·综 述·

肠道菌群调节治疗慢性阻塞性肺疾病的研究进展

黄浩丰，李善群*
（复旦大学附属中山医院呼吸内科，上海 200032）

摘要：慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）是一种临床常见的慢性气道疾病。虽然现有的治疗策略能有效控制和缓解疾病症状，但 COPD 病程迁延难愈，需要新的治疗方案以阻止疾病进展、逆转肺功能恶化。随着近年对肺肠轴的研究不断深入，通过干预肠道菌群防治 COPD 的研究也在逐步推进。该文对肠道菌群调节治疗 COPD 的研究进展作一综述，旨在探索 COPD 防治的新思路，为后续以肺肠轴为核心的治疗策略的临床研究与应用提供方向。

关键词：肠道菌群；慢性阻塞性肺疾病；肺肠轴
中图分类号：R563　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2023）12-1259-05
DOI：10.13683/j.wph.2023.12.003

Research progress on regulating gut microbiome to treat chronic obstructive pulmonary disease

HUANG Haofeng, LI Shanqun*
(*Department of Respiratory Medicine, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China*)

Abstract: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common clinical chronic airway disease. Although the existing treatment strategies can effectively control and relieve the symptoms of the disease, the disease is difficult to recover. New approaches are required to prevent the progress of the disease and reverse lung function deterioration. With the development of the gut-lung axis research in recent years, the study of prevention and treatment of COPD through intervention of the gut microbiome is gradually advancing. This article reviewed the research progress on regulating gut microbiome to treat COPD, aiming to explore new ideas for COPD prevention and provide direction for further clinical research and application of therapies based on the lung-gut axis.

Key words: gut microbiome; chronic obstructive pulmonary disease; gut-lung axis

慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）是一种以持续气流受限伴咳嗽咳痰、呼吸困难等呼吸系统症状为特征的临床常见慢性气道疾病，其病理改变主要为气道与肺泡异常，通常与有害颗粒或气体暴露相关[1]。COPD 是全球第 3 大死亡原因[2]，我国 20 岁及以上人群 COPD 患病率为 8.6%，40 岁以上人群患病率高达 13.7%[3]，严重影响患者生活质量，给家庭及社会带来沉重的经济负担和心理压力。

近年的研究表明，COPD 患者的肠道微生物群可能受到影响，通常表现为肠道微生物多样性减低、免疫系统紊乱，从而引发慢性炎症。肠道微生物与肺部之间的相互作用称为肺肠轴，影响免疫反应和气道内稳态。尽管肠道和呼吸道微生物群在组成上存在差异，但胃肠道与呼吸道在上皮解剖结构和早期微生物定植方面具有一定的相似性。有证据表明，调节肠道微生物生态系统可以预防或减轻呼吸道感染[4]。因此，以调节肠道菌群为基础的治疗策略

收稿日期：2023-10-06
作者简介：黄浩丰，复旦大学医学院八年制在读，研究方向：睡眠呼吸暂停防治、肺部疾病肺肠轴机制。
通信作者：李善群，主任医师，博士生导师，研究方向：慢性气道疾病的规范化诊治及睡眠呼吸疾患的治疗。

是 COPD 管理又一有希望但尚未得到充分研究的领域。COPD 患者往往缺乏抗氧化剂、维生素和膳食纤维等营养物质的摄入，因此研究饮食、益生菌和粪便微生物群移植等调节肠道菌群的干预措施，对于探索 COPD 的新疗法至关重要。本文对目前肠道菌群调节治疗 COPD 的相关研究进行综述，以期为 COPD 治疗提供新的临床思路。

1 COPD 患者肺肠菌群变化

肠道菌群在维持健康、促进膳食成分代谢、维生素合成、防止病原体定植以及调节免疫等方面发挥着关键作用 [5]。肠道菌群是一个复杂的胃肠道微生物群落，在健康个体中由 150 种不同细菌组成，主要菌种为拟杆菌门、厚壁菌门、变形菌门及放线菌门 [6]。此外，真菌也是肠道菌群的重要组成部分，其可增强细菌的免疫调节功能，保护肠道黏膜组织，而细菌也可影响真菌代谢。

虽然肺和肠道起源于同一胚胎器官，但两者在微生物群分类组成、多样性和功能上存在显著差异 [7]。肺部微生物群由主要来源于上呼吸道微生物组成，包括鼻孔、鼻道、鼻窦、鼻咽及口咽。拟杆菌门和厚壁菌门是肺肠菌群中最丰富的细菌门，但菌群水平上存在一定差异。在肺部菌群中，链球菌属、韦荣氏球菌属和普雷沃氏菌属较为丰富，而拟杆菌属、粪杆菌属和双歧杆菌属在肠道中丰度较高 [8]。在机体患病或菌群失调的情况下，肺肠菌群可能还会受到病毒及真菌等的干扰。

