 严重削弱机体有氧能力; 抑制蛋白合成代谢, 促进肌肉分解, 减少神经递质合成, 抑制多巴胺分泌等, 进而导致肌肉爆发力下降^[2-3]。

人体微生态 (Human Microecology) 是指在人类生

命体长期演变进化过程中, 机体内不同微生物 (如细菌、真菌、病毒等) 通过彼此之间或与宿主之间的竞争、合作, 在人体黏膜 (主要由呼吸系统黏膜与消化系统黏膜构成) 上形成的共生状态^[8]。其形成一方面取决于呼吸、摄食行为下的外界微生物侵入种类, 另一方面取决于微生物群簇在人体黏膜上的生态演化过程。现有研究^[9]表明, 人体微生态与呼吸系统密切相关, 微生态内因 (如种属构成、群簇丰度和区域分布等) 失衡会直接导致呼吸道疾病产生。呼吸道炎症是 EIB 的关键临床特征, 而炎症环境导致的人体微生态失衡是呼吸系统疾病发展的关键因素。另有研究^[10-11]发现, 在呼吸道微生态方面 EIB 人群与正常人群存在明显区别, EIB 人群微生态物种多样性小, 主要由变形菌门主导, 而正常人群微生态物种多样性大, 微生物载量小, 且主要由拟杆菌门主导。在肠道微生态方面 EIB 人群亦与正常人群显著不同, 前者会表现出拟杆菌门、厚壁菌门群簇丰度的显著增加^[12]。由此可见, 人体微生态与 EIB 之间存在内在关联。

收稿日期: 2023-09-25; 修回日期: 2023-12-28

基金项目: 上海市人类运动能力开发与保障重点实验室开放基金项目 (A1-5G01-22-0001-51)

第一作者简介: 曹志 (ORCID: 0000-0001-6915-6044), 男, 山东枣庄人, 上海体育大学博士研究生; 研究方向: 优秀运动员身体机能监控与运动性疾病诊治, E-mail: 1793278373@qq.com

通信作者简介: 高炳宏 (ORCID: 0000-0003-2888-4744), 男, 甘肃天水人, 上海体育大学教授, 博士, 博士生导师; 研究方向: 体能训练理论与实践, E-mail: gaobinghong@126.com

目前, EIB 的发病基本追溯于外源性因素(如环境条件、运动特征、先天遗传等), 而 EIB 的发病机制主要归结于“超渗透压”“气道重加温”“上皮细胞损伤及气道重塑”等假说^[1-2], 鲜有研究从人体微生态角度对 EIB 的发病原因、病理生理机制进行深入探讨。自人类微生物组计划(Human Microbiome Project)启动至今, 人体微生态已逐渐发展为全球研究的最前沿领域, 其中人体微生态与呼吸系统疾病的起源、发作、康复和安定间的关系也得到广泛探讨。学术界就“呼吸系统疾病患者微生态与健康人群存在差异”达成一致, 但关于人体微生态失衡与呼吸系统疾病发展间的因果归属仍存在争议。人体微生态既是审视 EIB 研究领域的新视角, 也是提高 EIB 治疗效益的新思路, 未来有望成为攻克 EIB 甚至其他竞技体育难题的新方向。基于此, 本文整理、归纳、分析微生态与 EIB 发病的内在关联, 阐述 EIB 的人体微生态研究方法, 汇总 EIB 防治的微生态策略, 为 EIB 理论与实践的科学化发展提供参考(图 1)。

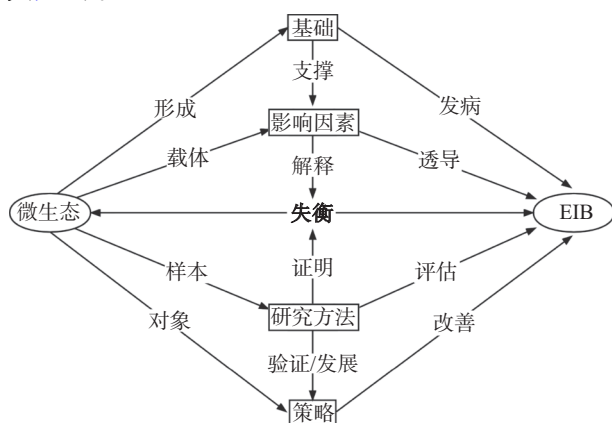


图 1 研究框架

Figure 1 Research framework

1 EIB 产生的基础: 人体微生态构建与沟通

1.1 人体微生态构建

人体微生态起源于婴儿出生后接触的第一类微生物定植, 与免疫系统允许微生物指令的潜在时限重合, 并实质影响后续微生物定植和黏膜生态位形成。0~1 岁时人类微生物组高度可变, 生态不稳定性使该时期微生物群落结构对环境性侵入高度敏感^[13]。生命早期黏膜微生态演变与免疫系统发育扩张同时发生, 因此该时期亦是微生物群诱导持久免疫影响的关键时期, 若微生物与宿主最佳共生作用被破坏, 将会导致特定免疫亚群发育与训练出现持续且条件不可逆性缺陷,

为日后疾病(如哮喘、咽炎等)易感创造“机会窗口”, 并影响机体后续对环境暴露的耐受性^[13]。Bisgaard 等^[14]的队列研究表明, 上呼吸道(下咽)单独或联合定植致病菌(肺炎链球菌、流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌)均增加新生儿的喘息、哮喘风险。Stokholm 等^[15]将 690 名受试者在 1 岁时肠道微生态与随后哮喘风险相关联, 发现在哮喘母代生育的儿童中, 1 岁时微生态低多样性与 5 岁时哮喘发病风险增加显著相关, 提示生命早期缺乏微生物刺激可触发其遗传性哮喘风险; 反之, 微生态高多样性有助于保护易感儿童。另有研究^[16]发现, 当新生儿($n=298$)肠道微生态表现为有益菌(双歧杆菌、阿克曼菌)低丰度且特定真菌(念珠菌属、红酵母属)高丰度时, 将显著增加 4 岁时的哮喘发病风险。

呼吸道、肠道上皮组织的胚胎学特性将会为微生物群落定植与发展创造适宜的繁育“土壤”。人体微生态受细胞谱系、温湿度、pH 值、纤毛功能等因素影响, 在不同解剖区域差异显著。EIB 与哮喘在发病特征、机制与诱因等方面高度重合, EIB 泛指生理状态, 虽然 EIB 出现并不能代表患者是否存在基础哮喘, 但 EIB 在健康人群高强度运动过程中时有发生; 而哮喘特指病理状态, 哮喘患者运动中 EIB 发病率高达 90%^[17], 因此二者被并称为威胁呼吸道健康的“孪生杀手”。多项研究表明, 哮喘/EIB 导致的整体/局部免疫差异将严重破坏人体微生态平衡, 呈现人群异质性特点: Barcik 等^[18]和 Denner 等^[19]的研究均表明, 哮喘/EIB 人群呼吸道/肠道微生态与健康人群明显不同, 主要表现为两者细菌、真菌、病毒和古菌方面的种属、群簇丰度差异(表 1); 呼吸道在长期炎症浸润下出现特异性微生物群落的风险增加, 在中性粒细胞哮喘患者中观察到生态多样性减少、流感嗜血杆菌高群落现象, 在嗜酸性粒细胞哮喘患者中则表现为惠普尔梭菌富集^[20]; Barcik 等^[21]在哮喘患者粪便样本中发现, 分泌组胺(EIB 发病关键介质)的肠道细菌(摩氏摩根菌)丰度显著高于一般人群。

