·综 述·

肺肠轴对慢性阻塞性肺疾病进展的影响及其机制

周子又，吴沁涵，吴晓丹*，李善群*
（复旦大学附属中山医院呼吸内科，上海 200032）

摘要：肺肠轴是人体重要的内分泌调节轴，可以影响和调节慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）的进展。COPD 患者的肺肠轴发生改变，具体体现在肺部微生物群落的改变、肠道微生物群落的改变及肺肠轴免疫调控网络的改变。在肺肠轴中，肺部微生物群落组分、肺 - 肠道微生物对话和肺 - 肠道微生物群落代谢产物均可导致疾病进展，但临床证据提示肺部微生物的多样性并不能完全引起 COPD 的进展，这可能与 COPD 患者肺部微生物群落的稳定性不足有关。肺肠轴影响 COPD 疾病进展的具体机制包括细菌代谢产物机制和免疫学机制，而免疫学机制涉及固有及适应免疫调控机制和炎症因子级联反应。除此以外，尚存在黏膜免疫调控机制和细胞学调控机制等。

关键词：肺肠轴；慢性阻塞性肺疾病；机制
中图分类号：R563　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2023）12-1251-08
DOI：10.13683/j.wph.2023.12.002

The influence of gut-lung axis on chronic obstructive pulmonary disease and the mechanisms

ZHOU Ziyou, WU Qinhan, WU Xiaodan*, LI Shanqun*
（*Department of Respiratory Medicine, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China*）

Abstract: Gut-lung axis is an important endocrine regulatory axis in the human body which can influence and regulate the progression of chronic obstructive pulmonary disease（COPD）. The gut-lung axis changes in COPD patients, which are reflected in the changes of lung microbes, gut microbes, and gut-lung axis immune modulating network. In gut-lung axis, components of gut microbes, crosstalk of microbes in gut and lung, microbe metabolites of gut microbes can all result in the exacerbation of COPD. However, clinical evidence indicates that the diversity of lung microbes cannot completely cause exacerbation of COPD, which may be related to the poor stability of lung microbes in COPD patients. Mechanisms of gut-lung axis on COPD progression include: the bacterial metabolite pathway and the immunity pathway, which further includes innate and adaptive immunity modulation and inflammatory agent cascades. In addition, there are still mucous immunity modulation and cytology modulation.

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

慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）是一种以不完全可逆的进行性气流受限为特征的肺部疾病。根据世界卫生组织发布的数据，COPD 目前是全球第 3 大死亡原因，在 2019 年，因 COPD 死亡的人数已达 3 百万[1]。由此可见，如何管理 COPD 患者、阻止疾病进展是重要公共卫生问题。根据病情是否加重可将 COPD 分为两类：一是稳定期 COPD，即短时间内不经历急性的症状加重及肺功能下降的 COPD；二是急性加重期 COPD（acute exacerbation of COPD，AECOPD），即在短期内经历 1 次或数次急性症状加重及肺功能

收稿日期：2023-10-06
作者简介：周子又，博士研究生，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。
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。
吴晓丹，副主任医师，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。

下降的COPD。AECOPD的危险因素主要是各种感染，如细菌、病毒感染等，这提示微生物在COPD急性加重中发挥重要作用。

肺肠轴是肺部微生物群落与肠道微生物群落相互交流并一同调控肺功能的一种生理机制，近年来发现这一轴系与AECOPD有关。肺肠轴包括肺部微生物群落、肠道微生物群落和两个微生物群落的对话。研究肺肠轴与COPD进展的关联，有助于医护人员监测COPD患者是否处于急性加重期，亦有助于对COPD康复患者进行健康管理。本文将从COPD患者的肺肠轴改变、肺肠轴对COPD进展的影响及其机制出发，介绍肺肠轴在COPD进展中的作用。

1 COPD患者的肺肠轴改变

研究显示，与正常人群相比，COPD患者肺部呼吸道菌群的组分、含量明显改变，菌群多样性明显降低，而COPD发作的严重程度与呼吸道菌群的多样性下降相关，但证据的可信度并不强[2]。此外，COPD发作的严重程度也与呼吸道菌群中致病性微生物的增多有关[3]。

1.1 COPD患者肺部微生物群落改变

COPD患者肺部菌群组分出现明显改变。变形杆菌门的嗜血杆菌、短单胞菌、弧菌、莫拉菌、奈瑟菌和双歧杆菌，放线菌门的棒状杆菌，拟杆菌门的嗜糖菌和蓝藻门的瘦多菌在COPD患者的痰标本中明显增多[3—5]。动物试验显示，模型小鼠吸入COPD诱导物与弹性蛋白酶混合物后，肺部普雷沃氏菌属的相对丰度降低[6]。针对肺部真菌群落的研究也显示，念珠菌属、曲霉菌、青霉属、枝孢菌属、单孢菌属及真型菌属在COPD患者的肺部显著增多[2,7]。针对肺部病毒群落的研究显示，COPD患者的肺部存在巨细胞病毒和EB病毒[7—8]。上述证据提示COPD患者肺部微生物群落确实存在实质改变。

