

# 在开放气道下 ARDS 治疗前后肺部微生态的变化

张鹏<sup>1</sup> 陈炎堂<sup>1</sup> 郑伟浩<sup>1</sup> 吴美媚<sup>2</sup> 吴镇涛<sup>1</sup> 卢玉婷<sup>1</sup> 张爽<sup>1</sup> 张鑫<sup>2</sup> 黄炎明<sup>3</sup>

<sup>1</sup>江门市中心医院重症医学科,广东江门 529030; <sup>2</sup>江门市中心医院医学研究中心,广东江门 529030; <sup>3</sup>江门市中心医院呼吸与危重症科,广东江门 529030

通信作者:张爽, Email: 13828075559@163.com

**【摘要】 目的** 分析急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者治疗前后肺部微生态的异同,根据不同预后,寻找ARDS患者肺部微生态在疾病转归中的变化规律。**方法** 采用回顾性研究方法,选择2019年2月至2020年1月江门市中心医院重症监护病房(ICU)收治的重症肺炎导致ARDS患者作为研究对象。将患者分为治疗前组(24例)、治疗后存活组(17例)、治疗后死亡组(7例);以同期本院ICU收治的存在轻度肺部感染的非ARDS患者为对照组(25例)。分析并比较4组患者肺部微生态的异同,筛选与ARDS死亡相关的可能致病菌(潜在的死亡危险因素)及ARDS生存相关的益生菌(潜在的生存保护因素)。**结果** 病原微生物方面,治疗后死亡组大肠埃希菌和白色念珠菌的阳性检出率较治疗后存活组明显升高[57.1%(4/7)比5.9%(1/17),57.1%(4/7)比0%(0/7),均 $P<0.05$ ]。而在背景菌筛选中,治疗前组较治疗后存活组、治疗后死亡组较治疗后存活组、治疗后死亡组较对照组同时减少的菌属可能是肺部益生菌(潜在的ARDS生存保护因素),结果筛选出共同的菌属为氢化杆菌属[治疗前组比治疗后存活组:62.5%(15/24)比94.1%(16/17),治疗后死亡组比治疗后存活组:14.3%(1/7)比94.1%(16/17),治疗后死亡组比对照组:14.3%(1/7)比96.0%(24/25),均 $P<0.05$ ]。治疗后死亡组较治疗前组、治疗后死亡组较治疗后存活组、治疗后死亡组较对照组同时增加的菌属为可能的肺部致病菌(潜在的ARDS死亡危险因素),结果筛选出共同的菌群有爱德华菌属、肠杆菌属、埃希杆菌属、克雷伯菌属、克吕沃尔菌属、莱略特菌、泛菌属、拉乌尔菌属等肠杆菌目菌群。**结论** 肺部病原微生物中大肠埃希菌或白色念珠菌增加,或背景菌出现肠杆菌目菌群增多可能是ARDS患者死亡的危险因素。氢化杆菌属可能是ARDS患者存活的保护因素,能否作为ARDS的新治疗手段值得继续探讨。

**【关键词】** 急性呼吸窘迫综合征; 肺部微生态; 治疗前与治疗后

**基金项目:**广东省自然科学基金(2019A1515011565);广东省江门市科技计划项目(2019030102430012905);江门市中心医院科研杰青项目(J202004)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210414-00558

## Changes of lung microbiome of acute respiratory distress syndrome before and after treatment under open airway

Zhang Peng<sup>1</sup>, Chen Yantang<sup>1</sup>, Zheng Weihao<sup>1</sup>, Wu Meimei<sup>2</sup>, Wu Zhentao<sup>1</sup>, Lu Yuting<sup>1</sup>, Zhang Shuang<sup>1</sup>, Zhang Xin<sup>2</sup>, Huang Yanming<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Critical Care Medicine, Jiangmen Central Hospital, Jiangmen 529030, Guangdong, China; <sup>2</sup>Department of Medical Research Center, Jiangmen Central Hospital, Jiangmen 529030, Guangdong, China; <sup>3</sup>Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Jiangmen Central Hospital, Jiangmen 529030, Guangdong, China