1.2 人体微生态肠-肺轴沟通机制

有研究^[22]指出, 肠道微生态紊乱会对肺等远端解剖部位产生间接生理后果, 呼吸道微生态失调通常伴随肠道微生物负荷增加和生态多样性破坏。近年来, 肠-肺轴(Gut-Lung Axis)概念被提出, 用以强调肠与肺的沟通互作机制^[23]。Creutzenberg 等^[24]将示踪剂(纳米颗粒, 铍-7 标记炭黑)暴露于小鼠呼吸道, 并于 72 h 后在小鼠排泄粪便内发现示踪剂残留(约 17.6%), 证

表 1 健康人群与 EIB/哮喘人群微生态差异^[18-19]

Table 1 Microecological differences between healthy people and EIB/Asthma

类别	健康人群				EIB/哮喘人群			
	细菌组	真菌组	病毒组	古菌组	细菌组	真菌组	病毒组	古菌组
呼吸道 (上)	葡萄球菌属、丙酸杆菌属、梭状芽孢杆菌属、棒状杆菌属、莫拉菌属、链球菌属、嗜血杆菌属、罗氏菌属、韦荣球菌属、普雷沃菌属、纤毛菌属等	曲霉属、青霉菌属、念珠菌属、链格孢菌属	鼻病毒、博卡病毒、腺病毒、冠状病毒、多瘤病毒、环状病毒科		群簇丰度↑: 变形菌门、烷菌门、嗜血杆菌属、莫拉菌属、奈瑟菌属、金黄葡萄球菌、克雷伯菌属*、梭杆菌属*、淋单胞菌*、乳杆菌目*、莫古菌科*等	群簇丰度↑: 荳草苔苔属、G S菌属、念珠菌、马拉色菌、镰刀菌属*、枝孢菌属*、链格孢菌属*、肺孢子菌*等	群簇丰度↑: 鼻病毒、呼吸道合胞体病毒、博卡病毒、流感病毒、巨细胞病毒等	
呼吸道 (下)	厚壁菌门、链球菌属、韦荣球菌属、拟杆菌门、普雷沃菌属、变形菌门、梭杆菌门、酸杆菌门、放线菌门等	假囊酵母属、Systemotrema属、马拉色菌属、小戴卫霉科等			群簇丰度↓: 棒杆菌属、普雷沃菌属、拟杆菌属、韦荣球菌属、链球菌、双胞菌、卟啉单胞菌等	群簇丰度↓: 交链孢菌属、交链孢菌属等		
肠道	拟杆菌门、厚壁菌门、变形菌门、放线菌门、软壁菌门、粪杆菌属、双歧杆菌属等		噬菌体	甲烷短杆菌、史氏甲烷短杆菌、甲烷环孢菌	群簇丰度↑: 摩氏摩根菌、厚壁菌门等 群簇丰度↓: 阿克曼菌等			群簇丰度↓: 甲烷短杆菌等

注: ↑代表显著增加; ↓代表显著降低; *代表重症患者微生态发生变化; #代表特异性患者微生态发生变化。

实了肠-肺轴的存在。有研究^[25]报道, 肠道免疫 2 型固有淋巴样细胞 (Type 2 Innate Lymphoid Cells, ILC2) 可转移至肺部, 进而影响呼吸道炎症进程。Dickson 等^[26]亦发现, 肠道微生物通过指导 3 型固有淋巴样细胞 (Type 3 Innate Lymphoid Cells, ILC3) 发育, 在塑造肺部免疫细胞库方面发挥重要作用。呼吸道/肠道上皮细胞胚层来源相同, 分化后二者均呈高度动态结构, 且均位于外部开放世界与内部免疫/非免疫组织界面^[13], 导致二者防御机制 (物理/化学/免疫/生物屏障) 相似。解剖特征与细胞功能差异致使微生物来源与定植截然不同, 并且在氧含量、温湿度等孵育环境差异下, 呼吸道、肠道微生物群落组成和生态规模相对独立, 二者生态位差异也为双向沟通奠定了基础。微生态由平衡到失衡, 通过肠-肺轴产生的复杂“杠杆”效应实现。

人体呼吸/肠道黏膜紧密相连, 构成共同黏膜免疫系统 (Common Mucosal Immunological System, CMIS)。彭远平等^[27]指出, 在 CMIS 作用下肠-肺黏膜共享免疫信号的主要渠道为淋巴循环、体循环和骨髓免疫中枢。在稳定状态下, 肠-肺轴沟通依赖 2 条路径: 其一为微生物迁移, Chakradhar^[28]发现, 肠道微生物可通过淋巴液迁徙至呼吸道表面繁衍, 甚至与呼吸道微生物互换; 其二为肠微生物代谢分子语言 (短链脂肪酸、吲哚衍生物、脱氨基酪氨酸等) 随血液循环至肺部, 影响

呼吸系统微生态塑造^[27]。当肠肺上皮屏障破坏 (上皮完整性缺失/分泌物改变)、微生物负荷 (抗原刺激) 剧增导致免疫系统活化时, 将额外激活 2 条路径: 其一为炎症介质外溢, 以肠道为例, 巨噬细胞使肠黏膜下层细菌、细胞碎片与生物蛋白跟随细胞因子沿肠系膜淋巴系统汇入血液循环并到达肺部, 导致肺部免疫响应^[29]; 其二为免疫共鸣, 仍以肠道为例, 肠道 B 细胞因抗原刺激活化成为浆细胞, 于原位产生抗原特异性免疫球蛋白, 随后沿淋巴系统迁移, 在骨髓免疫中枢监控下实现免疫学信息的广泛传播^[23]。

2 诱发 EIB 的重要因素: 人体微生态失衡

2.1 EIB 诱发因素促进微生态失衡

基于对 EIB 流行病学研究的探索与归纳, 发现: ①运动员群体发病率整体高于一般人群; ②高强度、长时间、持续性运动项目的发病率激增^[2]; ③长期在干冷和污染环境中运动将进一步提高发病风险^[2]。上述证据表明, 剧烈运动、空气损伤分子、干冷环境是 EIB 发病的关键诱因。同时, 这些诱因对破坏微生态平衡亦有促进作用。

剧烈运动是造成 EIB 发病风险提高的直接原因。研究^[30-31]表明, 职业运动员群体发病率 (30%~70%) 高于业余体育锻炼人群 (5%~20%)。基于我国优秀运

动员的 EIB 流行病学调查数据^[5], 高强度体能类项目的运动员发病率(33.3%~51.5%)明显高于技巧类、球类运动员(6.5%~11.1%)。优秀运动员 EIB 高发病率与长时间高流量肺通气引起的呼吸道上皮损伤风险增加密切相关, 上皮损伤导致平滑肌受到微生物、环境抗原、细胞因子浸润。竞技体育行业的特征注定了该过程的反复出现, 损伤-修复过程通常难以充分完成, 随着时间推移, 平滑肌收缩特性改变, 对支气管收缩介质更加敏感^[32], 且运动时通气强度提高, 上、下呼吸道微生物组可能随气流飞沫完成区域跃迁, 以影响原有生态。剧烈运动同样影响肠道微生态, 系统性研究^[33]发现, 剧烈运动使肠道血液再分配, 肠黏膜屏障结构改变、连接蛋白 mRNA 表达降低、细胞间隙拓宽、上皮通透性提高, 炎症因子分泌亢进、黏膜免疫稳态被破坏。上述变化可能会营造更宽松的微生物定植环境, 并增加后续肠道微生态失衡的风险。

