

# Research Progress on the Relationship between Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Respiratory Microecology

Xingqiu Duan

School of Clinical Medicine, Dali University, Dali Yunnan  
Email: 1509627087@qq.com

Received: May 5<sup>th</sup>, 2020; accepted: May 25<sup>th</sup>, 2020; published: Jun. 1<sup>st</sup>, 2020

---

## Abstract

In recent years, research on chronic obstructive pulmonary disease and respiratory tract microecology has aroused public attention. People have used different methods, such as the culture method, smear method, and PCR method in recent years, to study the microorganisms in different courses of COPD and find that: ① *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, and *Klebsiella pneumoniae* play a driving role in the course of COPD; ② The use of hormones will affect the microecology of COPD respiratory tract, and then affect treatment; ③ The most common virus in AECOPD is Nasal Viruses, followed by Influenza viruses, and Respiratory syncytial viruses also account for a certain proportion; ④ Drugs that enhance immunity may benefit patients with COPD and reduce their acute exacerbations.

## Keywords

Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Micro-Ecology, Immune

---

# 慢性阻塞性肺疾病与呼吸道微生态的关系研究进展

段兴秋

大理大学临床医学院, 云南 大理  
Email: 1509627087@qq.com

收稿日期: 2020年5月5日; 录用日期: 2020年5月25日; 发布日期: 2020年6月1日

## 摘要

近年来关于慢性阻塞性肺疾病与呼吸道微生态的研究引起了大众的关注,人们通过不同的方法,如培养法、涂片法及近年的PCR法等对COPD不同病程中的微生物进行研究发现:①金黄色葡萄球菌、卡他莫拉菌、肺炎克雷伯杆菌在COPD的病程中起到推动作用;②激素的使用会影响COPD呼吸道的微生态,进而影响治疗;③AECOPD中最常见的病毒为鼻病毒,其次为流感病毒,呼吸道合胞病毒也占一定比例;④增强免疫力的药物可能会对COPD患者病情缓解及减少急性加重带来获益。

## 关键词

慢性阻塞性肺疾病, 微生态, 免疫

Copyright © 2020 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

慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是以持续性气流受限为特征的可以预防和治疗的疾病,其气流受限多为进行性发展,与气道和肺组织对空气中有害物质及烟草中的有害气体有关[1],引起一系列呼吸系统症状及全身多器官结构及功能改变,长期用药及频繁住院治疗,给患者及家庭带来严重的经济及精神压力。COPD居全球死亡原因第四位,不久将上升至第三位,在这些死亡的患者中AECOPD占极大比重。呼吸道微生态(Respiratory microecology)简而言之就是呼吸道存在的细菌、真菌、病毒等微生物,这些微生物往往是引起COPD急性加重的罪魁祸首,既往我们主要通过培养法及涂片法得出COPD患者呼吸道存在的微生物,从而指导临床治疗,但上述方法往往比较滞后,很大程度上影响临床治疗效果,增加致残率、死亡率及经济负担。近年来COPD与呼吸道微生态关系的研究迈入新时代,人们通过对COPD患者病程中不同时期呼吸道微生态的研究,得出病程中呼吸道微生态的变化,有利于AECOPD的预防及指导治疗,对于减轻疾病负担、缓解医疗压力有重要意义,据此,还可能对许多慢性肺部疾病的防治起到重要作用[2][3][4],为目前研究的重点。

## 2. 慢性阻塞性肺疾病与细菌

呼吸道以环状软骨为界,分为上下呼吸道,人在出生后上呼吸道就会逐渐出现定植菌,建立呼吸道菌群[5],既往认为下呼吸道是无菌的,但随着基因组学的发展,人们对下呼吸道的研究迈入新时代,下呼吸道也存在微生物群落[3],这些呼吸道存在的微生物,正常情况下对人体是无害的,当机体内外环境发生改变,尤其当机体免疫力受到损害时,那么这些微生物就可能引起疾病,对人体产生致命打击,因此对呼吸道微生态研究至关重要。上下呼吸道菌落的影响因素众多,吸烟和COPD将会引起肺部微生态的改变[6][7],药物使用也会引起其发生改变,Okimoto等[8]对哮喘患者研究发现,长期吸入类固醇激素会影响呼吸道菌群,那么对于长期使用吸入药物的COPD患者,可能也存在同样情况,有关学者就研究发现,长期吸入糖皮质激素的COPD患者,尤其是吸入剂中含氟替卡松、吸入剂量较高者,更容易合并上呼吸道感染[9],那么我们COPD患者在合并上呼吸道感染时,是否应该暂时终止激素治疗呢?Stolz

