

严重气道狭窄患者经支气管镜介入治疗后气道微生态变化及其对再狭窄风险的影响评估

裴玉蓁, 闫红倩, 聂佳, 于向艳, 刘新发, 康增路, 宿英豪*

河北省中医院呼吸与危重症医学一科, 河北石家庄 050000

[中图分类号] R562 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.1425.2025.0812

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 裴玉蓁, 闫红倩, 聂佳, 等. 严重气道狭窄患者经支气管镜介入治疗后气道微生态变化及其对再狭窄风险的影响评估[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(12): 1524-1532.

[收稿日期] 2024-09-14 [录用日期] 2025-07-06 [上线日期] 2025-08-12

[摘要] **目的** 探讨严重气道狭窄患者经支气管镜介入治疗后气道微生态变化及其对再狭窄风险的影响。**方法** 回顾性选取2019年3月—2024年5月于河北省中医院接受支气管镜引导下介入治疗的513例严重气道狭窄患者;根据治疗后3个月患者气道再狭窄与否分为再狭窄组($n=134$)与对照组($n=379$)。对气道狭窄患者的痰液样本进行16S rRNA基因序列的高通量测序,观察其气道微生物群落的全面构成及多样性特征。采用logistic回归分析患者气道微生态与肺功能指标、炎症指标之间的关系;分层交互检验分析不同治疗方式下气道再狭窄与微生态的关系;采用多因素Cox比例风险回归模型分析严重气道狭窄患者3个月内复发的危险因素。通过交互作用计算表分析气道微生态与炎症指标对严重气道狭窄患者再狭窄的交互作用及作用类型。**结果** 再狭窄组患者支架置入、基础疾病、局部感染占比及瘢痕病变面积均高于对照组($P<0.05$)。治疗后,与对照组比较,再狭窄组第1秒用力呼气量(FEV₁)、用力肺活量(FVC)、FEV₁/FVC、Chao指数、ACE指数、Shannon指数降低,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-6、IL-10、C反应蛋白(CRP)水平及Simpson指数增高,差异均有统计学意义($P<0.05$);与治疗前比较,两组治疗后各项指标均有明显改善($P<0.001$)。治疗后两组气道菌群 β 多样性差异有统计学意义($P=0.001$)。与对照组比较,再狭窄组气道微生物中变形菌门、放线菌门相对丰度升高,拟杆菌门和梭杆菌门相对丰度降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后Chao指数、ACE指数、Shannon指数与肺功能指标呈正相关,与炎症指标呈负相关;Simpson指数与肺功能指标呈负相关,与炎症指标呈正相关($P<0.05$)。分层交互检验分析显示,治疗方式对气道再狭窄与微生态的关系影响不明显。支架置入、基础疾病、局部感染、瘢痕病变面积增加及治疗后Simpson指数、IL-6、CRP水平升高是严重气道狭窄患者3个月内复发的独立危险因素($P<0.05$);治疗后Chao指数、ACE指数和Shannon指数升高为3个月内复发的保护因素($P<0.05$);未发现各因素之间存在明显的共线性。严重气道狭窄患者再狭窄发生过程中,治疗后气道微生态Chao指数、ACE指数、Shannon指数、Simpson指数与IL-6、CRP等炎症指标发生明显交互作用($P<0.001$)。**结论** 严重气道狭窄患者治疗后的气道微生态 α 多样性指标中,Simpson指数升高是3个月内复发的独立危险因素,Chao指数、ACE指数、Shannon指数升高为其3个月内复发的保护因素;治疗后患者气道菌群 α 多样性与肺功能指标呈正相关,与炎症指标呈负相关。

[关键词] 严重气道狭窄;支气管镜;气道微生态;再狭窄

Assessment of changes in airway microbiota and their impact on restenosis risk in patients with severe airway stenosis after bronchoscopy intervention therapy

Pei Yu-Zhen, Yan Hong-Qian, Nie Jia, Yu Xiang-Yan, Liu Xin-Fa, Kang Zeng-Lu, Su Ying-Hao*

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Hebei Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang, Hebei 050000, China

*Corresponding author, E-mail: syh197812@163.com

[Abstract] **Objective** To explore the changes in airway microbiota and their impact on restenosis risk in patients with severe airway stenosis after bronchoscopy intervention therapy. **Methods** A retrospective study was conducted on 513 patients with