环境因素(花粉、过敏原、空气污染物等)是 EIB 关键诱因, 随着近现代工业化与城市化发展, 空气中弥漫的上皮损伤因子种类、含量均增加。花粉变应原通过捕获铁发挥抗菌活性, 花粉自身微生物群亦影响黏膜微生态^[34]。过敏原具有酶活性, 可切割细胞间接触, 导致哮喘患者呼吸道紧密连接蛋白丢失, 上皮通透性提高, 局部微生态失衡同步增加^[35]。多种大气/场馆污染(细颗粒、氧化物、过渡元素和多环芳烃等)诱导肺自由基生成, 提升氧化应激损伤, 促使微生态失衡: 以我国东北地区为例, 健康人群上呼吸道黏膜微生物组成随空气颗粒含量增加而改变(拟杆、梭杆菌门相对丰度下降, 厚壁、变形、放线菌门相对丰度上升)^[36]。干冷空气是 EIB 的另一关键诱因, 在干冷环境下剧烈运动除增加气道炎症级联风险, 破坏微生态稳定外, 干冷环境本身也会改变微生物群落样貌: Ziętak 等^[37]发现, 急性(1 d)/长期(4 周)冷暴露(12 ℃)均导致肠道微生物组门、科水平发生显著改变; Chevalier 等^[38]发现, 对人体发挥重要作用的疣微菌门, 其丰度在寒冷暴露下显著降低(图 2)。

2.2 EIB 发病与微生态失衡互为耦合

Gao 等^[39]指出, 人体稳态时细胞因子水平升高与慢性、低度炎症相关。回顾我国夏季/冬季项目运动员流行病学调查数据^[5-6]发现, EIB 运动员安静状态下血清白介素 6(Interleukin 6, IL-6)、白介素 8(Interleukin 8, IL-8)和气道损伤标记蛋白(Clara Cell Secretory

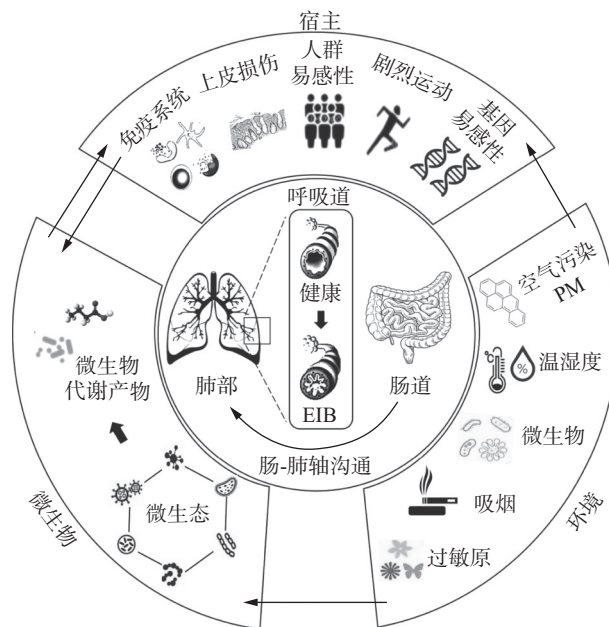


图 2 EIB 发病与人体微生态失衡的耦合关系
Figure 2 Coupling between EIB onset and human microecological imbalance

Protein-16, CC16)均显著高于非 EIB 运动员, 提示 EIB 运动员的基础炎症水平偏高, 并且存在更高的气道损伤隐患。高水平 IL-6、IL-8 将增加微生态失衡风险: 研究^[39-40]表明, IL-6 是慢性炎症的关键介质, 在应激状态下 IL-6/STAT3 信号通路被显著激活, 导致黏蛋白-2 和溶菌酶表达缺失, 致使微生态发生显著变化(促炎细菌数量增加)。IL-8 会激活 NF- κ B 通路并启动炎症循环, 炎症环境可加速编码毒力因子菌株繁衍生长, 其中产肠毒素脆弱拟杆菌(*Enterotoxigenic Bacteroides Fragilis*, ETBF)分泌金属蛋白酶脆弱拟杆菌毒素诱导上皮细胞 E-钙黏蛋白胞外区域切割, 导致屏障完整破坏、IL-8 分泌增加^[41], Wilson 等^[42]的 16S rRNA 测序(哮喘患者 36 名; 健康者 59 名)结果显示, 哮喘患者肠道微生态 ETBF 更普遍, 且一定程度上影响了气道炎症表型。呼吸道损伤亦会加剧微生态失衡: 气道损伤依赖 Notch 信号分化修复, 然而在炎症因子驱动下, 基底细胞向杯状细胞(分泌黏液)分化比重增加、向纤毛细胞(清除黏液)分化比重减少^[43], 导致黏液量增加和黏液清除降低。Hallstrand 等^[44]发现, 运动启动 EIB 患者 Muc5AC 释放, 使杯状细胞黏蛋白生成失调(Muc5AC 上升, Muc5B 下降), 黏液黏度提高、堆积加剧, 易形成黏液栓塞于小气道。环境分子聚集、局部氧气/温湿梯度变化同步改变, 使微生态演变复杂化(图 2)。

微生态失衡亦会加剧 EIB 发病: 2014 年, Dickson

等^[26]发现, 呼吸道微生态失衡引起宿主免疫应答失调, 造成呼吸道微环境改变, 进一步促进微生态失衡, 致使微生态失衡—炎症的耦合循环持续存在。当气道屏障受损时, 微生态失衡与机会性病原体定植扩张, 刺激免疫系统应答, 促进炎症过程。人体亦存在可改变花生四烯酸(EIB 关键介质)衍生脂质的微生物, 其多样性和丰度变化与花生四烯酸及其下游代谢物(前列腺素、白三烯)产量息息相关, 并最终影响 EIB 易感性^[45]。肠道微生态失衡亦促进 EIB 发展进程: 肠-肺轴导致哮喘患者肠道微生态易受气道炎症影响而失衡。由于肠道神经丛丰富, 且在肠道和大脑沟通机制肠-脑轴作用下, 肠屏障损伤和肠道微生态失衡使肠神经炎症信号向中枢神经跨区域传递成为可能^[46]。Zimmermann 等^[47]发现, 肠道乳杆菌、双歧杆菌科低丰度与哮喘/EIB 发病正向相关。上述菌株代谢物是 γ -氨基丁酸(中枢抑制性神经递质)生成底物, 微生态失衡导致的 γ -氨基丁酸产量和信号功能障碍均有可能导致焦虑与抑郁^[48], 这可能是 EIB 运动员比健康运动员更易产生焦虑、抑郁等消极情绪^[2]的主要原因之一。同时, 焦虑情绪对哮喘/EIB 亦存在诱导关系, 约 52% 的病例的焦虑先于哮喘发生^[49]。

3 EIB 的评估方法: 基于人体微生态视角的研究

人类基因组计划(Human Genome Project)落地推动了高通量核酸测序技术的发展。当前, 微生态研究已不再局限于结构(群落、丰度等)描述, 其潜在功能与实际效能也日益得到关注。微生态测量过程包括样本采集、储存培养与分析。肠道微生态主要以粪便样本评估为主。呼吸道微生态的研究远落后于肠道微生态, 一方面是由于早期肺部无菌的固有观念局限, 另一方面则是由于伦理考量下对健康肺实行侵入性支气管镜技术检查的接受度普遍偏低。即便人类已意识到呼吸道微生态存在, 但微生物密度偏低、下气道采样困难、样本易受污染等特点也导致呼吸道微生态研究难度巨大。目前已知采样方法包括呼气冷凝液、口咽拭子、诱导痰、支气管刷检、肺泡灌洗液、侵入性肺组织采样等, 用以区分不同解剖区域微生态特征。另外, 须在适宜的研究框架内进行呼吸道微生态研究, 并时刻警惕研究过程中的隐藏误差, 二者忽视其一均会严重影响研究结果的客观性。

