

肺部微生物组与早产儿支气管肺发育不良*

董文斌 章容 何红霞

(西南医科大学附属儿童医院医学中心新生儿科, 四川 泸州 646000)

【摘要】 支气管肺发育不良是早产儿最常见的慢性肺疾病, 其病因和发病机制复杂, 目前尚未完全明确。近十年来, 随着肺部被证明有其独特的肺部微生物群, 肺部微生物与支气管肺发育不良受到人们的广泛关注。本文就肺部微生物组的建立及其影响因素、肺部微生物组与支气管肺发育不良的关联进行评述, 并对未来研究方向进行展望。

【关键词】 早产儿; 支气管肺发育不良; 肺部微生物组; 围产期影响因素

【中图分类号】 R725 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2024. 05. 001

Lung microbiome and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants

DONG Wenbin, ZHANG Rong, HE Hongxia

(Department of Neonatology, Children's Medical Center, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan, China)

【Abstract】 Bronchopulmonary dysplasia is the most common chronic lung disease in preterm infants, with a complex etiology and pathogenesis that is not fully defined. In the last decade, the lung microbes and bronchopulmonary dysplasia have received widespread attention as the lungs have been shown to have their own unique lung microbiota. This paper comments on the establishment of the lung microbiome and its influencing factors, the association between the lung microbiome and bronchopulmonary dysplasia, and discusses the future research directions.

【Key words】 Preterm infants; Bronchopulmonary dysplasia; Pulmonary microbiome; Perinatal influencing factors

基金项目: 国家自然科学基金(81571480; 82371710); 四川省科技厅重大科技专项(22ZDYF1470); 泸州市人民政府-西南医科大学科技战略合作项目(2020LZXNYDJ03)

执行编委简介: 董文斌, 西南医科大学附属儿童医院医学中心新生儿科主任, 医学博士, 二级教授, 博士生导师, 享受国务院特殊津贴专家, “天府青城计划”天府名医, 四川省学术和技术带头人, 四川卫生健康领军人物, 中华医学会儿科学分会新生儿学组委员和围产医学分会早产与早产儿学组委员, 中国医师协会新生儿医师分会委员, 四川省医学会儿科专委会副主任委员、围产医学专业委员会副主任委员、新生儿学组副组长, 四川省医师协会新生儿科医师分会副会长, 《中国当代儿科杂志》《中华新生儿科杂志》《西部医学》《重庆医学》等杂志编委。对新生儿危重症疑难病症的诊治和监护具有丰富的理论知识和实践经验, 尤其对新生儿窒息后多器官损害、高氧导致早产儿肺损害的机制和防治有较深入的研究。承担国家自然科学基金、国家卫健委、中华儿科学会、四川省杰出青年基金等科研课题 30 余项, 获省市科技进步奖 7 项次。发表学术论文 200 余篇(中文核心期刊 80 余篇, Medline 收录 50 余篇, SCI 收录 40 余篇), 作为主编、编委编写医学专著 17 部。

引用本文: 董文斌, 章容, 何红霞. 肺部微生物组与早产儿支气管肺发育不良[J]. 西部医学, 2024, 36(5): 625-629. DOI:10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2024. 05. 001

自 2007 年美国国立研究院启动人类微生物组计划开始以来, 微生物组学便在国内外蓬勃发展起来。已有大量的实验研究了消化系统、神经系统疾病中微生物菌群的变化, 发现其微生物菌群的失调可能与许多病理生理及其发病机制相关。而且开始基于微生物组的研究进行针对性地干预和治疗, 取得了一定的进展。虽然呼吸系统微生物组的研究稍微落后, 近年来也逐渐跟上了步伐, 成人肺部疾病相关的气道微生物组研究也变得热门。且不仅局限于成人肺疾病, 儿童肺疾病的气道微生物组研究也开始受到重视, 其中早产儿支气管肺发育不良(Bronchopulmonary dysplasia, BPD)的气道微生物组的研究已经成为该领域研究的热点和发展方向之一。本文就肺部微生物组的建立及其影响因素、肺部微生物组与 BPD 的关联进行评述, 并对未来研究方向进行展望。

