

• 综述 •

肠道微生物代谢物:从肠论治呼吸系统疾病的新策略

濮子杰¹,王梓航¹,芦诗妍¹,蔡良良¹,申敏^{1*},钱莉^{1,2*}¹扬州大学医学院,²江苏省核酸与细胞命运重点实验室,江苏 扬州 225009

[摘要] 肺-肠轴在调控呼吸系统疾病进展中发挥关键作用,其中肠道微生物实现了肺与肠道的双向调节。肠道微生物产生的代谢物不仅调控肠道菌群丰度,也通过肺-肠轴直接或间接调控哮喘、慢性阻塞性肺疾病、肺动脉高压、病毒性肺炎等一系列的呼吸系统疾病。文章介绍肠道微生物代谢物在呼吸系统疾病中的作用,以期为呼吸系统疾病的病理机制、预防和治疗提供新见解。

[关键词] 肺-肠轴;肠道微生物代谢物;呼吸系统疾病

[中图分类号] R734.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2025)01-82-09

doi: 10.7655/NYDXBNSN241083

Intestinal microbial metabolites: a new strategy for treating respiratory diseases from the gut

PU Zijie¹, WANG Zihang¹, LU Shiyan¹, CAI Liangliang¹, SHEN Min^{1*}, QIAN Li^{1,2*}¹Medical College of Yangzhou University, ²Jiangsu Key Laboratory of Nucleic Acid and Cell Fate, Yangzhou 225009, China

[Abstract] The lung-gut axis plays a critical role in the progression of respiratory diseases, with gut microbiota facilitating bidirectional regulation between the respiratory and gastrointestinal systems. Metabolites produced by gut microbiota not only influence gut microbiome composition but also impact respiratory diseases such as asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary hypertension, and viral pneumonia through direct or indirect mechanisms *via* the lung-gut axis. This review explores the involvement of gut microbiota-derived metabolites in respiratory disease pathophysiology, aiming to provide new insights into potential mechanisms, preventive strategies, and therapeutic approaches for respiratory conditions.

[Key words] lung-gut axis; intestinal microbial metabolites; respiratory diseases

[J Nanjing Med Univ, 2025, 45(01): 82-90]

呼吸系统的稳定性与细胞(细菌、真菌)和非细胞(病毒)微生物的存在和活动有关,这些微生物具有破坏上皮屏障和引发炎症反应的能力^[1]。病原微生物与宿主的相互作用是急性和慢性呼吸道感染和疾病的基础,然而越来越多的证据表明,呼吸系

统疾病不仅受局部呼吸道微生物的控制,还受到肠道微生物群活动的影响。在解剖学上,肠道和肺是两个独立的系统,而在胚胎学上,它们都起源于同一胚层。目前研究表明,肠道菌群紊乱可影响呼吸系统的稳定性。现有研究明确了肠道、微生物群与肺之间存在双向通道,这一通道称为肺-肠轴^[2]。通过该轴,肠道菌群产生的相关代谢产物作为机体代谢反应的信号分子和底物进入连接肠道和肺的血液,进而调控宿主的生理和病理过程。

近几年,大量研究证实通过操纵肠道微生物代谢物能够调节肠道微生物生态系统,进而预防或改善呼吸系统疾病,如哮喘、慢性阻塞性肺疾病、肺动

[基金项目] 国家自然科学基金(82400712);江苏省基础研究计划自然科学基金青年基金(BK20230588);江苏省高等学校基础科学(自然科学)研究面上项目(23KJB310031);扬州市自然科学基金(YZ2023165)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: qianl@yzu.edu.cn; (ORCID: 0000-0002-3865-3539); 008222@yzu.edu.cn (ORCID: 0009-0000-4916-1444)

脉高压和病毒性肺炎。本文综述肠道微生物代谢物通过肺-肠轴对呼吸系统疾病的影响,以期治疗呼吸系统疾病提供新策略。

1 肠道微生物代谢物

目前已确定的肠道微生物衍生代谢物种类繁多,根据其来源和合成方式的不同,这些代谢物大致可以分为3类:①肠道细菌从膳食成分中产生的代谢物;②宿主产生并经肠道细菌修饰的代谢物;③肠道细菌重新合成的代谢物。这些代谢物包括短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA)、氧化三甲胺(trimethylamine n-oxide, TMAO)、次级胆汁酸(secondary bile acid, SBA)、细菌维生素(bacterial vitamin, BV)、去氨基酪氨酸(deaminotyrosine, DAT)和吲哚类物质(indole compound, IC)等。肠道代谢物通过两种方式与呼吸系统关联,一是通过淋巴循环迁移到肺组织;二是通过血液循环到达肺部。这两种方式都能在肺组织中促进免疫细胞的分化和活化,调控细胞因子和抗体的产生。因此菌群代谢物对维持肺部生态平衡和免疫稳态至关重要。一旦出现失衡,就可能加重呼吸系统疾病,甚至通过肺-肠轴影响肠道功能,引发或加重胃肠道疾病。

1.1 SCFA

SCFA由肠道微生物在大肠内通过发酵可溶性膳食纤维产生,是具有1~6个碳原子的有机酸,包括乙酸、丙酸、丁酸、戊酸等。其中丁酸是由丁酸梭菌经过丁酸激酶途径和丁酰辅酶A两种途径生成,后者占主要作用。研究表明,丁酸对不同的呼吸系统疾病有着不同的作用机制。既能通过调控全身炎症反应,影响肺功能,又可直接作用于肺,减轻疾病的严重程度^[3]。如通过抑制M2型肺泡巨噬细胞的活化,抑制过度免疫反应,从而直接减轻哮喘症状^[4];或通过下调促炎细胞因子表达,减少全身炎症反应,继而减轻慢性阻塞性肺疾病患者的呼吸系统症状^[5]。进一步研究SCFA的作用机制及其在呼吸系统疾病中的应用前景,将为疾病的预防与治疗提供新的科学依据和治疗策略。

