

肺部微生物组与儿童支气管哮喘内型关系的研究进展

李靖燕 综述 田兆方 审校

(南京医科大学附属淮安第一医院新生儿科/淮安市小儿呼吸诊疗重点实验室, 江苏淮安 223300)

[摘要] 目前认为支气管哮喘(简称“哮喘”)不是一种单一的疾病,而是一组具有多种表型且机制涉及多条信号通路的综合征。儿童哮喘通常起源于学龄前期,其病因复杂多样。近年来,随着高通量测序技术的发展,发现早期肺部菌群的变化与哮喘的发生发展有关,并且肺部菌群在不同气道炎症(哮喘内型)之间存在显著差异。因此,了解哮喘儿童肺部菌群特点,有助于控制儿童哮喘的进展及改善预后,为哮喘患儿的诊治提供新的思路。

[中国当代儿科杂志, 2023, 25 (10): 1078-1083]

[关键词] 哮喘; 微生物群; 内型; 儿童

Recent research on the relationship between pulmonary microbiome and asthma endotypes in children

LI Jing-Yan, TIAN Zhao-Fang. Department of Neonatology, the Affiliated Huai'an No.1 People's Hospital of Nanjing Medical University/Huai'an Key Laboratory of Diagnosis and Treatment of Pediatric Respiratory Diseases, Huai'an, Jiangsu 223300, China (Tian Z-F, Email: lyh0729@163.com)

Abstract: Bronchial asthma is not considered a singular disease, but rather a collection of syndromes with multiple phenotypes and mechanisms that involve various signaling pathways. It typically emerges during the preschool years, and its etiology is intricate and diverse. In recent years, the advancement of high-throughput sequencing technology has revealed that early alterations in lung microbiota may be associated with asthma incidence and progression. Moreover, significant variations in lung microbiota have been observed among different airway inflammation profiles, known as asthma endotypes. Hence, a comprehensive understanding of the characteristics of lung microbiota in children with asthma can aid in managing disease progression and improving long-term prognosis. Additionally, such insights may spark novel approaches to diagnosing and treating childhood asthma.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(10): 1078-1083]

Key words: Asthma; Microbiome; Endotype; Child

支气管哮喘(以下简称“哮喘”)是一种慢性气道疾病,也是儿童主要致残性疾病之一,随着我国社会经济的发展 and 疾病谱的变迁,其发病率呈逐年增高趋势^[1]。尽管哮喘病因目前尚未完全明确,但多种遗传和环境因素已经确定与哮喘发病相关,包括遗传和表观遗传变异^[2]、空气污染^[3]、早期呼吸道感染^[4]、饮食^[5]等。流行病学研究发现了许多与哮喘相关的环境因素,这很好地解释了过去30年哮喘发病率急剧上升的原因^[6]。

随着高通量测序技术的发展,使用DNA测序技术(包括16S核糖体RNA测序、宏基因组测序和微生物元转录组学)已经在健康的肺部中鉴定出独特的菌群,且肺部菌群在机体免疫的发展、调节和维持中均起着重要作用^[7]。哮喘的异质性并不局限于不同的临床表型和病因,它还表现为不同的呼吸道微生物群。哮喘根据其气道炎症(内型)可分为2型炎症型哮喘(嗜酸性粒细胞型哮喘)和非2型炎症型哮喘(中性粒细胞型哮喘/寡细胞型