1.1 COPD 患者肺部菌群变化

肺部菌群在 COPD 的发生发展中起着关键作用。COPD 患者肺部菌群失调，有害菌种的丰度增加，导致肺功能下降。研究表明，与健康个体相比，COPD 患者肺部菌群多样性减低，但变形杆菌门丰度增加，包括嗜血杆菌属、阿菲波菌属、短波单胞菌属、莫拉氏菌属、奈瑟菌属及双歧杆菌属等 [9]。

稳定期 COPD 患者支气管分泌物培养显示有流感嗜血杆菌、肺炎链球菌及卡他莫拉菌等细菌；相反，急性加重期 COPD 患者肺部微生物群不稳定，变形菌门的莫拉氏菌相对丰度增加，但厚壁菌门的丰度降低 [10]。COPD 急性加重期间肺部微生物群的紊乱会促进病原体生长，表明正常的肺部菌群可抑制病原微生物的定植；此外，COPD 患者肺部念珠菌、曲霉菌、青霉菌及枝孢菌等真菌的相对丰度增加 [11]。COPD 患者肺部菌群紊乱导致的细菌、病毒和真菌感染会加重气道及全身炎症。

1.2 COPD 患者肠道菌群变化

与健康个体相比，COPD 患者存在肠道菌群失调 [12]。COPD 患者粪便样本的检验结果表明，与健康人群相比，COPD 患者的拟杆菌门比例相对较低，厚壁菌门比例较高；在科水平上，梭杆菌、普雷沃氏菌和拟杆菌的相对丰度存在差异 [13]。而一项大型多中心研究表明，COPD 的严重程度与肺部普雷沃氏菌丰度降低、莫拉氏菌丰度增加有关 [14]。此外，COPD 患者肠道中多种链球菌的丰度增加 [15]。

2 COPD 患者肺肠轴的可能机制

肺肠轴的影响可能通过肠道菌群代谢物实现。目前研究主要集中于短链脂肪酸（short chain fatty acid，SCFA），其来源于膳食纤维的代谢。SCFA 包括丁酸盐、丙酸盐和醋酸盐，由盲肠和结肠中的微生物群产生，被释放到肠道中形成局部免疫反应 [16]。SCFA 进入外周循环和远端身体部位（包括骨髓）影响免疫细胞的发育。例如，口服丙酸通过损害新募集的树突状细胞（dendritic cell，DC）促进辅助性 T 细胞（helper T cell，Th）2 效应功能，以保护小鼠免受过敏性气道炎症的影响 [17]。在口服丁酸盐、丙酸盐和醋酸盐混合物的接受万古霉素治疗的小鼠中，也证实 DC 功能的调节，并与肺部过敏反应的减轻有关 [18]。

肺肠轴也可能涉及免疫细胞通过循环从肠道直接迁移到呼吸道。例如，2 型天然淋巴细胞（group 2 innate lymphoid cell，ILC2）可通过上调主要组织相容性复合体 II 表达调节 Th2 型免疫应答，或通过 Notch/ 转录因子结合蛋白 -3 通路分泌白介素（interleukin，IL）-13 和 IL-4，促进 Th2 型免疫应答，

进而影响 COPD 炎症反应的急性加重[19]。而一项动物试验显示，经细胞因子 IL-25 腹腔处理的小鼠肠道 ILC2 在肺部激活，小鼠肺 ILC2 成熟需要依赖肺肠轴迁移[20]，免疫细胞在肠道与肺部之间的转移可能在 COPD 病程进展中发挥作用。

3 基于肠道菌群调节的治疗方法

3.1 高膳食纤维饮食

慢性气道炎症是 COPD 进展的主要因素之一，通常与长期暴露于有害气体［如香烟烟雾（cigarette smoke，CS）］相关。研究证实 CS 暴露会加重气道炎症，并扰乱肠道微生物群稳态[21]。饮食缺乏膳食纤维同样会导致类似的肠道菌群变化，进而使肠道生态失调，促进局部及全身慢性炎症[22]。肠道生态失调可能是 COPD 发病机制的一环，因此通过增加膳食纤维摄入恢复肠道菌群稳态可能是治疗 COPD 的有效手段。