1.2 TMAO

TMAO是一种肠源性的菌群相关代谢产物,主要来源于饮食中的胆碱、磷脂和肉碱。TMAO在宿主肝脏中合成,但前体三甲胺的生成离不开肠道菌群的参与。以往的研究表明,TMAO是心血管疾病的重要标志物,高水平的TMAO与动脉粥样硬化、心肌梗死、心力衰竭和高血压的风险增加有关^[6]。

TMAO除了参与心血管疾病进展,近几年报道也揭示了TMAO在呼吸系统疾病中的作用。如TMAO通过影响血管内皮功能、促进炎症反应和氧化应激,导致肺动脉压力升高,促进肺动脉高压^[7]。作为一种由肠道菌群代谢产生的关键物质,TMAO在未来的研究中,将为呼吸系统疾病的早期诊断和有效治疗开辟新路径。

1.3 SBA

SBA是由肠道微生物通过代谢初级胆汁酸生成的一类重要代谢物,如脱氧胆酸、石胆酸和熊去氧胆酸。SBA在小肠中能帮助乳化脂肪,促进脂肪和脂溶性维生素的吸收,并具有抗菌特性,影响肠道菌群的组成和多样性,从而维持肠道微生态平衡。同时SBA也可以充当信号分子与其对应受体结合,从而激活相关细胞信号通路,参与多种生理过程并调控宿主能量代谢和调节免疫稳态。研究证实,脱氧胆酸和石胆酸作用于肺泡上皮细胞和肺成纤维细胞的法尼醇X受体(farnesoid X receptor, FXR),影响肺纤维化进程,这为治疗肺部囊性纤维化开拓了新思路^[8]。此外,作为SBA之一的熊去氧胆酸,能减轻脓毒症诱导的肺屏障功能障碍,调节肺泡液清除,降低肺通透性,从而改善急性肺损伤症状^[9]。由此可见,SBA在呼吸系统疾病中作用复杂多样,其具体机制的研究能够为肺部疾病的治疗提供新见解。

1.4 BV

BV是一类重要的肠道代谢物,包括维生素K和多种维生素B群(如B₆、B₁₂、B₇等)。BV由肠道微生物合成,不仅在能量代谢和DNA合成中起作用,还通过增强免疫功能,减少肺部炎症和感染的发生。如维生素B₁₂和B₇通过减轻氧化应激和炎症反应,减缓慢性阻塞性肺疾病的进展^[10]。维生素B₆和B₁₂通过维持调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)的平衡,减少过敏性炎症反应,有效减轻呼吸道痉挛,缓解哮喘的症状^[11]。维生素K则可以通过血液循环到达肺部,参与血液凝固和抗炎反应,减少肺部血栓形成的风险,这对预防肺血栓导致的栓塞性疾病有重要作用^[12]。鉴于BV代谢的调控方法将为呼吸系统疾病治疗带来希望,未来应针对BV的个体化治疗做进一步研究。

1.5 DAT

DAT的前体物质主要是膳食中的类黄酮化合物。这些化合物在摄入后,通过肠道微生物的代谢作用生成DAT。DAT作为肠道微生物的代谢产物,能够通过血液循环到达肺部。进入肺部的DAT会

促进肺部已经存在的低水平 β -干扰素(interferon- β , IFN- β)信号的放大,这一过程涉及IFN- β 受体,通过IFN- β 信号传递来增强下游的干扰素刺激基因表达,从而增强肺的抗病毒能力^[13]。在流感病毒的治疗中显示出重要的应用潜力,未来有望成为相关肺部疾病的关键靶点。

1.6 IC

IC是由肠道微生物通过代谢色氨酸生成的一类化合物,在肺-肠轴中具有重要作用。IC已被证明可以加强肠道屏障功能,有助于防止病原体和有害物质进入血液。最近的研究表明,IC如吲哚-3-乙酸(indole-3-acetic acid, IAA)和吲哚-3-丙酸(indole-3-propionic acid, IPA),不仅在肠道内调节微生物群落的平衡和肠道屏障功能,还通过血液循环影响肺部健康^[14]。其作用主要是通过激活芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)和孕烷X受体来发挥抗炎活性,改善肠道健康,并进一步促进肺部健康^[15]。IC对肺部健康的研究提示,肠道代谢物IC通过肺-肠轴,为呼吸系统疾病提供新的治疗策略。

2 肠道微生物代谢物调控肠道屏障完整性

经典肠道代谢物SCFA通过促进肠道上皮细胞紧密连接蛋白(如紧密连接蛋白-1和闭合蛋白)的表达,增强了肠道屏障功能。这种屏障的强化阻止了内毒素(lipopolysaccharide, LPS)从肠道进入血液系统。通过减少LPS的转运,SCFA有效降低了肺部的炎症反应^[16]。另一种肠道代谢物SBA对FXR的激活也可以通过影响肠道上皮细胞的增殖和紧密连接蛋白(如紧密连接蛋白-1和闭合蛋白)的表达来维护肠道屏障的完整性。作为SBA受体的FXR不足可能导致肠道通透性增加,从而使更多抗原进入循环系统,一旦到达肺部将引发免疫反应^[17]。整体而言,这些发现强调了肠道微生物及其代谢产物通过肺-肠轴而产生调节呼吸系统免疫功能的作用,提示需要更加深入地研究肠道代谢物的作用机制,以开发更为精准的治疗策略来应对呼吸系统疾病。