Daiana [10]等多位学者通过一项双盲、随机、多中心、安慰剂对照的研究发现, COPD 患者合并上呼吸道感染时, 联合吸入 ICS/LABA 可阻止病情的严重恶化, 因此不考虑停止使用药物。Kolsum [11]等研究发现细菌感染与嗜酸性粒细胞计数成反比, 细菌感染可通过改变中性粒细胞和嗜酸性粒细胞炎症的特征来影响对皮质类固醇的反应性, 由此影响 COPD 的治疗。

目前关于 COPD 呼吸道菌群的研究结果各异。刘雪梅、杨岚[12]关于慢性阻塞性肺疾病常见致病菌的研究中发现, 急性期与稳定期菌群中, 肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、卡他莫拉菌、肺炎克雷伯杆菌、流感嗜血杆菌差异有统计学意义, 而铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌差异无统计学意义, 结合临床他们认为, 金黄色葡萄球菌、卡他莫拉菌、肺炎克雷伯杆菌在 COPD 的病程中起到推动作用, 这与有细菌定植者易出现急性加重、肺功能更差的研究相同[13] [14], 与此相同的研究还发现, 细菌定植数量越多, 气道反应也越重, 出现急性加重次数越多, 肺功能下降也越明显[15]。Su Yu-Ching、Zhang Wang 等诸多学者研究发现, 流感嗜血杆菌在病程发展中起到重要作用[16] [17]。Gallego 等[18]研究发现, 流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、卡他莫拉菌、铜绿假单胞菌使 COPD 患者病情加剧, 同时他们还研究发现, 合并这些细菌感染患者 CRP 水平明显升高, 尤其是合并流嗜血杆菌和肺炎链球菌感染者, CRP 的水平变化, 可能预示着疾病的严重程度及治疗效果, 也可据此水平参考患者是否需要住院治疗, 当然结合患者具体情况也是十分有必要的, PCT 的水平也可作为 AECOPD 患者合并下呼吸道感染的辅助指标[19]。

COPD 患者急性加重时往往需要氧疗, 轻者鼻导管吸氧, 重者呼吸机辅助通气(有创及无创), 因急性加重住院进行机械通气的 COPD 重症患者中铜绿假单胞菌、肠杆菌及革兰氏阴性菌(如大肠杆菌、奇异变形杆菌、肺炎克雷伯菌、粘质沙雷氏菌、阴沟肠杆菌)等属于常见细菌[20], 合并这些细菌感染的患者往往伴有严重的肺功能损害, 出现严重的呼吸衰竭和全身感染症状, 甚至死亡。在行气管切开留置套管的 COPD 患者中, 下呼吸道铜绿假单胞菌定植者较多, 但通过在门诊的随访与比较, 他们的住院率与下呼吸道感染率均较低, 受铜绿假单胞菌定值的影响较小[21]。

COPD 急性加重多在冬季, 处于急性期的患者, 通过取咽拭子培养的方法获得的微生物的丰富度冬季多于夏季, 且冬季易发生细菌病毒混合感染, 也可能是引起 COPD 冬季易加重的原因之一[22] [23]。