[作者简介] 裴玉蓁, 医学硕士, 主治医师, 主要从事中西医结合治疗呼吸系统疾病方面的研究

[通信作者] 宿英豪, E-mail: syh197812@163.com

severe airway stenosis who underwent bronchoscope-guided interventional treatment at Hebei Hospital of Traditional Chinese Medicine from March 2019 to May 2024. Based on the presence or absence of airway restenosis 3 months after treatment, the patients were divided into restenosis group ($n=134$) and control group ($n=379$). High-throughput sequencing of 16S rRNA gene sequences was performed on sputum samples from patients with airway stenosis to observe the overall composition and diversity characteristics of their airway microbial communities. Logistic regression analysis was used to analyze the relationship between airway microbiota and pulmonary function indices, as well as inflammatory indices. Stratified interaction tests were conducted to analyze the relationship between airway restenosis and microbiota under different treatment methods. A multivariate Cox proportional hazards regression model was utilized to analyze the risk factors for recurrence within 3 months in patients with severe airway stenosis. The interaction and types of effects between airway microbiota and inflammatory indices on restenosis in patients with severe airway stenosis were analyzed using an interaction calculation table. **Results** The proportion of stent implantation, underlying diseases, local infections, and the area of scar lesions in restenosis group were significantly higher than those in control group ($P<0.05$). After treatment, compared with control group, the forced expiratory volume in the first second (FEV₁), forced vital capacity (FVC), FEV₁/FVC, Chao index, Ace index, and Shannon index in restenosis group were significantly lower, while the levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL)-6, IL-10, C-reactive protein (CRP), and Simpson index were significantly higher ($P<0.05$). Compared with the pre-treatment data in the same group, all indices in both groups showed significant improvements after treatment ($P<0.001$). There was a statistically significant difference in the β diversity of airway flora between the two groups after treatment ($P=0.001$). Compared with control group, the relative abundances of Proteobacteria and Actinobacteria in the airway microbiota of the restenosis group were significantly increased, while the relative abundances of Bacteroidetes and Fusobacteria were significantly decreased ($P<0.05$). After treatment, Chao index, Ace index, and Shannon index were positively correlated with pulmonary function indices and negatively correlated with inflammatory indices; Simpson index was negatively correlated with pulmonary function indices and positively correlated with inflammatory indices ($P<0.05$). Stratified interaction tests showed that the treatment method had no significant impact on the relationship between airway restenosis and microbiota. Stent implantation, underlying diseases, local infections, increased area of scar lesions, and elevated post-treatment Simpson index, IL-6, and CRP were independent risk factors for recurrence within 3 months in patients with severe airway stenosis ($P<0.05$). Elevated post-treatment Chao index, Ace index, Shannon index were protective factors against recurrence within 3 months ($P<0.05$). No significant collinearity was found among the factors. During the occurrence of restenosis in patients with severe airway stenosis, there were significant interactions between the post-treatment airway microbiota indices (Chao index, Ace index, Shannon index, Simpson index) and inflammatory indices such as IL-6 and CRP levels ($P<0.001$). **Conclusions** Among alpha diversity indicators of airway flora, elevated post-treatment Simpson index are independent risk factors for recurrence within 3 months in patients with severe airway stenosis, while elevated post-treatment Chao index, Ace index, and Shannon index are protective factors against recurrence within 3 months. After treatment, the alpha diversity of airway flora in patients is positively correlated with pulmonary function indices and negatively correlated with inflammatory indices.

[Key words] severe airway stenosis; bronchoscopy; airway microbiota; narrowing again

气道狭窄患者接受支气管镜介入治疗后，局部区域可能经历肉芽组织的异常增生或纤维瘢痕组织的形成过程^[1]。后者往往导致管腔重新变窄，进而引发呼吸困难，这种现象被界定为气道狭窄治疗后的复发性狭窄。气道狭窄作为一种临床危急重症，不仅限制了呼吸功能，还可能导致低氧血症和二氧化碳潴留等严重并发症，对患者健康状况构成显著威胁^[2-3]。随着支气管镜技术的进步，涌现了多种气道狭窄的腔内介入治疗方案，包括气道内支架置入、冷冻消融、氩等离子体凝固疗法等。虽然这些治疗方案展现了较大潜力，但气道再狭窄的问题仍较为常见^[4-5]。采用常规介入手段处理气道狭窄时，短期内通常疗效显著；然而，术后局部组织的增殖、自我修复过程及瘢痕组织的形成，常成为导致再狭窄的关键因素。这一情况致使治疗需频繁重复开展，且疗效欠佳，成为呼吸介入技术用于严重气道狭窄

的难题^[6-7]。当前，气道微生态与呼吸系统健康状态的关联性受到关注。气道内蕴含一个复杂微生物群落的生态系统，对呼吸系统的稳态维持及其病理过程均扮演重要角色。经支气管镜介入治疗后，患者气道内的微生物多样性及群落结构特征受到个体内在因素及外部环境因素的双重调控，且这些变化伴随着疾病的不同发展阶段^[8-9]。随着16S rRNA基因高通量测序的发展，人们发现气道菌群与肺功能指标、炎症指标及气道再狭窄发生有一定相关性^[10]。本研究探讨严重气道狭窄患者经支气管镜介入治疗后气道微生态变化及其对再狭窄风险的影响，旨在为未来气道再狭窄的精准治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性选取2019年3月—2024年5月于河北省中医院接受支气管镜引导下介入治疗的

513例严重气道狭窄患者,男287例,女226例,年龄43~79(64.2±11.3)岁。根据治疗后3个月患者气道再狭窄与否分为再狭窄组($n=134$)与对照组($n=379$)。

纳入标准:(1)明确诊断为气道狭窄,病变位于声门以下的气管;(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)凝血功能无异常,无出血倾向;(4)根据美国胸科学会(American Thoracic Society, ATS)气促分级标准达2级以上;(5)在介入治疗后有CT或气管镜复查资料;(6)患者及其家属对调研的全流程及技术原理均有清晰而充分的理解,并获得其书面知情同意。排除标准:(1)经病理学检查确认难以接受支气管镜介入治疗;(2)气道完全堵塞,且经介入治疗后堵塞无缓解;(3)处于活动期的气管结核或肺结核,若尚未接受或仅接受了不足1个月的抗结核治疗,其手术过程中可能存在结核菌扩散的潜在风险;(4)植入心脏起搏器、内置除颤器或致命性心律失常;(5)不宜入选本研究的其他情况,如依从性差,难以配合完成本研究。本研究获河北省中医院医学伦理委员会审批(HBZY2024-KY-018-01)。

1.2 治疗方法

1.2.1 吸痰灌洗治疗 患者禁食4~6 h,暂停鼻饲,同时给予适度镇静措施,保持半卧位,全程实施心电图监护,监测血氧饱和度的变化。采用BF-260型纤维支气管镜(日本Olympus公司)进行检查,通过气管插管或鼻腔途径轻柔置入,依次探查大气道、左右主支气管及其分支段支气管,期间持续吸引清除附着的黏液,力求气道畅通无阻。随后,依据影像学检查结果,针对病灶所在支气管区域实施肺泡灌洗操作,注入37℃ 0.9%氯化钠注射液,单次剂量20 ml,通过控制负压吸引在40~70 mmHg,重复灌洗4或5次。针对难以直接清除的痰痂或血痂,采用活检钳辅助捣碎后再行灌洗。