3 肠道微生物代谢物调控免疫反应

肠道微生物代谢物对于呼吸系统引发的全身免疫反应有重要调节作用。而肠系膜淋巴系统在肺和肠道之间充当着一条直接的“高速通道”的作用,允许完整细菌、细菌碎片或肠道代谢物通过这条通道传播,从而对呼吸系统疾病产生影响。

3.1 肠道代谢物影响机体对呼吸系统疾病的先天免疫

既往研究表明,先天性淋巴细胞是肠黏膜固有淋巴细胞,但最近研究发现,先天性淋巴细胞在呼吸系统疾病里也起重要作用,特别是人类2型先天性淋巴细胞(type 2 innate lymphoid cell, ILC2)^[18]。肠道ILC2细胞通过血液循环迁移到肺部,影响肺部的ILC2功能,这一过程由肠黏膜固有层中的IL-25介导^[9]。而SCFA能通过G蛋白偶联受体43(G-protein coupled receptor 43, GPR43)相关途径抑制肺部ILC2的增殖,限制炎症反应,通过结合GPR43调节肺免疫调节引起白介素(interleukin, IL)-1 β 的基础表达,并调节IFN- β 对呼吸道合胞病毒感染的反应^[20]。而IC通过下调肺炎克雷伯菌相关耐药基因的表达,从而减缓肺炎克雷伯菌的感染症状^[21]。

3.2 肠道代谢物影响机体对呼吸系统疾病的适应性免疫

3.2.1 肠道代谢物调节CD4⁺辅助性T淋巴细胞的激活

肠道代谢物通过多种机制调控CD4⁺辅助性T淋巴细胞的激活和功能。这些代谢物可以直接作用于CD4⁺T细胞,改变其代谢状态和转录程序,或通过调节抗原提呈细胞和免疫微环境,间接影响CD4⁺T细胞的活化和分化。

SCFA被肠道黏膜吸收并附着在肺道中的免疫细胞受体上,从而通过调节黏膜免疫来增强肺部的抗病毒反应。研究表明,SCFA通过上调肠道单羧酸转运蛋白(如单羧酸转运蛋白1、钠偶联单羧酸转运蛋白1),从肠道进入血液循环,提高SCFA在系统内的有效循环量。而进入血液到达肺部的SCFA能够直接抑制呼吸道中辅助型T细胞2(T helper 2 cell, Th2)介导的炎症反应,间接降低免疫球蛋白E(immunoglobulin E, IgE)的生成,而IgE水平通常与气道过敏和黏液分泌增加相关,降低IgE生成的同时也降低了支气管上皮中的杯状细胞增生和黏液分泌,从而改善气道阻塞的症状^[22]。此外,SCFA中的丁酸和丙酸能够通过G蛋白偶联受体激活ERK信号通路,抑制树突状细胞的激活,调节叉头框蛋白P3的表达来促进Treg的极化,从而减少促炎细胞因子的产生^[23]。肺部分化出的Treg能通过分泌IL-10等抗炎因子,调节哮喘、慢性阻塞性肺疾病等呼吸系统疾病中的免疫系统平衡^[24]。因此SCFA作为肺部常驻抗原提呈细胞的一种信号分子,能帮助减轻哮喘的症状,抑制肺部炎症反应。

一些氨基酸代谢物具有抗炎和免疫调节作用,影响IL-22和Th17的分化^[25]。IPA通过激活芳香烃受体(Aryl hydrocarbon receptor, AhR),促进IL-22的表达,影响Th17细胞的分化,调节Treg^[26]。有研究显示,脱氧胆酸能够影响肠道免疫细胞,调节Th17的分化和IL-22的分泌^[27]。而Th17的分化和调节对CD4⁺T细胞的整体功能和免疫反应具有重要影响。通过调控Th17的分化,影响CD4⁺T细胞的亚群平衡,进而调节宿主的免疫反应和炎症反应。了解这些机制对于开发治疗自身免疫疾病和调节免疫反应的新策略具有重要意义。

IC在肠道中激活AhR,调节免疫系统的平衡。AhR的激活可以在全身范围内增强抗炎性Treg的作用,并抑制促炎性Th17,这种调节可降低系统性炎症水平,间接对肺部的免疫反应产生保护作用^[28]。而IC也可以在肺部直接激活肺血管内皮细胞中的AhR,促进调节性T细胞的生成,增强局部抗炎反应,抑制过度的Th2反应,这对哮喘中常见的过敏性炎症具有重要的缓解作用^[29]。

3.2.2 肠道代谢物调节CD8⁺细胞毒性T淋巴细胞的激活

肠道代谢物对肺部CD8⁺细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)的激活和功能调节起重要作用。这些代谢物通过影响免疫细胞的细胞因子和调节因子的表达,间接或直接调控CTL的活化。

大量研究表明,SCFA能增加CTL的组织归巢能力和细胞毒性,通过减少淋巴结归巢标志物CD62L的表达,提高CD107的比例,使其更有效地应对肺部的病毒感染和肿瘤细胞^[30]。根据临床试验,高纤维饮食增加肠道SCFA的生成,增强病毒特异性CTL的细胞毒性能力^[31]。SCFA还通过抑制B细胞中的核因子(nuclear factor, NF)- κ B通路并促进胸腺外调节性T细胞的产生,增强了CTL的功能,来促进抗炎环境的形成,从而抑制肺部炎症进展^[32]。