牙周炎菌斑下菌斑可能对 COPD 患者气流指标产生影响[24], 那么我们可以据此考虑是否可以通过对牙周炎的预防和治疗, 改善部分 COPD 患者的气流指标。

### 3. 慢性阻塞性肺疾病与病毒

慢性阻塞性肺疾病患者在病程中亦有相当一部分患者合并病毒感染, 导致急性加重及病情反复迁延, 前面我们说到 COPD 病程中的优势细菌, 现在, 我们来研究 COPD 与病毒的关系, 不过目的都是对治疗的指导及预防疾病加重起到作用。相关学者关于某地区慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者病毒感染分析发现: 200 例患者中, 病毒检出率为 33.5%, 其中鼻病毒检出率最高, 其次为流感病毒, 单一病毒感染为主, 病毒感染在患者中不同, 也受到诸多因素的影响, 病毒感染例与吸烟及既往急性加重次数相关[25] [26], 另外一研究则发现病毒感染与合并呼吸障碍、糖尿病及哮喘有关[27]。感染与疾病之间的作用是相互的, COPD 患者的肺功能越差, 其感染的呼吸道病毒种类越多, 且阳性率更高, 使得患者急性加重和病情恶化的概率更大[28] [29]。赵春柳[30]的相关研究也发现, 在 COPD 急性加重期最常见病毒为流感病毒及鼻病毒, 发烧、血清中炎症因子如 TNF- $\alpha$  水平等对病毒感染起到预测作用, 因此在病原学检测结果之前, 我们可以根据患者临床表现及血清中相关炎症因子水平予患者特异性治疗, 达到缩短病程、改善预后的目的; 相关研究发现, COPD 合并 EB 病毒感染者, 血清中 PCT、CRP、IL-6、IL-17、IL-10 显著高于非 EB 病毒感染的 COPD 急性加重患者, 这可能与 EB 病毒感染者多合并革兰阴性菌感染有关, 预后也差于非 EB 感染者[31], 部分学者回顾性分析曾治疗的 COPD 患者, 将研究对象根据是否合并病毒感染分为两

组, 比较他们的炎性因子及肺功能指标, 结果统计学分析发现: COPD 合并呼吸道病毒感染患者的血清免疫球蛋白轻链水平较高, 与患者肺功能及炎性细胞因子水平有密切关系[32]。COPD 患者急性期及稳定期可能都存在呼吸道合胞病毒(RSV)的感染[33], COPD 患者稳定期 RSV 阳性病人痰液中 IL-8、IL-6、基质金属蛋白酶-12 (MMP-12)等炎性因子明显升高, 不同的季节中 RSV 阳性率有所不一般而言, 冬春季阳性率较高同[34], 随着对病毒感染的治疗及 COPD 病情的好转, 炎性指标将有所下降, 相关研究表明, 健康人合并病毒感染经治疗后炎性指标下降更明显, 由此可见, 病毒感染加重 COPD 患者气道炎症反应, 治疗比一般人较为复杂[35]。

正如关于 COPD 与细菌的研究相同, COPD 会合并诸多病毒感染, 这诸多病毒中仍旧有优势病毒, 如: 鼻病毒、流感病毒, 但 COPD 合并病毒及细菌感染中, 并没有明确研究能回答细菌与病毒孰重孰轻, 何者更甚, 但目前的研究均对指导治疗均起到重要作用。

#### 4. 慢性阻塞性肺疾病与机体免疫

机体自出生开始逐渐形成抵御外界有害物质入侵的免疫力, 类固醇激素对机体免疫具有抑制作用, 小剂量主要抑制细胞免疫, 大剂量则能抑制 B 细胞转化为浆细胞, 减少抗体生成, COPD 患者长期吸入类固醇激素, 在减少急性加重风险的同时, 可抑制固有的抗病毒免疫反应及延缓病毒清除, 增加细菌载量, 从而继发细菌感染, 导致 COPD 病情加重, 粘液增多, 这是 Singanayagam 等[36]在建立的小鼠模型身上观察研究出来的, 同时此项研究提出吸入性干扰素- $\beta$  可能会给患者提供保护, 通过增强机体固有抗微生物能力的方法, 可以预防及减少急性发作[37]。Clancy [38]研究表明 COPD 患者口服全细胞杀灭的非分型流感嗜血杆菌免疫治疗剂可以减少急性发作次数及抗生素用量, 痰液培养阴性的患者中尤其显著, 但易受年龄及病情轻重程度的影响, 不足的是该项研究结论仅通过对少量患者及动物模型观察实验得出, 影响结论外推性, 需进一步展开相关研究。除外激素的影响, COPD 患者合并病毒感染时, 会出现 CD<sup>8+</sup>细胞明显增加, CD<sup>4+</sup>表达降低, 同时 CD<sup>4+</sup>/CD<sup>8+</sup>比值降低, 机体免疫遭到破坏, 更加容易合并感染, 加重肺损伤, 形成恶性循环[39], 临床上很多 COPD 急性加重病人就诊时, 如一年内急性加重次数较多, 可酌情查免疫功能, 根据情况予患者增强免疫力的药物, 可能会对患者病情缓解及减少急性加重带来获益。

