

• 综述 •

肠道菌群及其代谢产物在慢性阻塞性肺疾病中作用的研究进展

马佳瑞, 孟利娥, 虎梅, 李慧, 梁盼盼, 马君慧, 嵩冰

宁夏回族自治区人民医院(宁夏医科大学附属自治区人民医院)呼吸内科, 宁夏 银川 750000

摘要: 肠道菌群的稳态与宿主免疫、代谢和营养等生理功能息息相关, 肠道菌群失调在哮喘、慢性阻塞性肺疾病和肺炎等疾病的进展中起主要作用。目前关于肠道菌群与呼吸系统疾病关系的研究大多集中在哮喘上。慢性阻塞性肺疾病目前全球有近 4 亿患者, 患病率高, 致残率和病死率高, 是我国第三大死因的疾病, 降低了我国居民的生活质量, 是我国面临的公共卫生挑战。本文综述了肠道菌群及其代谢产物与慢性阻塞性肺疾病的关系, 对两者之间的病理生理机制进行归纳, 并对目前肠道菌群的治疗策略进行了总结, 旨在为慢性阻塞性肺疾病的治疗提供更多的理论依据, 揭示通过肠-肺轴治疗慢性阻塞性肺疾病的潜力。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; 肠道菌群; 肠-肺轴

中图分类号: R563.9 文献标识码: A 文章编号: 1005-376X (2025) 07-0845-06

DOI 编码: 10.13381/j.cnki.cjm.202507015

Role of intestinal flora and its metabolites in chronic obstructive pulmonary disease: research progress

MA Jiarui*, MENG Li'e, HU Mei, LI Hui, LIANG Panpan, MA Junhui, ZHUAN Bing

*Department of Respiratory Medicine, People's Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region,

Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750000, China

Corresponding author: ZHUAN Bing, E-mail: zhuانب518@163.com

Abstract: The homeostasis of intestinal flora is closely related to the physiological functions of host such as immunity, metabolism and nutrition. The dysregulation of intestinal flora plays an important role in the progression of asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), pneumonia and other diseases. Most of current studies on the association between intestinal flora and respiratory diseases have focused on asthma. At present, COPD has affected nearly 400 million patients globally, with a high prevalence rate, high disability and mortality rates. It is the third leading cause of death in China, which reduces the quality of life of our residents and is a public health challenge for our country. This article reviews the relationship of intestinal flora and its metabolites with COPD, summarizes the pathophysiological mechanisms of the association between the two, and summarizes the current therapeutic strategies for intestinal flora, aiming to provide more theoretical basis for COPD treatment and highlighting the potential of treating COPD through the gut-lung axis.

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease; Intestinal flora; Gut-lung axis

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种可以预防和治疗的疾病, 其特征是持续的呼吸道症状和肺功能测定证实的进行性气流阻塞。COPD 是一种多基因疾病, 其发病机制尚不清楚, 与多种危险因素有关, 如吸烟、病原体感染和环境污染等^[1]。COPD 目前有近 4 亿患者, 患病率高, 致残率和病死率高, 已成为世界性的公

共卫生挑战^[2]。世界卫生组织预测到 2030 年 COPD 将成为全球第三大死亡原因^[3]。在中国, COPD 是第三大死因, 患病率高达 8.6%^[4]。肠道菌群有多种功能, 包括抵御病原体入侵、调节胃肠系统和远端器官的免疫反应, 从而维持体内稳态^[5]。肠道菌群和肺部疾病存在关联, 通过免疫反应的变化以及这些部位之间微生物群的相互作用参与疾病的发生发展,

基金项目: 宁夏自然科学基金(2024AAC03494, 2024AAC03461); 国家自然科学基金(82160017)

作者简介: 马佳瑞(1996-), 女, 硕士, 从事呼吸系统疾病研究, E-mail: 941593530@qq.com

通信作者: 嵩冰, E-mail: zhuانب518@163.com

即肠-肺轴^[6]。本文通过阐述肠道菌群及其代谢产物与 COPD 的关联性, 归纳两者之间的病理生理机制, 并针对肠道微生物组的治疗策略进行总结, 旨在为 COPD 的治疗提供更多的理论依据, 揭示通过肠-肺轴治疗 COPD 的潜力。