1 肺部微生物组的建立

传统的观点认为肺组织是无菌的, 最早在 1888

年, 希尔德布兰特首次发表了肺部无菌的观点, 他利用当时的细菌培养技术从兔子切除的鼻腔和气管黏膜发现几乎无细菌生长, 由此他推断健康人类鼻腔通道和肺是无菌的^[1]。虽然这一观点遭到了一定的质疑, 并提出需要进行方法学的验证, 但是在过去的 120 年间, 由于传统培养技术的局限以及受到培养条件等外在技术的限制, 人们普遍都接受了“肺组织是无菌的”的这一刻板认知。二十一世纪初, 随着鉴定微生物的独立培养技术的出现, 人们对人类微生物组的测定产生了极大的兴趣, 但美国国立研究院在人类微生物组计划中也曾受到传统思想的影响及采样技术的挑战而未将肺组织纳入采集的 18 个部位中^[2]。最近 14 年, 随着宏基因组学二代测序技术和 16SrRNA 高通量测序技术以及生物信息学的发展, 有许多研究都证实了在健康或者疾病状态下都存在肺部微生物^[3]。

肺部微生物组居住在健康人类的下呼吸道, 整个栖息地包括微生物(细菌、古菌、低或高等真核生物和病毒)以及它们的基因组和周围的环境条件^[4]。健康成人肺部微生物组主要是由细菌、真菌、病毒和噬菌体组成。在细菌方面有多项研究表明在门水平, 主要组成分别是拟杆菌门>厚壁菌门>变形菌门>梭菌门>放线菌门^[4-6]; 在属水平, 最主要菌群是普氏菌属、韦荣氏球菌属、链球菌属^[7-8]。在真菌方面, 健康成年人最主要是曲霉属、枝孢属、青霉属、散囊菌属、假丝酵母属、马拉色菌属、新萨托菌属和酵母属^[9]。Lal 等^[10]研究表明无论胎龄如何, 极低出生体重儿和足月儿在出生时的肺部微生物组是相似的, 在生命的第 1 天, 最主要的是变形菌门和厚壁菌门; 在属水平, 极低出生体重儿的解脲支原体属相对丰度较足月儿高。目前尚无研究明确从新生儿期到成年期正常肺部微生物组的动态变化过程, 但肺部微生物组是在生后的最初几年内确定的, 并随着年龄、饮食、生活环境和抗生素的使用而变化^[11]。肺部微生物群落最早于何时建立目前尚不明确, 但最近的一项研究首次使用最先进的分子方法检查了妊娠早期人类胎儿和胎盘微生物的存在, 证明了早在妊娠 11 周时胎儿肺部和胎盘中存在微生物 DNA^[9], 这说明肺部微生物组在出生前就已经建立。至于肺部微生物菌群的来源, 该研究对细菌类群分布和多样性的分析表明, 胎儿肺与其胎盘微生物组的特征有些相似, 胎盘微生物可能部分影响气道微生物的组成。另一些研究发现胎盘微生物与口腔微生物和呼吸道微生物相似^[10, 12], 最近 Wu 等^[13]研究发现胎盘、羊水微生物组与新生儿口腔微生物组具有相关性。由此可以推测气道微生物可能是经胎盘来源和获得的, 其影响途径可能是通过胎盘微生物-羊水微

生物-口腔微生物-气道微生物。

研究显示, 肺部微生物组的组成由微生物迁移、微生物清除和肺部微生物成员的相对繁殖率 3 个因素决定^[10]。健康机体中肺微生物组受微生物迁移和清除(适应岛模型)的影响大于受局部生长条件对细菌繁殖率的影响, 而后者在晚期肺部疾病中起决定性作用^[14-15]。细菌迁移肺部的潜在途径包括支气管镜的污染、沿支气管粘膜的弥散、亚临床微吸入^[13]。通过肺部适应岛模型的研究发现, 上呼吸道污染对支气管镜采集的呼吸道标本的影响最小, 甚至可以忽略不计; 而亚临床微吸入是最主要的影响肺部微生物群的因素^[16]。迁移的主要机制是通过微吸气, 清除过程则包括咳嗽反射、粘液纤毛清除和免疫反应^[17-18]。微生物群成员的繁殖率取决于肺内环境的特点, 即氧分压、pH、血供、肺泡通气、温度和炎症反应^[16]。当机体处于健康状态下, 肺部微生物组的组成主要由迁移和清除决定, 而在患病状态下, 则由区域生长条件决定。