膳食纤维的摄入对肠道微生物群的多样性和丰度有显著影响，不同来源的膳食纤维具有不同的影响[23—25]。补充可发酵膳食纤维对慢性疾病患者有积极影响，其能促进健康肠道微生物群的生长，被肠道菌群代谢发酵生成 SCFA[26]。高膳食纤维饮食已被证明可降低 COPD 的患病风险。Jang 等[27] 用高膳食纤维饮食干预 CS 暴露小鼠模型，发现高膳食纤维饮食组肺气肿程度轻于 CS 组，支气管肺泡灌洗液（bronchoalveolar lavage fluid，BALF）中炎症细胞浸润减少，炎症因子表达下降，且高膳食纤维还可调节肠道菌群结构，提高拟杆菌门、乳酸杆菌科的丰度，促进 SCFA 生成，表明高膳食纤维饮食可调节肠道微生物群和代谢物的组成，从而通过抑制局部及全身炎症来延缓 COPD 的进展。

不同来源的膳食纤维表现出的效用有所差异。美国一项基于两个队列的前瞻性研究显示，摄入较多谷物纤维者 COPD 的患病风险降低，但果蔬纤维未显现出相关作用[23]。Kaluza 等[24] 的队列研究结果显示，谷物和水果纤维摄入与男性当前吸烟者和已戒烟者的 COPD 患病风险相关，而蔬菜纤维仅与当前吸烟者的 COPD 患病风险相关。Szmidt 等[25] 的队列调查显示，谷物和水果纤维可降低女性罹患 COPD 的风险，但蔬菜纤维未表现出这种效用。不同来源的纤维与 COPD 患病风险的相关性以及作用机制还需要进一步研究，但增加膳食纤维摄入，尤其是谷物纤维，是一种防治 COPD 的有效手段。

3.2 益生菌

益生菌被广泛应用于各类疾病，尤其是消化道疾病的治疗。益生菌可调节免疫功能，减轻慢性炎症。随着对肺肠轴研究的深入，将益生菌应用于治疗 COPD 的可能性开始受到关注。在 COPD 患者的肠道菌群中，双歧杆菌属、乳酸杆菌属的数量较正常人群明显减少[28]，而双歧杆菌及乳酸杆菌是常见益生菌种类，这提示益生菌可能通过补充 COPD 患者肠道中减少的有益菌，以达到治疗的目的。

Budden 等[29] 选用长双歧杆菌及其亚种对 CS 小鼠模型进行干预，结果表明，长双歧杆菌可减轻气道炎症，降低肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）-α 及 C-C 类趋化因子配体 8 的表达，抑制 CS 诱导的血管细胞粘附分子 -1 及细胞间粘附分子 -1 表达。Carvalho 等[30] 则选用鼠李糖乳杆菌（Lactobacillus rhamnosus，Lr）对 CS 小鼠模型进行干预，Lr 组小鼠促炎因子及趋化因子 IL-1β、IL-6、TNF-α 和转化生长因子（transforming growth factor，TGF）-β 等表达水平显著降低，而抗炎因子 IL-10 表达水平升高，延缓肺组织中肺泡壁扩大、胶原沉积、弹性纤维破坏等组织重塑进程，维持基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase，MMP）-9 及 MMP-12 表达水平，下调信号转导和转录激活因子（signal transducer and activator of transcription，STAT）3 与核因子（nuclear factor，NF）-κB 的表达，减少 Toll 样受体表达；此外，经 Lr 处理小鼠支气管上皮细胞分泌的细胞因子亦受到抑制，提示 Lr 可能通过调控 NF-κB/STAT3/ 细胞因子信号转导抑制因子 3 信号通路，减轻肺部炎症及免疫反应。Lai 等[31] 利用 CS 建立 COPD 小鼠模型，通过粪便菌种分析筛选出一种潜在益生菌金氏拟杆

菌，并用该菌干预模型小鼠，发现其可减轻小鼠肺部炎症，提示通过比对 COPD 患者与正常人群肠道菌群组分差异能够筛选出潜在的益生菌。

目前，关于益生菌治疗 COPD 的研究大部分仍处于动物试验阶段，而对于益生菌种的选择也缺少明确方向，益生菌的效用还需要大规模的临床研究加以验证。

3.3 粪便移植（fecal microbiota transplantation，FMT）

FMT 是指将健康供体粪便中的菌群移植入患者体内，以达到调节患者肠道菌群、恢复肠道稳态，从而治疗疾病的目的，主要被用于治疗艰难梭菌感染，也可用于治疗炎症性肠病。而 COPD 患者的肠道菌群变化，提示 FMT 可能是 COPD 的治疗新策略。