Corresponding author: Zhang Shuang, Email: 13828075559@163.com

**【Abstract】 Objective** To analyze the differences and similarities of pre-treatment and post-treatment lung microbiome of acute respiratory distress syndrome (ARDS) and find out the change rules of the lung microbiome in the progression of ARDS according to different prognosis. **Methods** A retrospective study was conducted. Patients with ARDS caused by severe pneumonia admitted to intensive care unit (ICU) of Jiangmen Central Hospital from February 2019 to January 2020 were enrolled as the study subjects. The patients were divided into pre-treatment (ARDS-preT) group (24 cases), post-treatment survival (ARDS-poT-Survival) group (17 cases), and post-treatment death (ARDS-poT-Dead) group (7 cases). ICU patients with mild pulmonary infection and non-ARDS admitted to ICU during the same period were enrolled as control group (25 cases). The similarities and differences of lung microbiome in four groups were analyzed and compared, and the possible pathogenic bacteria (potential risk factors for death) and probiotics (potential survival and protective factors) related to death caused by ARDS were screened. **Results** In terms of pathogenic microorganisms, the positive rates of *Escherichia coli* and *Candida albicans* in the ARDS-poT-Dead group were significantly higher than those in the ARDS-poT-Survival group [57.1% (4/7) vs. 5.9% (1/17) and 57.1% (4/7) vs. 0% (0/7), both  $P < 0.05$ ]. In the screening of background bacteria, the decrease of bacteria in the ARDS-preT group compared with the ARDS-poT-Survival group, the ARDS-poT-Dead group compared with the ARDS-poT-Survival group, the ARDS-poT-Dead

group compared with the control group, the reduced bacteria might be pulmonary probiotics (potential protective factor for ARDS). The screening result was *Hydrobacter* [ARDS-preT group vs. ARDS-poT-Survival group: 62.5% (15/24) vs. 94.1% (16/17); ARDS-poT-Dead group vs. ARDS-poT-Survival group: 14.3% (1/7) vs. 94.1% (16/17); ARDS-poT-Dead vs. control: 14.3% (1/7) vs. 96.0% (24/25), all  $P < 0.05$ ]. In the screening of background bacteria, the increase of bacteria in the ARDS-poT-Dead group compared with the ARDS-preT group, the ARDS-poT-Dead group compared with the ARDS-poT-Survival group, the ARDS-poT-Dead group compared with the control group, and the increased bacteria might be potential pulmonary pathogen (potential risk factor for death of ARDS), which belonged to *Enterobacteria: Edwardsiella, Enterobacteriaceae, Escherichia, Klebsiella, Kluyvera, Lelliottia, Pantoea, Raoultella*. **Conclusions** The results revealed the increase of *Escherichia coli* or *Candida albicans* in pulmonary pathogenic microorganisms, or the increase of *Enterobacteria* in background bacteria may be the risk factors for the death of ARDS. Additionally, background bacteria *Hydrobacter* probably is a protective factor for the survival of ARDS. Whether it can be used as a novel treatment for ARDS is worth further investigation.

**【Key words】** Acute respiratory distress syndrome; Lung microbiome; Pre-treatment and post-treatment

**Fund program:** Natural Science Foundation of Guangdong Province of China (2019A1515011565); Jiangmen Science and Technology Planning Project of Guangdong Province of China (2019030102430012905); Jiangmen Central Hospital Scientific Research Outstanding Youth Project (J202004)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210414-00558

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是肺内外多种病因导致肺毛细血管损伤以急性进行性缺氧性呼吸衰竭 (呼衰) 为主要表现的综合征<sup>[1]</sup>。因 ARDS 病情进展迅速, 病死率高, 且缺乏有效治疗手段已成为当前呼吸危重症领域亟待解决的难题。目前肺部微生态的研究还处于初级阶段, 微生态的变化与 ARDS 的关系如何, 能否影响疾病的发生发展和预后, 值得深入探讨。本研究通过分析 ARDS 治疗前后患者肺部微生态的异同, 并根据不同预后寻找 ARDS 患者肺部微生态在疾病转归中的变化规律, 以期筛选出与 ARDS 死亡相关的可能致病菌 (潜在的死亡危险因素) 及 ARDS 生存相关的益生菌 (潜在的生存保护因素), 为 ARDS 的防治提供理论依据。

## 1 对象与方法

**1.1 病例选择和处理:** 采用回顾性研究方法, 选择 2019 年 2 月至 2020 年 1 月本院重症监护病房 (intensive care unit, ICU) 收治的年龄  $\geq 18$  岁、由重症肺炎引起的 ARDS 患者作为研究对象。ARDS 根据 2012 年柏林定义<sup>[2]</sup> 进行诊断, 共纳入 24 例患者, 将入组患者分为治疗前组和治疗后组进行对比分析; 以治疗后好转可顺利脱离呼吸机并转出 ICU 7 d 内存活者为治疗后存活组 (17 例), 而在 ICU 治疗失败即器官功能衰竭死亡者为治疗后死亡组 (7 例)。以同期 ICU 收治的 25 例存在轻度肺部感染的非 ARDS 患者作为对照组。所有患者均接受气管插管、机械通气治疗, 采用纤维支气管镜获取支气管肺泡灌洗液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 标本<sup>[3]</sup>。第 1 次收集时间在诊断 ARDS 24 h 内且使用抗菌药物前; 第 2 次收集时间为治疗 7 d 后, 留

