

腸道微菌叢與肺部感染的關係

陳俊升¹ 彭彥鈞^{2,3,4}

台中榮民總醫院嘉義分院¹ 內科部胸腔科² 內科部胃腸肝膽科

台中榮民總醫院³ 內科部胃腸肝膽科

⁴ 陽明交通大學醫學系

摘 要

人體體內共生著由許多種類的微生物所形成的菌落，這些細菌可以在皮膚與消化道等全身各器官系統存在。這些為數眾多的細菌、古細菌、真菌和病毒統稱為“微生物群”(microbiota)。部分的微生物群可以透過各種直接與間接機制影響多種生理病理功能，造成宿主的健康與疾病狀態，反之，如果宿主有病態生理狀況下，也會造成微生物菌群組態的改變。動物實驗也顯示腸內菌叢可以透過免疫系統與免疫細胞的活化，如巨噬細胞的活化，進而保護呼吸系統，使得肺部免於細菌感染的風險。先前的研究顯示腸道微菌叢對於肺部疾病如氣喘、慢性肺病與肺部細菌感染皆有關連性。自2019年底造成全球肆虐的SARS-CoV-2病毒所造成的COVID-19感染，這種全身性的病毒感染，主要是在肺部出現併發症，愈來愈多的研究顯現消化系統所呈現的徵狀及腸道菌叢的變化與預後有關，雖然研究結果尚存在分歧，卻是提供腸內菌叢與肺部感染一些相關的證據。由於腸內菌叢關聯腸道與肺部的健康與疾病狀態，“腸肺軸線”(Gut-lung Axis)概念因而廣泛的被提出引用，除了致病機轉外，在未來肺部感染的治療更提供潛在的重要角色，透過腸內菌叢的保健，對於肺部感染與健康提供更好的治療方案。

關鍵詞：微生物群 (Microbiota)
腸道微菌叢 (Gut microbiota)
肺炎 (Pneumonia)
肺部感染 (Pulmonary infection)

前 言

微菌叢 (microbiota) 可定義為微生物群，其涵蓋眾多細菌、古細菌、病毒和一些單細胞真核生物所形成的特定環境。微生物基因體 (microbiome) 則是特定微生物群所有基因組元素的整個集合^{1,2}，而宏觀基因組學 (metagenom-

ics) 則是研究微生物群落複雜性的分子研究領域^{1,2}。如果將人體視為一個大的生態環境，人類的微菌叢也涵蓋了整個身體的表面以及內部，人體微菌叢的數量若以70公斤人體估計大約在 10^{13} - 10^{14} 之間，人體微菌叢與細胞比例由原先估計的10:1到1:1左右^{3,4}。這些影響包括不同程度細菌對人體的生理以及病理的狀態，

來自於免疫系統的發展、飲食內容物、抗生素使用、疾病狀態或是隨著年齡變化的種種。居住在腸道的微菌叢，是目前被廣為探討影響人體的健康以及病理的重要因素，這些影響不只限於消化系統，透過酵素、細胞激素與血流淋巴系統造成全身性的影響。

腸道微菌叢 (gut microbiota) 因部位不同而有不同的組成，小腸包含了巨量且多樣化的細菌種類，然而結腸微菌叢比小腸微菌叢呈現更大的動態變化。結腸微生物群很大程度上是受到複雜且不易消化的碳水化合物所影響，雖然糞便採樣無法理想的代表胃腸道微菌叢狀態，但卻是提供我們了解大腸微菌叢的一種較簡易方式。目前多數的研究來自北美和歐洲研究，亞洲、非洲或南美的研究則相對較少，但是近來台灣也有許多相關的研究^{5,6}

腸道微菌叢種類包羅萬象，最常會看到的腸道微菌叢主要為兩個門系：厚壁菌門 (*Firmicutes*) 和擬桿菌門 (*Bacteroidetes*) (表一)，但要注意的，至少另有 10 種以上的不同菌門系，雖然沒有絕對數量上的優勢，也可以個別發揮具有功能性的影響力。目前，當我們觀察微菌叢時，往往聚焦腸道細菌群 (*Bacteriome*)，卻忽略了病毒 (*Virome*) 和真核生物 (*Mycobiome*) (原生動物和真菌)。這也是對於腸道微菌叢研究可能的限制，但目前也有些研究開始在探討細菌群和真菌及病毒的關係及其交互作用 (*Integrative multi-biome analysis*)⁷。目前較常用來評估腸內菌叢狀態是以腸內菌的比例，如