[收稿日期] 2023-04-14; [接受日期] 2023-07-09

[基金项目] 江苏省卫健委重点资助项目(ZDB2020005)。

[作者简介] 李靖燕,女,硕士研究生。

[通信作者] 田兆方,男,主任医师。Email: lyh0729@163.com。

哮喘)两大类^[8-9],已有研究认为气道微生物学的特征和哮喘内型有关^[10]。本文就肺部微生物组与儿童哮喘内型关系的研究进展进行综述。

1 儿童肺部菌群特点及影响因素

1.1 肺部菌群的来源

肺部是一个半开放的器官,拥有复杂的黏膜表面,黏膜结构不仅是微生物群存活的重要部位,还可以保护机体免受病原体入侵,最终形成所谓的肺部微生物群^[11]。与肠道、皮肤、阴道和口腔等部位的微生物群具有数量巨大且可自我维持的特点不同,肺部必须维持较低的细菌负荷以促进气体交换,稳定状态下,下呼吸道菌群的瞬时特性取决于从上呼吸道进入的菌群与被宿主免疫消除的菌群之间的平衡。因此,上呼吸道样本无法完全反映下呼吸道的情况^[12]。常用的肺部微生物组采样的方法包括支气管肺泡灌洗、支气管镜刷洗、诱导痰和直接人体肺组织取样(肺移植或者尸体肺组织取样)^[13]。成年人肺部菌群主要来源于口咽,而儿童则是鼻咽和口咽的混合,这可能是由于儿童后鼻道狭窄,鼻窦口相对较大,导致鼻咽部病原体容易定植,以及儿童鼻分泌物增加,促进微生物向肺部扩散所致^[14],肺部的菌群主要由厚壁菌门、放线菌门、拟杆菌门和变形菌门组成^[15]。

1.2 肺部微生物群的建立与发展

肺部微生物在个体出生后立即开始定植,从出生到青年期,接触不同的环境因素也会影响肺部微生物丛的组成,并逐渐发展成为一种动态复杂的微生物群落^[16]。生命早期(出生后数天至数周内)是宿主免疫-微生物群相互作用的关键时间窗口期,也是微生物群建立和免疫系统成熟的关键时期^[17]。影响肺部微生物组成的主要因素包括吸烟暴露、家中饲养宠物、兄弟姐妹数目、饮食情况、生活环境(城市或农村)、细菌或病毒感染、早期抗生素暴露等,这些都可以直接或间接影响肺部微生物群的多样性^[18]。

2 儿童哮喘分型和肺部菌群关系

2.1 儿童哮喘表型和内型

哮喘表型的概念是在2006年首次被提出,其被定义为由遗传和环境因素相互作用产生的临床表现,如依据表型将患者进行分组治疗则有助于

临床医师制定最佳治疗方案^[19],还有助于喘息性疾病或儿童哮喘的诊断、预测和治疗。然而,在现实生活中,哮喘表型有很大的异质性和可变性,并且存在重叠的情况,由此在临床上又引入了哮喘内型的概念。内型又称分子表型,是根据病理生理机制对哮喘进行分类^[8]。将哮喘病理生理学的分子特征与临床症状相对应,从而确定“可治疗的特征”实现个体化治疗。目前尚缺乏哮喘内型分类的统一标准,在儿童哮喘中最常见的内型分类是根据气道炎症是否由2型免疫应答反应引起的分为2型炎症和非2型炎症^[20]。

2.2 2型炎症型哮喘与肺部菌群

2.2.1 2型炎症型哮喘特点 2型炎症型哮喘是儿童最常见的类型,通常发生在学龄前期,与辅助性T细胞(helper T cell, Th)2和2型固有淋巴细胞(group 2 innate lymphoid cell, ILC2)反应相关,过敏原刺激Th2细胞和ILC2产生一系列细胞因子,如白细胞介素(interleukin, IL)-4、IL-5、IL-9、IL-13,进而导致调节性T细胞、B细胞、肥大细胞和嗜酸性粒细胞反应性增多,引起上皮屏障功能障碍、黏液分泌增多、平滑肌收缩和气道重塑,从而引起哮喘特征性症状,这类哮喘往往对糖皮质激素治疗敏感^[21]。

2.2.2 肺部菌群与2型炎症型哮喘的相关研究

由于嗜酸性粒细胞具有抗菌功能,2型炎症型哮喘患者其肺部总细菌负荷相对低于非2型炎症型^[22]。婴儿期呼吸道定植流感嗜血杆菌、肺炎链球菌和卡他莫拉菌,之后发生反复喘息和儿童哮喘的风险增加,且血液中免疫球蛋白E(immunoglobulin E, IgE)、嗜酸性粒细胞水平升高,表明这些菌群的早期定植可能影响哮喘的发展^[23];Chun等^[24]发现哮喘儿童支气管中放线菌与支气管炎症基因呈负相关,提示支气管中放线菌可能具有保护作用;中重度哮喘儿童葡萄球菌肠毒素致敏与2型炎症(嗜酸性粒细胞炎症和总IgE水平升高)相关^[25];婴儿期以肺炎链球菌定植为主的鼻腔菌群与鼻病毒感染风险增加相关,其联合感染会增强宿主免疫应答与儿童哮喘的发展有关^[26]。