1 肠道菌群及其代谢产物与 COPD 的关联性

1.1 肠道菌群与 COPD 的关联性 健康人体主要的肠道菌群在门水平上包括 Bacteroidetes 和 Firmicutes, 其次是 Proteobacteria、Actinobacteria 和 Verrucomicrobia。最常见的菌属有 *Bacteroides*、*Dorea*、*Eubacterium*、*Ruminococcus*、*Bifidobacterium*、*Escherichia*、*Streptococcus* 和 *Lactobacillus*^[7]。肠道菌群与多种疾病有关, 并受多种因素的影响, 包括宿主性别、年龄、饮食、抗生素和其他药物、遗传及当地环境等。COPD 患者与健康人群的肠道菌群组成存在显著差异^[8]。一项对 COPD 患者粪便样本进行 16S rRNA 基因测序, 结果显示 COPD 患者的 *Streptococcus* 和 *Rothia* 细菌增加, 这两种菌属的细菌均存在于口腔和肠道。COPD 患者减少的细菌包括 *Bacteroides*、*Roseburia*、*Lachnospira* 和 Ruminococcaceae 的几个未命名属的细菌。同样, 宏基因组测序显示, COPD 患者 *Streptococcus*、

Rothia、*Romboutsia timonensis* 和 *Intestinibacter bartlettii* 的相对丰度升高, 并最终确定 *Streptococcus* 是鉴别 COPD 患者与健康人群的关键菌属^[9]。与健康人群相比, COPD 急性加重期 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 患者肠道菌群中 Firmicutes 和 Actinobacteria 细菌的相对丰度降低, 而 Bacteroidetes 和 Proteobacteria 细菌的相对丰度升高^[10]。COPD 的 III-IV 级患者 Bacteroidetes 细菌的相对丰度低于健康受试者和 COPD I-II 级患者, 而 Firmicutes 细菌的相对丰度较高, 但 COPD III-IV 级患者的 *Fusobacterium* 和 *Aerococcus* 的数量高于 COPD I-II 级患者^[11]。此外, Lee 等^[8]的研究发现, 当前吸烟者 Bacteroidetes 细菌的比例增加, Firmicutes 和 Proteobacteria 细菌数量比从不吸烟者减少。动物实验表明, 小鼠长时间暴露于香烟烟雾中, 导致肠道菌群发生显著改变, 降低了 Bacteroidetes 细菌的相对丰度, 增加了 Firmicutes 细菌的相对丰度^[12-13]。Lai 等^[14]的研究也证实了这一点。在主动吸烟的模型大鼠中, 也观察到了这一特性^[15]。我们总结了与 COPD 相关的肠道菌群组成的变化, 具体见表 1。

1.2 肠道菌群代谢产物与 COPD 的关联性 短链脂肪酸 (short chain fatty acids, SCFAs) 是难以消化的食

表 1 COPD 患者肠道菌群组成的变化
Table 1 Changes in the composition of the intestinal flora in COPD

实验模型/人群	分类变化	文献
暴露于香烟烟雾中的小鼠	<i>Eggerthella lenta</i> 增加, <i>Parabacteroides distasonis</i> 和 <i>Lactobacillus</i> spp 减少	[13]
主动吸烟小鼠	<i>Clostridium</i> 和 <i>Turicibacter</i> 的相对丰度降低, 而 <i>Desulfovibrio</i> 和 <i>Bilophila</i> 的相对丰度升高	[15]
AECOPD 患者	Firmicutes 和 Actinobacteria 细菌的相对丰度降低, 而 Bacteroidetes 和 Proteobacteria 细菌的相对丰度增加	[10]
COPD 的 I-IV 级患者	在 COPD 的 III-IV 级患者中 <i>Fusobacterium</i> 和 <i>Aerococcus</i> 增加, COPD 的 II-IV 级患者的 Ruminococcaceae NK4A214 和 <i>Lachnoclostridium</i> 的相对丰度较低, <i>Tyzzereella</i> 4 和 <i>Dialister</i> 在 COPD 的 I 级患者中相对丰度较低	[11]
从不吸烟、前吸烟和当前吸烟男性	与从不吸烟者相比, 当前吸烟者的 Bacteroidetes 细菌的比例增加, Firmicutes 和 Proteobacteria 细菌减少, 而以前吸烟者和从不吸烟者之间没有差异	[8]
COPD 患者	乳杆菌和双歧杆菌水平较低, 尿肠球菌和粪肠球菌水平较高, 且乳杆菌和双歧杆菌的水平与肺功能呈正相关, 尿肠球菌和粪肠球菌的水平与肺功能呈负相关	[16]
AECOPD 患者	<i>Eubacterium hallii</i> 、 <i>Anaerostipes</i> 、 <i>Lachnospira</i> 、 <i>Bifidobacterium</i> 减少, <i>Prevotella</i> 9、 <i>Enterococcus</i> 和 <i>Lachnoclostridium</i> 等增加	[17]
COPD 女性患者	<i>Streptococcus</i> 和 <i>Rothia</i> 增加, <i>Bacteroides</i> 、 <i>Roseburia</i> 、 <i>Lachnospira</i> 和 Ruminococcaceae 的几个未命名菌属细菌减少, <i>Streptococcus</i> sp000187445、 <i>Streptococcus vestibularis</i> 和 Lachnospiraceae 的多个菌属细菌与肺功能下降有关	[9]
AECOPD 患者	在 COPD (急性期、稳定期和治疗期) 的病程中细菌的相对丰度降低, 但多样性无显著变化, 细菌的相对丰度在第 7 天下降, 第 14 天后开始升高	[18]
给予脂多糖小鼠和粪菌移植小鼠	给予脂多糖小鼠肠道菌群的多样性显著降低, Firmicutes、Bacteroidetes、Actinobacteria 细菌的相对丰度降低, Proteobacteria 细菌的相对丰度升高。粪菌移植后, 小鼠肠道菌群的多样性升高, Firmicutes、Bacteroidetes、Actinobacteria 细菌的相对丰度升高, Proteobacteria 细菌的相对丰度降低	[19]
暴露于香烟烟雾中持续 4 周的小鼠	Lachnospiraceae 细菌增加, Erysipelotrichaceae, Bacteroidaceae 和 Rumenococcaceae 细菌减少	[20]
COPD 的 I-IV 级患者	<i>Prevotella</i> 增加	[21]
粪菌移植治疗的肺气肿小鼠	Bacteroidetes 和 Lachnospiraceae 增加, SCFAs 水平升高	[22]