Firmicutes/Bacteroid 的比例 (F/B ratio)，在每個宿主個體甚至每種生理與病理都有可能不同，也間接或直接的影響了宿主的健康狀態^{8,9}。如前所述，單一門系可能影響疾病的狀態，如 *Faecalibacterium prausnitzii* 被某些研究認為與發炎性腸道疾病 (IBD) 相關^{10,11}，但也看到了與之相反的論點¹²。由此可見腸道微菌叢與健康、疾病乃至於人群有錯綜複雜的關聯性，在現有的研究基礎上，並不容易做出確切的實證。

腸道微菌叢對宿主感染的影響

人類與微生物組在宿主的生理和疾病狀態上扮演著重要的相互作用。胃腸道系統一直是眾多微生物居住寄生的大本營，宿主透過免疫、血流淋巴系統及細胞激素等介質與微生物間產生微妙的交互作用，腸道微菌叢能透過直接與間接的方式影響宿主的健康與疾病狀態^{1,2}。人體中居住著各式各樣的微生物群落，這些群落統稱為共生微生物群 (*Commensal Microbiota*)。共生菌群如何影響宿主健康？在宿主的各種腸道以外器官系統致病性感染中，腸內微菌叢對於宿主的影響多半是影響免疫等功能，進而對於外來致病菌產生影響¹³。病毒感染是全世界最嚴重的公共衛生問題之一。在感染過程中，病毒可能與共生菌群發生實質性和密切的相互作用。共生菌群可能透過各種機制入侵病毒對其進行調節，進而受到調節，從而在病毒感染中具有刺激或抑製作用。反之，入

表一：健康人體內主要腸內菌^{2,5,7}

菌門	菌屬
厚壁菌門 (<i>Firmicutes</i>)	<i>Lactobacillus, streptococcus, staphylococcus, Enterococcus, Faecalibacterium, Clostridia (C. difficile), Ruminococcus, Eubacterium, Roseburia</i>
擬桿菌門 (<i>Bacteroidetes</i>)	<i>Bacteroides, Prevotella, Xylanibacte, Alistipis</i>
變形菌門 (<i>Proteobacteria</i>)	<i>Enterobacteriaceae, Salmonella, Shigella, Escherichia, Klebsiella, Desulfovibrio</i>
放線菌門 (<i>Actinobacteria</i>)	<i>Bifidobacteria, Collinsella</i>
疣微菌門 (<i>Verrucomicrobia</i>)	<i>Akkermansia</i>
廣古菌門 (<i>Euryarchaeota</i>)	<i>Methanobrevibacter</i>