取治疗后标本送检验科进行病原学培养, 同时将剩余标本送中心实验室离心, 置于  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  冰箱保存作科研用途。最后标本统一送检宏基因组二代测序 (metagenomics next-generation sequencing, mNGS) 进行 DNA 基因检测<sup>[4]</sup>。由于死亡组患者病情较重, 部分患者治疗 7 d 内已死亡或病情加重而无法留取治疗后标本, 导致死亡组病例数相对较少。

**1.2 伦理学:** 本研究符合医学伦理学标准, 采用的方案经本院伦理委员会批准 (审批号: 2021-15A)。所有检测已获得过患者或家属的知情同意。

**1.3 ARDS 患者的临床治疗:** 患者均按照《中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南 (2016 年版)》<sup>[5]</sup> 和《中国成人医院获得性肺炎及呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南 (2018 年版)》<sup>[6]</sup> 并结合临床感染指标与影像学信息, 接受经验性抗菌药物治疗。所有患者按照 ARDS 通气指南进行机械通气治疗<sup>[7-8]</sup>。抗感染方案综合患者炎症指标、影像学资料、微生物检测结果等多方面信息进行调整。

**1.4 各组测序信息:** 通过分析治疗前组、治疗后存活组、治疗后死亡组、对照组患者 BALF 的宏基因组 DNA 测序结果, 比较各组细菌微生态的异同。本研究共检测出 2 127 种微生物, 由于以病原微生物为主体、背景菌占比少且与病原微生物每百万可对比序列的目标序列 (reads per million mapped reads, RPM) 数量差别太大, 因此本研究将病原微生物和背景菌群分别分析。根据 2019 年 CHINET 监测数据<sup>[9]</sup> 及测序实验室检测常见的病原微生物提取常见院内感染病原微生物, 包括常见细菌、真菌、病毒及特殊病原体, 共 58 种。剩余微生物考虑为背景微生物, 整合以属的水平共 700 种, 分析背景菌群的变化, 由

于背景的真菌及病毒数较少,暂不分析。

**1.5 统计学分析:**使用 GraphPad 5.0 或 R3.4.4 软件进行统计分析。根据每个菌群测序结果的阳性率进行比较,数据采用  $\chi^2$  检验分析:将  $RPM \geq 1$  的病原微生物定义为阳性,  $RPM < 1$  定义为阴性;分析背景菌时,将  $RPM > 0$  定义为阳性,  $RPM = 0$  定义为阴性,再进行  $\chi^2$  检验或 Fisher 检验。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 ARDS 治疗前后病原微生物的差异**

**2.1.1 ARDS 治疗前后病原微生物的比较(图 1):**将 24 例患者治疗前后的病原微生物进行对比,并进行类聚分析可见,治疗后死亡组大肠埃希菌和白色念珠菌明显增加;治疗后死亡组和治疗后存活组鲍曼不动杆菌、医院不动杆菌、醋酸钙不动杆菌及皮特不动杆菌等同时出现增加或仍存在。