灌洗完成后,通过纤维支气管镜的活检孔连接注射器与硅胶管,向病灶内注入混合液,包括0.9%氯化钠注射液6 ml、0.5%甲硝唑溶液20 ml,并根据患者具体情况调整,如分泌物量多且稠厚可加用5 ml溴己新针剂,对气喘症状明显者则加入10 ml地塞米松。注射操作结束后,缓慢撤出支气管镜,嘱患者保持侧卧位休息约30 min。整体治疗频率依据病情设定为2~4次/周。

1.2.2 冷冻治疗 对管内型与管壁型恶性中央气道狭窄患者,采用以冷冻疗法为核心的综合治疗策略。首先,精准定位支气管内镜至病灶组织的表面及深层区域,彻底清除其中的坏死细胞及表面渗出物;随后,通过内镜的专用操作通道引入冷冻探头,确保其与病变组织紧密贴合;激活冷冻系统后,对目标治疗区域实施全面且细致的冻融循环,单次疗程

持续时间 ≤ 1 min,并根据病情需要重复此操作1~3次,直至确认病变组织得到充分冷冻处理。治疗结束后,撤出冷冻探头,并根据恢复情况,每2个疗程间隔1周。

1.2.3 氩等离子体凝固 氩等离子体凝固技术适用于管内型及管壁病变的清除,但需严格规避在管外型病变中的应用,以免引发穿孔等潜在风险。操作前,在患者的一侧下肢远端稳妥安置接地电极,并精细调控氩气与其他辅助气体的混合比例及流速。随后,利用支气管镜的钳道安全插入电极,设定其工作功率为20~60 W,同时确保操作过程中氧气浓度维持在安全界限以下($<35\%$)。

1.2.4 支架置入 对单纯性外压性狭窄患者,可直接实施支架置入术以缓解症状;而对于外压性狭窄伴随气管壁受侵的复杂情况,则优选带膜支架置入,以提供更全面的支撑与保护。手术过程中,通过活检孔精准引入导丝作为引导,将置入器送入气道预定位置。在支架安置阶段,采用覆膜支架,并借助精细操作调整至最佳位置。此外,为预防术后可能出现的恶心呕吐等不良反应,可在手术结束前30 min给予患者静脉注射5 mg托烷司琼。

1.2.5 高频电切割 手术筹备阶段,在患者小腿覆盖湿润纱布,并稳固安装电极板,随后根据病情选择适宜的治疗模式与电极配置。操作开始后,轻柔地将可弯曲支气管镜导航至病变区域,观察病变特征及其与周边组织的相互关联;通过支气管镜的工作通道插入电极,确保电极尖端超出支气管镜1~2 cm,以精确锁定治疗目标。治疗过程中严格控制电源开关的启闭,执行电切割操作,每次治疗时长 ≤ 10 s,保持输出功率为30~35 W。

1.3 痰液DNA提取及实时荧光定量PCR检测 治疗前和治疗后1个月采集患者痰液样本。以0.9%氯化钠注射液反复漱口,清除口鼻分泌物,用力咳出气道深部痰至无菌容器中。采用16S rRNA测序方法检测痰液菌群特征,使用病原微生物DNA提取试剂盒(北京康为世纪生物科技有限公司)提取痰液样本DNA,并储存于-20℃冰箱。采用特定的PCR引物对扩增细菌16S rRNA基因的V3~V4区域,引物序列分别为正向5'-CCTACGGGNGGCWGCAG-3',反向5'-GACTACHVGGGTATCTAATCC-3'。为了高效执行此扩增过程,选用TransStart® FastPfu聚合酶系统。构建PCR反应体系,包括5× FastPfu缓冲液4 μ l、dNTPs(浓度为2.5 mmol/L)2 μ l、每种引物(浓度为5 mmol/L)各0.8 μ l、FastPfu聚合酶0.4 μ l,以及含有10 ng模板DNA的样本。95℃初始变性2 min,随后进入25个循环,每个循环包括95℃变性30 s、55℃退火30 s和72℃延伸30 s,最后以72℃进行终末延

伸 10 min。PCR 产物经磁珠纯化、定量、文库构建后，在 Illumina NovaSeq 6000 平台上行双末端高通量测序。

采用基于 Silva 参考数据库预训练的朴素贝叶斯分类器，对菌群物种进行注释处理。随后，利用 QIIME 2 生物信息学平台，计算样本的 α 多样性指标，包括反映菌群丰度的 Chao 指数与基于丰度的覆盖估计值(abundance-based coverage estimator, ACE)指数(两者数值增长均提示物种总数增加)以及 Shannon 多样性指数与 Simpson 指数，Shannon 指数上升与 Simpson 指数相应下降则提示微生物群落多样性增多。借助 QIIME 2 平台，计算样本间基于 Weighted-UniFrac 距离的 β 多样性度量，以评估不同样本间微生物群落结构的变异程度。

1.4 观察指标 收集患者的性别、年龄等基本信息，病因诊断与临床症状等临床特征，实验室检查与影像学资料等诊断依据，以及气道狭窄类型、部位、程度等病变详情。此外，记录患者的麻醉方式、支气管镜操作过程、基础疾病、治疗介入时机、局部感染情况、创面愈合进展及瘢痕病变面积等关键治疗与恢复指标。

采用面积比值评估气道狭窄程度，面积比值定义为狭窄部位的横截面积与紧邻其上正常气管横截面积之比。气道狭窄程度分级：I 级，面积比值降低 $\leq 25\%$ ；II 级，面积比值降低 $26\% \sim 50\%$ ；III 级，面积比值降低 $51\% \sim 75\%$ ；IV 级，面积比值降低 $76\% \sim 90\%$ ；V 级，面积比值降低 $> 90\%$ 。