物经肠道菌群发酵后产生的。越来越多的证据表明, SCFAs 是胃肠道中最突出的免疫调节代谢物和经过充分研究的细菌代谢产物, 它们通过肠-肺轴发挥其功能^[23]。 *Streptococcus parasanguinis* B 与 COPD 相关代谢物(包括 N-乙酰谷氨酸及其类似物 N-氨基甲酰谷氨酸)与疾病的发生发展密切相关^[9]。补充 N-氨基甲酰谷氨酸后对动物肠道有益, 包括刺激精氨酸合成、防止氧化应激和上皮细胞增殖^[24], 但在人类肠道中的起源尚不清楚。精氨酸是肠道健康的重要介质, 也有助于改善气道功能^[25]。

1.2.1 SCFAs SCFAs 是碳原子数少于 6 个的直链或支链脂肪酸。最常见的 SCFAs 是乙酸、丙酸和丁酸, 它们是由肠道菌群发酵不可消化的多糖产生的。SCFAs 的产生率、数量和比例取决于多种因素, 如结肠中菌群的种类、结构和数量, 底物的性质及其通过肠道的时间等^[26]。SCFAs 参与调节中性粒细胞、树突状细胞、巨噬细胞和单核细胞以及 T 细胞的分化、募集和活化, 有助于维持肺部免疫, 调节代谢, 还可以作用于肺部先天性免疫防御的各个部分^[27-28]。研究发现, COPD 的 III-IV 级患者总 SCFAs 水平低于健康人群, 乙酸、异丁酸和异戊酸水平低于健康人群, 而丙酸、丁酸、戊酸和己酸水平无显著差异^[21]。有动物实验发现, COPD 模型大鼠的总 SCFAs 水平显著低于健康大鼠, 乙酸水平也显著降低^[29], 但给予双歧杆菌后发现, 双歧杆菌能降低炎症细胞因子和黏附因子的表达, 并减轻香烟烟雾诱导的丁酸盲肠消耗^[30]。

1.2.2 精氨酸 内源性一氧化氮(nitric oxide, NO)主要来源于 L-精氨酸(L-arginine, LA), 一氧化氮合酶可将 LA 转化为 L-瓜氨酸和 NO, L-瓜氨酸可以再循环为 LA^[31]。精氨酸酶活性与痰液中的总 NO 代谢物和支气管舒张试验前后第 1 秒用力呼气容积相关^[32]。COPD 患者与 LA、不对称和对称二甲基精氨酸血清水平升高有关。在 AECOPD 患者中, 不对称和对称二甲基精氨酸水平的升高更明显, 可能是由于更严重的缺氧损伤。血清中的甲基化精氨酸衍生物可能有助于早期识别 AECOPD^[33]。Ma 等^[34]测量 COPD 患者和健康人群血浆中氨基酸的含量后发现 LA 在两组中差异最大, LA 是 COPD 的主要生物标志物, LA 作为一种信号分子, 在体内和体外均对 COPD 具有保护作用。LA 对 COPD 的作用与其抑制活性氧/核昔酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3/核因子 κ B(reactive oxygen species/ nucleotide-binding oligomerization domain like receptor protein 3/ nuclear factor kappa-B, ROS/NLRP3/NF- κ B)信号通路有关, 外源 LA 也具有