侵的病毒也可能會破壞共生菌群的完整性，產生菌群生態與組成的改變，從而導致宿主的營養不良並進一步影響病毒的感染力^{14,15}。

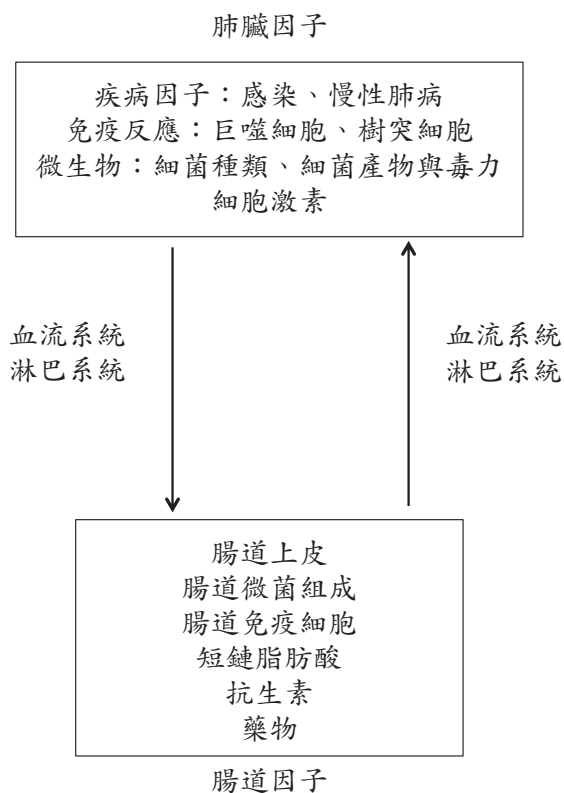
腸道微生物叢與肺部感染

透過免疫細胞與血流淋巴系統，腸道微生物群可以透過細胞激素對於位於遠端的肺臟進行調控(圖一)¹⁶⁻¹⁹。相對的，雖然看似無關聯的器官系統，肺部感染狀態也可能影響腸道微觀環境。以病毒感染為例，研究顯示在病毒性呼吸道感染的的作用機轉上發現，由流感病毒引起的感染就可能透過訊息傳導路徑產生細胞激素影響其他系統，如消化系統²⁰。共生微生物群可以驅動在肺基質細胞內的干擾素第一型(IFN-I)訊號，以防止早期病毒感染。流感病毒雖然在呼吸道中進行複製，但卻是全身系統都會受到影響，可能出現胃腸道症狀。另外，在COVID-19患者中也觀察到的病患有腸胃道徵狀中，報告顯示有將近50% COVID-19感染者，包括有食慾不佳、腹瀉、嘔吐與腹痛等²¹。由

這些典型腸胃道的徵狀，雖然沒有大量的研究實證，卻也合理推論胃腸道微生物組的改變²²。就機轉推論，這些症狀可能是通過IFN-I分子的機制，顯著改變腸道微生物群組成所致²³。目前尚無直接證據探討COVID-19與IFN-I與腸內菌的研究，但在重症COVID-19感染的病患身上，確實發現IFN-I表現得異常²⁴。肺中產生的流感誘導的IFN-I分子促進了專性厭氧菌的消耗和腸道中腸桿菌科的改變，導致了發炎的腸道環境失調，將肺部病毒的感染性影響延伸的全身性系統。

腸道微生物叢與社區性肺炎

上呼吸道病原體與肺炎的發生密切相關。然而，腸道微生物群失調(dysbiosis)的發生可能在肺炎的預後中具有相關的臨床表現。關於腸道微生物叢與社區性肺炎的研究不多²⁵，動物實驗則顯示腸道微生物叢可能對於肺炎球菌感染具有保護的角色^{26,27}。一個以兒童為主的臨床研究顯示，在內蒙古五歲以下兒童確診社區性肺炎與健康對照組之間腸道微生物群落有明顯的差異。在其研究中是從社區性肺炎兒童和健康對照組收集糞便樣本，使用V4區擴增基因組組微生物組16S rRNA基因定序來分析微生物群組成和表型；結果顯示了社區性肺炎兒童有腸道微生物群失調的狀態且與健康對照組相比，不同的腸道微生物組成和結構與兩個年齡階段的社區性肺炎兒童相關。一般來說0-3歲年齡段的主要屬為雙歧桿菌和腸球菌。與對照組相比，0-3歲社區性肺炎患者的大部分糞便樣本中，大腸桿菌-志賀氏菌、普氏桿菌、糞桿菌和腸桿菌顯著減少。在菌屬層次(genus level)探討，社區性肺炎與健康兒童的腸道微生物叢組成產生改變，與對照組相比，4-5歲年齡組的社區性肺炎兒童，埃希氏菌/志賀氏菌、雙歧桿菌、鏈球菌和精神桿菌的相對數量(relative abundance)增加，而糞桿菌、擬桿菌、毛螺菌科和瘤胃球菌的相對數量下降²⁸。社區性肺炎兒童患者和健康兒童的腸道微生物叢組成不同，臨床上的意涵則為改善微生物群失調可能為兒童肺炎的治療提供更廣泛的治療思考。



圖一：腸內菌與肺部感染病理關聯性¹⁷⁻¹⁹。

腸道微菌叢與院內感染肺炎的風險

對於病人住院後，因疾病與藥物等因素都可能對於宿主整體環境造成影響，因此推論對於消化道微生物環境與消化道微生物菌叢的改變有關。在重症病危的病患，由於免疫功能改變與抗生素的使用，會造成全身各器官系統的微生物環境改變，包括有皮膚、消化系統、呼吸系統等，這些全身性微生物菌叢的改變，除了隱含病人預後的好壞²⁹，也可能可以輔以微菌叢為標的的治療策略³⁰。抗生素與多重要藥物的使用藥物的使用都是造成全身各器官系統微菌叢菌落改變影響的因素³¹⁻³³。就現有的研究而言，多數腸微菌叢的研究則聚焦於呼吸器使用與消化道微菌叢的關聯性，如果以微菌叢的調控或是益生菌的使用或許可以是一個潛在治療的觀點。若探究益生菌對宿主康復有益的機轉，可能還是重症與呼吸器使用的病患擁有較差健康狀態（包括微菌叢與免疫力），另一方面呼吸器的使用，使外來菌落更容易進到人體之內，於是與呼吸道菌叢的相互作用下形成了更複雜的菌叢生態，益生菌的使用或可扭轉致病菌株的優勢³⁴。