采用气促等级评估患者的呼吸困难程度：0 级，患者行走自如，无气促；1 级，患者在快步行走时出现气促；2 级，患者以日常步速行走即感气促；3 级，患者在日常步速行走时因气促而被迫中断步行；4 级，患者在轻微活动后即出现明显气促。

采用肺功能仪于治疗前和治疗后 1 个月检测受试者肺功能，检测指标包括第 1 秒用力呼气量(forced expiratory volume in the first second, FEV₁)、用力肺活量(forced vital capacity, FVC)，计算第 1 秒用力呼气量与用力肺活量比值(FEV₁/FVC)。

分别于治疗前和治疗后 1 个月抽取患者外周静脉血 6 ml 检测血液指标。取血时空腹，样品室温静置 0.5 h 后 3000 r/min 离心 10 min，取血清，采用酶联免疫吸附法检测肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)、白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-10、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平。

气道微生物生态指标：于治疗前和治疗后 1 个月检测 α 多样性指标(Chao 指数、ACE 指数、Shannon 指数、Simpson 指数)、 β 多样性指标、微生物物种相对丰度。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用 t 检验；计数资料以例(%)表示，组间比较采用 χ^2 检验。采用高通量测序技术，对气道狭窄患者的痰液样本进行针对性的 16S rRNA 基因序列测定，剖析气道微生物群落的全面构成及多样性特征。采用 logistic 回归分析气道微生态与肺功能指标、炎症指标的相关性。采用 EmpowerStats 软件中的分层交互检验对不同治疗方式分层下气道再狭窄与微生态的关系进行分析。采用多因素 Cox 比例风险回归模型分析严重气道狭窄患者 3 个月内复发的危险因素，并进行多重共线性分析检测并处理自变量间可能存在的高度相关性。通过交互作用计算表分析气道微生态与炎症指标对严重气道狭窄患者再狭窄的交互作用及作用类型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组基本信息比较 再狭窄组患者治疗方法、基础疾病、局部感染占比及瘢痕病变面积均高于对照组($P < 0.05$)，而两组年龄、性别、呼吸困难程度、术前插管、病因诊断、狭窄部位、狭窄程度、术前胸部 CT、狭窄类型、麻醉方式、治疗时机及创面愈合不良占比差异均无统计学意义($P > 0.05$)(表 1)。

2.2 两组支气管镜介入治疗前后肺功能指标、炎症指标比较 治疗前，两组患者 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC 及 TNF- α 、IL-6、IL-10、CRP 水平比较，差异均无统计学意义($P > 0.05$)；治疗后 1 个月，再狭窄组 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC 低于对照组，TNF- α 、IL-6、IL-10、CRP 水平高于对照组，差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与治疗前比较，两组患者治疗后肺功能指标、炎症指标均明显改善($P < 0.001$)(表 2)。

2.3 两组治疗前后气道微生态变化情况比较 治疗前，两组患者 Chao 指数、ACE 指数、Shannon 指数、Simpson 指数比较，差异均无统计学意义($P > 0.05$)；治疗后 1 个月，再狭窄组 Chao 指数、ACE 指数、Shannon 指数低于对照组，Simpson 指数高于对照组，差异均有统计学意义($P < 0.001$)。与治疗前比较，两组患者治疗后各多样性指标均明显改善($P < 0.001$)(表 3)。基于 Weighted-UniFrac 距离的主坐标分析(PCoA)结果显示，PCoA1 对两组严重气道狭窄患者气道微生态总变异的贡献率为 55.91%，而 PCoA2 的贡献率为 16.21%(附图 1, <https://dx.doi.org/10.11855/j.issn.0577-7402.1425.2025.0812FJ>)。此外，ANOSIM 分析结果显示，两组气道菌群 β 多样性差异有统计学意义($P = 0.001$)。

2.4 两组治疗前后微生物物种相对丰度比较 两组患者气道微生态相对丰度居前 5 位的门是厚壁菌门

表1 两组接受支气管镜介入治疗的严重气道狭窄患者基本信息比较

Tab.1 Comparison of the general data of severe airway stenosis patients with bronchoscopy intervention therapy in two groups

项目	对照组(n=379)	再狭窄组(n=134)	t/ χ^2	P
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	64.3 \pm 5.4	64.5 \pm 5.1	0.281	0.779
性别[例(%)]			0.169	0.681
男	210(55.4)	77(57.5)		
女	169(44.6)	57(42.5)		
术前插管[例(%)]	188(49.6)	61(45.5)	0.660	0.416
术前胸部CT[例(%)]	252(66.5)	87(64.9)	0.108	0.742
呼吸困难程度[例(%)]			0.126	0.722
3级	128(33.8)	43(32.1)		
4级	251(66.2)	91(67.9)		
病因诊断[例(%)]			0.348	0.951
支气管结核	33(8.7)	12(9.0)		
肿瘤	91(24.0)	31(23.1)		
气管插管术后瘢痕狭窄	232(61.2)	81(60.4)		
其他	23(6.1)	10(7.5)		
狭窄部位[例(%)]			0.500	0.919
隆突	32(8.4)	11(8.2)		
气管	228(60.2)	80(59.7)		
左主支气管	27(7.1)	12(9.0)		
右主支气管	92(24.3)	31(23.1)		
狭窄程度[例(%)]			0.409	0.815
Ⅲ级	82(21.6)	28(20.9)		
Ⅳ级	125(33.0)	41(30.6)		
Ⅴ级	172(45.4)	65(48.5)		
狭窄类型[例(%)]			1.219	0.544
内生型	235(62.0)	81(60.4)		
外压型	111(29.3)	37(27.6)		
混合型	33(8.71)	16(11.94)		
治疗方法[例(%)]			27.239	<0.001
吸痰灌洗治疗	277(73.1)	81(60.5)		
高频电切割	42(11.1)	16(11.9)		
氩等离子凝固术	20(5.3)	8(6.0)		
支架置入	6(1.6)	16(11.9)		
冷冻治疗	34(9.0)	13(9.7)		
麻醉方式[例(%)]			0.056	0.813
全麻	160(42.2)	55(41.0)		
局麻	219(57.8)	79(59.0)		
基础疾病[例(%)]	189(49.9)	89(66.4)	10.923	0.001
治疗时机[例(%)]			0.056	0.813
炎症反应期	160(42.2)	55(41.0)		
瘢痕修复阶段	219(57.8)	79(59.0)		
局部感染[例(%)]	184(48.5)	90(67.2)	13.787	<0.001
创面愈合不良[例(%)]	185(48.8)	68(50.7)	0.148	0.700
瘢痕病变面积(cm ² , $\bar{x}\pm s$)	6.31 \pm 1.39	11.29 \pm 1.45	35.245	<0.001

