Modern Practical Medicine, February 2024, Vol.36, No.2

·综 述·

成人支气管哮喘气道微生态及与细胞免疫关系的研究进展

鲍绪新,陈益靖,戴中

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.02.039

【中图分类号】 R562.2+5 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2024)02-0274-04

据报道，全球约有 3.34 亿人患有支气管哮喘，其中约有 4 570 万成年患者[1-2]。在我国哮喘患者中，仅存在 28.8%的患者被确诊为哮喘，23.4%的患者接受过肺功能测试，而 2017 年我国 30 多个地区门诊支气管哮喘患者控制调查提示，我国城市地区支气管哮喘总体控制率仅为 28.5%[3]。这提示目前我国支气管哮喘诊疗管理不规范的问题，为了改善这一现状，对支气管哮喘进行更深一步的研究具有重要意义。微生物组这一概念由 MrCray 与 Lederberg 首次提出，主要指与人类共享省空间的共栖、共生病原微生物的生态共同体[4]。随后 Ravel 与 Marchesi 于 2015 年将微生物组重新定义为整个栖息地，包括细菌、真菌、古细菌与病毒每种微生物及它们的基因组与生存环境[5]。近年来，有学者证实相较于健康人群，支气管哮喘患者气道微生态结构及各个菌群的相对丰度均产生了较大变化，尤其以嗜血杆菌、莫拉菌等变形菌门大量释放为主[6]。目前有关支气管哮喘病理机制未完全明确，但从免疫学角度分析，支气管哮喘是由各种免疫细胞及细胞因子介导与相互作用而发生[7]。随着对气道微生态的探究，不断有学者指出呼吸道中微生物的定植及细胞免疫变化之间的作用对疾病发展具有重要影响。

1 支气管哮喘的免疫学机制

自然界中充斥着较多的微生物，个体能在其中生存离不开自身的防御机制，即先天性与获得性免疫系统。前者作为在个体内存在时间最长的防御机制，是个体在自然界中的生存基础[8]。而个体呼吸道的先天性免疫系统包括中性粒细胞、树突状细胞等细胞及非细胞成分，能对外部刺激产生非特异性反应，其中非细胞成分主要有乳铁蛋白、防御素及干扰素等[9]。呼吸道免疫系统的第一道防线是气道上皮细胞，可发挥清洁、屏障及免疫功能，当病原微生物进入机体后，部分伴随呼吸运动呼出，部分聚集于呼吸道，伴随纤毛运动将其运送至咽部被吞咽或咳出[10]。此外，气道上皮细胞被活化后生成的白细胞介素（IL）-25 等上皮细胞因子及胸腺基质淋巴细胞生成素，有效连结先天性与适应性免疫[11]。获得性免疫主要发生于患者被花粉、动物皮屑等过敏原接触后，主要机制为机体 Th1/Th2 免疫平衡被打破，过敏原特异性 Th2 细胞被激活，生成一系列细胞因子调控过敏反应，即 Th2 相关性哮喘表型。伴随对支气管哮喘表型研究深入，除 Th2 型外还包括其他内在表型，但由于现阶段尚未明确特异性生物标记物，人们对这些内在表型及其分子机制了解较少。

2 健康人群及成人支气管哮喘患者气道微生态特征

2.1 健康人群气道微生态特征 人体呼吸道以甲状软骨为界线分成上呼吸道与下呼吸道，前者包括前鼻、鼻腔、鼻窦等结构，而前鼻内黏膜上存在较多浆液与皮质腺体，与外部环境距离最近，更易被棒状杆菌属、葡萄球菌属等亲脂性微生物定植[11]。下呼吸道包括声带下方喉部、气管、小支气管、细支气管与肺泡，在以往认知中，该部分应是无菌环境，但随着微生物检查手段的发展，尤其是高通量 16S rDNA 技术的出现，已有学者于下呼吸道中检测出微生物的存在。有学者认为，下呼吸道的微生物主要由上呼吸道微生物扩散而来，但也有研究发现下呼吸道富含上呼吸道中不存在的细菌种类，这提示上呼吸