保护作用, 其机制也与调控 ROS/NLRP3/NF- κ B 信号通路有关。

2 肠道菌群影响 COPD 的作用机制

肠道菌群影响 COPD 的作用机制主要通过三种途径: Th17/Treg 途径; NLRP3 途径; 干扰素途径。详见图 1。

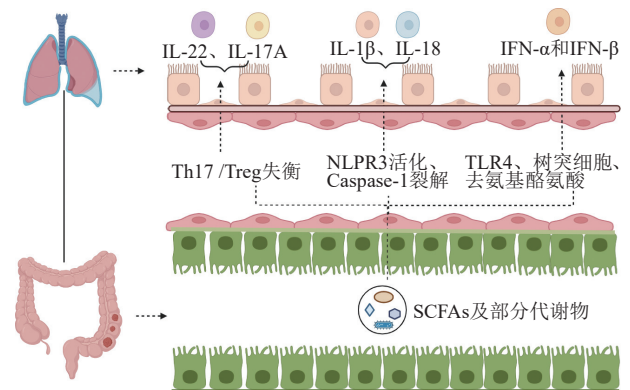


图 1 肠道菌群影响 COPD 的作用机制图

Figure 1 Mechanism of action of intestinal flora in influencing COPD

2.1 Th17/Treg 途径 调节性 T 细胞(regulatory T cells, Tregs)和辅助性 T 细胞 17(T helper 17 cell, Th17)是两个具有拮抗作用的 CD4⁺ T 细胞亚群。Th17 细胞促进炎症反应, 而 Tregs 对维持免疫稳态至关重要^[35]。研究发现, Th17 细胞和 Treg 细胞作为 CD4⁺ T 淋巴细胞的亚型, 在 COPD 的致病过程中起关键作用^[36-37]。Cervilha 等^[38]在 COPD 模型小鼠中证明了 Th17/Treg 失衡在恶化肺部炎症中的关键作用。SCFAs 影响 Th1、Th17 和 Treg 的数量和活性^[39], 从而介导炎症反应。Th17 细胞是白介素(interleukin, IL)-22 和 IL-17A 的主要生产者。两者都调节肺部趋化因子和粒细胞集落刺激因子的产生^[40]。Gauguet 等^[41]的研究发现, 无分段丝状细菌定植的小鼠比有分段丝状细菌定植的小鼠更易患金黄色葡萄球菌引起的肺炎, 他们证实肠道中分段丝状细菌可促进肺部 IL-22 的分泌, 从而防止严重的肺部葡萄球菌感染。

2.2 NLRP3 途径 NLRP3 是机体固有的免疫感受器, 可通过与蛋白凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)、半胱天冬酶 1(Caspase-1)结合而形成炎症小体, 调整机体炎症反应, 并对 IL-1β 和 IL-18 等炎症因子的释放具有促进作用^[42-43]。NLRP3 炎症小体促进炎症细胞的募集, 调节胃肠道和肺等组织的免疫反应, 并影响许多肠道和肺部的疾病^[44]。NLRP3 炎症小体的激活

介导 Caspase-1 激活和促炎细胞因子(如 IL-1 β 和 IL-18)的分泌, 该过程被证明与 COPD 患者气道炎症的发展有关^[45]。研究发现, 在结肠炎模型动物中血小板活化因子介导 NLRP3 活化和 Caspase-1 裂解, NLRP3 炎症小体的激活导致肺组织中 IL-1 β 的分泌, 从而促进肺部炎症^[46]。