(Firmicutes)、变形菌门(Proteobacteria)、拟杆菌门(Bacteroidetes)、放线菌门(Actinobacteria)、梭杆菌门(Fusobacteria), 共构成治疗前后气道微生物群落

97.04%和97.77%的序列。与对照组比较, 再狭窄组变形菌门和放线菌门相对丰度升高, 拟杆菌门和梭杆菌门相对丰度降低, 差异有统计学意义($P<0.001$)。

表2 两组严重气道狭窄患者支气管镜介入治疗前后肺功能指标、炎症指标比较($\bar{x}\pm s$)

Tab. 2 Comparison of lung function and inflammation indicators in two groups of severe airway stenosis patients before and after bronchoscopy intervention therapy ($\bar{x}\pm s$)

项目	时间点	对照组(n=379)	再狭窄组(n=134)	t	P
FEV ₁ (L)	治疗前	1.26±0.26	1.24±0.25	0.773	0.440
	治疗后	2.16±0.28**	1.59±0.23**	21.171	<0.001
FVC(L)	治疗前	2.15±0.16	2.17±0.17	1.231	0.219
	治疗后	3.09±0.53**	2.48±0.43**	12.049	<0.001
FEV ₁ /FVC (%)	治疗前	53.01±4.37	52.84±4.62	0.381	0.703
	治疗后	74.47±6.94**	67.46±6.73**	10.129	<0.001
TNF-α (ng/L)	治疗前	88.96±3.22	89.03±3.38	0.213	0.831
	治疗后	25.76±2.25**	49.74±4.15**	83.182	<0.001
IL-6(ng/L)	治疗前	52.43±9.47	52.15±10.23	0.288	0.773
	治疗后	17.16±7.58**	34.68±11.67**	19.744	<0.001
IL-10(ng/L)	治疗前	51.12±5.97	50.65±6.84	0.753	0.452
	治疗后	16.74±5.41**	26.02±2.69**	19.033	<0.001
CRP(mg/L)	治疗前	20.07±1.22	19.98±1.31	0.720	0.472
	治疗后	7.62±0.61**	15.31±0.85**	112.411	<0.001

FEV₁:第1秒用力呼气量; FVC:用力肺活量; TNF-α:肿瘤坏死因子-α; IL:白细胞介素; CRP:C反应蛋白; 与治疗前比较, **P<0.001

表3 两组严重气道狭窄患者支气管镜介入治疗前后气道菌群α多样性比较($\bar{x}\pm s$)

Tab. 3 Comparison of the diversity of airway microbiota alpha in two groups of severe airway stenosis patients before and after bronchoscopy intervention therapy ($\bar{x}\pm s$)

项目	时间点	对照组(n=379)	再狭窄组(n=134)	t	P
Chao 指数	治疗前	34.31±7.38	34.66±7.14	0.476	0.634
	治疗后	87.46±15.07**	54.08±8.75**	24.228	<0.001
ACE 指数	治疗前	35.98±7.37	36.33±7.35	0.473	0.637
	治疗后	86.23±19.20**	53.64±8.18**	19.038	<0.001
Shannon 指数	治疗前	0.52±0.11	0.51±0.12	0.883	0.378
	治疗后	1.98±0.15**	1.29±0.13**	47.328	<0.001
Simpson 指数	治疗前	0.56±0.13	0.55±0.12	0.781	0.435
	治疗后	0.22±0.05**	0.35±0.08**	21.817	<0.001

与治疗前比较, **P<0.001

两组厚壁菌门相对丰度差异无统计学意义(P>0.05, 表4)。

2.5 患者治疗后气道微生态与肺功能指标、炎症指标的相关性分析 多因素 logistic 回归分析结果显示, 调整年龄、性别、术前插管、术前胸部CT、呼吸困难程度等因素后, Chao 指数、ACE 指数、Shannon 指数与肺功能指标呈正相关, 与炎症指标呈负相关; Simpson 指数与肺功能指标呈负相关, 与炎症指标呈正相关(P<0.05, 表5)。

2.6 治疗方法对患者微生态和再狭窄风险影响的分层交互分析 将患者再狭窄风险作为因变量(再狭窄=1, 未再狭窄=0), 将治疗后菌群α多样性作为自

表4 两组严重气道狭窄患者支气管镜介入治疗前后气道微生物物种相对丰度比较(% , $\bar{x}\pm s$)

Tab. 4 Comparison of relative richness of species of airway microbiota in two groups of severe airway stenosis patients before and after bronchoscopy intervention therapy (% , $\bar{x}\pm s$)

微生物门	对照组(n=379)	再狭窄组(n=134)	t	P
厚壁菌门	38.05±2.33	38.45±2.83	1.611	0.108
变形菌门	24.62±2.42	33.96±2.25	39.097	<0.001
拟杆菌门	22.46±1.91	7.48±0.85	87.726	<0.001
放线菌门	8.50±0.77	13.93±0.87	67.768	<0.001
梭杆菌门	4.14±0.59	3.22±0.58	15.583	<0.001