基金项目： 金华市科技计划项目（2023C221863）

作者单位： 321100 浙江省兰溪，兰溪市人民医院

通信作者： 鲍绪新，Email：15067938508@163.com

道并不是下呼吸道微生物的唯一来源[12-13]。气道微生物对健康人群的适应性免疫反应的构建及协调微生物群、宿主与环境间的动态平衡具有重要作用。同时气道微生物还能够诱导局部或全身上皮细胞、树突状细胞、中性粒细胞等因子生成，从而促进体内病原体的清除[14]。

2.2　支气管哮喘气道微生态改变　流行病学调查发现，微生物暴露、气道细菌感染均可导致哮喘的发生，但其病理机制目前尚不明确。有研究指出，支气管哮喘患者气道内存在特定的微生物群，尤其是流感嗜血杆菌、链球菌等，影响疾病发生及发展[15]。白筱翠等[16]通过动物实验，对小鼠进行高通量测序分析，将健康小鼠与支气管哮喘小鼠支气管组织切片进行病理学观察，结果显示支气管哮喘小鼠呼吸道菌群较健康小鼠菌群丰度升高，放线及变形菌门增多，厚壁菌门下降，两组小鼠菌群结构存在明显差异，但该实验统计分析的菌群与人体呼吸道微生态主要菌群存在一定差异。杨丹芬等[17]通过选取 60 例支气管哮喘患者为观察组，35 例健康人群为对照组，对两组呼吸道菌群进行观察，结果显示观察组甲型链球菌占比明显高于对照组，但该研究由于样本量较少，病例代表有限，且从菌群丰富度、菌群特征、菌群类别等角度进行分析可能可以多角度反应气道微生态改变具体状况。此外，支气管哮喘的发生与病毒关系同样密切，当病毒入侵机体，其病原体相关模式分子能够被先天性免疫中的受体识别，有效发挥抗病毒作用，同时树突状细胞被激活，介导特异性免疫清除作用；而哮喘患者存在部分免疫缺陷，抑制病毒活性降低，提高病毒感染风险。任天思等[18]研究通过对反复喘息患者依据支气管哮喘预测指数进行分组，比较两组病毒感染率及感染种类，结果显示与阴性组比较，阳性组病毒感染率更高，感染种类更多，但该研究的对象主要为婴幼儿，这与成人支气管哮喘患者气道病毒感染率及感染种类可能有一定差异。有研究显示，气道功能可被病毒经各种路径影响，包括使气道上皮屏障受损，在大量空气变应原进入机体后，促进炎症细胞等细胞因子大量释放，引起气道持续炎症反应，是加重成人支气管哮喘病情的重要原因之一[19]。

3　成人支气管哮喘与先天性免疫的相关性

当细菌、病毒与气道上皮细胞受体相结合时，能在细胞上内化或复制，生成先天免疫防御素。分泌性上皮细胞能够生成 IL-25、IL-33 等介导 2 型黏膜免疫反应，还可以分泌防御素、溶菌酵素等抑菌肽，且上述细胞因子会刺激其他细胞类型，诱导下游 Th2 炎性反应[20]。

气道黏液也具有重要的免疫功能，主要由水分与黏蛋白类、非黏蛋白质组成，黏蛋白含有丰富的糖蛋白，在成人气道内主要表达为黏蛋白 5AC（MUC5AC）、黏蛋白 5B（MUC5B）。有动物实验指出，MUC5B 在气道免疫防御机制中扮演重要角色，缺乏 MUC5B 会打破免疫稳态，诱导肺部炎症和慢性感染的出现[21]。此外，气道黏液中还存在一切其他物质可与微生物相互作用，如噬菌体，噬菌体可暴露黏蛋白聚糖，阻拦细菌于气道上皮细胞上定植，目前已有报道证实当噬菌体黏附于气道黏液上能够形成非宿主衍生的防御方式与细菌感染拮抗[22]。