2.3 干扰素途径 干扰素(interferon, IFN)是抗病毒免疫的关键介质, 并参与维持免疫稳态的调节。肠道菌群参与肠道和气管上皮中 I 型干扰素受体(IFN- α 或 IFN- β)的表达^[47]。有研究发现菌群诱导的肺基质细胞可促进肺部干扰素活性的稳态, 并通过早期控制病毒复制来抵御流感等呼吸道病毒性感染的发生^[48]。肠道细菌的部分代谢产物会影响 I 型 INF 的产生和活性。Steed 等^[49]的研究发现, 环状梭菌产生去氨基酪氨酸, 通过增强 I 型 IFN 信号传导和减少肺部免疫病理学改变来预防流感。另一项研究表明, 共生菌群通过结肠中树突状细胞分泌 INF- β 对 I 型 INF 具有局部和全身作用, 脆弱拟杆菌荚膜多糖 A 通过 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)信号传导可刺激 IFN- β 的表达^[50]。

3 肠道菌群疗法对 COPD 的治疗与预防

3.1 益生菌 益生菌是活的微生物, 当适量服用时, 会带来许多健康益处, 益生菌可以参与免疫调节、信号传导和修复上皮屏障^[51]。益生菌 *Lactobacillus paracasei* 和 *Lactobacillus fermentum* PCC 可能通过增加血液中 IFN- γ 和肠道中免疫球蛋白 A(immunoglobulin A, IgA)的水平来减轻流感和其他呼吸道感染的持续时间和症状^[52]。也有数据表明, 通过口腔摄入 *Lactobacillus casei* 可以激活自然杀伤细胞, 这对吸烟的 COPD 患者尤其重要, 因为吸烟会降低自然杀伤细胞的活性^[53]。Reale 等^[54]也证实了 *Lactobacillus casei* 对男性吸烟者自然杀伤细胞活性的积极作用。口服补充含 *Lactobacillus paracasei* N1115 的酸奶可以通过刺激 T 细胞来降低中老年患者上呼吸道感染的风险^[55]。*Bifidobacterium breve* 和 *Lactobacillus rhmanosus* 通过恢复细胞因子和趋化因子之间的平衡来减少 COPD 小鼠气道炎症和损伤^[56]。然而, 在 COPD 模型的实验动物中, 益生菌被证明可以减少肺部炎症并改善气道重塑^[57]。此外, 补充益生菌可减少 COPD 患者的循环炎症性细胞因子^[58]。

3.2 膳食纤维 膳食纤维是由人体无法消化的可溶性和不溶性成分组成的复合碳水化合物, 是肠道细菌的营养来源。其中可溶性成分可以被某些细菌发酵, 产生具有生理活性的产物 SCFAs, 对肠道功能

产生影响并可以全身传播。研究结果表明, 在当前吸烟者或戒烟的男性中, 高纤维摄入量与 COPD 的发病率呈负相关。高纤维摄入量是一种可改变的生活方式, 可能主要降低当前吸烟者和戒烟者患 COPD 的风险^[59-60]。不健康的西式饮食与 COPD 的风险增加和肺功能加速下降有关。水果、蔬菜、膳食纤维、维生素 C 和 E、多酚和 β 胡萝卜素的摄入量分别与较低的 COPD 风险相关, 而加工肉类与较高的 COPD 风险相关。关于饮食质量对 COPD 患者肺功能下降影响的数据有限且不一致, 补充维生素 D 可以延缓肺功能下降^[61]。COPD 患者的饮食往往缺乏纤维等营养物质。肠道菌群代谢膳食纤维产生的 SCFAs 可以减少肺部炎症。通过解决 COPD 患者饮食中的“纤维差距”这种有针对性的饮食干预可以减少全身和气道中的炎症, 并为呼吸医学的范式转变增加价值, 从反应性医学转为个性化和参与式医学^[62]。COPD 模型动物食用高纤维饮食已被证明能够最大限度地减少炎症反应和延缓与肺气肿进展相关的病理变化^[63]。因此, 所有这些研究都支持这样一个假设, 即肠道菌群能够通过其代谢产物诱导全身变化来影响肺部健康, 而高纤维饮食可增强这一肠-肺轴机制。

4 展望

随着组学技术的更新与发展, 人们对肠-肺轴的探索进一步加深, 已有研究证实肠道菌群在 COPD 的发生和进展中发挥着主要作用。然而, 因取样难度大、实验技术要求高和肠道菌群复杂多样化等因素, 使得临床研究开展不易。因此, 关于肠道菌群与 COPD 的相关研究未来需要进一步的拓展, 且肠道菌群的治疗策略需要更多的、更大样本量的随机对照试验去证实。总之, 探究肠道菌群与 COPD 的发生、发展和治疗的相关性, 将是未来研究的新兴领域, 这可能会为 COPD 的研究和治疗带来突破。

参考文献

- [1] Criner GJ, Dreher M, D'Ambrosio CM, et al. COPD advanced patient management[J]. *Chest*, 2018, 153(6): 1497-1498.
- [2] Labaki WW, Rosenberg SR. Chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Ann Intern Med*, 2020, 173(3): ITC17-ITC32.
- [3] Adeloye D, Chua S, Lee C, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: systematic review and meta-analysis[J]. *J Glob Health*, 2015, 5(2): 020415.
- [4] Wang C, Xu JY, Yang L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study[J]. *Lancet*, 2018, 391(10131): 1706-1717.