2 新生儿肺微生物群发育与围产期影响因素

对于新生儿这一特殊人群, 其肺部微生物组的组成除了上述主要决定因素外, 受到许多围产期因素的影响, 其中在围产期(28 周~7 天)和新生儿期(0~28 天)这两个时间点受影响最大。在早产儿中, 影响肺微生物群发育的因素包括产前和产后抗生素的暴露、呼吸支持装置的使用、绒毛膜羊膜炎、喂养、肠道微生物群的同时发展及 NICU 周围环境微生物群。

2.1 产前产后抗生素的暴露 早产儿肺部微生物组方面的研究较少, 且由于极低出生体重儿在生后需要联合使用多种措施进行护理, 难以判断单一的抗生素治疗对于肺部微生物组的影响作用, 预测抗生素的使用可能会引起肺菌群的失调, 并影响肺部疾病的发展。Chen 等^[19]研究发现, 新生儿高氧改变了肠道和肺微生物组的组成和多样性, 而孕期母体抗生素的治疗加剧了高氧引起的肠道和肺生态失调。然而 Lal 等^[12]研究发现, 在早产前预防性给母亲使用抗生素并不会影响早产儿呼吸道微生物组成。Althouse 等^[20]研究表明, 生后早期暴露于氨苄青霉素改变了肠道的 β -多样性和微生物组成, 但不影响肺部的 β -多样性和微生物组成。Novitsky 等^[21]发现, 在生后 1 周内使用抗生素大于 48 h 的极低出生体重儿更容易发展为 BPD, 且其气管内管吸出物较未发生 BPD 者更容易分离出细菌, 耐药菌株和革兰氏阴性耐药菌株。

2.2 呼吸支持 多数缺氧情况会影响肠道微生物的组成和丰度, 表现为普氏菌属的丰度增加, 从而拟杆菌与普氏菌属的比例下降。动物模型研究中发现, 高氧会干扰新生小鼠肺部微生物区系的建立, 可能会造

成极低出生体重儿肺部微生物的改变^[22]。Mourani 等^[23]研究发现,早产儿进行气管插管 3d 后肺部可以发现不同种类细菌定植,呈现细菌定值多和种类多样性。Otsuji 等^[24]报道了吸入性肺炎患者在气管插管后机械通气 2 h 后抗生素给药前其肺部微生物组发生了剧烈的变化,主要表现为厌氧菌的显著下降(从 12.3% 降至 3.9%),说明 ≥ 3 h 的机械通气会导致肺部微生物组的剧烈变化,推测其机制可能与氧支持引起的肺微环境氧分压的变化以及正压通气使阻塞的周围气道和肺泡区域重新开放有关。还有研究报道表明,与对照组相比,插管后 α 多样性迅速下降,随着机械通气时间的延长逐渐下降^[25-26]。因此可推测呼吸支持会对早产儿肺部微生物组产生影响。

2.3 绒毛膜羊膜炎 Lohmann 等^[27]研究发现,暴露于绒毛膜羊膜炎的婴儿其气道微生物的多样性有呈下降趋势。Charitharth 等^[12]研究进一步发现,暴露于绒毛膜羊膜炎的早产儿,其出生时肺部微生态变为乳酸杆菌属的减少。

2.4 喂养方式 人类母乳的营养成分,促进健康发育的生物活性和免疫因子非常适合婴儿。多项研究表明,母乳喂养对极低出生体重儿具有益处,能够降低 BPD 的发生率,并且对 BPD 具有潜在保护作用^[28-29]。Xu 等^[30]发现,在生命的前 4 周内,每日摄入量 ≥ 50 mL/(kg·day) 人乳与 VLBW 婴儿的 BPD 以及 NEC、LOS 和 EUGR 发生率较低相关。与配方奶相比,母乳喂养的婴儿肠道菌群中乳酸杆菌含量更高,变形杆菌的含量较低^[31-32]。Biesbroek 等^[33]研究发现,母乳喂养与 6 周大婴儿上呼吸道微生物群落组成之间具有很强的相关性。该研究还发现,在 6 周时母乳喂养与和配方奶粉喂养的婴儿其鼻咽部微生物组成有显著差异。母乳喂养的婴儿乳酸菌、棒状杆菌丰度增加,葡萄球菌和厌氧菌(和普氏菌属和韦永氏球菌属)丰度下降^[33]。因此,不同喂养方式会对气道微生物组产生影响,但具体影响目前尚不清楚。