作为一种特殊的抗原提呈细胞，呼吸道树突状细胞能够连接先天性及适应性免疫系统，能够摄取、加工并递送过敏原。在过敏原进入机体后出现的免疫应答环节中树突状细胞的激活是较为重要的一环，过敏原能够直接激活该细胞，且会被其他免疫细胞相互作用影响[23]。树突状细胞包括 1 型、2 型树突状细胞，前者摄取过敏原后经过氧化物酶体、维甲酸等增殖物激活γ受体诱导 Treg 细胞分化；后者则参与诱导 Th17 与 Th2 细胞分化[24]。

作为一类新发现的非 B、T 细胞，固有淋巴细胞（ILCS）在全身多个组织中表达，可发挥适应性免疫功能。ILCS 包括 ILC1、ILC2 与 ILC3 三个亚群，ILC1 即自然杀伤细胞，能发挥抗病毒效应；ILC2 可分泌 IL-4 等 Th2 型细胞因子，影响过敏性或非过敏性支气管哮喘的发生及发展。有研究显示，ILC3 在过敏性气道炎症中能单独介导炎性反应的出现，而在非过敏性支气管哮喘中，能经 ST2-IL33 途径生成 2 型细胞因子介导肺部炎症反应与气道高反应性产生双调蛋白，维持肺部修复功能与气道上皮细胞完整性[25]。

4　气道微生态改变与细胞免疫关系

4.1　气道微生态与嗜酸性粒细胞的关系　成人支气管哮喘依据细胞免疫途径不同包括 T2 炎症型与非 T2 炎症型，其中 T2 炎症型支气管哮喘以嗜酸性粒细胞分泌增多为主要特征，且 T2 炎症型是最为常见

的一种类型，无论过敏或非过敏的状况均可出现。参与T2炎症型免疫应答的细胞包括ILC2、TH2细胞、B细胞等，上述细胞均可分泌IL-13、IL-9、IL-5、IL-4等因子活化炎症细胞，促进黏液分泌，引起气道高反应与气道重塑[26]。支气管哮喘发病的过程中，流感嗜血杆菌、金黄色葡萄球菌及普氏杆菌均发挥不同作用，3种细菌能够直接诱导嗜酸性粒细胞释放各种趋化因子与细胞因子，如流感嗜血杆菌与普氏杆菌能诱导IL-10的释放，金黄色葡萄球菌能借助血小板活化因子受体直接活化嗜酸性粒细胞分泌 IL-1β及肿瘤坏死因子-α（TNF-α）[27]。IL-10作为一种抗炎细胞因子，主要由调节B细胞分泌，在免疫反应中发挥了重要作用，其对单核细胞与巨噬细胞的作用主要为抑制炎性介质的产生与释放及抗原呈递，增强细胞吞噬作用；同时IL-10能够直接对$CD4^+$T细胞产生作用，下调Th1细胞分泌的干扰素γ（IFN-γ）与IL-2细胞因子及Th2细胞分泌的IL-4、IL-5。有研究表明IL-1β、TNF-α在支气管哮喘患者体内高表达[28]。这些均可进一步证明流感嗜血杆菌与普氏杆菌具有抑制炎症反应的作用，而金黄色葡萄球菌具有加重炎症反应的作用。另有学者通过研究证实金黄色葡萄球菌能够与Toll样受体（TLR）2相结合，诱导上皮细胞衍生细胞因子，如胸腺基质淋巴细胞生成素（TSLP）、IL-33的释放，进而导致T2炎症的出现[29]。

4.2　气道微生态与嗜中性粒细胞的关系　非T2炎症型支气管哮喘主要以嗜中性粒细胞浸润及IL-8高水平为主要特征，且Th17与ILC3细胞分泌的IL-17也可刺激嗜中性粒细胞分泌。支气管哮喘患者上呼吸道检测中发现的卡他莫拉菌与疾病的发生及发展有关，而该病原菌主要通过IL-17与TNF-α依赖性炎症反应加重HDM触发的过敏性气道疾病。有学者通过动物实验证明，流感嗜血杆菌能诱导巨噬细胞与 Th17细胞分泌 Th-17细胞介导嗜中性粒细胞炎症反应的发生，这证实流感嗜血杆菌能通过调节气道免疫反应促进非T2炎症型的发生及发展[30]。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

参　考　文　献

[1] GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015[J].Lancet Respir Med,2017,5(9):691-706.