呼吸道微生态与宿主共生作用的研究框架建立在 3 个核心假设之上: ①环境暴露直接改变肺部微生物

物组, 并介导炎症和损伤; ②系统微环境取决于遗传多态性, 当面对相同应激条件时可能显示截然不同的反馈, 从根源上决定微生物定植与生长; ③一旦微生态失调和呼吸系统疾病同时建立, 它们将在一个正反馈循环中相互延续。核心假设的存在促使未来研究必须正视外部环境、呼吸道功能与免疫串扰、微生物环境生长条件差异等因素对实验结果的影响。Carney 等^[50]研究了呼吸道微生态研究的特定元素, 诸如采样时间与频率的选取记录、最佳样本取材范围界定、研究性质(观察性或干预性)区分、混杂因素控制与排除、微生物样本量计算、污染风险考量与控制等, 首次系统整理了呼吸道微生态领域的研究规范, 为后续肺微生物组研究达成更多共识奠定了基础。虽然目前并无权威机构发布相关指南以标准化研究范式, 但遵循微生态研究特定元素, 可确保研究设计与分析恰当, 以提高肺微生物组研究的科学严谨性。

人类肺部采样存在样本污染问题, 而下呼吸道又是低微生物量系统, 因此统计结果存在 II 型错误的潜在风险, 这主要由采样期口咽部细菌信号、技术污染和测序随机性引起: 采样需要标本或采样仪器通过咽部, 而咽部细菌数量是远端气道的数倍^[51], 因此污染在采样过程中难以被避免。样品处理过程中的技术程序也会引入污染, 即便在用于 DNA 分离的实验室试剂中, 也存在少量陌生细菌 DNA^[52]。另有研究^[53]证明, DNA 提取和文库制备过程中存在井间污染(Well-to-Well Contamination)问题。最后, 细菌 DNA 绝对丰度低的样本会受到一定程度的随机结果影响, 被称为测序随机性。为规避微生态研究误差, 可考虑额外采集口咽样本作为对照, 以降低口咽污染影响; 可采用认证的无 DNA 试剂盒, 以及增强操作流程的严谨性, 以降低技术污染的影响; 增加样本生物量输入, 并将批量效应纳入统计分析, 以降低小样本和测序随机性影响; 通过适当文献检阅“生物合理性”, 以更准确甄别“假阳性”结果^[50]。此外, 动物模型中小鼠建模是呼吸道微生态研究的重要手段, 但小鼠在解剖结构、微生物生态学和免疫学方面与人类存在显著差异。Dickson 等^[54]发现, 小鼠具有嗜粪性, 因此笼内环境和同居对肺部微生物群的混杂影响尤其明显, 这对用于微生态研究的鼠笼管理提出了更高要求。

在获取相对纯净的样本后, 依据不同目的, 微生物测序可分成 3 个方面: ①辨明微生态组成, 常用方法是

检索编码小核糖体亚单位 RNA 成分(16S rRNA)的基因序列数据,即从微生物样本中提取 DNA,并使用针对 16S 基因广泛保守区域的聚合酶链反应(PCR)引物来扩增存在的大多数微生物种,然后对这些 PCR 扩增子进行高通量 DNA 序列分析。通过 16S(细菌为 16S,真菌为 18S)分析可观察到稳健生物效应,描述微生物群落结构,对群落中的不同微生物进行分类,并确定各类型微生物的相对丰度。②分析微生物潜在功能,常用方法是鸟枪宏基因组测序,应用高通量技术直接测量整体群落 DNA 序列,并提供样本微生物的所有基因组目录,但缺点在于无从得知遗传潜力的哪一部分在

何种特定环境中被积极转录或翻译。③研究微生物组实际效能输出,主要方法是宏转录组学技术,基于序列技术通过逆转录酶介导的 RNA 测序对所有表达基因进行序列分析,从而分析存在于微生物组中的 RNA 转录本(分析特定条件、特定时间点表达的微生物宏基因组比例)。此外,宏蛋白质组学和代谢组学分析技术应用先进质谱技术测量微生物组中蛋白质和代谢物(包括肽、寡糖和脂质)的相对丰度,被用以确定转录活性对微生物组代谢环境的影响^[55]。通常在整合上述 3 部分信息后,才能较客观地衡量微生态在与宿主共生/合作过程中的作用(图 3)。

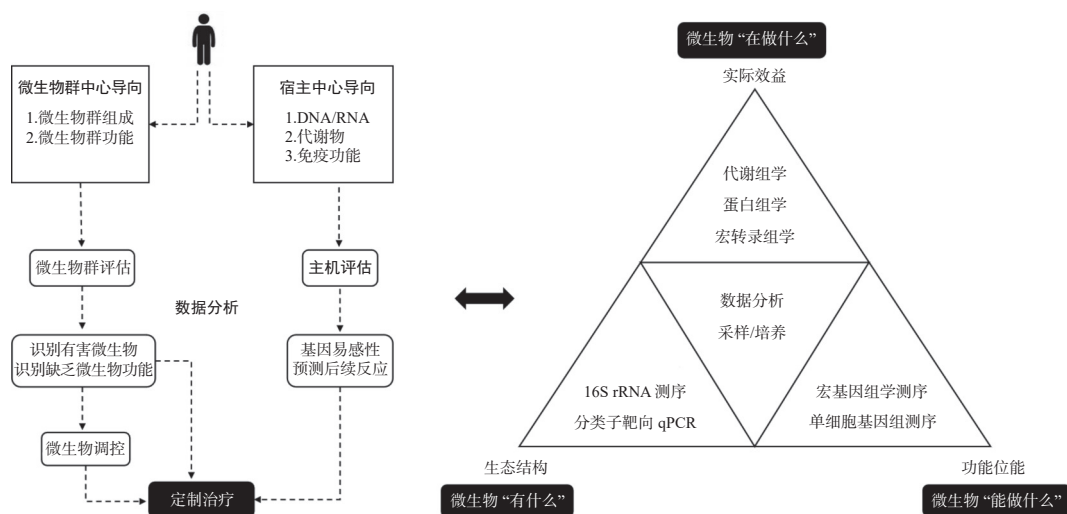


图 3 人体微生态领域的重要研究方法

Figure 3 Important research methods in the field of human microbiome

4 EIB 的防治策略: 内源性预防与外源性干预

在过去 20 余年,全球哮喘发病率逐年上升,欧美发达国家儿童哮喘发病率却呈下降趋势,《The Lancet》刊发的一项研究^[56]追踪了 155 个国家超过 46 万名儿童发现,哮喘等特应性症状发病率最高相差近 60 倍。这与人类更好地主导宿主与共生微生物间的协作有关。人体微生态形成于生命伊始,并在 3 岁前剧烈演化,之后才初具雏形。恰在此关键时期,幼儿极度缺乏自主意识与独立行为,微生态的形成几乎完全取决于父母行为。依据幼年期微生物暴露行为/程度不同,将呈现出 EIB 预防/促进的 2 种对立结果。在人类完整生命过程中,所处环境、饮食、运动及主观防护等因素将长期且动态地调节微生态谱系构成,亦对 EIB 防治产生深远持久的潜在影响。国际前沿的微生物技术和部分天然产物补充在微生态修正与优化方面展现出巨大潜力,显示出良好的 EIB 防治效果。