SBA可以通过与宿主的FXR相互作用,调节免疫细胞的功能,包括CTL的活化和效应功能^[33]。目前,关于SBA通过FXR调控CTL在肺部的具体作用机制,尚缺乏直接的研究证据。但是,已有研究提示SBA、FXR与肺部免疫存在关联。未来有望成为新的研究方向。BV促进促炎性细胞因子(如IL-12和IFN- γ)的分泌,增强CTL的效应^[34]。BV也可能直接作用于CTL,增强其细胞毒性功能^[35]。通过促进穿孔素和颗粒酶B的表达,BV可以提高CTL的杀伤

能力,使其更有效地对抗病毒感染和肿瘤细胞。BV提供肠道和外周免疫系统中的细胞因子环境,从而调控CTL的活化^[36]。虽然BV通过影响肺部CTL直接调节呼吸系统功能尚缺乏具体研究,但这种免疫反应对未来呼吸气道疾病的研究可能有一定预见性。

4 肠道微生物代谢物调控信号转导

肠道微生物代谢物通过与相应配体结合进而调控细胞的信号转导,影响组织生理功能,维持局部免疫反应的稳态。肠道代谢物通过肺-肠轴调控信号转导通路,直接或间接改变肺部的免疫反应。

SCFA(尤其是丁酸和丙酸)可以与免疫细胞表面的G蛋白偶联受体(G蛋白偶联受体41和G蛋白偶联受体43)结合,进一步使ERK进入激活状态从而转移到细胞核,促进一系列基因的表达,如Elk-1、c-Fos和c-Myc等^[37]。SCFA还可以抑制LPS通过TLR4-NF- κ B信号通路诱导炎症^[38],从而引发哮喘相关的免疫反应。

TMAO也可以影响免疫系统中的细胞因子环境。TMAO通过与Toll样受体相互作用,促进NF- κ B转移至细胞核中,并结合到特定的DNA序列上,激活多种促炎性基因如IL-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)和血管细胞黏附分子(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)的转录。这些促炎性细胞因子和黏附分子导致慢性炎症反应,破坏肺动脉的内皮细胞功能,诱导平滑肌细胞增殖和迁移,最终导致血管重塑和肺动脉高压的进展^[39]。还有研究表明,TMAO的增加会导致氧化应激反应。TMAO能够刺激细胞中的线粒体产生更多的活性氧(reactive oxygen species, ROS)。同时,它还可以通过激活NADPH氧化酶增加ROS的产生,过多的ROS能够直接损伤肺血管内皮细胞,增加内皮细胞的通透性,导致细胞功能障碍^[40]。ROS过量也会进一步激活促炎信号,如NF- κ B、MAPK和JNK这些信号途径,从而诱导炎症因子和特发性肺纤维化相关因子的表达^[41]。

SBA结合并激活G蛋白偶联胆汁酸受体Gpbar1(G protein-coupled bile acid receptor Gpbar1, TGR5),激活后的TGR5与G α s蛋白偶联,激活蛋白激酶A。蛋白激酶A活性提高后,能够磷酸化并抑制NF- κ B等促炎信号分子,减少细胞因子如IL-6和TNF- α 的释放,从而发挥抗炎作用^[42]。在巨噬细胞和树突状细胞中,TGR5激活的MAPK/ERK信号能够抑制促

炎细胞因子(如IL-1 β 和IL-6)的分泌,从而减少炎症反应,这一作用在过敏性哮喘的免疫调节中尤为重要,减少气道中的免疫细胞浸润和炎症性反应^[43]。

IC通过激活肺部细胞中的AhR从而调节炎症反应。AhR激活后通过下调NF- κ B通路,抑制多种促炎因子的生成。IC通过抑制NF- κ B通路,保护肺屏障,减轻肺部的炎症负担,从而缓解肺感染^[44]。

迁移至肺部的DAT激活IFN信号直接抑制NF- κ B通路,从而减少肺部促炎细胞因子的生成,减轻气道的炎症反应,能够缓解哮喘患者的呼吸道炎症,这种直接的局部抗炎作用也有助于防止因病毒诱发的哮喘症状恶化^[45]。进入循环系统的DAT还能通过STING-TBK1-IRF3通路引发IFN- β 基因的表达,IFN- β 在肺部增强了抗病毒免疫,降低因病毒感染而诱发的病毒性肺炎,帮助缓解呼吸系统的炎症反应^[46]。通过这些复杂的信号转导机制,调控肠道代谢物可以为呼吸系统疾病的预防和治疗提供了新的策略和方向。

5 肠道微生物代谢物调控菌群丰度

健康的肠道菌群主要由4个细菌门组成:厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门和放线菌门^[47]。而肠道微生物群的多样性和丰度通常沿着胃肠道逐渐增加,不同部位的黏膜和腔内存在特异性变化^[48]。肠道微生物群可以通过影响肺部的免疫防御和抗炎能力,从而调控呼吸系统功能,这种相互作用为预防和治疗呼吸系统疾病提供了新的思路。研究报告,SCFA通过调节肠道菌群,降低了特定产孢细菌(如Clostridial菌属)代谢产物胆酸的水平,而胆酸是肠道5-羟基色氨酸(5-hydroxytryptophan, 5-HTP)合成的促进因素。由于5-HTP的生成减少,气道平滑肌细胞的支气管收缩减少,从而减轻哮喘患者的气道狭窄症状。同时,这种抑制作用还减少了5-HTP引起的血管扩张和支气管的炎症细胞浸润,如减少了肺嗜酸性粒细胞的聚集,从而降低气道的过敏反应^[49]。