Jang 等 [32] 将对照组小鼠的粪便移植到 COPD 模型小鼠中，结果显示，与肺气肿组相比，FMT 组小鼠未出现体质量明显减轻，且肺泡破坏面积相对较少。肺气肿组 BALF 和血清 IL-6、干扰素以及其他促炎因子水平显著高于对照组和 FMT 组。Lai 等 [31] 将抗菌药物组以及对照组的粪便移植到 COPD 模型小鼠中，FMT 组小鼠的 COPD 症状显著改善。以上研究结果提示，FMT 可减轻或逆转 COPD 患者肺部的病理变化，并缓解相关炎症反应。

3.4 中药

中医典籍中多有肺肠关系的叙述。COPD 归属于中医“肺胀”“喘证”的范畴，《黄帝内经》提出“肺与大肠相表里”，中医据此采用肺肠同治法来治疗 COPD，在清肃肺气的同时兼用泻下及行气导滞药，以通腑泄浊来达到治疗目的。

宣白承气汤由石膏、大黄、杏仁粉及栝楼皮等组成，具有宣肺平喘的功效，可维持肺肠中 Th17 与调节性 T 细胞的平衡、降低促炎因子表达以改善肺功能，同时抑制肺肠链球菌生长，保持肠道菌群稳态 [33]。理肺汤由甘草、橘红、地龙、麻黄、法半夏及茯苓等组成，具有祛瘀止咳、温肺化痰的功效，可显著提高 COPD 患者肺功能，促进双歧杆菌、嗜酸乳杆菌及粪肠球菌等肠道有益菌群生长，缓解 COPD 患者临床症状 [34]。加味补中益气汤具有补中益气、健脾作用，可增加肠道厚壁菌门丰度，降低拟杆菌门比例，改善肠道菌群结构，提高肠道菌群多样性 [35]。

临床上中药复方被广泛用于治疗 COPD，如复方仓术方 [36]、痰热清注射液 [37] 及健脾化痰通腑颗粒等 [38] 均有调节肠道菌群、减轻慢性炎症的功效，从而达到治疗 COPD 的目的。但由于中药复方本身组成成分复杂，难以阐明具体的药理机制，统一的用药剂量及方式仍需临床进一步研究。

4 结语

随着对肺肠轴研究的深入，COPD 与肠道菌群的关联性愈发受到重视。肠道菌群可通过免疫、炎症反应、肺肠菌群迁移等与 COPD 的发生发展相联系，有作为治疗靶点的潜力。但肠道菌群菌种数量众多，难以确定药物、肺部以及肠道菌群的相互作用机制。目前大部分研究仍属于观察性设计，且以动物试验为主，缺少在大范围患病人群中开展的临床研究。阐明肠道菌群在 COPD 中的具体作用，确定关键菌种，是该领域踏入临床应用阶段的重要一环。

参考文献：

[1] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组，中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南（2021年修订版）[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44（3）: 170-205.

[2] World Health Organization. Global health estimates: life expectancy and leading causes of death and disability[EB/OL]. (2020-12-09)[2021-03-25]. https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates.

[3] Wang C, Xu J, 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.

[4] Zhang L, Valizadeh H, Alipourfard I, *et al*. Epigenetic modifications and therapy in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an update review[J]. J Chronic Obstr Pulm Dis, 2020, 17(3): 333-342.

[5] Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, *et al*. Role of

the normal gut microbiota[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(29): 8787-8803.

[6] Qin J, Li R, Raes J, *et al*. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing[J]. Nature, 2010, 464(7285): 59-65.

[7] Girosi D, Bellodi S, Sabatini F, *et al*. The lung and the gut: common origins, close links[J]. Paediatr Respir Rev, 2006, 7(Suppl 1): S235-S239.

[8] Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body[J]. PLoS Biol, 2016, 14(8): e1002533.

[9] Wang Z, Bafadhel M, Haldar K, *et al*. Lung microbiome dynamics in COPD exacerbations[J]. Eur Respir J, 2016, 47(4): 1082-1092.

[10] Sun Z, Zhu QL, Shen Y, *et al*. Dynamic changes of gut and lung microorganisms during chronic obstructive pulmonary exacerbations[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2020, 36(2): 107-113.

[11] Su J, Liu HY, Tan XL, *et al*. Sputum bacterial and fungal dynamics during exacerbations of severe COPD[J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0130736.

[12] Marsland BJ, Trompette A, Gollwitzer ES. The gut-lung axis in respiratory disease[J]. Ann Am Thorac Soc, 2015, 12(Suppl 2): S150-S156.