4.1 内源性预防: 生命行为约束调节

4.1.1 生命伊始时的父母行为

人类 EIB 发病风险的影响因素最早可追溯至生命诞生前。首先,在遗传方面,若携带哮喘易感基因将大大提高 EIB 发病风险(约 2 倍)^[57]。其次,孕期内的母代饮食,将影响子代从出生到青春期的哮喘风险: Sordillo 等^[58]的队列研究发现,产前摄入 n-3 PUFAs (多不饱和脂肪酸)与低哮喘风险相关; Rosa 等^[59]追踪孕妇妊娠中期发现,较高 n-6 PUFA 摄入水平与哮喘风险增加相关。Gomez de Agüero 等^[60]发现,母体妊娠期定植大肠杆菌 HA107 使得后代肠道 ILC3 增加,优化重编程肠道转录谱(增加上皮抗菌肽编码基因表达和微生物分子代谢),证明母代微生态对子代微生态形成具有关键影响。幼儿出生后,母乳中含有对新生儿发育重要的蛋白质、母体细菌、营养物质及特殊的母乳低聚糖,均可选择性塑造肠道微生物,利于新生儿微

生态建立^[13]。一项对比研究^[61]发现, 母乳喂养婴儿乳酸杆菌、双歧杆菌、链球菌和葡萄球菌较丰富, 配方奶喂养婴儿则观察到较高变形菌、梭菌和拟杆菌门。

生命早期适度接触微生物有益于未来 EIB 防护。Von Mutius^[62]发现, 成长于农场(微生物富集)环境的人群, 哮喘发病风险显著降低。Stein 等^[63]发现, 尽管阿米什儿童与赫特儿童基因组相似, 但环境暴露的差异(阿米什为传统耕作; 赫特为工业化耕作)导致阿米什儿童哮喘发病率是赫特儿童的 1/4, 并且 2 个群体的固有免疫细胞比例、表型与功能存在显著差异。Schuijs 等^[64]的研究证实, 微生物暴露保护效应是通过诱导泛素修饰酶 A20 抑制肺内皮细胞与树突状细胞(Dendritic Cell, DC)活化, 提高了变应原识别阈值; 在哮喘组屏障内皮细胞中同步发现 A20 水平缺失。相反, 微生物过度清洁可能加剧 EIB 风险: 卫生假说认为, 过敏与哮喘增加是第二次世界大战后现代化生活方式的“感染压力”降低所致。Russell 等^[65]的动物实验表明, 生命早期抗生素治疗会提高小鼠哮喘易感性。Risnes 等^[66]发现, 出生后 6 个月内使用抗生素与 6 岁时过敏和哮喘易感性上升相关。

4.1.2 饮食调整、适度运动与自我防护

饮食对肠道微生态组成影响巨大。一项有力证据^[67]表明, 同为高度城市化的发达国家, 日本哮喘发病率显著低于西方国家, 这与饮食结构(日本人多食用海鱼、果蔬和发酵类食物; 西方发达国家人多食用高糖、高盐、高脂肪食物)密不可分。海鱼富含 n-3 多不饱和脂肪酸(n3-PUFA), 而摄入 n3-PUFA 是 EIB 非药物治疗的有效手段^[2]。人体试验结果表明, 无论单次大剂量(5 g/d)还是长期小剂量(0.5 g/d, 6 周)补充 n3-PUFA 均显示出益生元特性, 使微生态发生有益变化^[68-69]。果蔬富含高膳食纤维, 研究^[70-71]表明, 肠道厌氧菌发酵膳食纤维产生短链脂肪酸(SCFAs), 正向调节 Treg 池规模与功能, 以促进免疫稳态。高纤维食物为微生物群发酵提供充足碳源, 增加微生物组编码的糖降解碳水化合物活性酶^[40], 最终导致肠微生物蛋白质密度、碳水化合物降解能力、SCFAs 产量增加。De Filippo 等^[72]比较高纤维饮食非洲队列与西式饮食欧洲队列发现, 非洲队列拟杆菌门高度富集、厚壁菌门远低于欧洲队列, 并且独有微生物(普雷沃特拉菌、木杆菌属)具有水解纤维素和木聚糖的必需酶, 致使 SCFAs 产量显著高于欧洲队列。此外, 摄入发酵食品可增加微生物群多样性, 降低

宿主炎症水平^[40]。

尽管急性剧烈运动会导致呼吸道/肠道上皮屏障破坏而增加 EIB 风险, 但规律且适度运动是改善 EIB 问题的有效手段。系统性研究^[1]证实, 中等强度运动对改善哮喘发病有益。一方面, 适宜运动下热应激产生高热休克蛋白反应, 可防止上皮细胞间紧密连接蛋白的破坏, 改善黏膜屏障的完整性^[73]。另一方面, 规律适度运动改变上皮内免疫细胞基因的表达, 阻止微生物黏附于肠道上皮, 为部分重要有益菌提供底物, 并产生重要抗菌因子(促炎细胞因子下降, 抗炎细胞因子上升, 抗氧化酶上升)介导宿主-微生物稳态^[73]。此外, 规律适度运动改善交感、迷走神经整体张力, 提高腹部机械动力, 增强肠内容物混合, 对肠道 pH 值平衡、黏液分泌、生物膜形成和微生物营养利用性具有深远效益。同时, 胆汁酸作为肠道微生物群落架构的有效调节因子, 肠肝胆汁酸循环可被适度规律运动改善, 进而逆转微生态失衡趋势。

空气污染分子既是人体微生态失衡的重要推力, 又是 EIB 发病的关键诱因。对个体而言, 做好自我防护是对抗空气污染影响的可控措施。Huang 等^[74]发现, 医用口罩仅能捕获常规飞沫与尘埃颗粒, 但在防护微小颗粒、挥发性有机物和小直径生物溶胶时相对乏力。虽然 N95 口罩可以大大增加空气微粒滤过率($\geq 95\%$), 但吸/呼气阻力亦会显著升高, 实用价值有限。为解决当下困境, 基于国际研究视野, 提出以下思路: ①提升过滤器技术。Zhang 等^[75]将离子液体聚合物复合材料分布于海绵网络, 形成 ILP@MF 过滤器, 在电力驱动下, PM_{2.5}、纳米级颗粒(NP)清除效率分别达到 99.59% 和 93.77%。Liu 等^[76]基于静电纺丝/网状技术的异质纳米纤维网络面罩, 在保留极高 PM_{0.3} 清除率(99.99%)的同时, 还附加辐射冷却效果(2.8 °C↓, 10% 湿度↓)。②探索新型空气过滤介质。Wu 等^[77]制备生物基聚电解质气凝胶(分级多孔), 在 15 h 耐久性测试中, 对 PM_{2.5}、PM_{0.3} 拦截率分别高达(99.22±0.02)% 和 (93.41±0.22)%, 并表现出良好抗菌活性。③研制室内过滤设备。Liu 等^[78]研制的聚丙烯腈透明空气过滤器在实验室模拟的极端条件(PM_{2.5} 质量浓度>250 μg/m³)和北京现场试验(雾霾, 透光率 77%)中表现尚佳(过滤率 95%~98.69%)。