2.3 非2型炎症型哮喘与肺部菌群

非2型哮喘包含中性粒细胞型哮喘和寡细胞型哮喘,其炎症反应包括由 γ -干扰素参与介导的1型免疫应答和IL-17介导的3型免疫应答导致气道中性粒细胞炎症;与IL-6、肥胖和代谢异常有关的全身性炎症及非炎症的机制,通常有对糖皮质激素

反应差及表现更严重的临床症状^[27]。

2.3.1 中性粒细胞型哮喘 部分哮喘儿童存在以中性粒细胞浸润为主的气道炎症，中性粒细胞型哮喘与持续性哮喘、重症哮喘、致死性哮喘关系密切^[28]。儿童哮喘被认为主要是由Th2细胞因子驱动的嗜酸性粒细胞型气道炎症，但固有免疫可能导致重度哮喘患者向Th1或Th17细胞介导的中性粒细胞型气道炎症转变，甚至存在Th1、Th2、Th17细胞混合表达导致形成中性粒细胞和嗜酸性粒细胞同时存在的气道炎症^[29]。气道内细菌数量增加和特定的细菌种类增加，会导致气道内可溶性细菌碎片（如内毒素）增加，其脂质部分不具有抗原特异性，能够与模式识别受体结合，从而刺激机体产生固有免疫应答，最终导致中性粒细胞聚集^[30]。中性粒细胞型哮喘患者的细菌多样性、丰富度和均匀度较低，而变形菌门，特别是嗜血杆菌和卡他莫拉菌的丰度较嗜酸性粒细胞型哮喘患者高^[31]，这提示中性粒细胞型哮喘与某些促炎性细菌的增加有关。肺炎衣原体感染可导致儿童哮喘气道炎症加重，支气管肺泡灌洗液中IL-8和中性粒细胞数量明显升高，糖皮质激素治疗不能减轻气道高反应性和中性粒细胞炎症^[32]。

2.3.2 寡细胞型哮喘 儿童哮喘中有一部分是寡细胞型哮喘，在诱导痰细胞学检测中，痰液中嗜酸性粒细胞或中性粒细胞数量没有明显增加，高剂量糖皮质激素或针对2型炎症的新型生物靶向制剂在这些儿童中未见效^[33]。寡细胞型哮喘的病理学特征尚不完全清楚，目前认为其发病机制包括气道高反应性与气道炎症存在解偶联，这种差异可能是由神经元因素、非免疫介质、信号分子和易感基因驱动的，这些因素都会改变气道平滑肌的收缩性，导致气道高反应性^[34]。有研究发现寡细胞型哮喘气道微生物多样性低于嗜酸性粒细胞型哮喘、中性粒细胞型哮喘，而微生物群多样性的增加可引起气道免疫反应，产生的细胞因子可以驱动中性粒细胞或嗜酸性粒细胞的浸润和增殖^[35]。

3 儿童哮喘临床常见治疗措施对肺部微生物的影响

3.1 糖皮质激素

糖皮质激素是治疗哮喘的一线药物，目前哮喘指南建议长期使用吸入性糖皮质激素来控制哮

喘症状和预防恶化。临床上糖皮质激素对大多数哮喘患者有效，但仍有部分患者对糖皮质激素治疗不敏感。有研究发现嗜血杆菌在气道内丰度增加与吸入氟替卡松6周治疗的反应减弱有关^[36]；而对那些糖皮质激素治疗不敏感的患者进行长期吸入性糖皮质激素治疗，可能会改变下呼吸道的微生态，导致呼吸道微生态失调，促进了链球菌属的增殖^[37]。因此，某些气道微生物可能有潜力成为评估哮喘患者对皮质类固醇治疗反应的指标，使临床医生能够改进治疗方法。