#### 5. 结论

由上可知呼吸道微生态的变化会对 COPD 患者病情产生明显影响, COPD 患者不同病程中呼吸道微生态也各异, 那么我们可以根据微生态与病程的相互影响指导治疗及疾病的预防, 当然增强免疫及调节胃肠道菌群的也对 COPD 及其他肺部疾病的防治起到一定作用[40] [41] [42] [43], 但有关方面的研究还需继续深入, 总之关于 COPD 与微生态菌群的研究任重道远。

#### 参考文献

- [1] 葛均波, 徐永健. 内科学[M]. 第 8 版. 北京: 北京人民卫生出版社, 2014.
- [2] Martin, C., Burgel, P.R., Lepage, P., *et al.* (2015) Host-Microbe Interactions in Distal Airways: Relevance to Chronic Airway Diseases. *European Respiratory Review*, **24**, 78-91. <https://doi.org/10.1183/09059180.00011614>
- [3] 于文凯, 徐星澈, 袁晓鹏, 文姝. 呼吸道菌群与呼吸系统疾病研究进展[J]. 重庆医学, 2014(28): 3802-3805.
- [4] Fonkou, M.D., Dufour, J.C., Dubourg, G., *et al.* (2018) Repertoire of Bacterial Species Cultured from the Human Oral Cavity and Respiratory Tract. *Future Microbiology*, **13**, 1611-1624. <https://doi.org/10.2217/fmb-2018-0181>
- [5] Kobeshavidze, N., Chikviladze, D., Gachechiladze, Kh. and Mikeladze, M. (2019) The Microbial Structure of the Mucous Membrane of the Respiratory Tract in Premature Infants. *Georgian Medical News*, **288**, 131-135.
- [6] Dy, R. and Sethi, S. (2016) The Lung Microbiome and Exacerbations of COPD. *Current Opinion in Pulmonary*, **22**,