肠道菌群一般分为有益菌、致病菌和条件致病菌。有益菌的代表有:双歧杆菌、乳酸杆菌、拟杆菌属、阿克曼菌等。致病菌的主要代表:如大肠杆菌、产气荚膜梭菌、肝螺菌等。表示菌群分度的Shannon多样性指数和Chao1指数,能很好地测量出肠道菌群分度的变化,从而探究肠道微生物菌群分度的变化及其产生的代谢物对呼吸系统疾病的影响。一项临床实验表明,流感病毒感染显著上调肠道菌群的Shannon多样性指数和Chao1指数^[50]。感染流感

病毒小鼠的盲肠粪便中,大肠杆菌、肝螺菌和产气荚膜梭菌的丰度增加,而益生菌和乳酸杆菌的丰度减少^[51]。这给治疗肺部疾病提供了新思路,即通过肠道菌群调控来达到疾病的补充治疗。因此在免疫治疗中应该避免大剂量使用抗生素,防止其引起的肠道菌群紊乱增加肺部病毒感染的严重程度,从而延迟病毒清除。

未来的研究方向还包括粪便微生物移植,已有少量试验正在进行中,旨在增强抗PD-L1疗效、治疗肺肉芽肿病或改善严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)感染患者的系统炎症状态^[52]。微生物移植能够重建肠道微生物组,恢复微生物平衡,具有显著的临床应用潜力。精准微生物疗法则包括精确的膳食干预、活细胞微生物治疗、CRISPR-Cas介导的微生物组工程、噬菌体疗法和粪便微生物移植^[53]。通过定制化膳食干预来调控肠道微生物代谢产物的生成,利用工程化益生菌直接调节肠道菌群,增强有益代谢产物的生成^[54]。进一步发展CRISPR-Cas技术,精确修改肠道微生物的基因组,优化其代谢功能^[55]。此外,利用特异性噬菌体能靶向消灭致病菌,维持肠道微生物菌群的平衡,减轻炎症和感染^[56]。

6 利用肠道微生物代谢物的治疗方案

由此可见,肠道微生物代谢物SCFA、TMAO、SBA、BV、DAT、IC可以通过肺-肠轴改变肠道屏障通透性,影响免疫细胞分化,调控肺部炎症信号转导,调节肠道微生物分度对呼吸系统疾病产生作用(图1)。根据现有文献报道,目前的临床测验通过肺-肠轴来调节肠道和肺部双向的稳态,可以采用高纤维膳食、益生菌与益生元、精准微生物疗法等先进技术手段,有效调节肠道微生物群,改善呼吸系统疾病的治疗效果^[57]。综合这些方法,形成了多层次的治疗策略,结合膳食补充、益生菌/益生元补充和先进微生物疗法^[58],根据呼吸系统疾病不同的阶段和病理特点,针对肠道微生物的代谢从而向患者提供全方位的干预措施,能达到更好的治疗效果。

现有的手段中主要以补充肠道菌群为主^[59]。如适量移植益生菌,如鼠李糖乳酪杆菌和格氏乳杆菌,通过口服补充可以显著减少流感小鼠肺部的病毒载量。而补充双歧杆菌可以恢复因抗生素干扰而受损的Toll样受体7信号通路,增强抗病毒免

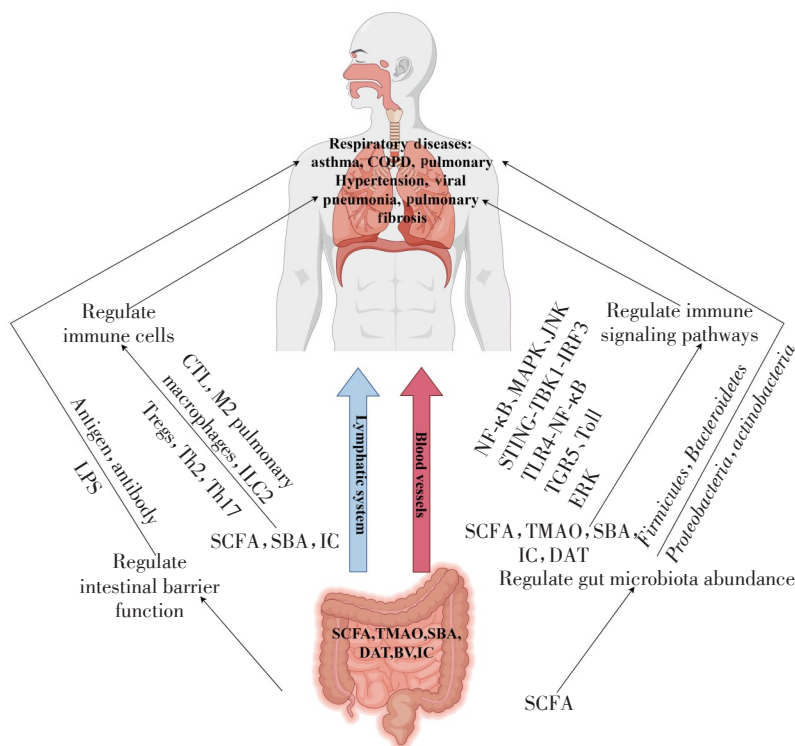


图1 肠道微生物代谢物通过肺-肠轴对呼吸系统疾病的影响

Figure1 Gut microbial metabolites affect respiratory diseases via lung-gut axis

疫。口服一些益生元如低聚糖,通过促进乳酸杆菌、拟杆菌科和毛螺菌属的生长,增强免疫反应。也有实验证明,高纤维饮食可以提高抗病毒免疫效果。在小鼠模型中,通过膳食干预或活微生物补充来调节肠道微生物组,显示出对过敏原挑战或病毒性呼吸道感染的保护作用。高纤维饮食增加SCFA的产生,特别是丁酸,这些代谢产物通过血液循环影响肺部免疫反应,减少炎症。益生元如低聚糖通过促进乳酸杆菌、拟杆菌科和毛螺菌属的生长,增强免疫反应^[60]。