腸道微菌叢與非典型肺炎

人體消化道微菌叢與非典型肺炎研究不多，在動物研究中則顯示，豬類幼期的菌種環境可能與後來肺部黴漿菌感染的易感性有關³⁵。在兒童的研究中則顯示抗生素與服用益生菌共同治療有顯著的療效³⁶。對於披衣菌感染或是退伍軍人症感染與消化道微菌叢的研究則付之闕如。

腸道微菌叢與 COVID-19

自 2019 年底開始，全球深陷 SARS-CoV-2 病毒大流行的威脅，肺炎重症是 SARS-CoV-2 的重要併發症，最嚴重可導致嚴重程度不等的心肺併發症，導致較高的死亡率³⁷。SARS-CoV2 感染和進展的致病機制，在病毒感染研究中更強調了病毒與微生物群的相互作用³⁸。

消化系統症狀是 SARS-CoV-2 感染除呼吸

道之外，重要的影響系統之一，因此合理推測感染此病毒可能會影響腸道微生物組，造成營養不良和其它有害後果³⁹。

宿主原生微生物群的健康狀況及其在 SARS-CoV-2 感染過程中的改變，可能造成個體對 COVID-19 的敏感性和適應性方面起著重要的改變。絕大多數 COVID-19 患者中，最嚴重的臨床狀況和死亡發生在具有特定風險因素感染者，例如高齡和多重共病症。而高齡與多重共病本身就可能造成宿主共生著不健康的微生物群狀態。腸道微生物群失調通常發生在患有糖尿病、肥胖症、自體免疫和衰老相關疾病患者，這些疾病是嚴重 COVID-19 的最高風險人群，並且影響胃腸道症狀通常與嚴重的 COVID-19 感染有關。糞便微菌叢分析顯示，COVID-19 感染所引起的菌叢改變與糞便中病毒濃度有關且與疾病的嚴重度也有關聯⁴⁰。但腸胃道徵狀與 COVID-19 疾病嚴重度的議題在近期的研究也顯示出不同的結論，也就是腸胃道症狀可能顯示有較好的預後及保護作用⁴¹。新近的研究則顯示，COVID-19 感染的病患會有腸內菌叢重要的短鏈脂肪酸與 L-異白胺酸 (L-isoleucine) 合成缺失，這個影響甚至於會到疾病康復之後仍然存在⁴²，這可能是 COVID-19 對宿主造成長期與深遠感染的機轉之一。除了臨床症狀與菌叢影響，近年來更考慮透過益生菌對於腸道菌叢的調控考量治療的潛在方向⁴³。

除此之外，對於包括腺病毒在內的其他呼吸道病毒，也觀察到促使腸道微生物組的變化。在狐猴模型中，腺病毒感染後，健康腸道微生物群所必需的幾種共生分類群減少了，而含有潛在病原體的屬，如奈瑟菌屬，則大量增加⁴⁴。在以疫苗注射為防治 COVID-19 為主要防治策略之此時，以腺病毒載體為疫苗為主要模式之一，對於胃腸道微生物菌落的改變也可能是值得探討的議題之一。

腸道微菌叢與慢性肺疾患

透過血流或淋巴系統與細胞激素的傳遞，消化道微菌叢在慢性肺部疾病具有遠端影響

的作用¹⁶，如前所提及早年消化道菌叢的生態可能與成年後肺部疾病有關⁴⁵。所以探討消化道微菌叢與慢性肺病是一個複雜且與時序相關的議題。在慢性肺病的病人中，細菌菌株與慢性肺病急性加重的發作有關，這會導致進一步的肺功能障礙⁴⁶。微生物群的組成會隨著慢性肺病的嚴重程度、個體呼吸消化道微生物群的組成、年齡、慢性肺病急性加重期間以及使用類固醇和抗生素而波動⁴⁷。了解微生物群對慢性肺病進展和惡化風險的影響，將有助於針對預防慢性肺病進展和惡化的治療⁴⁶。吸菸與慢性肺病往往有關，吸菸可能透過口腔呼吸道與腸道微菌叢的改變進而影響慢性肺病的病程，但針對此點的研究則有待於更多的研究來證實⁴⁸，最近動物研究發現，透過微菌叢的操作可以調控慢性肺梗阻並的病程發展⁴⁹。氣喘的發作與治療，無論是機轉或是治療都是複雜的歷程，回顧文獻中，則顯示腸內菌對於免疫功能的影響進而與氣喘發作相關，而這對於腸內菌與氣喘發作的治療上扮演著一個可研究的方向¹⁷。