3.2 补充益生菌

随着“肠-肺轴”概念的提出，目前认为肺部和肠道双向通讯可能是通过微生物直接产生或经免疫触发后生成的化学信号实现的，这些信号分子可以通过血液和淋巴游走全身，帮助调节免疫系统^[38]。因此，通过补充益生菌是纠正微生态失调和恢复“健康”肺部微生物组的一个潜在方法。2020年一项Meta分析显示补充益生菌并不能降低哮喘风险或喘息发病率，不建议使用益生菌预防婴儿哮喘^[39]；而另一项Meta分析则报告益生菌可提高哮喘儿童生活质量，减少症状的严重性，但需要更多涉及益生菌作用机制的研究来阐明益生菌在儿童和青少年变应性鼻炎和过敏性哮喘中的作用^[40]；也有研究发现补充益生菌可减少泼尼松龙的用量，有利于哮喘的治疗^[41]；鼻腔给药可以减少过敏性气道炎症，在预防和治疗哮喘方面富有前景，但对儿童哮喘的疗效还需进一步研究评估^[42]。由于在研究设计、受试人群、益生菌的种类和剂量等方面存在高度异质性，很多研究的结果是相互矛盾的，因此需要进一步的研究来解释益生菌的作用机制^[43]。

3.3 应用抗生素

尽管哮喘诊治指南并不支持常规使用抗生素治疗哮喘^[44]，但由于呼吸道感染是哮喘发病的重要诱因，导致哮喘儿童的抗生素使用比例高于无哮喘儿童，尽管有时并没有应用抗生素的适应证^[45]。有研究表明妊娠期抗生素的使用和儿童过早使用抗生素会增加幼儿患哮喘的风险^[46]；抗生素会影响机体对与哮喘恶化有关的呼吸道细菌/病毒感染的免疫反应，如肺炎链球菌和流感病毒^[47]；大环内酯类抗生素除了具有抑菌作用外，还有抗炎和免疫调节作用，其可以减少慢性气道疾病的炎症和气道损伤^[48]；长期使用低剂量阿奇霉素可以减少气道中流感嗜血杆菌的负荷，降低非嗜酸

性粒细胞型哮喘患儿的恶化率^[49]；目前对于长期使用大环内酯类药物治疗的哮喘患者在使用剂量、持续时间等方面还存在争议，有些研究并没有显示其在严重嗜酸性粒细胞型哮喘的有效性^[50]。

4 结语

哮喘的异质性并不局限于不同的临床表现和病因，还表现为不同的气道微生物群。以实验室和临床循证的方法将哮喘分为不同的内型有助于个体化精准治疗。哮喘患者的未来诊断和治疗应通过分析个体微生物群的组成和代谢活动来辅助。