在益生菌补充方面,双歧杆菌在3个月的随机双盲安慰剂对照试验中显示出显著效果。哮喘患者每日口服双歧杆菌作为吸入皮质类固醇治疗的辅助剂,呼气一氧化氮浓度显著下降,哮喘控制测试得分显著改善^[61]。一项关于鼠李糖乳酪杆菌的研究表明,长期补充这种益生菌能减少囊性纤维化患儿的肺部急性发作次数,提高肺功能,降低肠道炎症和抗生素使用频率。格式乳杆菌通过口服补充可以显著减少流感感染小鼠肺部的病毒载量,增强抗病毒免疫效果。孕前微生物补充也是一种有效策略,实验表明,给予孕鼠补充约翰逊乳杆菌或幽门螺杆菌,可促进其后代呼吸道保护,增强免疫系统功能^[62]。

利益冲突声明:

所有作者声明无利益冲突。

Conflict of Interests:

The authors declare no conflicts of interests.

作者贡献声明:

濮子杰负责论文书写和图片绘制;王梓航,芦诗妍,蔡良良负责文献收集及修改;申敏,钱莉负责资金获取和论文审核与监督。

Author's Contributions:

PU Zijie was responsible for writing the paper and creating the illustrations; WANG Zihang, LU Shiyan, and CAI Liangliang were in charge of literature collection and revisions; SHEN Min and QIAN Li were responsible for securing funding and overseeing and reviewing the paper.

[参考文献]

[1] WEEKS J R, STAPLES K J, SPALLUTO C M, et al. The role of non-typeable haemophilus influenzae biofilms in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Front Cell Infect Microbiol. 2021, 11: 720742

[2] BUDDEN K F, GELLATLY S L, WOOD D L, et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis[J]. Nat Rev Microbiol, 2017, 15(1): 55-63

[3] VERMA A, BHAGCHANDANI T, RAI A, et al. Short-chain fatty acid(SCFA) as a connecting link between mi-

- crobiota and gut-lung axis-apotential therapeutic intervention to improve lung health [J]. *ACS Omega*, 2024, 9 (13): 14648–14671
- [4] HUANG C R, DU W, NI Y M, et al. The effect of short-chain fatty acids on M2 macrophages polarization *in vitro* and *in vivo* [J]. *Clin Exp Immunol*, 2022, 207(1): 53–64
- [5] ZHAO Z J, TONG Y Q, KANG Y T, et al. Sodium butyrate (SB) ameliorated inflammation of COPD induced by cigarette smoke through activating the GPR43 to inhibit NF- κ B/MAPKs signaling pathways [J]. *Mol Immunol*, 2023, 163: 224–234
- [6] ZHANG Y X, WANG Y, KE B B, et al. TMAO: how gut microbiota contributes to heart failure [J]. *Transl Res*, 2021, 228: 109–125
- [7] YANG Y C, ZHANG H W, WANG Y Y, et al. Promising dawn in the management of pulmonary hypertension: the mystery veil of gut microbiota [J]. *Imeta*, 2024, 3 (2) : e159
- [8] COLLINS S L, STINE J G, BISANZ J E, et al. Bile acids and the gut microbiota: metabolic interactions and impacts on disease [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2023, 21(4): 236–247
- [9] HE Y Q, DENG J L, ZHOU C C, et al. Ursodeoxycholic acid alleviates sepsis - induced lung injury by blocking PANoptosis *via* STING pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 125(Pt B): 111161
- [10] PAULIN F V, ZAGATTO A M, CHIAPPA G R, et al. Addition of vitamin B12 to exercise training improves cycle ergometer endurance in advanced COPD patients: a randomized and controlled study [J]. *Respir Med*, 2017, 122: 23–29
- [11] VANDER VALK R J, KIEFTE-DE JONG J C, SONNENSCHEIN-VANDER VOORT A M, et al. Neonatal folate, homocysteine, vitamin B12 levels and methylenetetrahydrofolate reductase variants in childhood asthma and eczema [J]. *Allergy*, 2013, 68(6): 788–795
- [12] 谢广俊, 张涛. 肺栓塞抗凝治疗的进展 [J]. *国际呼吸杂志*, 2018, 38(8): 631–636
- XIE G J, ZHANG T. Advances in anticoagulation of pulmonary embolism [J]. *International Journal of Respiration*, 2018, 38(8): 631–636
- [13] STEED A L, CHRISTOPHI G P, KAIKO G E, et al. The microbial metabolite desaminotyrosine protects from influenza through type I interferon [J]. *Science*, 2017, 357 (6350): 498–502
- [14] YAN Z Z, CHEN B X, YANG Y Q, et al. Multi-omics analyses of airway host - microbe interactions in chronic obstructive pulmonary disease identify potential therapeutic interventions [J]. *Nat Microbiol*, 2022, 7 (9) : 1361–1375
- [15] LI L, XU Z Q, NI H R, et al. Hydrogen-rich water alleviates asthma airway inflammation by modulating tryptophan metabolism and activating aryl hydrocarbon receptor *via* gut microbiota regulation [J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 224: 50–61
- [16] LIU J, KANG R, TANG D L. Lipopolysaccharide delivery systems in innate immunity [J]. *Trends Immunol*, 2024, 45(4): 274–287
- [17] CALZADILLA N, COMISKEY S M, DUDEJA P K, et al. Bile acids as inflammatory mediators and modulators of intestinal permeability [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1021924
- [18] HSU A T, GOTTSCHALK T A, TSANTIKOS E, et al. The role of innate lymphoid cells in chronic respiratory diseases [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 733324
- [19] ZHAO M, SHAO F, YU D, et al. Maturation and specialization of group 2 innate lymphoid cells through the lung-gut axis [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 7600
- [20] SCHIWECK C, EDWIN THANARAJAH S, AICHHOLZER M, et al. Regulation of CD4⁺ and CD8⁺ T cell biology by short-chain fatty acids and its relevance for autoimmune pathology [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15): 8272
- [21] SALAMA G G, EL-MAHDY T S, MOUSTAFA W H, et al. Downregulation of *Klebsiella pneumoniae* RND efflux pump genes following indole signal produced by *Escherichia coli* [J]. *BMC Microbiol*, 2024, 24(1): 312
- [22] LEE J, D' AIGLE J, ATADJA L, et al. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids promote poststroke recovery in aged mice [J]. *Circ Res*, 2020, 127(4): 453–465
- [23] PARADA VENEGAS D, DE LA FUENTE M K, LANDSKRON G, et al. Short chain fatty acids (SCFAs)-mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 277
- [24] ZHANG S Y, ZHANG L Y, WEN R, et al. Histone deacetylases and their inhibitors in inflammatory diseases [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2024, 179: 117295
- [25] YANG L M, CHU Z L, LIU M, et al. Amino acid metabolism in immune cells: essential regulators of the effector functions, and promising opportunities to enhance cancer immunotherapy [J]. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1): 59
- [26] 杨涛, 杨大平, 钱友存. 肠道菌群对机体免疫反应的调节和影响 [J]. *中华炎性肠病杂志(中英文)*, 2019, 3 (3): 198–202
- YANG T, YANG D P, QIAN Y C. Regulation and impact of gut microbiota on host immuneresponses [J]. *Chinese Journal of Inflammatory Bowel Diseases*, 2019, 3 (3) :