- [5] He Y, Wen Q, Yao FF, et al. Gut-lung axis: the microbial contributions and clinical implications[J]. *Crit Rev Microbiol*, 2017, 43(1): 81-95.
- [6] Liu Y, Teo SM, Méric G, et al. The gut microbiome is a significant risk factor for future chronic lung disease[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2023, 151(4): 943-952.
- [7] Qin JJ, Li RQ, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing[J]. *Nature*, 2010, 464(7285): 59-65.
- [8] Lee SH, Yun Y, Kim SJ, et al. Association between cigarette smoking status and composition of gut microbiota: population-based cross-sectional study[J]. *J Clin Med*, 2018, 7(9): 282.
- [9] Bowerman KL, Rehman SF, Vaughan A, et al. Disease-associated gut microbiome and metabolome changes in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5886.
- [10] Wu YH, Luo Z, Liu CT. Variations in fecal microbial profiles of acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Life Sci*, 2021, 265: 118738.
- [11] Chiu YC, Lee SW, Liu CW, et al. Comprehensive profiling of the gut microbiota in patients with chronic obstructive pulmonary disease of varying severity[J]. *PLoS One*, 2021, 16(4): e0249944.
- [12] Allais L, Kerckhof FM, Verschuere S, et al. Chronic cigarette smoke exposure induces microbial and inflammatory shifts and mucin changes in the murine gut[J]. *Environ Microbiol*, 2016, 18(5): 1352-1363.
- [13] Bai XW, Wei H, Liu WX, et al. Cigarette smoke promotes colorectal cancer through modulation of gut microbiota and related metabolites[J]. *Gut*, 2022, 71(12): 2439-2450.
- [14] Lai HC, Lin TL, Chen TW, et al. Gut microbiota modulates COPD pathogenesis: role of anti-inflammatory *Parabacteroides goldsteinii* lipopolysaccharide[J]. *Gut*, 2022, 71(2): 309-321.
- [15] Wang X, Ye P, Fang L, et al. Active smoking induces aberrations in digestive tract microbiota of rats[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 737204.
- [16] 邓素敏, 朱涛峰, 陈如华, 等. 慢性阻塞性肺疾病稳定期患者肠道菌群状态与炎症指标及肺功能的相关性分析[J]. *中国全科医学*, 2020, 23(17): 2137-2141.
DENG Sumin, ZHU Taofeng, CHEN Ruhua, et al. Correlation between intestinal flora status and inflammatory indexes and lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease at stable phase[J]. *Chin General Pract*, 2020, 23(17): 2137-2141. (in Chinese)
- [17] 吴永红, 陈军, 罗洲. 慢性阻塞性肺疾病肠道微生态与炎症因子及临床指标的相关性[J]. *实用医学杂志*, 2020, 36(5): 634-638.
WU Yonghong, CHEN Jun, LUO Zhou. Correlation of intestinal microecology with inflammatory factors and clinical indicators in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Pract Med*, 2020, 36(5): 634-638. (in Chinese)
- [18] Sun Z, Zhu QL, Shen Y, et al. Dynamic changes of gut and lung microorganisms during chronic obstructive pulmonary disease exacerbations[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2020, 36(2): 107-113.
- [19] Tang J, Xu LQ, Zeng YW, et al. Effect of gut microbiota on LPS-induced acute lung injury by regulating the TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 91: 107272.
- [20] Yang YH, Yang CY, Lei ZL, et al. Cigarette smoking exposure breaks the homeostasis of cholesterol and bile acid metabolism and induces gut microbiota dysbiosis in mice with different diets[J]. *Toxicology*, 2021, 450: 152678.
- [21] Li NJ, Dai ZL, Wang Z, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Respir Res*, 2021, 22(1): 274.
- [22] Jang YO, Lee SH, Choi JJ, et al. Fecal microbial transplantation and a high fiber diet attenuates emphysema development by suppressing inflammation and apoptosis[J]. *Exp Mol Med*, 2020, 52(7): 1128-1139.