2.5 肠道微生物 肠腔和呼吸腔紧密相连,并且两个位置之一的变化可能会影响另一个位置。作为该概念的佐证,各种呼吸系统疾病不仅与气道微生物群有关,而且与肠道微生物群失调有关^[34-35]。有很多研究都证明了肠肺之间存在很明显的串扰,而关于肠道微生物是如何影响肺部微生物菌群的机理尚不是很清楚。研究显示^[36],预测肠道菌群可能通过两方面影响肺部菌群,一方面是肠道可能在肠道之外的环境中起着很主要的免疫反应作用;另一方面肠道可能直接将细菌及其代谢产物(比如短链脂肪酸)通过某种途径,如血液途径进入到呼吸道中,通过这些细菌作用

于局部的免疫细胞,产生反应;短链脂肪酸可以促进产生短链脂肪酸的细菌拟杆菌们的生长,从而促进呼吸道菌群的变化。

2.6 NICU 环境微生物群 每个 NICU 都含有自己独特的微生物群,Brooks 等^[37]研究表明,尽管定期对 NICU 进行清洁灭菌工作,但在 NICU 环境中仍然能检测到不同密度的生物量,这些检测到的 NICU 表面的微生物组是由于住院婴儿与其看护人员共同塑造的。NICU 护理环境容易对居住在里面的早产儿的皮肤、胃肠道和呼吸道微生物产生影响。环境表面、护理工作空间、护理设备和医疗服务者皮肤均会影响 NICU 病房内新生儿的肠道微生物,最终导致了不同 NICU 病房内的新生儿肠道微生物不一样^[38]。Taft 等^[39]研究发现,早产儿的肠道菌群随时间和医院的不同而不同,这可能与疾病有关。

3 肺部微生物组与早产儿 BPD

肠道微生物失调与肠道疾病相关,同样肺部微生物失调与肺部疾病相关。BPD 是早产儿最常见的慢性肺疾病,是发育不成熟的肺遭受产前产后的感染、氧中毒以及机械通气等危险因素,造成肺泡化受损、肺血管发育不良、甚至肺损伤所致。有多项研究都表明,肺部微生物的失调与 BPD 的发生有关,甚至可以根据婴儿出生早期气道微生物组的变化来预测 BPD 的发生。一项在德克萨斯州·休斯敦·贝勒医学院儿科进行的研究表明,发生或不发生 BPD 的新生儿出生时气道微生物显著不同,排除体重的效应后,有无 BPD 的婴儿其出生时菌群多样性存在显著差异;与无 BPD 患儿相比,BPD 患儿出生时其气道微生物组多样性降低。随着时间的推移,在门水平上,BPD 患儿其厚壁菌门增多,变形菌门减少;在属水平上,BPD 患儿总的菌群种减少,随着时间的推移其葡萄球菌和克雷伯菌属增加,而不动杆菌属呈下降的趋势^[27]。Charitharth 等^[12]追踪了 5 名极早产儿从生后早期到发展为 BPD 的不同时间点气管抽吸液,发现随着时间的推移,气道微生物有明显的暂时性的失调,表现为厚壁菌门的丰度下降,而变形菌门的丰度增加,后来发展为 BPD 的婴儿,其早期气道微生物中乳酸杆菌属含量较少。2018 年该研究团队还发现,BPD 易感和不易感患儿宏基因组丰度和代谢组特征不同,具体体现在:在脂肪酸代谢中起核心作用的基因群乙酰基-CoA/丙酰基-CoA 羧化酶同源物和代表咖啡因代谢的基因组途径在 BPD 易感患儿中降低,BPD 易感患儿气管抽吸液中参与脂肪酸活化和雄激素、雌激素生物合成代谢途径的离子减少^[40]。