- 198-202
- [27] CAMPBELL C, MCKENNEY P T, KONSTANTINOVSKY D, et al. Bacterial metabolism of bile acids promotes generation of peripheral regulatory T cells[J]. *Nature*, 2020, 581(7809): 475-479
- [28] HEUMEL S, DE REZENDE RODOVALHO V, URIEN C, et al. Shotgun metagenomics and systemic targeted metabolomics highlight indole-3-propionic acid as a protective gut microbial metabolite against influenza infection [J]. *Gut Microbes*, 2024, 16(1): 2325067
- [29] WANG H C, HE Y, DANG D T, et al. Gut microbiota-derived tryptophan metabolites alleviate allergic asthma inflammation in ovalbumin-induced mice[J]. *Foods*, 2024, 13(9): 1336
- [30] LUU M, RIESTER Z, BALDRICH A, et al. Microbial short-chain fatty acids modulate CD8⁺ T cell responses and improve adoptive immunotherapy for cancer [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 4077
- [31] MANN E R, LAM Y K, UHLIG H H. Short-chain fatty acids: linking diet, the microbiome and immunity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2024, 24(8): 577-595
- [32] TAYYEB J Z, POPEIJUS H E, MENSINK R P, et al. Short-chain fatty acids (except hexanoic acid) lower NF- κ B transactivation, which rescues inflammation-induced decreased apolipoprotein A- I transcription in HepG2 cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(14): 5088
- [33] CONG J J, LIU P P, HAN Z L, et al. Bile acids modified by the intestinal microbiota promote colorectal cancer growth by suppressing CD8⁺ T cell effector functions [J]. *Immunity*, 2024, 57(4): 876-889.e11
- [34] 赵翰卿,李欣怡,汪瑞琦,等. 维生素家族对免疫细胞影响的研究进展[J]. *生命科学*, 2020, 32(4): 343-348
- ZHAO H Q, LI X Y, WANG R Q, et al. Research progress of the vitamin family on immunocytes [J]. *Chinese Bulletin of Life Sciences*, 2020, 32(4): 343-348
- [35] BARGIELA D, CUNHA P P, VELIÇA P, et al. Vitamin B6 metabolism determines T cell anti-tumor responses [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 837669
- [36] PETERSON C T, RODIONOV D A, OSTERMAN A L, et al. B vitamins and their role in immune regulation and cancer [J]. *Nutrients*, 2020, 12(11): 3380
- [37] PARK J, WANG Q, WU Q, et al. Bidirectional regulatory potentials of short-chain fatty acids and their G-protein-coupled receptors in autoimmune neuroinflammation [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 8837
- [38] 侯道荣,刘 振,崔斯童,等. 丹参酮 II -A 通过调控 TLR4/I κ B- α /NF- κ B 信号通路抑制 LPS 诱导的细胞炎症 [J]. *中国药理学通报*, 2021, 37(2): 210-214
- HOU D R, LIU Z, CUI S T, et al. Tanshinone II -A inhibits LPS induced inflammation of RAW264.7 cells by regulating TLR4/I κ B - α /NF - κ B signaling pathway [J]. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 2021, 37(2): 210-214
- [39] 史薪炜,钱 骏,袁 超,等. 缺氧下调 FTO 并促进小鼠肺动脉平滑肌细胞迁移 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2023, 43(6): 802-806
- SHI X W, QIAN J, YUAN C, et al. Hypoxia down-regulates FTO and promotes migration of mouse pulmonary artery smooth muscle cells [J]. *Journal of Nanjing Medical University (Nature Sciences)*, 2023, 43(06): 802-806
- [40] HUANG Y H, LIN F J, TANG R D, et al. Gut microbial metabolite trimethylamine N-oxide aggravates pulmonary hypertension [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2022, 66(4): 452-460
- [41] MOHANAN A, WASHIMKAR K R, MUGALE M N. Unraveling the interplay between vital organelle stress and oxidative stress in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2024, 1871(3): 119676
- [42] THEOFANI E, SEMITEKOLOU M, MORIANOS I, et al. Targeting NLRP3 inflammasome activation in severe asthma [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(10): 1615
- [43] LU K, LI C, MEN J W, et al. Traditional Chinese medicine to improve immune imbalance of asthma: focus on the adjustment of gut microbiota [J]. *Front Microbiol*, 2024, 15: 1409128
- [44] MAJOR J, CROTTA S, FINSTERBUSCH K, et al. Endothelial AHR activity prevents lung barrier disruption in viral infection [J]. *Nature*, 2023, 621(7980): 813-820
- [45] JIANG W, ZHANG Y F, SHENG Y Y, et al. Overexpression of IFIT1 protects against LPS-induced acute lung injury via regulating CCL5-p65NF- κ B signaling [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 114: 109485
- [46] OZASA K, TEMIZOZ B, KUSAKABE T, et al. Cyclic GMP-AMP triggers asthma in an IL-33-dependent manner that is blocked by amlexanox, a TBK1 inhibitor [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2212
- [47] LIU C, DU M X, ABUDUAINI R, et al. Enlightening the taxonomy darkness of human gut microbiomes with a cultured biobank [J]. *Microbiome*, 2021, 9(1): 119
- [48] DE VOS W M, TILG H, VAN HUL M, et al. Gut microbiome and health: mechanistic insights [J]. *Gut*, 2022, 71(5): 1020-1032
- [49] GUO H H, HAN Y X, RONG X J, et al. Alleviation of allergic asthma by rosmarinic acid via gut-lung axis [J]. *Phytomedicine*, 2024, 126: 155470
- [50] ZHANG Q, HU J, FENG J W, et al. Influenza infection elicits an expansion of gut population of endogenous Bifi-