4.2 外源性干预: 微生物技术及天然产物调节

目前, 应用微生物技术防治 EIB 主要分为两类。第

一类是益生菌。益生菌被世界卫生组织定义为给予足够量时对宿主健康有益的活微生物。Arpaia等^[70]发现,益生菌衍生物可调节DC祖细胞抑制过敏性气道炎症,提高免疫监视(Treg细胞增加)。在动物实验方面,混合益生菌(干酪乳杆菌、乳酸乳杆菌、嗜酸乳杆菌、两歧双歧杆菌和乳酸双歧杆菌)、鼠李糖乳杆菌和罗伊氏乳杆菌干预均显示出哮喘反应减弱的良好现象^[79-81]。人体实验结果亦存在巨大临床应用潜力:Gutkowski等^[82]的12周益生菌(1.6×10^9 个乳杆菌,37.5%嗜酸乳杆菌、37.5%两歧双歧杆菌、25%德氏乳杆菌亚种)安慰剂对照实验、Chen等^[83]的8周加氏乳杆菌双盲对照实验和Huang等^[84]的3个月微生物胶囊(副乳杆菌、发酵乳杆菌)干预,均显示出哮喘辅助疗效(相较对照组,哮喘严重程度、症状评分、发作次数和细胞因子数量均显著下降)。第二类是细菌溶解产物(即冻干溶解物)。细菌溶解产物不具有生命且作用短暂。常用的OM-85(Broncho-VaxomTM)是人类气道中发现的5个属21种细菌的标准化低内毒素碱性裂解物,拥有数十年临床实践历史。Pivniouk等^[85]发现,OM-85经鼻给药可直接进入气道黏膜网络作用于固有/适应性免疫靶点,使得在相同哮喘防护效果下的给药所需剂量远低于(27~46倍)传统口服。Emeryk等^[86]通过舌下途径给哮喘个体(6~16岁)施用另一类多价机械细菌溶解物片(PMBL[®]),发现可显著降低哮喘发作概率。这提示微生物技术的给药形式不再局限于经口给药。

天然产物是EIB防治理念的新尝试,柑橘果皮中高度提纯的多甲氧基黄酮(Polymethoxylated Flavones, PMFs)具有抗炎活性,与EIB发病路径相对契合。我国学者^[87]首次将PMFs(30 d, 100 mg/d)应用于优秀运动员EIB治疗,并取得了理想效果(安慰剂组转阴率0%,实验组转阴率超过40%;实验组运动后肺通气功能限制、血液炎症因子和气道损伤标记物均显著降低)。动物实验亦发现,PMFs对改善肠道微生态具有潜在效果:Chen等^[88]对ICR(药理学研究通用型)小鼠灌胃PMFs(48.85%川陈皮素、31.16%橘皮素)后24 h内,肠道肠球菌、乳杆菌、双歧杆菌丰度显著增加,副拟杆菌显著下降。Zhang等^[89]发现,长期(11周)PMFs干预缓解肠道微生态紊乱,展示益生元作用(乳酸杆菌、双歧杆菌繁衍增加),PMFs还与阿克曼菌属丰度存在时间-剂量依赖性的增长关系,而阿克曼菌表达免疫调节作用的磷脂分子会“钝化”免疫细胞活化阈值。

Chen等^[90]发现,PMFs干预可以降低炎症相关基因表达,促进微生态朝健康方向(拟杆菌、乳杆菌极大富集)转变。

5 结论与展望

人类呼吸道、肠道表面各类微生物不断演化形成生态。呼吸道、消化道微生态在肠-肺轴沟通作用下相互影响。EIB人群呼吸道免疫环境变化影响微生态组成,EIB诱发因素加剧微生态失衡,微生态失衡亦深化免疫进程,双方互为耦合。患EIB的优秀运动员频繁且剧烈运动,将使呼吸道结构功能改变,微生态失衡严重且持久存在。本文发现,通过逆转微生态失衡防治EIB,生命早期免疫发育至关重要,且在极大程度上取决于父母行为。摄食与呼吸伴随生命过程始终,持续动态地影响微生态组成。在生命发展阶段,科学化饮食结构、规律且适度运动、注意规避环境污染、加强自我防护将增加微生态多样性并降低由微生态失衡引起的EIB风险。此外,外源性微生物技术和天然产物干预显示出良好的微生态重构潜力,未来有望成为可靠的辅助治疗手段。随着现代测序和信息技术的高速发展,人类可驾驭的数据量将实现质变,建立EIB人群的微生态档案将可能帮助探索特定菌株与EIB发病的内在联系,对于微生物、EIB研究领域的发展及实际问题的解决具有积极意义。

作者贡献声明:

曹志:提出论文选题,设计论文框架,收集、梳理文献,撰写、修改论文;

刘猛:梳理论文,提出修改意见,指导修改论文;

高炳宏:完善论文选题,审核、指导修改论文。

参考文献

- [1] 石月,陈佩杰,李斐,等.运动、支气管痉挛与哮喘:厘清、正视与平衡[J].体育科学,2018,38(8):75-85
- [2] 曹志,刘猛,高炳宏.冬季项目优秀运动员运动诱发性支气管痉挛:风险、诊断与治疗[J].体育科学,2021,41(4):78-87

- [3] 刘猛, 高炳宏. 优秀运动员运动诱发性支气管痉挛: 机制诱因、运动表现与诊治预防[J]. 中国体育科技, 2022, 58(4): 23-32, 72
- [4] KOYA T, UENO H, HASEGAWA T, et al. Management of exercise-induced bronchoconstriction in athletes[J]. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2020, 8(7): 2183-2192
- [5] 刘猛, 曹志, 莫仕围, 等. 中国夏季奥运会项目优秀运动员运动诱发性支气管痉挛的流行病学调查[J]. 体育科学, 2022, 42(6): 42-53
- [6] 曹志, 刘猛, 高炳宏. 我国部分冬季项目运动员运动诱发性支气管痉挛的流行病学调查[J]. 中国运动医学杂志, 2023, 42(10): 761-771
- [7] BURNS J, MASON C, MUELLER N, et al. Asthma prevalence in Olympic summer athletes and the general population: An analysis of three European countries[J]. *Respiratory Medicine*, 2015, 109(7): 813-820
- [8] EARL C S, AN S Q, RYAN R P. The changing face of asthma and its relation with microbes[J]. *Trends in Microbiology*, 2015, 23(7): 408-418
- [9] MAN W H, DE STEENHUIJSEN PITERS W A A, BOGAERT D. The microbiota of the respiratory tract: Gatekeeper to respiratory health[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2017, 15(5): 259-270
- [10] SMITS H H, HIEMSTRA P S, PRAZERES DA COSTA C, et al. Microbes and asthma: Opportunities for intervention[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2016, 137(3): 690-697
- [11] LIRA-LUCIO J A, FALFÁN-VALENCIA R, RAMÍREZ-VENEGAS A, et al. Lung microbiome participation in local immune response regulation in respiratory diseases[J]. *Microorganisms*, 2020, 8(7): 1059
- [12] BEGLEY L, MADAPOOSI S, OPRON K, et al. Gut microbiota relationships to lung function and adult asthma phenotype: A pilot study[J]. *BMJ Open Respiratory Research*, 2018, 5(1): e000324
- [13] GENSOLLEN T, IYER S S, KASPER D L, et al. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system[J]. *Science*, 2016, 352(6285): 539-544
- [14] BISGAARD H, HERMANSEN M N, BUCHVALD F, et al. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2007, 357(15): 1487-1495
- [15] STOKHOLM J, BLASER M J, THORSEN J, et al. Maturation of the gut microbiome and risk of asthma in childhood[J]. *Nature Communications*, 2018, 9(1): 141
- [16] FUJIMURA K E, SITARIK A R, HAVSTAD S, et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation[J]. *Nature Medicine*, 2016, 22(10): 1187-1191
- [17] RUNDELL K W, SLEE J B. Exercise and other indirect challenges to demonstrate asthma or exercise-induced bronchoconstriction in athletes[J]. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2008, 122(2): 238-246
- [18] BARCIK W, BOUTIN R C T, SOKOLOWSKA M, et al. The role of lung and gut microbiota in the pathology of asthma[J]. *Immunity*, 2020, 52(2): 241-255
- [19] DENNER D R, SANGWAN N, BECKER J B, et al. Corticosteroid therapy and airflow obstruction influence the bronchial microbiome, which is distinct from that of bronchoalveolar lavage in asthmatic airways[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2016, 137(5): 1398-1405
- [20] SIMPSON J L, DALY J, BAINES K J, et al. Airway dysbiosis: Haemophilus influenzae and Tropheryma in poorly controlled asthma[J]. *The European Respiratory Journal*, 2016, 47(3): 792-800
- [21] BARCIK W, PUGIN B, WESTERMANN P, et al. Histamine-secreting microbes are increased in the gut of adult asthma patients[J]. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2016, 138(5): 1491-1494
- [22] LYNCH S V, PEDERSEN O. The human intestinal microbiome in health and disease[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2016, 375(24): 2369-2379
- [23] BUDDEN K F, GELLATLY S L, WOOD D L A, et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2017, 15: 55-63
- [24] CREUTZENBERG O, HAMMANN V, WOLF S, et al. Toxicokinetic study following intratracheal instillation or oral gavage of two⁷Be-tagged carbon black samples[J]. *Particle and Fibre Toxicology*, 2022, 19(1): 63
- [25] MJÖSBORG J, RAO A N. Lung inflammation originating in the gut[J]. *Science*, 2018, 359(6371): 36-37
- [26] DICKSON R P, MARTINEZ F J, HUFFNAGLE G B. The role of the microbiome in exacerbations of chronic lung diseases[J]. *The Lancet*, 2014, 384(9944): 691-702
- [27] 彭远平, 葛兰, 黄从付. 肠-肺轴互作沟通机制及膳食纤维预防呼吸道病毒感染研究进展[J]. 中国微生态学杂志, 2021, 33(10): 1228-1231, 1237
- [28] CHAKRADHAR S. A curious connection: Teasing apart the link between gut microbes and lung disease[J]. *Nature Medicine*, 2017, 23: 402-404
- [29] SAMUELSON D R, WELSH D A, SHELLITO J E. Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2015, 6: 1085
- [30] BOULET L P, O'BYRNE P M. Asthma and exercise-