**2.1.2 治疗后存活组与治疗后死亡组病原微生物的比较(表 1):**治疗后死亡组大肠埃希菌、白色念珠菌的阳性检出率明显高于治疗后存活组(均  $P < 0.05$ )。

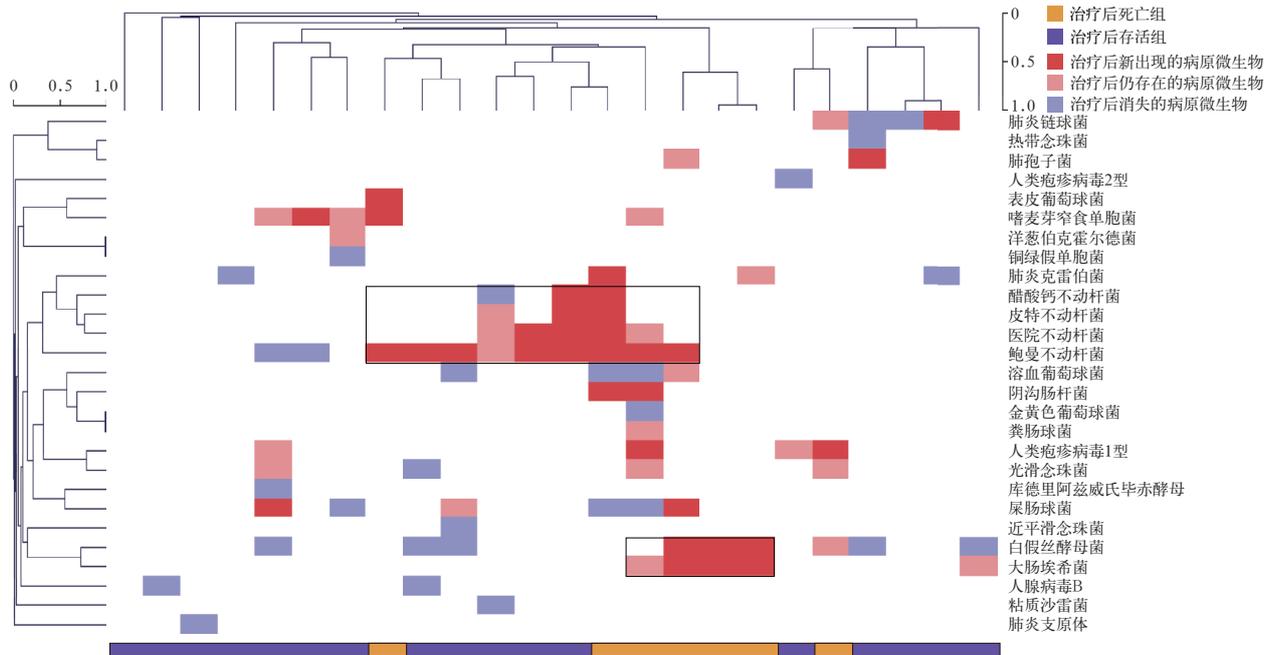
**2.2 ARDS 治疗前与治疗后背景菌群的差异**

**2.2.1 ARDS 治疗前与治疗后及对照组背景菌群的比较:**通过比较对照组和治疗前与不同预后治疗后组的菌群,发现 ARDS 肺部病原微生物的严重感染会抑制正常背景菌的生长,但随着治疗后患者病情

组别	例数 (例)	阳性检出率[%(例)]	
		大肠埃希菌	白色念珠菌
治疗后存活组	17	5.9(1)	0(0)
治疗后死亡组	7	57.1(4)	57.1(4)
Fisher 检验		Fisher	Fisher
P 值		0.014	0.003

好转,病原微生物消失或丰度下降,促使了正常背景菌逐渐恢复生长。但如果治疗失败,病原微生物并未消失,并且肠道菌群和条件致病菌数量出现增加,会导致正常背景菌的丰度进一步减少。因此,考虑治疗前组较治疗后存活组、治疗后死亡组较治疗后存活组、治疗后死亡组较对照组同时减少的菌属为可能的肺部益生菌(潜在的 ARDS 生存保护因素)。治疗后死亡组较治疗前组、治疗后死亡组较治疗后存活组、治疗后死亡组较对照组同时增加的菌属为可能的肺部致病菌(潜在的 ARDS 死亡危险因素)。

**2.2.2 筛选可能的肺部益生菌(潜在的 ARDS 生存保护因素):**治疗前组氢化杆菌属、鞘脂菌属、寡养单胞菌属、水小杆菌属的阳性率较治疗后存活组明显降低(均  $P < 0.05$ ; 图 2A)。治疗后死亡组氢化杆菌属、红球菌属、代夫特菌属、鞘氨醇单胞菌属、弯钩杆菌属、短波单胞菌属、棒状杆菌属、甲基杆菌属、微杆菌属、阿菲波菌属、假单胞菌属、嗜糖