藥物、腸道微菌叢與肺炎

腸道微菌叢與肺部感染或發炎有關，但使用藥物也會影響腸道菌種生態及菌種變異，進而影響宿主整體的健康狀態，包括肺部的免疫與健康，也是腸道微菌叢影響宿主健康狀態的合理的生理病理機轉模式。治療感染症所使用的抗生素會影響腸道菌叢進而影響肺部的免疫與健康與否是首要藥物議題，這可能與脂多醣 (lipopolysaccharide; LPS) 有關⁵⁰。即使是短期抗生素治療能夠將腸道微菌叢的影響轉成為長期的失調狀態，進而對於整體宿主健康與疾病狀態產生影響，幼年時期抗生素使用的狀態，則可能對於成長與發育造成影響。抗生素使用後後產生腸道生態失調的主要影響是喪失菌種的多樣性，喪失菌種的多樣性可能對於宿主產生疾病狀態，此外也會對於入侵病原體的抵抗力降低，並隱含病菌抗生素藥物耐藥性的危險³¹。近年常被探討的則是幽門桿菌根除對於腸道微菌叢的影響，幽門桿菌在防範潰瘍復發

與胃癌的預防上，對於幽門桿菌施予短期 (一至二周) 合併多種抗生素多合一根除的治療，已成為目前的標準醫療照護模式，衍伸出幽門桿菌根除治療對於腸道微菌叢與宿主健康的影響重要的議題，依一台灣本土多中心研究則顯示幽門桿菌根除治療結果顯示對於大腸桿菌抗藥性影響甚微，但對於代謝性指標 (胰島素抗性與血脂肪等) 則有正面的效果，此研究結論幽門桿菌根除對於腸道微菌叢與宿主健康為正面效果⁵。另外一個值得探討的議題則是目前廣泛使用的質子幫浦阻斷劑，在預防或治療消化道出血的前提下，特別是重症病人往往預防性使用質子幫浦阻斷劑來預防壓力性潰瘍出血，但質子幫浦阻斷劑卻可能影響消化道菌叢的改變，惡化腸內菌叢的微環境，也可能與後續肺部感染有相互關係^{51,52}。

腸道微菌叢與肺的交互作用

人類自出生後免疫系統的發展與運作就受到體內微生物菌落的影響，影響的機轉則是透過細胞的受器與不同菌落的代謝物，目前對於腸道微菌叢落對於肺部免疫與抗菌的機轉，可能是透過感知受體，類鐸受體 (toll-like receptor; TLR) 或核受體或代謝物 (如短鏈脂肪酸) 微生物菌落與人體產生交互作用^{53,54}。除此之外，進一步透過血液淋巴循環系統，微生物菌落產生遠端調控。雖然腸道微生物群對於肺部的抗菌免疫調節具有重要的作用，目前較多的研究仍著重在氣喘與腸內菌的研究關係。至於腸道微生物群與慢性阻塞性肺病及肺癌的關聯性，腸道微生物群與肺部的微生物菌落交互運作進而建立肺部抗菌的免疫模式等課題，尚待進一步研究。

呼吸道微菌叢與肺部疾病

本文主要討論腸道微菌叢與肺部感染的關聯與調控，就本身居住於呼吸道的微菌叢的重要性，也不容忽視。就菌種而言，呼吸道微菌叢與腸道微菌叢在界別上可能相似，但在種系上卻截然不同，部分存於腸道菌種在呼吸道卻不存在，如 *Faecalibacterium prausnitzii*

與 *Bacteroides thetaiotaomicron* 可在腸道發現，卻不存於呼吸道⁵⁵。就腸道微菌叢本身而言，菌種的複雜與龐大就研究本身就極具複雜性，呼吸道菌叢也因上下呼吸道有別，也有複雜性，因此，腸道微菌叢與呼吸道微菌叢的交互作用與關連性研究也尚未有明確的結論⁵⁵。但二者的關聯還是可以透過腸肺軸線來相互作用¹⁹。至於單純就呼吸道微菌叢而言，其與肺部疾病的相關且與發炎與疾病進展與預後還是有極大的關聯性^{19,56}。