气道微生物组随 BPD 严重程度而有所不同,研究

发现机械通气早产儿气道微生物群落纵向变化可能与 BPD 严重程度相关, BPD 越严重的婴儿, 其细菌群落周转量越大, 出生后第 1 d 获得的葡萄球菌越少, 解脲支原体初始相对丰度越高^[41]。微生物菌群失调可能与 BPD 的进展和严重程度有关, 有待进一步研究 BPD 危险早产儿的微生物学。

发生 BPD 时炎症与气道微生物的关系。Lohmann 等^[27] 临床研究发现, 在门水平上, 与非 BPD 组相对多样且稳定的群落相比, BPD 组气道微生物多样性下降, 且细胞因子水平与群落组成差异无相关性, 因此不能确定炎症与细菌群落之间的联系。该研究仅评估了生后 1 d 的细胞因子水平, 没有追踪生后 7、14 和 28 d 的气管抽气液中的细胞因子的水平, 因此上述研究结论只是用于预判出生后早期的细胞因子水平是否与 BPD 的发生及其肺部微生物的有关, 不能确定在 BPD 的发生过程中肺部微生物群与炎症的相关性。而 Ashley 等^[42] 用 C57BL/6 做的高氧 BPD 模型发现, 高氧会导致新生小鼠肺部微生物区系和肠道微生物区系发生改变, 高氧暴露后小鼠肺的群落丰富度降低, 且这种微生物群落的改变先于高氧肺损伤, 且与肺部炎症严重程度的变化相关。其表现为健康肺微生物区系多样性与肺浓度的 IL-1 α 相关性最强, 且随着高氧时间的延长而减弱。相反, 肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-17 随着高氧时间的延长而增加, 且此时肺部微生态的多样性下降。由于 Lohmann 等^[27] 研究预测的炎症介质与 Ashley 等^[42] 预测的炎症介质有所不同, 且目前类似的研究较少, 后续需要更多的研究去进一步探索 BPD 中是否肺部炎症与肺部微生物菌群的变化相关。

上述研究都表明了肺部微生物失衡与 BPD 的发生发展及其严重程度有关, 且肺部微生物失衡很可能早于 BPD 的发生, 是否与肺部炎症相关, 需要更多的研究去加以论证。

4 小结与启示

目前关于 BPD 与肺部微生物组的研究还相对较少, 且有很多问题存在争议, 比如在没有气管导管的婴儿; 在持续气道正压或有高流量鼻导管的早产儿, 其气道微生物学是如何发展的。尚不清楚肺部微生物组在 BPD 发生发展中的作用机制, 肠肺轴、代谢组学和 BPD 之间的关系, 肺部炎症与 BPD 之间的关系。由于细菌是微生物组的主要组成成分, 因而这些研究主要是关于肺部细菌菌群的失调与 BPD 的关系, 而肺部微生物组不仅包括细菌, 还包括真菌、病毒、噬菌体等。因此未来的研究应明确病毒和真菌以及微生物间的相互作用对 BPD 的影响, 以便更深入地了解呼吸

微生物素及其在肺部疾病病理生理和进化中的作用。在 BPD 发生发展中是否存在关键性的菌群, 对这个关键性的菌群进行调整是否可以尝试采用益生菌来预防和减轻肺损伤以及远期不良结局, 这些问题都值得学者们的积极研究。