变量, 将其真实值纳入分析, 采用 EmpowerStats 软件中的分层交互检验作用, 按不同治疗方式分层进行分析, 结果显示, 吸痰灌洗和氩气等离子凝固术治疗下, 气道微生物的丰富度降低, 优势菌主导增强, 分布均衡度差异明显; 支架置入和高频电切割治疗下, 气道微生物的丰富度降低, 优势菌主导增强, 但分布均衡度差异不明显; 冷冻治疗下, 气道微生物的丰富度降低, 但菌群尚未失衡, 分布均衡度差异不明显。吸痰灌洗治疗下, 患者气道再狭窄与微生态菌群α多样性存在相关性(P<0.05)。但交互检验结果显示, 不同治疗方式对患者气道再狭窄与微生态菌群α多样性的相关性影响不明显(P_{交互}>0.05, 附表1, <https://dx.doi.org/10.11855/j.issn.0577-7402.1425.2025.0812FJ>)。

2.7 严重气道狭窄患者3个月内复发的多因素 Cox 比例风险回归分析 以严重气道狭窄患者3个月内

表5 严重气道狭窄患者支气管镜介入治疗后气道微生态与肺功能指标、炎症指标的相关性分析
Tab.5 Correlation analysis of airway microbiota and lung function and inflammation indicators in two groups of severe airway stenosis patients after bronchoscopy intervention therapy

指标	Chao 指数			Ace 指数			Shannon 指数			Simpson 指数						
	OR(95%CI)	P	OR ^a (95%CI)	OR(95%CI)	P	OR ^a (95%CI)	OR(95%CI)	P	OR ^a (95%CI)	OR(95%CI)	P	OR ^a (95%CI)				
肺功能指标																
FEV ₁	1.536(1.492~1.748)	0.004	1.527(1.486~1.733)	0.002	1.687(1.589~1.796)	0.015	1.673(1.577~1.781)	0.008	1.617(1.539~0.782)	0.008	1.602(1.5228~1.773)	0.006	0.287(0.1116~0.545)	0.037	0.255(0.164~0.408)	0.028
FVC	1.628(1.514~1.755)	0.013	1.616(1.502~1.747)	0.008	1.724(1.623~1.815)	0.021	1.715(1.610~1.802)	0.017	1.653(1.572~1.761)	0.016	1.641(1.568~1.746)	0.013	0.139(0.048~0.377)	0.026	0.126(0.105~0.341)	0.019
FEV ₁ /FVC	1.704(1.626~1.854)	0.028	1.687(1.619~1.839)	0.016	1.786(1.679~1.888)	0.036	1.777(1.664~1.851)	0.025	1.758(1.645~1.857)	0.032	1.745(1.636~1.848)	0.025	0.125(0.013~0.282)	0.014	0.211(0.004~0.276)	0.004
炎症指标																
TNF- α	0.836(0.567~0.939)	0.041	0.864(0.426~0.919)	0.036	0.661(0.569~0.863)	0.048	0.642(0.544~0.837)	0.042	0.734(0.508~0.746)	0.036	0.728(0.486~0.734)	0.029	1.524(1.328~1.657)	0.005	1.516(1.246~1.641)	0.003
IL-6	0.825(0.452~0.923)	0.026	0.813(0.375~0.904)	0.017	0.642(0.557~0.827)	0.017	0.623(0.542~0.806)	0.013	0.693(0.515~0.791)	0.025	0.679(0.504~0.782)	0.017	1.537(1.399~1.716)	0.004	1.527(1.383~1.688)	0.006
IL-10	0.772(0.397~0.865)	0.012	0.758(0.356~0.854)	0.009	0.628(0.531~0.736)	0.009	0.615(0.522~0.718)	0.005	0.637(0.502~0.718)	0.019	0.644(0.493~0.704)	0.012	1.548(1.475~1.738)	0.016	1.535(1.411~1.715)	0.009
CRP	0.725(0.683~0.824)	0.021	0.794(0.732~0.886)	0.019	0.746(0.711~0.857)	0.022	0.825(0.756~0.902)	0.014	0.733(0.695~0.875)	0.015	0.762(0.728~0.889)	0.008	1.663(1.501~1.881)	0.011	1.637(1.413~1.941)	0.014

FEV₁, 第1秒用力呼气量; FVC, 用力肺活量; TNF- α , 肿瘤坏死因子- α ; IL, 白细胞介素; CRP, C反应蛋白; *调整年龄、性别、术前插管、术前胸部CT、呼吸困难程度、病因诊断、狭窄部位、狭窄程度、狭窄类型、镜下操作、麻醉方式、基础疾病、治疗时机、局部感染、创面愈合不良、瘢痕病变面积

复发为因变量(无复发=0, 复发=1), 将单因素分析中 $P<0.05$ 的指标作为自变量, 纳入多因素 Cox 回归分析。赋值如下: 镜下操作除支架置入其他=0, 支架置入=1; 无基础疾病=0, 基础疾病=1; 无感染=0, 局部感染=1。结果显示, 支架置入($HR=3.310$, $95\%CI$ 2.527~4.759)、基础疾病($HR=2.992$, $95\%CI$ 2.314~3.768)、局部感染($HR=4.051$, $95\%CI$ 3.273~5.432)、瘢痕病变面积增加($HR=3.955$, $95\%CI$ 3.575~5.143)、Simpson 指数升高($HR=3.967$, $95\%CI$ 3.025~4.741)、IL-6 水平升高($HR=3.714$, $95\%CI$ 1.345~5.134)、CRP 水平升高($HR=5.382$, $95\%CI$ 2.847~6.123)为影响严重气道狭窄患者3个月内复发的独立危险因素; Chao 指数($HR=0.307$, $95\%CI$ 0.072~0.759)、ACE 指数($HR=0.309$, $95\%CI$ 0.134~0.534)和 Shannon 指数($HR=0.305$, $95\%CI$ 0.137~0.545)升高均为影响严重气道狭窄患者3个月内复发的保护因素($P<0.05$) (附表2, <https://dx.doi.org/10.11855/j.issn.0577-7402.1425.2025.0812FJ>)。