利益冲突声明：所有作者均声明不存在利益冲突。

【参 考 文 献】

- [1] 李丽香, 林淑珍, 张任攀, 等. 中国农村儿童哮喘患病情况的 Meta 分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22(4): 380-386. PMID: 32312379. PMCID: PMC7389704. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.1910164.
- [2] Stikker BS, Hendriks RW, Stadhouders R. Decoding the genetic and epigenetic basis of asthma[J]. Allergy, 2023, 78(4): 940-956. PMID: 36727912. DOI: 10.1111/all.15666.
- [3] Paciência I, Cavaleiro Rufo J, Moreira A. Environmental inequality: air pollution and asthma in children[J]. Pediatr Allergy Immunol, 2022, 33(6): e13818. PMID: 35754123. DOI: 10.1111/pai.13818.
- [4] van Meel ER, Mensink-Bout SM, den Dekker HT, et al. Early-life respiratory tract infections and the risk of school-age lower lung function and asthma: a meta-analysis of 150 000 European children[J]. Eur Respir J, 2022, 60(4): 2102395. PMID: 35487537. PMCID: PMC9535116. DOI: 10.1183/13993003.02395-2021.
- [5] Alwarith J, Kahleova H, Crosby L, et al. The role of nutrition in asthma prevention and treatment[J]. Nutr Rev, 2020, 78(11): 928-938. PMID: 32167552. PMCID: PMC7550896. DOI: 10.1093/nutrit/nuaa005.
- [6] Arrieta MC, Stiemsma LT, Dimitriu PA, et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma[J]. Sci Transl Med, 2015, 7(307): 307ra152. PMID: 26424567. DOI: 10.1126/scitranslmed.aab2271.
- [7] Whiteside SA, McGinniss JE, Collman RG. The lung microbiome: progress and promise[J]. J Clin Invest, 2021, 131(15): e150473. PMID: 34338230. PMCID: PMC8321564. DOI: 10.1172/JCI150473.
- [8] 康小会, 曹玲. 对儿童哮喘个体精准治疗若干问题的思考[J]. 中国实用儿科杂志, 2020, 35(3): 191-195. DOI: 10.19538/j.ck2020030606.
- [9] Chiu CJ, Huang MT. Asthma in the precision medicine era: biologics and probiotics[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(9): 4528. PMID: 33926084. PMCID: PMC8123613. DOI: 10.3390/ijms22094528.
- [10] Taylor SL, Leong LEX, Choo JM, et al. Inflammatory phenotypes in patients with severe asthma are associated with distinct airway microbiology[J]. J Allergy Clin Immunol, 2018, 141(1): 94-103.e15. PMID: 28479329. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.03.044.
- [11] Huynh M, Crane MJ, Jamieson AM. The lung, the niche, and the microbe: exploring the lung microbiome in cancer and immunity[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1094110. PMID: 36733391. PMCID: PMC9888758. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1094110.
- [12] Natalini JG, Singh S, Segal LN. The dynamic lung microbiome in health and disease[J]. Nat Rev Microbiol, 2023, 21(4): 222-235. PMID: 36385637. PMCID: PMC9668228. DOI: 10.1038/s41579-022-00821-x.
- [13] Valverde-Molina J, García-Marcos L. Microbiome and asthma: microbial dysbiosis and the origins, phenotypes, persistence, and severity of asthma[J]. Nutrients, 2023, 15(3): 486. PMID: 36771193. PMCID: PMC9921812. DOI: 10.3390/nu15030486.
- [14] Man WH, de SteenhuijsenPiters WA, Bogaert D. The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health[J]. Nat Rev Microbiol, 2017, 15(5): 259-270. PMID: 28316330. PMCID: PMC7097736. DOI: 10.1038/nrmicro.2017.14.
- [15] Hou K, Wu ZX, Chen XY, et al. Microbiota in health and diseases[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 135. PMID: 35461318. PMCID: PMC9034083. DOI: 10.1038/s41392-022-00974-4.
- [16] Pataroni C, Watztenboeck ML, Schneidegger S, et al. Early-life formation of the microbial and immunological environment of the human airways[J]. Cell Host Microbe, 2018, 24(6): 857-865.e4. PMID: 30503510. DOI: 10.1016/j.chom.2018.10.019.
- [17] Wypych TP, Wickramasinghe LC, Marsland BJ. The influence of the microbiome on respiratory health[J]. Nat Immunol, 2019, 20(10): 1279-1290. PMID: 31501577. DOI: 10.1038/s41590-019-0451-9.
- [18] Dick S, Turner S. The airway microbiome and childhood asthma-what is the link? [J]. Acta Med Acad, 2020, 49(2): 156-163. PMID: 33189121. DOI: 10.5644/ama2006-124.294.
- [19] Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes[J]. Lancet, 2006, 368(9537): 804-813. PMID: 16935691. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69290-8.
- [20] Conrad LA, Cabana MD, Rastogi D. Defining pediatric asthma: phenotypes to endotypes and beyond[J]. Pediatr Res, 2021, 90(1): 45-51. PMID: 33173175. PMCID: PMC8107196. DOI: 10.1038/s41390-020-01231-6.
- [21] Busse WW, Kraft M, Rabe KF, et al. Understanding the key issues in the treatment of uncontrolled persistent asthma with type 2 inflammation[J]. Eur Respir J, 2021, 58(2): 2003393. PMID: 33542055. PMCID: PMC8339540. DOI: 10.1183/13993003.03393-2020.
- [22] LeMessurier KS, Samarasinghe AE. Eosinophils: nemeses of