【参考文献】

- [1] HILDEBRANDT G. Experiment elleuntersuchungen über das eindringen pathogener mikroorganismen von den luftwegen und der lunge aus[J]. Beitr Pathol Anat Physiol, 1883;411-450.
- [2] DICKSON, ERB-DOWNWARD J R, MARTINEZ F J, *et al.* The Microbiome and the respiratory tract[J]. Annu Rev Physiol, 2016,78;481-504.
- [3] CUTHBERTSON L, WAKER A W, OALIVER A E, *et al.* Lung function and microbiota diversity in cystic fibrosis[J]. Microbiome, 2020,2,8(1):45-58.
- [4] 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, 2015,3,6(2):e00037.
- [5] HUFNAGL K, PALI-SCHÖLL I, ROTH-WALTER F, *et al.* Dysbiosis of the gut and lung microbiome has a role in asthma [J]. Semin Immunopathol, 2020,42(1):75-93.
- [6] GOLEVA E, JACKSON L P, HARRIS J K, *et al.* The effects of airway microbiome on corticosteroid responsiveness in asthma [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013,188(10):1193-1201.
- [7] MORRIS A, BECK J M, SCHLOSS P D, *et al.* Comparison of the respiratory microbiome in healthy nonsmokers and smokers [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187(10):1067-1075.
- [8] DICKSON R P, ERB-DOWNWARD J R, MARTINEZ F J, *et al.* The Microbiome and the Respiratory Tract[J]. Annu Rev Physiol, 2016,78;481-504.
- [9] AL ALAM D, DANOPOULOS S, GRUBBS B, *et al.* Human Fetal Lungs Harbor a Microbiome Signature[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2020,201(8):1002-1006.
- [10] AAGAARD K, MA J, ANTONY K M, *et al.* The placenta harbors a unique microbiome [J]. Sci Transl Med, 2014, 6(237):237ra65.
- [11] SANTACROCE L, CHARITOS I A, BALLINI A, *et al.* The Human Respiratory System and its Microbiome at a Glimpse[J]. Biology(Basel), 2020, 9(10):318-329.
- [12] LAL C V, TRAVERS C, AGHAI Z H, *et al.* The Airway Microbiome at Birth[J]. Sci Rep, 2016,6;31023-31036.
- [13] WU S, YU F, MA L, ZHAO Y, *et al.* Do Maternal Microbes Shape Newborn Oral Microbes? [J]. Indian J Microbiol, 2020, 61(1):16-23.
- [14] DICKSON R P, ERB-DOWNWARD J R, HUFFNAGLE G B. Towards an ecology of the lung: new conceptual models of pulmonary microbiology and pneumonia pathogenesis[J]. Lancet Respir Med, 2014,2(3):238-246.
- [15] DICKSON R P, ERB-DOWNWARD J R, FREEMAN C M, *et al.* Spatial Variation in the Healthy Human Lung Microbiome