[13] Li N, Dai Z, Wang Z, *et al*. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Respir Res, 2021, 22(1): 274.

[14] Ramsheh MY, Haldar K, Esteve-Codina A, *et al*. Lung microbiome composition and bronchial epithelial gene expression in patients with COPD versus healthy individuals: a bacterial 16S rRNA gene sequencing and host transcriptomic analysis[J]. Lancet Microbe, 2021, 2(7): e300-e310.

[15] 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.

[16] Smith PM, Howitt MR, Panikov N, *et al*. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis[J]. Science, 2013, 341(6145): 569-573.

[17] Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, *et al*. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis[J]. Nat Med, 2014, 20(2): 159-166.

[18] Cait A, Hughes MR, Antignano F, *et al*. Microbiome-driven allergic lung inflammation is ameliorated by short-chain fatty acids[J]. Mucosal Immunol, 2018, 11(3): 785-795.

[19] Jiang M, Li Z, Zhang F, *et al*. Butyrate inhibits iILC2-mediated lung inflammation via lung-gut axis in chronic obstructive pulmonary disease(COPD)[J]. Bio Med Central Pulm Med, 2023, 23(1): 163.

[20] Huang Y, Mao K, Chen X, *et al*. S1P-dependent interorgan trafficking of group 2 innate lymphoid cells supports host defense[J]. Science, 2018, 359(6371): 114-119.

[21] Sze MA, Hogg JC, Sin DD. Bacterial microbiome of lungs in COPD[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2014, 9: 229-238.

[22] Chassaing B, Vijay-Kumar M, Gewirtz AT. How diet can impact gut microbiota to promote or endanger health[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2017, 33(6): 417-421.

[23] Varraso R, Willett WC, Jr Camargo CA. Prospective study of dietary fiber and risk of chronic obstructive pulmonary disease among US women and men[J]. Am J Epidemiol, 2010, 171(7): 776-784.

[24] 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.

[25] Szmidt MK, Kaluza J, Harris HR, *et al*. Long-term dietary fiberintake and risk of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective cohort study of women[J]. Eur J Nutr, 2020, 59(5): 1869-1879.

[26] Wang B, Yao M, Lv L, *et al*. The human microbiota in health and disease[J]. Engineering, 2017, 3(1): 71-82.

[27] 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.

[28] 罗勇, 王莹, 韩锋锋, 等. COPD患者肠道双歧杆菌、乳酸杆菌变化及相关性分析[J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(8): 1366-1367.

[29] 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.

[30] 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.

（下转第 1269 页）

with COPD: a randomized controlled study[J]. Clin Respir J, 2022, 16(4): 317-328.

[38] 祖丽皮努尔·阿卜杜萨迪克, 王宝兰. 体外膈肌起搏对AECOPD机械通气患者的有效性研究[J]. 新疆医学, 2022, 52(9): 1011-1014.

[39] Dellweg D, Reissig K, Hoehn E, *et al*. Inspiratory muscle training during rehabilitation in successfully weaned hypercapnic patients with COPD[J]. Respir Med, 2017, 123: 116-123.

（编辑：王 佳）

（上接第1263页）

[31] 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.

[32] 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.

[33] Wang Y, Li N, Li Q, *et al*. Xuanbai Chengqi decoction ameliorates pulmonary inflammation via reshaping gut microbiota and rectifying Th17/Treg imbalance in a murine model of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2021, 16: 3317-3335.

[34] 孔艳华, 史琦, 阎玥, 等. 理肺汤对慢性阻塞性肺疾病大鼠肠道菌群和炎性因子的影响[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(1): 341-343.

[35] 胡旭贞, 洪波, 周晶晶. 加味补中益气汤对COPD模型大鼠肠道菌群的影响[J]. 中国基层医药, 2023, 30(4): 570-576.

[36] 窦增娥, 姚惠青, 赵永祥, 等. 基于“肺与大肠相表里”复方苍术方治疗慢性阻塞性肺疾病[J]. 世界中医药, 2021, 16(1): 137-141.

[37] 刘璇, 张治国, 魏娟, 等. 痰热清注射液对慢性阻塞性肺病急性加重期痰热壅肺证患者肠道微生物多样性的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(10): 1428 - 1431.

[38] Yong WX, Zhang LY, Chen YX, *et al*. Jianpi Huatan Tongfu granule alleviates inflammation and improves intestinal flora in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Int Med Res, 2020, 48(4): 300060520909235.

（编辑：王 佳）