[2] HUANG K,YANG T,XU J,et al.Prevalence, risk factors, and management of asthma in China: a national cross-sectional study[J].Lancet,2019,394(10196):407-418.

[3] 王文巧,林江涛,周新,等.2015-2016年我国中心城市30家医院支气管哮喘患者管理水平调查[J].中华内科杂志,2018,57(1):15-20.

[4] DAI W,CHEN J,XIONG J.Concept of microbial gatekeepers: Positive guys[J].Appl Microbiol Biotechnol,2019,103(2):633-641.

[5] MARCHESI J R, RAVEL J.The vocabulary of microbiome research: a proposal[J].Microbiome,2015(3):31.

[6] YANG R, ZHANG Q, REN Z, et al. Different Airway Inflammatory Phenotypes Correlate with Specific Fungal and Bacterial Microbiota in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. J Immunol Res, 2022,2022:177884.

[7] VARRICCHI G, FERRI S, PEPYS J, et al. Biologics and airway remodeling in severe asthma[J].Allergy,2022,77(12):3538-3552.

[8] ZHANG B, ZENG M, ZHANG Q, et al. Ephedrae Herba polysaccharides inhibit the inflammation of ovalbumin induced asthma by regulating Th1/Th2 and Th17/Treg cell immune imbalance[J]. Mol Immunol,2022,152:14-26.

[9] SCADDING G K,SCADDING G W.Innate and adaptive immunity in allergic airway disease[J].Curr Opin Allergy Clin Immunol,2022,22(1):10-15.

[10] FREY A,LUNDING L P, EHLERS J C, et al. More Than Just a Barrier: The Immune Functions of the Airway Epithelium in Asthma Pathogenesis[J].Front Immunol,2020(11):761.

[11] KWOK P C L, WALLIN M, DOLOVICH M B, et al.Studies of Radioaerosol Deposition in the Respiratory Tract[J].Semin Nucl Med, 2019,49(1):62-70.

[12] MAHOWALD M,SHAHAN B,FORBES D.Respiratory Conditions: Lower Respiratory Tract Infections[J].FP Essent,2019,486:19-25.

[13] DIAO Z,HAN D,ZHANG R,et al.Metagenomics next-generation sequencing tests take the stage in the diagnosis of lower respiratory tract infections[J].J Adv Res,2021,38:201-212.

[14] MAN W H, DE STEENHUIJSEN PITERS W A, BOGAERT D. The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health[J].Nat Rev Microbiol,2017,15(5):259-270.

[15] DIVER S, HALDAR K, MCDOWELL P J, et al. Relationship between inflammatory status and microbial composition in severe asthma and during exacerbation[J].Allergy,2022,77(11):3362-3376.

[16] 白筱翠,邓航,肖纯凌.基于高通量测序分析哮喘小鼠呼吸道菌群的变化[J].中国微生态学杂志,2022,34(5):532-535.

[17] 杨丹芬,谢园媛,姜棚菲,等.支气管哮喘患者呼吸道菌群及FeNO、Th/Treg细胞水平变化[J].中国微生态学杂志,2022,34(7):829-832.

[18] 任天思,郭秀玲,李然,等.25-羟维生素D3和病毒感染与反复喘息婴幼儿哮喘预测指数的相关性研究[J].徐州医科大学学报,2023,43(2):128-133.

[19] KIM S R.Viral Infection and Airway Epithelial Immunity in Asthma[J].Int J Mol Sci,2022,23(17):9914.