- 196-202. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000268>
- [7] 党如意, 赵晨阳, 樊兴, 赵子龙, 蒋新格, 李革. 香烟烟雾暴露对正常小鼠下呼吸道菌群分布的影响[J]. 山东医药, 2018, 58(20): 9-12.
- [8] Okimoto, N., Sunagawa, N., Asaoka, N., *et al.* (1999) Influence of Steroid Inhalation Therapy on Microorganism of Respiratory Infections in Patients with Bronchial Asthma. *Kansenshogaku Zasshi*, **73**, 1165-1166. <https://doi.org/10.11150/kansenshogakuzasshi1970.73.1165>
- [9] Yang, M., Chen, H., Zhang, Y., *et al.* (2017) Long-Term Use of Inhaled Corticosteroids and Risk of Upper Respiratory Tract Infection in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-Analysis. *Inhalation Toxicology*, **29**, 219-226. <https://doi.org/10.1080/08958378.2017.1346006>
- [10] Stolz, D., Hirsch, H.H., Schilter, D., *et al.* (2018) Intensified Therapy with Inhaled Corticosteroids and Long-Acting  $\beta_2$ -Agonists at the Onset of Upper Respiratory Tract Infection to Prevent Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **197**, 1136-1146. <https://doi.org/10.1164/rccm.201709-1807OC>
- [11] Kolsum, U., Donaldson, G.C., Singh, R., *et al.* (2017) Blood and Sputum Eosinophils in COPD; Relationship with Bacterial Load. *Respiratory Research*, **18**, 88. <https://doi.org/10.1186/s12931-017-0570-5>
- [12] 刘雪梅, 杨岚. 聚合酶链式反应方法筛查慢性阻塞性肺疾病常见致病菌[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2013, 34(1): 68-72.
- [13] 刘雁冰, 李陶, 肖林, 胡东曙, 周粉乐, 靳晓宇, 刘丹, 戢杨. 慢性阻塞性肺疾病稳定期下呼吸道细菌定植与疾病分级、评估的相关性[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2018, 11(6): 708-712.
- [14] 温庆辉, 高元妹, 黎凤英, 郭志勤, 万德胜, 罗润弟. 慢性阻塞性肺疾病患者下呼吸道细菌定植与急性加重的相关性分析[J]. 广东医学院学报, 2015, 33(3): 292-295.
- [15] 洪克付, 刘杨, 姚春勇. 稳定期慢性阻塞性肺疾病患者呼吸道细菌定植与炎性细胞关系的研究[J]. 疑难病杂志, 2013, 12(4): 278-280.
- [16] Wang, Z., Maschera, B., Lea, S., *et al.* (2019) Airway Host-Microbiome Interactions in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiratory Research*, **20**, 113. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1085-z>
- [17] Su, Y.C., Jalalvand, F., Thegerström, J., *et al.* (2018) The Interplay Between Immune Response and Bacterial Infection in COPD: Focus Upon Non-Typeable *Haemophilus influenzae*. *Frontiers in Immunology*, **9**, 2530. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02530>
- [18] Gallego, M., Pomares, X., Capilla, S., *et al.* (2016) C-Reactive Protein in Outpatients with Acute Exacerbation of COPD: Its Relationship with Microbial Etiology and Severity. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **11**, 2633-2640. <https://doi.org/10.2147/COPD.S117129>
- [19] 常春, 姚婉贞, 陈亚红, 刘振英, 张晓伟. 血清降钙素原对慢性阻塞性肺疾病加重期患者下呼吸道细菌感染的诊断价值[J]. 北京大学学报(医学版), 2006(4): 389-392.
- [20] Soler, N., Torres, A., Ewig, S., *et al.* (1998) Bronchial Microbial Patterns in Severe Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Requiring Mechanical Ventilation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **157**, 1498-1505. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.157.5.9711044>
- [21] Lusuardi, M., Capelli, A., Di Stefano, A., *et al.* (2003) Lower Respiratory Tract Infections in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Outpatients with Tracheostomy and Persistent Colonization by *P. aeruginosa*. *Respiratory Medicine*, **97**, 1205-1210. [https://doi.org/10.1016/S0954-6111\(03\)00231-2](https://doi.org/10.1016/S0954-6111(03)00231-2)
- [22] 李冰玉, 肖纯凌, 李新鸣, 杨彪, 张瑜, 邹杨. 沈阳市夏冬季慢性阻塞性肺疾病患者上呼吸道微生态状况[J]. 中国微生态学杂志, 2019, 31(3): 269-272.
- [23] 谢媛媛, 欧阳玥, 翟福利, 蔡晓聪. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期气道病原体季节变化的前瞻性观察队列研究[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(1): 65-69.
- [24] 谭丽思. 慢性阻塞性肺疾病患者口腔及呼吸道内定植菌群的检测及同源性分析[D]: [博士学位论文]. 沈阳: 中国医科大学, 2011.
- [25] 邢晓莉, 马宏境, 张节平, 黄少祥. 天津滨海新区慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者病毒感染分析[J]. 中国医学创新, 2019, 16(30): 143-146.
- [26] Wedzicha, J.A. (2004) Role of Viruses in Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*, **1**, 115-120. <https://doi.org/10.1513/pats.2306030>
- [27] 陈晓, 何和章, 林容, 陈亚芳, 黎健. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期住院患者病毒感染危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(19): 4452-4454.
- [28] 陈纯, 肖艳君, 唐春利, 吴忠辉, 蒋杰瑾, 陆玲丽. 呼吸道病毒感染与慢性阻塞性肺疾病急性加重的关系分析[J].