- dobacterium animalis which protects mice against infection[J]. *Genome Biol*, 2020, 21(1):99
- [51] LIU G X, HUANG Y M, CHENG M, et al. Effects of influenza A (H1N1) virus infection on lung injury and gut microbiota in mice[J]. *Disease Surveillance*, 2021, 36(7): 689-695
- [52] HU Y, LYU B. Development and prospects of fecal microbiota transplantation[J]. *J Zhejiang Univ Med Sci*, 2019, 48(3):342-346
- [53] 国家卫生健康委员会医院管理研究所, 中华医学会肠外肠内营养学分会, 中华医学会肠外肠内营养学分会肠道微生态协作组. 肠道菌群移植临床应用管理中国专家共识(2022版)[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2022, 25(9):747-756
National Institute of Hospital Administration, NHC Society of Parenteral and Enteral Nutrition, Chinese Medical Association Intestinal Microecology Cooperative Group, Chinese Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Expert consensus on clinical application management of fecal microbiota transplantation (2022 edition)[J]. *Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2022, 25(9):747-756
- [54] KOLODZIEJCZYK A A, ZHENG D P, ELINAV E. Diet-microbiota interactions and personalized nutrition [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2019, 17(12):742-753
- [55] YANG J, LI X, HE Q Q, et al. Structural basis for the activity of the type VIII CRISPR-Cas system[J]. *Nature*, 2024, 633(8029):465-472
- [56] DUAN Y, YOUNG R, SCHNABL B. Bacteriophages and their potential for treatment of gastrointestinal diseases[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022, 19(2):135-144
- [57] 张 婕, 魏文峰, 宋 丹, 等. 基于“肺-肠轴”探讨肠道菌群对肺部疾病的影响[J]. *国际呼吸杂志*, 2022, 42(10):795-800
- ZHANG J, WEI W F, SONG D, et al. Influence of intestinal flora on lung diseases based on “lung-intestine axis” [J]. *International Journal of Respiration*, 2022, 42(10):795-800
- [58] FASSARELLA M, BLAAK E E, PENDERS J, et al. Gut microbiome stability and resilience: elucidating the response to perturbations in order to modulate gut health[J]. *Gut*, 2021, 70(3):595-605
- [59] 段云峰, 蔡 峰, 律 娜, 等. 益生菌促进胃肠道健康的机制及应用[J]. *微生物学报*, 2022, 62(3):836-847
DUAN Y F, CAI F, LYU N, et al. The mechanism and application of probiotics in promoting gastrointestinal health[J]. *Acta Microbiologica Sinica*, 2022, 62(3):836-847
- [60] LAM K C, ARAYA R E, HUANG A, et al. Microbiota triggers STING-type I IFN-dependent monocyte reprogramming of the tumor microenvironment [J]. *Cell*. 2021, 184(21):5338-5356
- [61] LIU A L, MA T, XU N, et al. Adjunctive probiotics alleviates asthmatic symptoms *via* modulating the gut microbiome and serum metabolome[J]. *Microbiol Spectr*, 2021, 9(2):e0085921
- [62] ASENSIO - GRAUA, CALVO - LERMA J, FERRIZ - JORDÁN M, et al. Effect of *Lactobacillaceae* probiotics on colonic microbiota and metabolite production in cystic fibrosis: a comparative *in vitro* study [J]. *Nutrients*, 2023, 15(17):3846

[收稿日期] 2024-10-14

(本文编辑:戴王娟)