結 論

腸道微生物群的狀態可以影響宿主生理功能，宿主健康與病態也會影響微生物菌群。腸道微菌叢透過血液與淋巴對於肺部免疫與感染有調控的作用。動物實驗也顯示腸內菌可以透過各種訊息路徑對抗感染，包括免疫系統與免疫細胞的活化，保護呼吸系統，免於細菌感染的風險。先前腸內菌叢與肺部感染的研究，無論是社區性肺炎或是院內感染性肺炎與腸內菌的關係與調控，相關的研究非常有限。但眾多的腸道微菌叢與肺炎關係則多著墨於2019年底起所盛行 SARS-CoV-2 感染，新近發表的研究則呈現消化系統所呈現的徵狀與較佳的預後有關，且透過養分合成的影響腸道微菌叢，COVID-19 感染對於宿主的影響延伸到康復之後宿主的健康狀態。腸內菌與肺部感染或免疫的關聯可以“腸肺軸線”(Gut-lung Axis) 概念來探討，此軸線的運作可能透過許多訊息傳路徑及細胞受器相關，透過腸內菌叢的調控，在未來肺部感染，甚至肺部疾病的治療更提供潛在的重要角色²⁷。

參考文獻

- Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human microbiome. *Genome Med* 2016; 8: 51.
- D'Argenio V, Salvatore F. The role of the gut microbiome in the healthy adult status. *Clin Chim Acta* 2015; 451: 97-102.
- Sender R, Fuchs S. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol* 2016; 14: e1002533.
- Sender R, Fuchs S, Milo R. Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans. *Cell* 2016; 164: 337-40.
- Liou JM, Chen CC, Chang CM, et al. Long-term changes of gut microbiota, antibiotic resistance, and metabolic parameters after helicobacter pylori eradication: A multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Infect Dis* 2019; 19: 1109-20.
- Wu WL, Adame MD, Liou CW, et al. Microbiota regulate social behaviour via stress response neurons in the brain. *Nature* 2021; 595: 409-14.
- Mac Aogáin M, Narayana JK. Integrative microbiomics in bronchiectasis exacerbations. *Nat Med* 2021; 27: 688-99.
- Stojanov S, Berlec A, Štrukelj B. The influence of probiotics on the Firmicutes/Bacteroidetes ratio in the treatment of obesity and inflammatory bowel disease. *Microorganisms* 2020; 8: 1715.
- Mahowald MA, Rey FE, Seedorf H, et al. Characterizing a model human gut microbiota composed of members of its two dominant bacterial phyla. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 5859-64.
- Schirmer M, Franzosa E A. Dynamics of metatranscription in the inflammatory bowel disease gut microbiome. *Nat Microbiol* 2018; 3: 337-46.
- Lopez-Siles M, Enrich-Capó N, Aldeguer X, et al. Alterations in the abundance and co-occurrence of *akkermansia muciniphila* and *faecalibacterium prausnitzii* in the colonic mucosa of inflammatory bowel disease subjects. *Front Cell Infect Microbiol* 2018; 8: 281.
- Zhao H, Xu H. Systematic review and meta-analysis of the role of *faecalibacterium prausnitzii* alteration in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2021; 36: 320-8.
- Partida-Rodríguez O, Serrano-Vázquez A, Nieves-Ramírez M E, et al. Human intestinal microbiota: Interaction between parasites and the host immune response. *Arch Med Res* 2017; 48: 690-700.
- Harper A, Vijayakumar V, Ouwehand AC, et al. Viral infections, the microbiome, and probiotics. *Front Cell Infect Microbiol* 2020; 10: 596166.
- González R, Elena S F. The interplay between the host microbiome and pathogenic viral infections. *mBio* 2021; 12: e0249621.
- Chunxi L, Haiyue L, Yanxia L, Jianbing P, Jin S. The gut microbiota and respiratory diseases: New evidence. *J Immunol Res* 2020; 2020: 2340670.
- Anand S, Mande SS. Diet, microbiota and gut-lung connection. *Front Microbiol* 2018; 9: 2147.
- Zhang D, Li S, Wang N, et al. The cross-talk between gut microbiota and lungs in common lung diseases. *J Immunol Res* 2020; 11: 301.
- Budden KF, Gellatly SL, Wood DL, et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. *Nat Rev Microbiol* 2017; 15: 55-63.
- Bradley KC, Finsterbusch K, Schnepf D, et al. Microbiota-driven tonic interferon signals in lung stromal cells protect from influenza virus infection. *Cell Rep* 2019; 28: 245-56.
- Pan L, Mu M, Yang P, et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in hubei, china: A descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am J*