- 齐齐哈尔医学院学报, 2018, 39(2): 181-183.
- [29] 蔡蓉, 宋琳, 杨天芸, 张悦, 郭雪君. 呼吸道病毒感染与慢性阻塞性肺疾病急性加重的关系[J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(30): 5870-5873.
- [30] Zhao, L.C. (2019) Respiratory Virus Infections and Inflammatory Cytokines in Hospitalized Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *China Medical Abstracts (Internal Medicine)*, **36**, 38-39.
- [31] 张正玲, 张翊玲, 路苹, 陈开琴, 吴莉莉, 姚红梅. EB病毒感染对慢性阻塞性肺疾病急性加重期炎症反应影响41例临床研究[J]. 中国实用内科杂志, 2019, 39(2): 153-157.
- [32] 陈纯, 唐春利, 吴忠辉, 陆玲丽, 蒋杰瑾, 陈智. 慢性阻塞性肺疾病呼吸道感染患者肺功能与血清免疫球蛋白轻链的相关性研究[J]. 河北医药, 2018, 40(15): 2344-2346.
- [33] Kakturk, N., Bozdayi, G., Yilmaz, S., *et al.* (2015) Detection of Adenovirus and Respiratory Syncytial Virus in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Exacerbation versus Stable Condition. *Molecular Medicine Reports*, **12**, 3039-3046. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.3681>
- [34] 鄢莉宏. 慢性阻塞性肺病患者稳定期呼吸道合胞病毒感染与气道炎症的关系研究[D]: [硕士学位论文]. 上海: 复旦大学, 2010.
- [35] 徐少华, 王伟, 柏玉红, 柳相珍, 邵红艳, 赵业芳. 病毒感染对慢性阻塞性肺病患者气道炎症的作用[J]. 中华医院感染学杂志, 2004(11): 13-15.
- [36] Singanayagam, A., Glanville, N., Girkin, J.L., *et al.* (2018) Corticosteroid Suppression of Antiviral Immunity Increases Bacterial Loads and Mucus Production in COPD Exacerbations. *Nature Communications*, **9**, 2229. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04574-1>
- [37] Singanayagam, A., Loo, S.L., Calderazzo, M.A., *et al.* (2019) Anti-Viral Immunity Is Impaired in COPD Patients with Frequent Exacerbations. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, **317**, L893-L903. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00253.2019>
- [38] Clancy, R.L. and Cripps, A.W. (2019) An Oral Whole-Cell Killed Nontypeable Haemophilus influenzae Immunotherapeutic for the Prevention of Acute Exacerbations of Chronic Airway Disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **14**, 2423-2431. <https://doi.org/10.2147/COPD.S217317>
- [39] 吴艳, 惠复新, 赵寅滢, 范晓东, 卞涛. 慢性阻塞性肺病患者病毒感染状况及与T淋巴细胞免疫功能的关系[J]. 山东大学学报(医学版), 2011, 49(11): 117-119, 124.
- [40] 褚璨灿, 师为人, 陈云志, 等. 从调节肠道菌群探讨中医药治疗慢性阻塞性肺疾病的相关性[J]. 贵阳中医学院学报, 2019, 41(1): 64-69.
- [41] Li, K.L., Wang, B.Z., Li, Z.P., *et al.* (2019) Alterations of Intestinal Flora and the Effects of Probiotics in Children with Recurrent Respiratory Tract Infection. *World Journal of Pediatrics*, **15**, 255-261. <https://doi.org/10.1007/s12519-019-00248-0>
- [42] Marsland, B.J., Trompette, A. and Gollwitzer, E.S. (2015) The Gut-Lung Axis in Respiratory Disease. *Annals of the American Thoracic Society*, **12**, S150-S156.
- [43] Dumas, A., Bernard, L., Poquet, Y., *et al.* (2018) The Role of the Lung Microbiota and the Gut-Lung Axis in Respiratory Infectious Diseases. *Cellular Microbiology*, **20**, e12966. <https://doi.org/10.1111/cmi.12966>