2.8 多重共线性分析 将多因素分析中 $P<0.05$ 的变量进行多重共线性分析, 所有因素的方差膨胀因子(variance inflation factor, VIF)均 <5 , 未发现各因素之间存在明显的共线性(附表3, <https://dx.doi.org/10.11855/j.issn.0577-7402.1425.2025.0812FJ>)。

2.9 气道微生态与炎症指标对严重气道狭窄患者再狭窄的交互作用分析 交互作用分析结果显示, 严重气道狭窄患者再狭窄发生过程中, 气道微生态 Chao 指数、ACE 指数、Shannon 指数、Simpson 指数与 IL-6、CRP 等炎症指标发生明显交互作用($P<0.001$, 附表4, <https://dx.doi.org/10.11855/j.issn.0577-7402.1425.2025.0812FJ>)。

3 讨论

气道狭窄成因复杂^[11], 故治疗方式多样, 传统治疗多采用口服气道扩张药物, 但长期使用易产生耐药性且不良反应较多; 经口气管插管机械通气和支气管镜下黏膜切除术也是临床上较为常用的治疗手段, 因术后并发症较多而应用受限^[12]。随着医疗技术的进步, 支气管镜介入治疗凭借其高效性与安全性成为主流治疗方法^[13]。尤其是内镜技术成熟后, 纤维支气管镜在诊治肺部感染性疾病伴气道狭窄中发挥关键作用, 可深入患者气道内部, 精准定位阻塞部位, 并有效清除分泌物, 为后续治疗提供有力支持^[14-15]。而纤维支气管镜灌洗技术可进一步提升治疗效果^[16]。

气道狭窄治疗后气管部分再狭窄是临床棘手问题, 严重影响患者身心健康。本研究结果显示, 支架置入、存在基础疾病、局部感染以及瘢痕病变面

积增加是影响严重气道狭窄患者3个月内复发的独立危险因素。具体可能与如下原因有关：支架作为异物持续刺激气道黏膜引发免疫反应，致使慢性炎症与肉芽组织增生，进而引发再狭窄^[17]；结核、肿瘤等基础疾病的持续感染或疾病复发进展会直接破坏气管组织结构，影响气管正常修复和重塑过程，导致气管再狭窄^[18]；局部感染时，病原体及其毒素会损伤气管黏膜上皮细胞，破坏黏膜的完整性，同时炎症反应释放的炎症介质刺激成纤维细胞增殖和胶原纤维合成，促进瘢痕组织形成，使气管管腔变窄^[19]；瘢痕病变面积增加提示气管壁的纤维化程度加重，瘢痕组织缺乏弹性和伸展性，会限制气管的扩张，也可导致气管管腔再狭窄^[20]。

近年来，微生物组学的证据提示气道微生态是影响呼吸道疾病发生发展的重要原因^[21]。变形菌门内毒素可激活宿主模式识别受体Toll样受体4，引发宿主炎症反应^[22]。拟杆菌门可发酵膳食纤维产生琥珀酸等代谢物，通过激活肠道调节性T细胞抑制全身炎症^[23]；还可通过转化初级胆汁酸为次级胆汁酸，激活法尼醇X受体(FXR)，抑制NF- κ B通路^[24]。本研究中变形菌门在再狭窄组中丰度较高，而拟杆菌门在对照组中丰度较高，可能由于抗生素暴露等原因导致变形杆菌成为术后再狭窄患者气道的优势定植菌。

Shannon指数越高，微生物群落多样性越明显；ACE指数越高，群落中物种丰富度越高^[25]。本研究表明，气道再狭窄患者气道微生态菌群 α 多样性更低，且 α 多样性与肺功能指标呈正相关，与炎症指标呈负相关。这一结果提示，气道微生态在疾病发展进程中起关键作用，所以基于微生态情况制定精准治疗策略从而预防气道再狭窄，是颇具潜力的改善方法之一。此外，本研究对不同治疗方式与微生态和再狭窄风险进行了分层交互分析，在不同治疗分层的气道微生态分析中，各治疗方式呈现出一定的共性与差异。就共性而言，所有治疗均导致气道菌群丰富度降低，这提示丰富度下降可能是各类介入治疗对气道微生态的普遍影响。而差异则主要体现在优势菌主导和分布均衡度上：除了冷冻治疗外，其他治疗方法均表现为优势菌主导增强，而冷冻治疗因对菌群扰动较小，菌群尚未失衡；在分布均衡度方面，支架置入、高频电切割、冷冻治疗的差异不大，吸痰灌洗与氩等离子凝固术则差异较明显。但交互检验结果显示，治疗方式对气道再狭窄与微生态菌群 α 多样性的关系影响不明显，分析其存在差异但无交互作用的原因可能是部分治疗组样本量有限，效应量较弱，分层差异的统计效能不足；气道微生物丰富度降低、优势菌主导增强的一

致性强，掩盖了均匀度的细微差异，使得交互作用检验未能识别明显的调节效应。

本研究存在一定的局限性。第一，作为单中心研究，存在选择偏倚的潜在风险。未来需进一步扩大样本规模，并引入多中心协作的研究模式。第二，虽然本研究明确了严重气道狭窄患者支气管镜介入治疗后气道微生态变化情况及其对再狭窄风险的影响，但尚未对良恶性气道狭窄患者进行分层分析。第三，16S rRNA测序仅能反映微生物存在状态，难以证明其功能活性。未来需结合宏基因组或代谢组学进行进一步分析与优化。