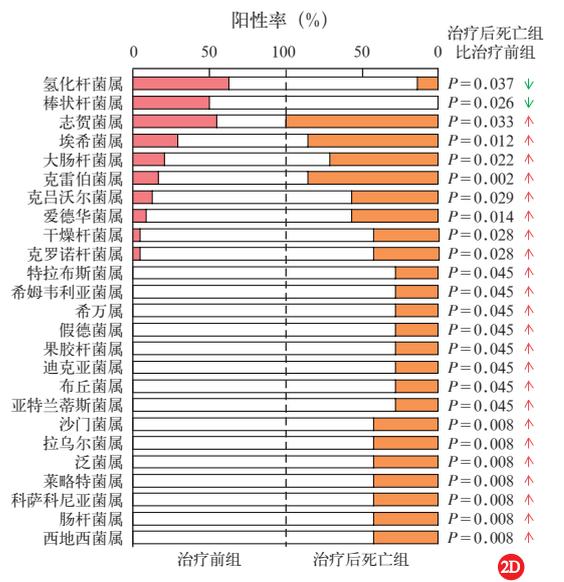
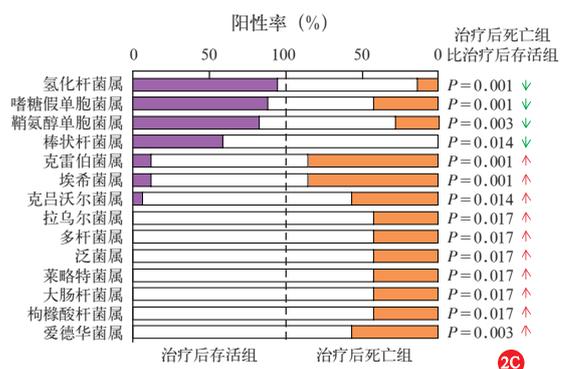
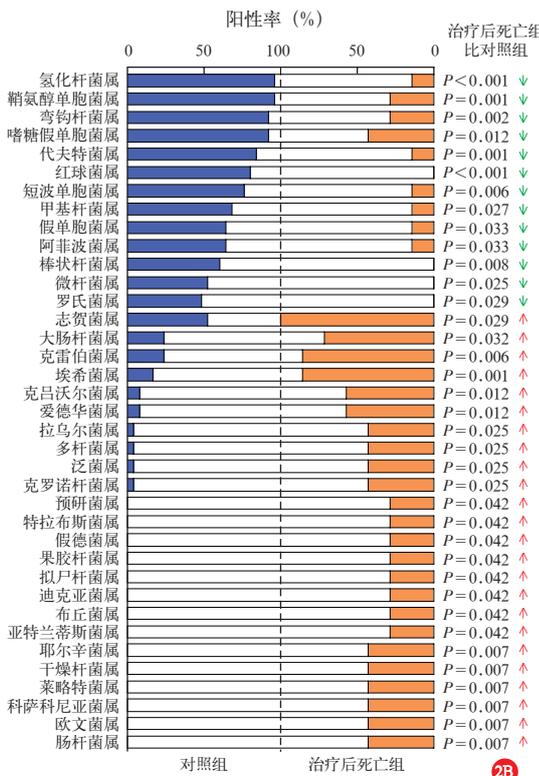
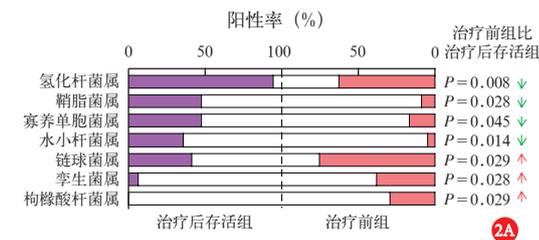
注: ARDS 为急性呼吸窘迫综合征,热图边界上方及边界左侧树形结构分别代表样品及病原微生物变化的系统关系,其坐标(0, 0.5 及 1.0)为值间两两相关系数

**图 1** ARDS 患者治疗前后病原微生物的变化热图 经类聚分析显示,治疗后死亡组大肠埃希菌和白色念珠菌明显增加;治疗后死亡组和治疗后存活组鲍曼不动杆菌、医院不动杆菌、醋酸钙不动杆菌及皮特不动杆菌等同时出现增加或仍存在

假单胞菌属、罗茵属的阳性率较对照组明显降低(图 2B)。治疗后死亡组氢化杆菌属、棒状杆菌属、鞘氨醇单胞菌属、嗜糖假单胞菌属的阳性率较治疗后存活组明显降低(图 2C)。上述 3 组比较筛选出共同的菌属为氢化杆菌属,考虑该菌属有可能是肺部益生菌(潜在的 ARDS 生存保护因素;图 3)。与 ARDS 治疗前组比较,ARDS 治疗后存活组氢化杆菌阳性率明显升高,ARDS 治疗后死亡组明显降低,且 ARDS 治疗后死亡组氢化杆菌阳性率明显低于 ARDS 治疗后存活组;与 ARDS 治疗后死亡组比较,对照组氢化杆菌阳性率明显升高(均  $P < 0.05$ ;图 4)。