- pulmonary pathogens? [J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2019, 19(8): 36. PMID: 31218528. PMCID: PMC6993982. DOI: 10.1007/s11882-019-0867-1.
- [23] Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F, et al. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(15): 1487-1495. PMID: 17928596. DOI: 10.1056/NEJMoa052632.
- [24] Chun Y, Do A, Grishina G, et al. Integrative study of the upper and lower airway microbiome and transcriptome in asthma[J]. *JCI insight*, 2020, 5(5): e133707. PMID: 32161195. PMCID: PMC7141394. DOI: 10.1172/jci.insight.133707.
- [25] Bourgoin-Heck M, Duf  al M, Saf S, et al. Staphylococcal sensitization: a correlate of type 2-high inflammation in children with severe asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2023, 11(2):564-571.e1. PMID: 37113036. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.10.026.
- [26] McCauley K, Durack J, Valladares R, et al. Distinct nasal airway bacterial microbiotas differentially relate to exacerbation in pediatric patients with asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 144(5): 1187-1197. PMID: 31201890. PMCID: PMC6842413. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.05.035.
- [27] 韩蕾, 张旻. 非 2 型哮喘的发病机制及治疗研究进展[J]. *国际呼吸杂志*, 2021, 41(1): 47-52. DOI: 10.3760/cma.j.cn131368-20200401-00239.
- [28] Ray A, Kolls JK. Neutrophilic inflammation in asthma and association with disease severity[J]. *Trends Immunol*, 2017, 38(12): 942-954. PMID: 28784414. PMCID: PMC5711587. DOI: 10.1016/j.it.2017.07.003.
- [29] Hossain FMA, Choi JY, Uyangaa E, et al. The interplay between host immunity and respiratory viral infection in asthma exacerbation[J]. *Immune Netw*, 2019, 19(5): e31. PMID: 31720042. PMCID: PMC6829071. DOI: 10.4110/in.2019.19.e31.
- [30] Green BJ, Wiriyaichai P, Grainge C, et al. Potentially pathogenic airway bacteria and neutrophilic inflammation in treatment resistant severe asthma[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e100645. PMID: 24955983. PMCID: PMC4067344. DOI: 10.1371/journal.pone.0100645.
- [31] Marathe SJ, Snider MA, Flores-Torres AS, et al. Human matters in asthma: considering the microbiome in pulmonary health[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1020133. PMID: 36532717. PMCID: PMC9755222. DOI: 10.3389/fphar.2022.1020133.
- [32] Patel KK, Vicencio AG, Du Z, et al. Infectious Chlamydia pneumoniae is associated with elevated interleukin-8 and airway neutrophilia in children with refractory asthma[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2010, 29(12): 1093-1098. PMID: 21155094. DOI: 10.1097/inf.0b013e3181eae6dc.
- [33] Papaioannou AI, Fouka E, Ntontsi P, et al. Paucigranulocytic asthma: potential pathogenetic mechanisms, clinical features and therapeutic management[J]. *J Pers Med*, 2022, 12(5): 850. PMID: 35629272. PMCID: PMC9145917. DOI: 10.3390/jpm12050850.
- [34] Tliba O, Panettieri RA Jr. Paucigranulocytic asthma: uncoupling of airway obstruction from inflammation[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 143(4): 1287-1294. PMID: 29928921. PMCID: PMC6301131. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.06.008.
- [35] Son JH, Kim JH, Chang HS, et al. Relationship of microbial profile with airway immune response in eosinophilic or neutrophilic inflammation of asthmatics[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2020, 12(3): 412-429. PMID: 32141256. PMCID: PMC7061157. DOI: 10.4168/air.2020.12.3.412.
- [36] Durack J, Lynch SV, Nariya S, et al. Features of the bronchial bacterial microbiome associated with atopy, asthma, and responsiveness to inhaled corticosteroid treatment[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140(1): 63-75. PMID: 27838347. PMCID: PMC5502827. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.08.055.
- [37] Singanayagam A, Glanville N, Cuthbertson L, et al. Inhaled corticosteroid suppression of cathelicidin drives dysbiosis and bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(507): eaav3879. PMID: 31462509. PMCID: PMC7237237. DOI: 10.1126/scitranslmed.aav3879.
- [38] Dang AT, Marsland BJ. Microbes, metabolites, and the gut-lung axis[J]. *Mucosal Immunol*, 2019, 12(4): 843-850. PMID: 30976087. DOI: 10.1038/s41385-019-0160-6.
- [39] Wei X, Jiang P, Liu J, et al. Association between probiotic supplementation and asthma incidence in infants: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Asthma*, 2020, 57(2): 167-178. PMID: 30656984. DOI: 10.1080/02770903.2018.1561893.
- [40] Chen N, Liu F, Gao Q, et al. A meta-analysis of probiotics for the treatment of allergic airway diseases in children and adolescents[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2022, 36(4): 480-490. PMID: 35238209. DOI: 10.1177/19458924221080159.
- [41] Voo PY, Wu CT, Sun HL, et al. Effect of combination treatment with *Lactobacillus rhamnosus* and corticosteroid in reducing airway inflammation in a mouse asthma model[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2022, 55(4): 766-776. PMID: 35487817. DOI: 10.1016/j.jmii.2022.03.006.
- [42] 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. PMID: 21422039. DOI: 10.1136/thx.2010.152512.
- [43] Ciprandi G, Tosca MA. Probiotics in children with asthma[J]. *Children (Basel)*, 2022, 9(7): 978. PMID: 35883962. PMCID: PMC9316460. DOI: 10.3390/children9070978.
- [44] Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, et al. Global initiative for asthma strategy 2021: executive summary and rationale for key changes[J]. *Eur Respir J*, 2022, 59(1): 2102730. PMID: 34667060. PMCID: PMC8719459. DOI: 10.1183/13993003.02730-2021.
- [45] Fong I, Zhu J, Finkelstein Y, et al. Antibiotic use in children and youths with asthma: a population-based case-control study[J]. *ERJ Open Res*, 2021, 7(1): 00944-2020. PMID: 33748257. PMCID: PMC7957291. DOI: 10.1183/23120541.00944-2020.
- [46] Kelderer F, Mogren I, Eriksson C, et al. Associations between pre- and postnatal antibiotic exposures and early allergic