- [23] Wang L, Cai Y, Garssen J, et al. The bidirectional gut-lung axis in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2023, 207(9): 1145-1160.
- [24] Yan SL, Long LN, Zong EY, et al. Dietary sulfur amino acids affect jejunal cell proliferation and functions by affecting antioxidant capacity, Wnt/ β -catenin, and the mechanistic target of rapamycin signaling pathways in weaning piglets[J]. *J Anim Sci*, 2018, 96(12): 5124-5133.
- [25] Scott JA, Maarsingh H, Holguin F, et al. Arginine therapy for lung diseases[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 627503.
- [26] Wong JMW, de Souza R, Kendall CWC, et al. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2006, 40(3): 235-243.
- [27] Kotlyarov S. Role of short-chain fatty acids produced by gut microbiota in innate lung immunity and pathogenesis of the heterogeneous course of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9): 4768.
- [28] Kotlyarov S, Kotlyarova A. Anti-inflammatory function of fatty acids and involvement of their metabolites in the resolution of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(23): 12803.
- [29] Li NJ, Yang ZW, Liao BL, et al. Chronic exposure to ambient particulate matter induces gut microbial dysbiosis in a rat COPD model[J]. *Respir Res*, 2020, 21(1): 271.
- [30] Budden KF, Gellatly SL, Vaughan A, et al. Probiotic *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* protects against cigarette smoke-induced inflammation in mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 24(1): 252.
- [31] 向慧静, 刘劲刚, 赵彦利. 可释放一氧化氮纳米材料的研究进展[J]. *物理化学学报*, 2017, 33(5): 903-917.
XIANG Huijing, LIU Jingang, ZHAO Yanli. Recent research advancements in NO-releasing nanomaterials[J]. *Acta Phys Chim Sin*, 2017, 33(5): 903-917. (in Chinese)
- [32] Scott JA, Duongh M, Young AW, et al. Asymmetric dimethylarginine in chronic obstructive pulmonary disease (ADMA in COPD)[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(4): 6062-6071.
- [33] Ruzsics I, Nagy L, Keki S, et al. L-arginine pathway in COPD patients with acute exacerbation: a new potential biomarker[J]. *COPD*, 2016, 13(2): 139-145.
- [34] Ma CH, Liao KX, Wang J, et al. L-arginine, as an essential amino acid, is a potential substitute for treating COPD via regulation of ROS/NLRP3/NF- κ B signaling pathway[J]. *Cell Biosci*, 2023, 13(1): 152.
- [35] Thomas R, Qiao S, Yang X. Th17/Treg imbalance: implications in lung inflammatory diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5): 4865.
- [36] Zheng XR, Zhang LY, Chen J, et al. Dendritic cells and Th17/Treg ratio play critical roles in pathogenic process of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 108: 1141-1151.
- [37] Su YC, Jalalvand F, Thegerström J, et al. The interplay between immune response and bacterial infection in COPD: focus upon non-typeable *Haemophilus influenzae*[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2530.
- [38] Cervilha DAB, Ito JT, Lourenço JD, et al. The Th17/Treg cytokine imbalance in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation in an animal model of cigarette smoke exposure and lipopolysaccharide challenge association[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 1921.
- [39] Li M, van Esch BCAM, Wagenaar GTM, et al. Pro- and anti-inflammatory effects of short chain fatty acids on immune and endothelial cells[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 831: 52-59.