**2.2.3 筛选可能的肺部致病菌(潜在的 ARDS 死亡危险因素):**① 治疗后死亡组志贺菌属、埃希菌属、肠杆菌属、克雷伯菌属、克吕沃尔菌属、爱德华菌属、克罗诺杆菌属、干燥杆菌属、亚特兰蒂斯菌属、

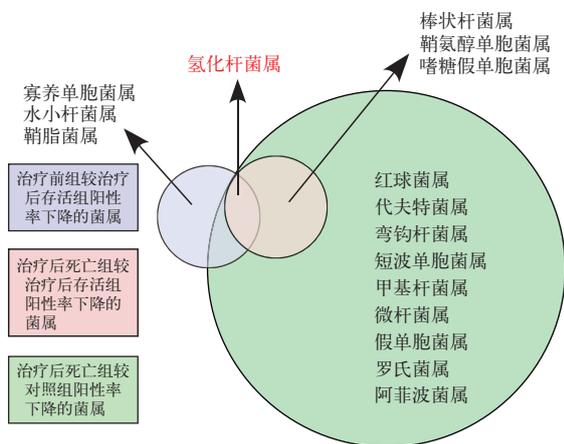
布丘菌属、迪克亚菌属、果胶杆菌属、假德菌属、希万菌属、希姆韦利亚菌属、特拉布斯菌属、西地西菌属、肠杆菌属、科萨科尼亚菌属、莱略特菌、泛菌属、拉乌尔菌属、沙门菌属的阳性检出率较治疗前组明显升高(图 2D)。② 治疗后死亡组枸橼酸杆菌属、大肠杆菌属、莱略特菌属、泛菌属、多杆菌属、拉乌尔菌属、克吕沃尔菌属、爱德华菌属、埃希菌属、克雷伯菌属的阳性检出率较治疗后存活组明显升高(图 2C)。③ 治疗后死亡组亚特兰蒂斯菌属、布丘菌属、迪克亚菌属、拟尸杆菌属、果胶杆菌属、假德菌属、特拉布斯菌属、预研菌属、克罗诺杆菌属、泛菌属、多杆菌属、拉乌尔菌属、大肠杆菌属、欧文菌属、科萨科尼亚菌属、莱略特菌、干燥杆菌属、耶尔辛菌属、肠杆菌属、志贺菌属、爱德华菌属、克吕沃尔菌属、克雷伯菌属、埃希菌属的阳性检出率较对照组明显升高(图 2B)。④ 上述分析比较筛选出共同的



注: ARDS 为急性呼吸窘迫综合征;绿色箭头代表阳性率下降,红色箭头代表阳性率上升

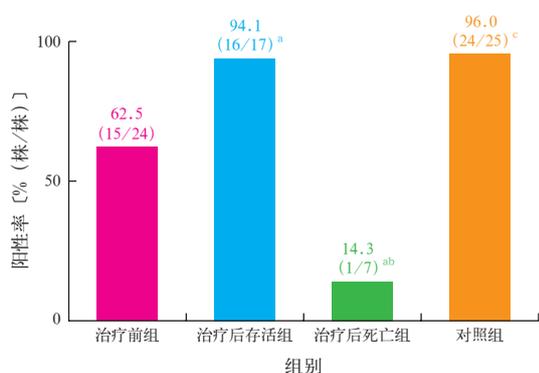
图 2 对照组和治疗前组及不同预后治疗后组菌群水平的比较

菌属有爱德华菌属、肠杆菌属、埃希菌属、克雷伯菌属、克吕沃尔菌属、莱略特菌属、泛菌属、拉乌尔菌属,考虑这些菌是可能的肺部致病菌(潜在的ARDS死亡危险因素;图5)。



注: ARDS 为急性呼吸窘迫综合征; 红色代表筛选出的菌群

**图3 开放气道下 ARDS 治疗前后可能的肺部益生菌(潜在的 ARDS 生存保护因素)的筛选**

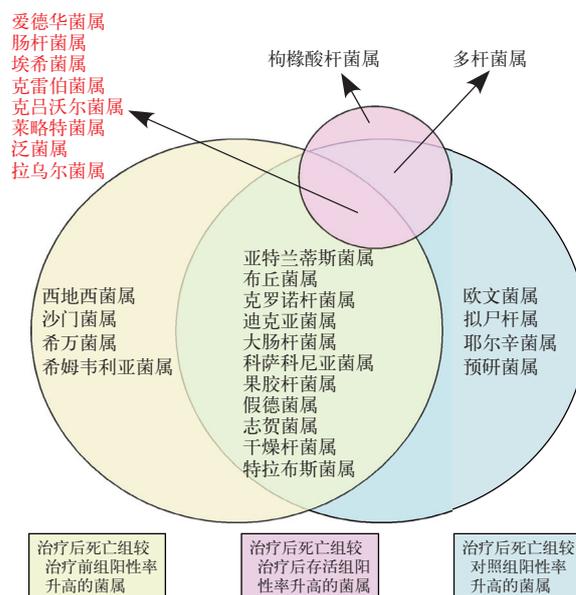


注: 与治疗前组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与治疗组存活组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ ; 与治疗组死亡组比较, <sup>c</sup> $P < 0.05$

**图4 4组氢化杆菌属阳性率的比较**

### 3 讨论

本研究分为病原微生物与背景菌群分析。病原微生物分析结果显示,治疗后死亡组较治疗前明显增加的菌群有大肠埃希菌和白色念珠菌;同样,治疗后死亡组较治疗后存活组也检出大肠埃希菌和白色念珠菌的阳性率增加,因而考虑病原微生物大肠埃希菌和白色念珠菌很可能是 ARDS 死亡的危险因素。在背景菌筛选中,发现治疗后死亡组较治疗前组、治疗后死亡组较治疗后存活组、治疗后死亡组较对照组同时增加的菌属可能是肺部致病菌(潜在的 ARDS 死亡危险因素),筛选出共同的菌属有爱德华菌属、肠杆菌属、埃希菌属、克雷伯菌属、克吕沃尔菌属、莱略特菌属、泛菌属、拉乌尔菌属等