综上所述，支架置入、基础疾病、局部感染、瘢痕病变面积增加、Simpson指数升高是严重气道狭窄患者3个月内复发的独立危险因素，而治疗后Chao指数、ACE指数、Shannon指数升高为其3个月内复发的保护因素。气道菌群 α 多样性与肺功能指标呈正相关，与炎症指标呈负相关。严重气道狭窄患者再狭窄发生过程中，治疗后气道微生态Chao指数、ACE指数、Shannon指数、Simpson指数与IL-6、CRP等炎症指标发生明显交互作用。精准治疗提前干预气道再狭窄患者气道微生态环境，可能成为潜在的治疗策略。

【参考文献】

- [1] 中国临床肿瘤学会老年肿瘤防治专家委员会. 导航引导下经支气管肺结节介入诊断与治疗中国专家共识[J]. 解放军医学杂志, 2023, 48(9): 993-999.
- [2] Kim H. Rigid bronchoscopy for post-tuberculosis tracheobronchial stenosis[J]. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*, 2023, 86(4): 245-250.
- [3] Krishnan A, Guenthart BA, Choi A, et al. Tracheal stenosis and airway complications in the coronavirus disease-19 era[J]. *Ann Thorac Surg Short Rep*, 2023, 1(3): 460-464.
- [4] Zou H, Zhang J, Zhan K, et al. A narrative review of new research progress regarding the use of airway stents in benign airway stenosis [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2022, 16(6): 651-659.
- [5] Mangahas AM, Talugula S, Husain IA. Anesthesia considerations during management of airway stenosis: a systematic review[J]. *Am J Otolaryngol*, 2023, 44(2): 103767.
- [6] Fiorelli A, Pecoraro A, Failla G, et al. Endoscopic management of benign airway stenosis in coronavirus disease 2019 patients[J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2024, 72(4): 320-325.
- [7] Ye YS, Chen DF, Liu M, et al. Autologous airway basal cell transplantation alleviates airway epithelium defect in recurrent benign tracheal stenosis[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2023, 12(12): 838-848.
- [8] Liu TFD, Philippou E, Kolokotroni O, et al. Gut and airway microbiota and their role in COVID-19 infection and pathogenesis: a scoping review[J]. *Infection*, 2022, 50(4): 815-847.
- [9] Goto T. Microbiota and lung cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86(Pt 3): 1-10.
- [10] Ancona G, Alagna L, Alteri C, et al. Gut and airway microbiota dysbiosis and their role in COVID-19 and long-COVID[J]. *Front*

- Immunol, 2023, 14:1080043.
- [11] Ravikumar N, Ho E, Wagh A, *et al.* The role of bronchoscopy in the multidisciplinary approach to benign tracheal stenosis[J]. *J Thorac Dis*, 2023, 15(7): 3998-4015.
- [12] He J, Zhong Y, Suen HC, *et al.* The procedure and effectiveness of release maneuvers in tracheobronchial resection and reconstruction [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2022, 11(6): 1154-1164.
- [13] Miller KM, Liang KY, Nero N, *et al.* Surgical management of airway stenosis during pregnancy: a scoping review[J]. *Laryngoscope*, 2024, 134(3): 1014-1022.
- [14] Gallagher L, Todatry S, Oldenburg K, *et al.* Endoscopic treatment of subglottic stenosis with flexible bronchoscopy *via* laryngeal mask airway[J]. *Laryngoscope*, 2024, 134(6): 2672-2677.
- [15] Shah HP, Reeder A, Rohrbaugh T, *et al.* Assessing the safety of continued perioperative antithrombotic therapy in endoscopic airway surgery for laryngotracheal stenosis[J]. *Am J Otolaryngol*, 2023, 44(4): 103857.
- [16] 刘声源, 胡铭虹. RICU肺部感染应用纤维支气管镜吸痰灌洗治疗对改善气道分泌物及临床症状的影响[J]. *吉林医学*, 2024, 45(4): 836-839.
- [17] Zhao Y, Liu Y, Shan J, *et al.* Anti-inflammatory coupled anti-angiogenic airway stent effectively suppresses tracheal in-stents restenosis[J]. *J Nanobiotechnology*, 2025, 23(1): 59.
- [18] Hong S, Wu X, Feng H, *et al.* Risk factors for patients with tracheal stenosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Int Med Res*, 2024, 52(9): 3000605241275884.
- [19] Rorris FP, Chatzimichali E, Liverakou E, *et al.* Tracheal resection in patients post-COVID-19 is associated with high reintervention rate and early restenosis[J]. *JTCVS Tech*, 2023, 18: 157-163.
- [20] Marchioni A, Tonelli R, Andreani A, *et al.* Molecular mechanisms and physiological changes behind benign tracheal and subglottic stenosis in adults[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(5): 2421.
- [21] 刘艳, 刘峰. 小儿呼吸机相关肺炎与气道微生态关系的研究[J]. *安徽医学*, 2024, 45(3): 385-388.
- [22] Mayhew D, Devos N, Lambert C, *et al.* Longitudinal profiling of the lung microbiome in the AERIS study demonstrates repeatability of bacterial and eosinophilic COPD exacerbations[J]. *Thorax*, 2018, 73(5): 422-430.
- [23] Yang M, Wan X, Zheng H, *et al.* No evidence of a genetic causal relationship between ankylosing spondylitis and gut microbiota: a two-sample Mendelian randomization study[J]. *Nutrients*, 2023, 15(4): 1057.
- [24] Pan X, Raaijmakers JM, Carrión VJ. Importance of *Bacteroidetes* in host-microbe interactions and ecosystem functioning[J]. *Trends Microbiol*, 2023, 31(9): 959-971.
- [25] 贺雷, 颜凯, 邓迎霞. 支气管哮喘患儿气道微生态与血清免疫因子相关[J]. *基础医学与临床*, 2023, 43(9): 1439-1442.

(责任编辑: 蒋铭敏)

解放军医学杂志®