- [40] Krumina A, Bogdanova M, Gintere S, et al. Gut-lung microbiota interaction in COPD patients: a literature review[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2022, 58(12): 1760.
- [41] Gauguier S, D'Ortona S, Ahnger-Pier K, et al. Intestinal microbiota of mice influences resistance to *Staphylococcus aureus* pneumonia[J]. *Infect Immun*, 2015, 83(10): 4003-4014.
- [42] Qu L, Cheng Q, Wang Y, et al. COPD and gut-lung axis: how microbiota and host inflammasome influence COPD and related therapeutics[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 868086.
- [43] 吕国锋, 连丽英, 吕文丽, 等. 儿童重症肺炎支原体肺炎与 NLRP3 炎症小体通路的关联[J]. *中华医院感染学杂志*, 2024, 34(2): 258-262.
LYU Guofeng, LIAN Liying, LYU Wenli, et al. Association between severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children and NLRP3 inflammasome pathway[J]. *Chin J Nosocomiol*, 2024, 34(2): 258-262. (in Chinese)
- [44] Donovan C, Liu G, Shen S, et al. The role of the microbiome and the NLRP3 inflammasome in the gut and lung[J]. *J Leukoc Biol*, 2020, 108(3): 925-935.
- [45] Dicker AJ, Crichton ML, Cassidy AJ, et al. Genetic mannose binding lectin deficiency is associated with airway microbiota diversity and reduced exacerbation frequency in COPD[J]. *Thorax*, 2018, 73(6): 510-518.
- [46] Liu G, Mateer SW, Hsu A, et al. Platelet activating factor receptor regulates colitis-induced pulmonary inflammation through the NLRP3 inflammasome[J]. *Mucosal Immunol*, 2019, 12(4): 862-873.
- [47] Wirusanti NI, Baldrige MT, Harris VC. Microbiota regulation of viral infections through interferon signaling[J]. *Trends Microbiol*, 2022, 30(8): 778-792.
- [48] Bradley KC, Finsterbusch K, Schnepf D, et al. Microbiota-driven tonic interferon signals in lung stromal cells protect from influenza virus infection[J]. *Cell Rep*, 2019, 28(1): 245-256.
- [49] Steed AL, Christophi GP, Kaiko GE, et al. The microbial metabolite desaminotyrosine protects from influenza through type I interferon[J]. *Science*, 2017, 357(6350): 498-502.
- [50] Stefan KL, Kim MV, Iwasaki A, et al. Commensal microbiota modulation of natural resistance to virus infection[J]. *Cell*, 2020, 183(5): 1312-1324.
- [51] Wan LM, Chen ZJ, Shah NP, et al. Modulation of intestinal epithelial defense responses by probiotic bacteria[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2016, 56(16): 2628-2641.
- [52] Zhang H, Yeh C, Jin ZL, et al. Prospective study of probiotic supplementation results in immune stimulation and improvement of upper respiratory infection rate[J]. *Synth Syst Biotechnol*, 2018, 3(2): 113-120.
- [53] Morimoto K, Takeshita T, Nanno M, et al. Modulation of natural killer cell activity by supplementation of fermented milk containing *Lactobacillus casei* in habitual smokers[J]. *Prev Med*, 2005, 40(5): 589-594.
- [54] Reale M, Boscolo P, Bellante V, et al. Daily intake of *Lactobacillus casei* Shirota increases natural killer cell activity in smokers[J]. *Br J Nutr*, 2012, 108(2): 308-314.
- [55] Pu FF, Guo Y, Li M, et al. Yogurt supplemented with probiotics can protect the healthy elderly from respiratory infections: a randomized controlled open-label trial[J]. *Clin Interv Aging*, 2017, 12: 1223-1231.
- [56] Aimbire F, Carvalho JL, Fialho AK, et al. Role of probiotics *Bifidobacterium breve* and *Lactobacillus rhamnosus* on lung inflammation and airway remodeling in an experimental model of chronic obstructive pulmonary disease[C]//Mechanisms of lung injury and repair. European Respiratory Society, 2019: PA2452.
- [57] Carvalho JL, Miranda M, Fialho AK, et al. Oral feeding with probiotic *Lactobacillus rhamnosus* attenuates cigarette smoke-induced COPD in C57BL/6 mice: relevance to inflammatory markers in human bronchial epithelial cells[J]. *PLoS One*, 2020, 15(4): e0225560.
- [58] Mortaz E, Adcock IM, Folkerts G, et al. Probiotics in the management of lung diseases[J]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013: 751068.
- [59] Kaluza J, Harris H, Wallin A, et al. Dietary fiber intake and risk of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective cohort study of men[J]. *Epidemiology*, 2018, 29(2): 254-260.
- [60] Szmidi MK, Kaluza J, Harris HR, et al. Long-term dietary fiber intake and risk of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective cohort study of women[J]. *Eur J Nutr*, 2020, 59(5): 1869-1879.
- [61] van Iersel LEJ, Beijers RJHCG, Gosker HR, et al. Nutrition as a modifiable factor in the onset and progression of pulmonary function impairment in COPD: a systematic review[J]. *Nutr Rev*, 2022, 80(6): 1434-1444.
- [62] Vaughan A, Frazer ZA, Hansbro PM, et al. COPD and the gut-lung axis: the therapeutic potential of fibre[J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(Suppl 17): S2173-S2180.
- [63] Jang YO, Kim OH, Kim SJ, et al. High-fiber diets attenuate emphysema development via modulation of gut microbiota and metabolism[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 7008.

收稿日期: 2023-12-21 修回日期: 2024-05-24 本文编辑: 孙立雯