[20] PIVNIOUK V,JUNIOR J A G, HONEKER L, et al.The role of innate immunity in asthma development and protection: Lessons from the environment[J].Clin Exp Allergy,2020,50(3):282-290.
[21] CHEN X,QIU C.Respiratory tract mucous membrane microecology and asthma[J].Ann Transl Med,2019,7(18):495.
[22] 翟建宾,赵宏达,赵臣亮,等.益肺化痰汤减轻哮喘脾虚证大鼠气道高黏状态的作用与机制[J].中国实验方剂学杂志,2022,28(16):100-108.
[23] UYTTEBROEK S,CHEN B,ONSEA J,et al.Safety and efficacy of phage therapy in difficult-to-treat infections: A systematic review[J].Lancet Infect Dis,2022,22(8):208-220.
[24] FURLONG-SILVA J,CHARLES COOK P.Fungal-mediated lung allergic airway disease: The critical role of macrophages and dendritic cells[J].PLoS Pathog,2022,18(7):1010608.
[25] WHESTSTONE C,RANJBAR M,OMER H,et al.The Role of Airway Epithelial Cell Alarmins in Asthma[J].Cells,2022,11(7):1105.
[26] 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.
[27] THIRIOU D, MORIANOS I, XANTHOU G, et al.Innate immunity as the orchestrator of allergic airway inflammation and resolution in asthma[J].Int Immunopharmacol,2017,48:43-54.
[28] AINGUY-SEERS S,LAVOIE J P.Glucocorticoid treatment in horses with asthma: A narrative review[J].J Vet Intern Med,2021,35(4):2045-2057.
[29] LAN F, ZHANG N, HOLTAPPELS G, et al.Staphylococcus aureus Induces a Mucosal Type 2 Immune Response via Epithelial Cell-derived Cytokines[J].Am J Respir Crit Med,2018,198(4):452-463.
[30] ESSILFIE A T,SIMPSON J L,HORVAT J C,et al.Haemophilus influenzae infection drives IL-17-mediated neutrophilic allergic airways disease[J].PLoS Pathog,2011,7(10):1002244.

收稿日期:2023-10-17
(本文编辑:陈志翔)

人工智能在膝关节 MRI 诊断中的应用进展

林恒屹,冯仁海,尹彬彬,王柏森

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.02.040
【中图分类号】 R816.8 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2024)02-0277-04

由于解剖结构复杂而精细,膝关节是最容易受到严重损伤的身体部位之一。膝关节病变发病率高且具有致残、致畸的风险,严重影响患者生活质量,并给社会、经济带来巨大负担。精准判断膝骨关节疾病进程及状态,可有助于提供精准化、阶梯化、个性化的治疗方案。目前,磁共振成像(MRI)是评估和诊断此类疾病的标准临床方法。通过对关节软骨、骨、滑膜、半月板等结构的定量分析,可以了解关节的形态学和结构学变化,如软骨退化、半月板损伤等,并评估疾病的严重程度。随着计算机算力、算法等软硬件水平的提升,以及医学影像、生物样本大数据时代的到来,人工智能在影像学组的应用特别是深度学习方法,已经在医学影像领域取得了显著成果[1]。人工智能技术为开展膝关节影像智能研究和膝骨关节炎智能评估提供了新思路,通过深度学习来改善图像质量用以辅助诊断也有许多研究。

作者单位: 315040 宁波,宁波市第六医院
通信作者: 林恒屹,Email:yzzxlhy@163.com

1 基本概述

1.1 影像组学概念 Lembin 等[2]在 2012 年首次提出了影像组学(Radiomics)的概念。影像组学是一种利用医学影像数据进行定量分析和模式识别的研究领域,它通过提取和分析医学影像中的特征,结合机器学习和统计学方法,来研究和预测疾病的发展、治疗效果和预后等方面的信息。影像组学可以帮助医生更准确地诊断疾病、评估疾病的严重程度和预测患者的治疗反应,为个体化医疗提供支持。

1.2 机器学习概念 机器学习是一种人工智能的分支领域,人工智能(artificial intelligence)是在 1956 年达特茅斯会议上麦卡锡首先提出的,它是研究、开发用于模拟、延伸和扩展人的智能的理论、方法、技术及应用系统的一门新的技术科学。机器学习通过让计算机从数据中学习和提取模式,从而实现自主学习和预测能力的方法。它通过构建和训练模型,使计算机能够自动识别和理解数据中的模式和规律,并根据这些模式和规律做出决策或预测。机器学习广泛应用于各个领域,如图像识别、语音识别、