- and the Adapted Island Model of Lung Biogeography[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2015,12(6): 821-830.
- [16] DICKSON R P, ERB-DOWNWARD J R, FREEMAN C M, *et al*. Bacterial Topography of the Healthy Human Lower Respiratory Tract[J]. *mBio*, 2017,8(1): e02287-2316.
- [17] DICKSON R P, ERB-DOWNWARD J R, HUFFNAGLE G B. Homeostasis and its disruption in the lung microbiome[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2015,309: L1047-L1055.
- [18] TRACY M, COGEN J, HOFFMAN L R. The pediatric microbiome and the lung[J]. *Curr Opin Pediatr*, 2015,27: 348-355.
- [19] CHEN C M, YANG Y S H, CHOU H C. Maternal antibiotic exposure disrupts microbiota and exacerbates hyperoxia-induced lung injury in neonatal mice[J]. *Pediatr Res*, 2021, 90(4): 776-783.
- [20] ALTHOUSE M H, STEWART C, JIANG W, *et al*. Impact of Early Life Antibiotic Exposure and Neonatal Hyperoxia on the Murine Microbiome and Lung Injury[J]. *Sci Rep*, 2019,9(1): 14992-15002.
- [21] NOVITSKY A, TUTTLE D, LOCKE R G, *et al*. Prolonged early antibiotic use and bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants[J]. *Am J Perinatol*, 2014, 32(1): 43-48.
- [22] ASHLEY S L, SJODING M W, POPOVA A P, *et al*. Lung and gut microbiota are altered by hyperoxia and contribute to oxygen-induced lung injury in mice[J]. *Sci Transl Med*, 2020,12(556): eaau9959.
- [23] MOURANI P M, HARRIS J K, SONTAG M K, *et al*. Molecular identification of bacteria in tracheal aspirate fluid from mechanically ventilated preterm infants[J]. *PLoS One*, 2011,6(10): e25959.
- [24] OTSUJI K, FUKUDA K, OGAWA M, *et al*. Dynamics of microbiota during mechanical ventilation in aspiration pneumonia[J]. *BMC Pulm Med*, 2019,19(1): 260-272.
- [25] KELLY B J, IMAI I, BITTINGER K, *et al*. Composition and dynamics of the respiratory tract microbiome in intubated patients[J]. *Microbiome*, 2016,4:7-20.
- [26] ZAKHARKINA T, MARTIN-LOECHES I, MATAMOROS S, *et al*. The dynamics of the pulmonary microbiome during mechanical ventilation in the intensive care unit and the association with occurrence of pneumonia[J]. *Thorax*, 2017, 72(9): 803-810.
- [27] LOHMANN P, LUNA R A, HOLLISTER E B, *et al*. The airway microbiome of intubated premature infants: characteristics and changes that predict the development of bronchopulmonary dysplasia[J]. *Pediatr Res*, 2014,76(3): 294-301.
- [28] PATEL A L, JOHNSON T J, ROBIN B, *et al*. Influence of own mother's milk on bronchopulmonary dysplasia and costs[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2016,102(3): F256-F261.
- [29] FONSECA L T, SENNA D C, SILVEIRA R C, *et al*. Association between Breast Milk and Bronchopulmonary Dysplasia: A Single Center Observational Study[J]. *Am J Perinatol*, 2016,34(3): 264-269.
- [30] XU Y, YU Z, I Q, *et al*. Dose-dependent effect of human milk on Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants[J]. *BMC Pediatr*, 2020,20(1): 522-530.
- [31] BOKULICH N A, CHUNG J, BATTAGLIA T, *et al*. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life[J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(343): 343ra82.
- [32] ARRIETA M-C, STIEMSMA L T, AMENYOGBE N, *et al*. The intestinal microbiome in early life: health and disease[J]. *Front Immunol Frontiers*, 2014,5:427-435.
- [33] BIESBROEK G, BOSCH A A, WANG X, *et al*. The impact of breastfeeding on nasopharyngeal microbial communities in infants[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014,190(3): 298-308.
- [34] ABRAHAMSSON T R, JAKOBSSON H E, ANDERSSON A F, *et al*. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age[J]. *Clin Exp Allergy*, 2014,44:842-850.
- [35] BRUZZESE E, CALLEGARI M L, RAIA V, *et al*. Disrupted intestinal microbiota and intestinal inflammation in children with cystic fibrosis and its restoration with *Lactobacillus GG*: a randomised clinical trial[J]. *PLoS One*, 2014,9(2): e87796.
- [36] MARSLAND B J, TROMPETTE A, GOLLWITZER E S. The Gut-Lung Axis in Respiratory Disease[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2015,12:150-156.
- [37] BROOKS B, OLM M R, FIREK B A, *et al*. The developing premature infant gut microbiome is a major factor shaping the microbiome of neonatal intensive care unit rooms[J]. *Microbiome*, 2018, 6(1): 112-124.
- [38] HARTZ L E, BRADSHAW W, BRANDON D H. Potential NICU Environmental Influences on the Neonate's Microbiome: A Systematic Review[J]. *Adv Neonatal Care*, 2015,15(5): 324-335.
- [39] TAFT D H, AMBALAVANAN N, SCHIBLER K R, *et al*. Intestinal microbiota of preterm infants differ over time and between hospitals[J]. *Microbiome*, 2014,2:36-48.
- [40] LAL C V, KANDASAMY J, DOLMA K, *et al*. Early airway microbial metagenomic and metabolomic signatures are associated with development of severe bronchopulmonary dysplasia[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2018,315(5): L810-L815.
- [41] WAGNER B D, SONTAG M K, HARRIS J K, *et al*. Airway Microbial Community Turnover Differs by BPD Severity in Ventilated Preterm Infants[J]. *PLoS One*, 2017,12(1): e0170120.
- [42] ASHLEY S L, SJODING M W, POPOVA A P, *et al*. Lung and gut microbiota are altered by hyperoxia and contribute to oxygen-induced lung injury in mice[J]. *Sci Transl Med*, 2020,12(556): eaau9959.