- outcomes: a population-based birth cohort study[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2022, 33(9): e13848. PMID: 36156813. PMCID: PMC9544930. DOI: 10.1111/pai.13848.
- [47] LeMessurier KS, Iverson AR, Chang TC, et al. Allergic inflammation alters the lung microbiome and hinders synergistic co-infection with H1N1 influenza virus and *Streptococcus pneumoniae* in C57BL/6 mice[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 19360. PMID: 31852944. PMCID: PMC6920369. DOI: 10.1038/s41598-019-55712-8.
- [48] Pollock J, Chalmers JD. The immunomodulatory effects of macrolide antibiotics in respiratory disease[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2021, 71: 102095. PMID: 34740749. PMCID: PMC8563091. DOI: 10.1016/j.pupt.2021.102095.
- [49] Sun J, Li Y. Long-term, low-dose macrolide antibiotic treatment in pediatric chronic airway diseases[J]. *Pediatr Res*, 2022, 91(5): 1036-1042. PMID: 34120139. PMCID: PMC9122820. DOI: 10.1038/s41390-021-01613-4.
- [50] Hinks TSC, Levine SJ, Brusselle GG. Treatment options in type-2 low asthma[J]. *Eur Respir J*, 2021, 57(1): 2000528. PMID: 32586877. PMCID: PMC7116624. DOI: 10.1183/13993003.00528-2020.
- (本文编辑: 杨丹)
(版权所有©2023 中国当代儿科杂志)

· 消息 ·

本刊 12 篇论文入选 2023 年度“F5000”中国精品科技期刊顶尖学术论文

近日, 中国科学技术信息研究所发布了 2023 年度“领跑者 5000——中国精品科技期刊顶尖学术论文”(简称 F5000) 入选名单。F5000 论文是经定量分析遴选和专家评议, 从中国精品科技期刊中遴选的优秀学术论文。遴选出的论文将通过 F5000 平台, 集中在国际上进行展示和交流, 以进一步促进我国科技成果的国际传播与推广。

《中国当代儿科杂志》共有 12 篇论文入选, 祝贺入选的陈煜、陈凌、黎文倩、程茜、汪莉、王杨、方柯南、张素娥、杨传忠、刘亚璇、徐发林、唐琦钦、甘川、吴新萍、韩树萍、巨容、周文浩、黎剑云、李丽、焦富勇、姚开虎等作者及其团队! 中国科学技术信息研究所将给入选作者颁发入选证书。

《中国当代儿科杂志》编辑部
2023 年 9 月 22 日