注: ARDS 为急性呼吸窘迫综合征; 红色代表筛选出的菌群

**图5 开放气道下 ARDS 治疗前后可能的肺部致病菌(潜在的 ARDS 死亡危险因素)的筛选**

肠杆菌目菌群,考虑是 ARDS 潜在的死亡危险因素。以上结果与既往的报道相近,在脓毒症小鼠模型和 ARDS 患者中,肺微生物组富含肠道细菌。此外在 ARDS 患者的 BALF 中,肠道特异性细菌(拟杆菌属)最为常见和种类丰富,并与全身炎症的强度有关<sup>[10]</sup>。这些结果表明下呼吸道与胃肠道之间有相互作用。Dickson 等<sup>[11]</sup>研究发现,肺微生物组的关键特征如细菌负荷增加和肠道相关细菌富集可预测 ARDS 患者的预后,这与本研究的结果一致。因此认为,利用宏基因二代测序,如果发现病原微生物大肠埃希菌和白色念珠菌增加,以及背景菌群肠杆菌目菌群增加,上述菌属均考虑可能是影响 ARDS 的死亡危险因素,提示临床诊疗需要更加注意患者肠道菌群的治疗,而治疗效果还需日后扩大样本量进一步研究给予证实。

近年来,随着微生物测序技术和微生物组学研究的不断深入,“肠-肺”轴这一新的概念被提出,意味着这两个器官中的微生物群存在一定的联系枢纽,构成了连接肺与肠道的双向轴。大量研究表明,在严重疾病状态下,细菌和细菌产物会从肠中逸出并通过肠壁移位,导致了脓毒症和 ARDS 的发生<sup>[10, 12]</sup>。此外,肠道菌群移位不仅可进入血液循环系统,而且可排入肠系膜淋巴系统,然后通过淋巴系统排至胸管,再排入左锁骨下静脉。而肺部可以看作是体内一个每天能过滤 1~4 L 乳糜的毛细血管床,最后乳糜通过胸导管排入血液。这些解剖学上

的分析促使了所谓的肠淋巴假说<sup>[13]</sup>的提出。

另外,本研究考虑治疗前组较治疗后存活组、治疗后死亡组较治疗后存活组、治疗后死亡组较对照组同时减少的菌属有可能是肺部益生菌(潜在的 ARDS 生存保护因素)。筛选出后两组的重叠菌属有氢化杆菌属、棒状杆菌属、鞘氨醇单胞菌属、嗜糖假单胞菌属,而上述 3 组筛选出同时减少的菌属是氢化杆菌属。Hilty 等<sup>[14]</sup>采集了健康者、哮喘和慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary diseases, COPD)患者左上叶支气管镜刷检标本,采用 16s rRNA 检测发现,棒状杆菌、鞘氨醇单胞菌属是下呼吸道的正常菌群,也有学者认为鞘氨醇单胞菌属是健康者和 COPD 患者共同的“核心微生物群”之一<sup>[15]</sup>。但目前鲜见相关文献报道氢化杆菌属、嗜糖假单胞菌属等菌群对下呼吸道的作用。这些研究支持了本研究的结果,共同证实了呼吸道“正常菌群”可能在 ARDS 疾病的发生发展过程中发挥着重要作用。本研究显示,对照组氢化杆菌属的阳性率最高,预后转差阳性率降低,预后好转则升高,因此考虑氢化杆菌属是 ARDS 潜在的生存保护因素(可能的肺部益生菌)。有报道显示,氢化杆菌属可存在于纯净水中<sup>[16]</sup>,但氢化杆菌属是否属于呼吸道的正常菌群、是单独发挥作用或是联合其他菌群发挥作用、能否成为生物制剂帮助恢复呼吸道的正常菌群从而成为 ARDS 的新治疗手段,值得进一步探讨。

目前已有研究证实,共生微生物对人体发挥着重要的作用<sup>[17-18]</sup>。因此,微生物制剂对维持机体肺部健康具有一定的潜力,今后肺部益生菌是否同样可在临床使用并成为治疗 ARDS 的新手段,值得继续深入探讨。

本研究的局限性:首先,本研究样本量较少,且受回顾性分析、临床众多因素的影响,结果可能会有一定偏倚;其次,微生态分析使用 BALF 需要考虑样本污染的风险,然而在本研究中, BALF 是通过无菌操作经气管插管获得,所以细菌污染可以认为是最小的。后续应增加样本量,将不同部位、不同病原菌感染进行细分,开展多中心、前瞻性对照研究,以更好地了解不同病因 ARDS 微生态的情况。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**参考文献**

[1] Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, et al. Acute respiratory distress syndrome [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5 (1): 18. DOI: 10.1038/s41572-019-0069-0.  
 [2] ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition [J]. *JAMA*, 2012, 307 (23): 2526-2533. DOI:

10.1001/jama.2012.5669.  
 [3] 中华医学会呼吸病学分会. 肺部感染性疾病支气管肺泡灌洗病原体检测中国专家共识(2017年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2017, 40 (8): 578-583. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2017.08.007.  
 Respiratory Branch of Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on pathogen detection of bronchoalveolar lavage in infectious pulmonary diseases (2017 edition) [J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2017, 40 (8): 578-583. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2017.08.007.  
 [4] Miao Q, Ma YY, Wang QQ, et al. Microbiological diagnostic performance of metagenomic next-generation sequencing when applied to clinical practice [J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 67 (suppl\_2): S231-S240. DOI: 10.1093/cid/ciy693.  
 [5] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39 (4): 253-279. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.04.005.  
 Respiratory Branch of Chinese Medical Association. Chinese adult community acquired pneumonia diagnosis and treatment guide (2016 version) [J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2016, 39 (4): 253-279. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.04.005.  
 [6] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018年版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, 41 (4): 255-280. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.04.006.  
 Department of Infectious Diseases Chinese Medical Association Respiratory Branch. Chinese adult hospital acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia diagnosis and treatment guide (2018 version) [J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2018, 41 (4): 255-280. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.04.006.  
 [7] Papazian L, Aubron C, Brochard L, et al. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome [J]. *Ann Intensive Care*, 2019, 9 (1): 69. DOI: 10.1186/s13613-019-0540-9.  
 [8] Bein T, Grasso S, Moerer O, et al. The standard of care of patients with ARDS: ventilatory settings and rescue therapies for refractory hypoxemia [J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42 (5): 699-711. DOI: 10.1007/s00134-016-4325-4.  
 [9] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2019 年 CHINET 三级医院细菌耐药药监测 [J]. *中国感染与化疗杂志*, 2020, 20 (3): 233-243. DOI: 10.16718/j.1009-7708.2020.03.001.  
 Hu FP, Guo Y, Zhu DM, et al. CHINET surveillance of bacterial resistance across tertiary hospitals in 2019 [J]. *Chin J Infect Chemother*, 2020, 20 (3): 233-243. DOI: 10.16718/j.1009-7708.2020.03.001.  
 [10] Dickson RP, Singer BH, Newstead MW, et al. Enrichment of the lung microbiome with gut bacteria in sepsis and the acute respiratory distress syndrome [J]. *Nat Microbiol*, 2016, 1 (10): 16113. DOI: 10.1038/nmicrobiol.2016.113.  
 [11] Dickson RP, Schultz MJ, van der Poll T, et al. Lung microbiota predict clinical outcomes in critically ill patients [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 201 (5): 555-563. DOI: 10.1164/rccm.201907-1487OC.  
 [12] 赵焱, 庄育刚. “肺与大肠相表里”在急危重症中的现代解读 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32 (9): 1040-1044. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200603-00792.  
 Zhao Y, Zhuang YG. Modern interpretation of "exterior-interior correlation between lung and large intestine" theory in acute and critical cases [J]. *Chin Crit Care Med*, 2020, 32 (9): 1040-1044. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200603-00792.  
 [13] Deitch EA. Gut-origin sepsis: evolution of a concept [J]. *Surgeon*, 2012, 10 (6): 350-356. DOI: 10.1016/j.surge.2012.03.003.  
 [14] Hilty M, Burke C, Pedro H, et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways [J]. *PLoS One*, 2010, 5 (1): e8578. DOI: 10.1371/journal.pone.0008578.  
 [15] Zakharkina T, Heinzl E, Koczulla RA, et al. Analysis of the airway microbiota of healthy individuals and patients with chronic obstructive pulmonary disease by T-RFLP and clone sequencing [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (7): e68302. DOI: 10.1371/journal.pone.0068302.  
 [16] Eder W, Peplies J, Wanner G, et al. *Hydrobacter penzbergensis* gen. nov., sp. nov., isolated from purified water [J]. *Int J Syst Evol Microbiol*, 2015, 65 (Pt 3): 920-926. DOI: 10.1099/ijs.0.000040.  
 [17] Manzanares W, Lemieux M, Langlois PL, et al. Probiotic and synbiotic therapy in critical illness: a systematic review and meta-analysis [J]. *Crit Care*, 2016, 19: 262. DOI: 10.1186/s13054-016-1434-y.  
 [18] Nembrini C, Sichelstiel A, Kisielow J, et al. Bacterial-induced protection against allergic inflammation through a multicomponent immunoregulatory mechanism [J]. *Thorax*, 2011, 66 (9): 755-763. DOI: 10.1136/thx.2010.152512.

(收稿日期: 2021-04-14)