- Gastroenterol 2020; 115: 766-73.
22. Li N, Ma WT, Pang M, Fan QL, Hua JL. The commensal microbiota and viral infection: A comprehensive review. *Frontiers in Immunology* 2019; 10.
 23. Scagnolari C, Antonelli G. Type I interferon and HIV: Subtle balance between antiviral activity, immunopathogenesis and the microbiome. *Cytokine Growth Factor Rev* 2018; 40: 19-31.
 24. Bastard P, Rosen LB. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 2020; 370.
 25. Woodall CA, McGeoch LJ, Hay AD, Hammond A. Respiratory tract infections and gut microbiome modifications: A systematic review. *PLOS ONE* 2022; 17: e0262057.
 26. Felix KM, Jaimez IA, Nguyen TV, et al. Gut microbiota contributes to resistance against pneumococcal pneumonia in immunodeficient rag(-/-) mice. *Front Cell Infect Microbiol* 2018; 8: 118.
 27. Schuijt TJ, Lankelma JM, Scicluna BP, et al. The gut microbiota plays a protective role in the host defence against pneumococcal pneumonia. *Gut* 2016; 65: 575-83.
 28. Ren X, Gamallat Y, Liu D, et al. The distribution characteristics of intestinal microbiota in children with community-acquired pneumonia under five years of age. *Microb Pathog* 2020; 142: 104062.
 29. Akrami K, Sweeney DA. The microbiome of the critically ill patient. *Curr Opin Crit Care* 2018; 24: 49-54.
 30. Shimizu K, Yamada T, Ogura H, et al. Synbiotics modulate gut microbiota and reduce enteritis and ventilator-associated pneumonia in patients with sepsis: A randomized controlled trial. *Crit Care* 2018; 22: 239.
 31. Lange K, Buerger M, Stallmach A, Bruns T. Effects of antibiotics on gut microbiota. *Dig Dis* 2016; 34: 260-8.
 32. Ianiro G, Tilg H, Gasbarrini A. Antibiotics as deep modulators of gut microbiota: Between good and evil. *Gut* 2016; 65: 1906-15.
 33. Vallianou NG, Stratigou T, Tsagarakis S. Metformin and gut microbiota: Their interactions and their impact on diabetes. *Hormones (Athens)* 2019; 18: 141-4.
 34. Soussan R, Schimpf C, Pilmis B, et al. Ventilator-associated pneumonia: The central role of transcolonization. *J Crit Care* 2019; 50: 155-61.
 35. Surendran Nair M, Eucker T, Martinson B, et al. Influence of pig gut microbiota on mycoplasma hyopneumoniae susceptibility. *Vet Res* 2019; 50: 86.
 36. Ling Z, Liu X, Guo S, et al. Role of probiotics in mycoplasma pneumoniae pneumonia in children: A short-term pilot project. *Front Microbiol* 2018; 9: 3261.
 37. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A review. *JAMA* 2020; 324: 782-93.
 38. Dhar D, Mohanty A. Gut microbiota and COVID-19- possible link and implications. *Virus Res* 2020; 285: 198018.
 39. Villapol S. Gastrointestinal symptoms associated with COVID-19: Impact on the gut microbiome. *Transl Res* 2020; 226: 57-69.
 40. Zuo T, Zhang F, Lui GCY, et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology* 2020; 159: 944-55.
 41. Livanos AE, Jha D, Cossarini F, et al. Intestinal host response to SARS-CoV-2 infection and COVID-19 outcomes in patients with gastrointestinal symptoms. *Gastroenterology* 2021; 160: 2435-50.
 42. Zhang F, Wan Y, Zuo T, et al. Prolonged impairment of short-chain fatty acid and l-isoleucine biosynthesis in gut microbiome in patients with COVID-19. *Gastroenterology* 2022; 162: 548-61.
 43. de Oliveira GLV, Oliveira CNS, Pinzan CF, de Salis LVV, Cardoso CRB. Microbiota modulation of the gut-lung axis in COVID-19. *Front Immunol* 2021; 12: 635471.
 44. Wasimuddin, Corman VM. Adenovirus infection is associated with altered gut microbial communities in a non-human primate. *Sci Rep* 2019; 9: 13410.
 45. de Steenhuijsen Pijters WAA, Binkowska J, Bogaert D. Early life microbiota and respiratory tract infections. *IUBMB Life* 2020; 28: 223-32.
 46. Mammen MJ, Sethi S. COPD and the microbiome. *Respirology* 2016; 21: 590-9.
 47. Bowerman KL, Rehman SF. Disease-associated gut microbiome and metabolome changes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Commun* 2020; 11: 5886.
 48. Huang C, Shi G. Smoking and microbiome in oral, airway, gut and some systemic diseases. *J Transl Med* 2019; 17: 225.
 49. Lai HC, Lin TL, Chen TW, et al. Gut microbiota modulates COPD pathogenesis: Role of anti-inflammatory Parabacteroides goldsteinii lipopolysaccharide. *Gut* 2022; 71: 309-21.
 50. Jacobs MC, Lankelma JM, Wolff NS, et al. Effect of antibiotic gut microbiota disruption on LPS-induced acute lung inflammation. *PLOS ONE* 2020; 15: e0241748.
 51. Naito Y, Kashiwagi K, Takagi T, Andoh A, Inoue R. Intestinal dysbiosis secondary to proton-pump inhibitor use. *Digestion* 2018; 97: 195-204.
 52. Singh A, Cresci GA, Kirby DF. Proton pump inhibitors: Risks and rewards and emerging consequences to the gut microbiome. *Nutr Clin Pract* 2018; 33: 614-24.
 53. Marquant Q, Laubret D, Drajac C, et al. The microbiota plays a critical role in the reactivity of lung immune components to innate ligands. *FASEB J* 2021; 35: e21348.
 54. Donovan C, Liu G, Shen S, et al. The role of the microbiome and the NLRP3 inflammasome in the gut and lung. *Gut* 2020; 108: 925-35.
 55. Lopez-Siles M, Khan TM, Duncan SH, et al. Cultured representatives of two major phylogroups of human colonic Faecalibacterium prausnitzii can utilize pectin, uronic acids, and host-derived substrates for growth. *Appl Environ Microbiol* 2012; 78: 420-8.
 56. O'Dwyer DN, Ashley SL, Gurczynski SJ, et al. Lung microbiota contribute to pulmonary inflammation and disease progression in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199: 1127-38.
 57. Gritz EC, Bhandari V. The human neonatal gut microbiome: A brief review. *Front Pediatr* 2015; 3: 17.