- induced bronchoconstriction in athletes[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2015, 372(7): 641-648
- [31] BONINI M, SILVERS W. Exercise-induced bronchoconstriction: Background, prevalence, and sport considerations[J]. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 2018, 38(2): 205-214
- [32] ANDERSON S D, KIPPELEN P. Airway injury as a mechanism forexercise-induced bronchoconstriction in elite athletes[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2008, 122(2): 225-235
- [33] 吴嵘, 陈佩杰, 罗贝贝. 运动对肠道屏障和黏膜免疫稳态影响的研究进展[J]. *体育科学*, 2018, 38(6): 67-75
- [34] HUFNAGL K, PALI-SCHÖLL I, ROTH-WALTER F, et al. Dysbiosis of the gut and lung microbiome has a role in asthma[J]. *Seminars in Immunopathology*, 2020, 42(1): 75-93
- [35] HAMMAD H, LAMBRECHT B N. The basic immunology of asthma[J]. *Cell*, 2021, 184(6): 1469-1485
- [36] LI X M, SUN Y, AN Y H, et al. Air pollution during the winter period and respiratory tract microbial imbalance in a healthy young population in Northeastern China[J]. *Environmental Pollution*, 2019, 246: 972-979
- [37] ZIĘTAK M, KOVATCHEVA-DATCHARY P, MARKIEWICZ L H, et al. Altered microbiota contributes to reduced diet-induced obesity upon cold exposure[J]. *Cell Metabolism*, 2016, 23(6): 1216-1223
- [38] CHEVALIER C, STOJANOVIĆ O, COLIN D J, et al. Gut microbiota orchestrates energy homeostasis during cold[J]. *Cell*, 2015, 163(6): 1360-1374
- [39] GAO X H, CAO Q H, CHENG Y, et al. Chronic stress promotes colitis by disturbing the gut microbiota and triggering immune system response[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2018, 115(13): E2960-E2969
- [40] WASTYK H C, FRAGIADAKIS G K, PERELMAN D, et al. Gut-microbiota-targeted diets modulate human immune status[J]. *Cell*, 2021, 184(16): 4137-4153
- [41] LEE C G, HWANG S, GWON S Y, et al. *Bacteroides fragilis* toxin induces intestinal epithelial cell secretion of interleukin-8 by the E-cadherin/ β -catenin/NF- κ B dependent pathway[J]. *Biomedicine*, 2022, 10(4): 827
- [42] WILSON N G, HERNANDEZ-LEYVA A, ROSEN A L, et al. The gut microbiota of people with asthma influences lung inflammation in gnotobiotic mice[J]. *iScience*, 2023, 26(2): 105991
- [43] HELLINGS P W, STEELANT B. Epithelial barriers in allergy and asthma[J]. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2020, 145(6): 1499-1509
- [44] HALLSTRAND T S, DEBLEY J S, FARIN F M, et al. Role of MUC5AC in the pathogenesis of exercise-induced bronchoconstriction[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2007, 119(5): 1092-1098
- [45] DORRESTEIN P C, MAZMANIAN S K, KNIGHT R. Finding the missing links among metabolites, microbes, and the host[J]. *Immunity*, 2014, 40(6): 824-832
- [46] AGIRMAN G, YU K B, HSIAO E Y. Signaling inflammation across the gut-brain axis[J]. *Science*, 2021, 374(6571): 1087-1092
- [47] ZIMMERMANN P, MESSINA N, MOHN W W, et al. Association between the intestinal microbiota and allergic sensitization, eczema, and asthma: A systematic review[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2019, 143(2): 467-485
- [48] FOSTER J A, MCVEY NEUFELD K A. Gut-brain axis: How the microbiome influences anxiety and depression[J]. *Trends in Neurosciences*, 2013, 36(5): 305-312
- [49] DEL GIACCO S R, CAPPAL A, GAMBULA L, et al. The asthma-anxiety connection[J]. *Respiratory Medicine*, 2016, 120: 44-53
- [50] CARNEY S M, CLEMENTE J C, COX M J, et al. Methods in lung microbiome research[J]. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 2020, 62(3): 283-299
- [51] BASSIS C M, ERB-DOWNWARD J R, DICKSON R P, et al. Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in healthy individuals[J]. *mBio*, 2015, 6(2): e00037
- [52] SALTER S J, COX M J, TUREK E M, et al. Reagent and laboratory contamination can critically impact sequence-based microbiome analyses[J]. *BMC Biology*, 2014, 12: 87
- [53] MINICH J J, SANDERS J G, AMIR A, et al. Quantifying and understanding well-to-well contamination in microbiome research[J]. *mSystems*, 2019, 4(4): e00186-e00119
- [54] DICKSON R P, ERB-DOWNWARD J R, FALKOWSKI N R, et al. The lung microbiota of healthy mice are highly variable, cluster by environment, and reflect variation in baseline lung innate immunity[J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2018, 198(4): 497-508
- [55] YOUNG V B. The role of the microbiome in human health and disease: An introduction for clinicians[J]. *BMJ*, 2017, 356: j831
- [56] The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC[J]. *The Lancet*, 1998, 351(9111): 1225-1232