The Relationship of Gut Microbiota and Pulmonary Infection

Chun-Sheng Chen¹, and Yen-Chun Peng^{2,3,4}

*¹Division of Chest Medicine, ²Division of Gastroenterology,
Taichung Veterans General Hospital Chiayi Branch, Chiayi, Taiwan;*

³Division of Gastroenterology, Taichung Veterans General Hospital, Taichung, Taiwan;

⁴National Yang Ming Chiao Tung University, Taipei, Taiwan

The human body is colonized by many kinds of bacteria, which exist in the skin and digestive tract and other organ systems. These numerous bacteria, archaea, fungi and viruses are collectively referred to as microbiota. Parts of these microbiota can affect a variety of physiological and pathological functions through various mechanisms. Nevertheless, pathological condition of host will also manipulate the configuration of the microbial flora. Moreover, many animal models have demonstrated that gut microbiota can protect the respiratory system through the activation of the immune system and immune cells (such as the activation of macrophages), which can further reduce the risk of bacterial infection. The gut microbiota also has pathophysiological role of asthma, COPD and infection. At the end of 2019, the pandemic of COVID-19 infection, which caused by SARS-CoV-2 virus, mainly resulted in pulmonary damages and associated with respiratory complications. Interestingly, the digestive symptoms and gut microbiota are associated with the prognosis of COVID-19 infection, which provided some evidences of the relationship between gut microbiota and lung infections. The concept of “gut-lung axis” is therefore proposed and widely be studied, which not only a new perspective of the interaction but also provide the potential roles of treatment strategies in the future. (J Intern Med Taiwan 2022; 33: 253-260)