- [57] DEL GIACCO S R, FIRINU D, BJERMER L, et al. Exercise and asthma: An overview[J]. *European Clinical Respiratory Journal*, 2015, 2: 27984
- [58] SORDILLO J E, RIFAS-SHIMAN S L, SWITKOWSKI K, et al. Prenatal oxidative balance and risk of asthma and allergic disease in adolescence[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2019, 144(6): 1534-1541.e5
- [59] ROSA M J, HARTMAN T J, ADGENT M, et al. Prenatal polyunsaturated fatty acids and child asthma: Effect modification by maternal asthma and child sex[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2020, 145(3): 800-807
- [60] GOMEZ DE AGÜERO M, GANAL-VONARBURG S C, FUHRER T, et al. The maternal microbiota drives early postnatal innate immune development[J]. *Science*, 2016, 351(6279): 1296-1302
- [61] BERGER B, PORTA N, FOATA F, et al. Linking human milk oligosaccharides, infant fecal community types, and later risk to require antibiotics[J]. *mBio*, 2020, 11(2): e03196-e03119
- [62] VON MUTIUS E. The microbial environment and its influence on asthma prevention in early life[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2016, 137(3): 680-689
- [63] STEIN M M, HRUSCH C L, GOZDZ J, et al. Innate immunity and asthma risk in Amish and Hutterite farm children[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2016, 375(5): 411-421
- [64] SCHUIJS M J, WILLART M A, VERGOTE K, et al. Farm dust and endotoxin protect against allergy through A20 induction in lung epithelial cells[J]. *Science*, 2015, 349(6252): 1106-1110
- [65] RUSSELL S L, GOLD M J, HARTMANN M, et al. Early life antibiotic-driven changes in microbiota enhance susceptibility to allergic asthma[J]. *EMBO Reports*, 2012, 13(5): 440-447
- [66] RISNES K R, BELANGER K, MURK W, et al. Antibiotic exposure by 6 months and asthma and allergy at 6 years: Findings in a cohort of 1 401 US children[J]. *American Journal of Epidemiology*, 2011, 173(3): 310-318
- [67] MASLOWSKI K M, MACKAY C R. Diet, gut microbiota and immune responses[J]. *Nature Immunology*, 2011, 12(1): 5-9
- [68] WATSON H, MITRA S, CRODEN F C, et al. A randomised trial of the effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplements on the human intestinal microbiota[J]. *Gut*, 2018, 67(11): 1974-1983
- [69] VIJAY A, ASTBURY S, LE ROY C, et al. The prebiotic effects of omega-3 fatty acid supplementation: A six-week randomised intervention trial[J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1): 1-11
- [70] ARPAIA N, CAMPBELL C, FAN X Y, et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation[J]. *Nature*, 2013, 504(7480): 451-455
- [71] SMITH P M, HOWITT M R, PANIKOV N, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis[J]. *Science*, 2013, 341(6145): 569-573
- [72] DE FILIPPO C, CAVALIERI D, DI PAOLA M, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2010, 107(33): 14691-14696
- [73] MAILING L J, ALLEN J M, BUFORD T W, et al. Exercise and the gut microbiome: A review of the evidence, potential mechanisms, and implications for human health[J]. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 2019, 47(2): 75-85
- [74] HUANG W, MORAWSKA L. Face masks could raise pollution risks[J]. *Nature*, 2019, 574: 29-30
- [75] ZHANG G H, ZHU Q H, ZHANG L, et al. High-performance particulate matter including nanoscale particle removal by a self-powered air filter[J]. *Nature Communications*, 2020, 11: 1653
- [76] LIU H, YU J Y, ZHANG S C, et al. Air-conditioned masks using nanofibrous networks for daytime radiative cooling[J]. *Nano Letters*, 2022, 22(23): 9485-9492
- [77] WU W N, MA L, CHEN X L, et al. Polyelectrolyte aerogels with regeneration capacity for efficient removal of particulate matters[J]. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2022, 625: 446-456
- [78] LIU C, HSU P C, LEE H W, et al. Transparent air filter for high-efficiency PM_{2.5} capture[J]. *Nature Communications*, 2015, 6: 6205
- [79] NUNES C F, NOGUEIRA J S, VIANNA P H O, et al. Probiotic treatment during neonatal age provides optimal protection against experimental asthma through the modulation of microbiota and T cells[J]. *International Immunology*, 2018, 30(4): 155-169
- [80] WU C T, CHEN P J, LEE Y T, et al. Effects of immunomodulatory supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* on airway inflammation in a mouse asthma model[J]. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 2016, 49(5): 625-635
- [81] FORSYTHE P, INMAN M D, BIENENSTOCK J. Oral treatment with live *Lactobacillus reuteri* inhibits the allergic airway response in mice[J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2007, 175(6): 561-

- 569
- [82] GUTKOWSKI P, GREK M, MICHALKIEWICZ J, et al. Effect of orally administered probiotic strains *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in children with atopic asthma[J]. *Central European Journal of Immunology*, 2010, 35(4): 233-238
- [83] CHEN Y S, JAN R L, LIN Y L, et al. Randomized placebo-controlled trial of *Lactobacillus* on asthmatic children with allergic rhinitis[J]. *Pediatric Pulmonology*, 2010, 45(11): 1111-1120
- [84] HUANG C F, CHIE W C, WANG I J. Efficacy of *Lactobacillus* administration in school-age children with asthma: A randomized, placebo-controlled trial[J]. *Nutrients*, 2018, 10(11): 1678
- [85] PIVNIOUK V, GIMENES-JUNIOR J A, EZEH P, et al. Airway administration of OM-85, a bacterial lysate, blocks experimental asthma by targeting dendritic cells and the epithelium/IL-33/ILC2 axis[J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2022, 149(3): 943-956
- [86] EMERYK A, BARTKOWIAK-EMERYK M, RAUS Z, et al. Mechanical bacterial lysate administration prevents exacerbation in allergic asthmatic children-The EOLIA study[J]. *Pediatric Allergy and Immunology: Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*, 2018, 29(4): 394-401
- [87] 刘猛, 高炳宏. 橘皮素补剂对优秀运动员运动诱发性支气管痉挛的治疗效果研究[J]. *中国体育科技*, 2023, 59(3): 3-12
- [88] CHEN J B, WANG Y, ZHU T L, et al. Beneficial regulatory effects of polymethoxyflavone-rich fraction from ougan (*Citrus reticulata* cv. *Suavissima*) fruit on gut microbiota and identification of its intestinal metabolites in mice[J]. *Antioxidants*, 2020, 9(9): 831
- [89] ZHANG M, ZHU J Y, ZHANG X, et al. Aged citrus peel (Chenpi) extract causes dynamic alteration of colonic microbiota in high-fat diet induced obese mice[J]. *Food & Function*, 2020, 11(3): 2667-2678
- [90] CHEN Q Y, WANG D, GU Y, et al. Tangeretin prevents obesity by modulating systemic inflammation, fat browning, and gut microbiota in high-fat diet-induced obese C57BL/6 mice[J]. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2022, 101: 108943

Analysis of Exercise-induced Bronchospasm from the Perspective of Microecology

CAO Zhi¹, LIU Meng^{1,2}, GAO Binghong¹

Abstract: Based on international researches, the basis and causes of Exercise-Induced Bronchospasm (EIB) are analyzed from the perspective of human "microecology", and the measurement methods and prevention strategies are summarized. The results showed that the construction of human respiratory/intestinal microecology and the communication mechanism of the "gut-lung axis" were the basis of the microecology that induced EIB. Strenuous exercise, environment and pollution caused the imbalance of human microecology, which was an important factor in the pathogenesis of EIB. At present, the microecology measurement method still needs to be further improved in terms of systematization and science. Prevention and control strategies include endogenous prevention (such as dietary modification, exercise habit, self-protection, etc.) and exogenous treatment (microbial technology, natural product regulation, etc.). It is suggested that in the future, attention should be paid to the popularization of microecology knowledge education; scientific concepts and habit should be cultivated to promote the harmonious coexistence of host and microecology.

Keywords: exercise-induced bronchospasm; asthma; microecology; gut-lung axis; airway inflammation

Authors' addresses: 1. School of Elite Sport, Shanghai University of Sport, Shanghai 200438, China; 2. Chongqing Institute of Sport Science, Chongqing 400016, China