1.2 COPD患者肠道微生物群落改变

COPD患者肠道菌群亦会出现明显改变。虽然肺肠轴这一概念揭示肺部与肠道菌群相互沟通和交流，但目前学界对这一轴系的观点主要聚焦在肠道菌群通过免疫反应对肺部菌群及肺功能进行调控，并认为肺部菌群影响肠道菌群的证据尚不充足。尽管如此，研究者发现，COPD患者的肠道菌群和代谢组学较正常对照差异显著，并且在COPD患者的肠道菌群中发现多种B型副血链球菌的富集[9]。上述研究结果提示COPD患者肠道菌群发生变化。

1.3 COPD患者肺肠轴免疫调控网络改变

COPD患者肺部及肠道菌群的免疫反应亦会随菌群变化而变化。有研究提示，含pyrin结构域NOD样受体家族（NOD-like receptor family pyrin domain containing，NLRP）3炎症小体在激活COPD患者肺部炎症反应中起重要作用[10]。NLRP3可以促进炎症细胞募集，并调控胃肠道和肺部免疫反应，其活化可介导天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶（cysteine-containing aspartate-specific protease，Caspase）-1的活化和促炎细胞因子［如白介素（interleukin，IL）-1β、IL-18］的分泌，并可使IL-33失活[11]。在裸鼠中，NLRP3介导的炎症反应下降[10]。而与轻度COPD患者相比，重度COPD患者呼吸道上皮组织细胞中的NLRP3小体表达增加[12]。此外，Caspase-1、IL-18及IL-1β等相关免疫蛋白含量在COPD患者中也有改变[2,13]。

在AECOPD患者中，学者发现其外周血单个核细胞（peripheral blood mononuclear cell，PBMC）和支气管组织标本中的NLRP3、Caspase-1、与凋亡相关的Spec样蛋白、IL-18和IL-1β的信使RNA（messenger RNA，mRNA）水平较吸烟但无COPD者显著上升，但在稳定期COPD患者中，编码这些蛋白的mRNA则出现下降[13]。这些证据提示，COPD患者肺肠轴的免疫调控网络亦可出现显著改变。

2 肺肠轴对COPD进展的影响

目前学界已有大量关于肺肠轴影响COPD进展的证据。大部分证据提示肺肠轴，特别是肺部及肠道菌群对COPD进展有一定影响，小部分证据提示肺肠轴的某个方面对COPD进展并无显著作用。接

下来笔者将从以下 4 部分，分别阐述肺肠轴对 COPD 进展的作用：一是肺部微生物群落组分，二是肺部微生物群落多样性，三是肺 - 肠道微生物群落对话，四是肺肠轴微生物群落代谢产物。

2.1 肺部微生物群落组分

COPD 患者肺部菌群各组分的相对丰度发生显著变化，使 COPD 加速进展。在未吸烟者、吸烟者以及轻中度 COPD 患者中，组织学研究并未显示上述人群肺部菌群有差异，且支气管灌洗液检验结果亦未显示肺部菌群具有差异 [14—15]。也有学者发现，与正常人群相比，轻中度 COPD 患者放线菌属等特定菌群组分发生明显变化 [16]。然而，当把 COPD 进展后期的患者与对照样本进行比较时，肺组织和支气管灌洗液的菌群组分存在差异，主要集中在变形菌门和拟杆菌门 [14]。在 AECOPD 患者和重度 COPD 患者中，特殊的变形菌门和拟杆菌门菌种，如嗜血杆菌、莫拉菌被证实与 COPD 进展相关 [14,17]。而人类鼻病毒和流感病毒是 COPD 患者体内与疾病进展相关、传播最广的病毒 [18]。故定期接种针对流感病毒和链球菌的疫苗可有效预防 COPD 进展 [19]。

稳定期 COPD 患者痰标本中的流感嗜血杆菌、肺炎链球菌和卡他莫拉菌被发现明显增多，AECOPD 患者变形菌门中的莫拉菌属增多，厚壁菌门减少 [4]。有研究表明，AECOPD 患者肺部菌群的变形菌门与厚壁菌门比例有所上升，但此比例在嗜酸性粒细胞型 AECOPD 患者的痰标本中却有所下降 [5]。此外，也有研究提示，AECOPD 患者肺部菌群中变形菌门、厚壁菌门及拟杆菌门占主导；莫拉菌属、假单胞菌属、克雷伯杆菌属及大肠埃希菌属在 AECOPD 患者的肺部显著增加，厚壁菌门则减少 [5,20—21]。目前学界的普遍共识是，COPD 患者肺部正常共生菌群的紊乱使得致病性微生物大量生长（包括不动杆菌和克雷伯杆菌），而这些致病性微生物的生长作为 AECOPD 的诱因会加速 COPD 的进展 [3]。这些菌群组分的变化使 COPD 患者的免疫系统发生变化，进而导致 COPD 进展。

2.2 肺部微生物群落多样性

这一领域的证据目前尚未达成一致。Erb-Downward 等 [22] 取得 14 例肺部微生物标本，包括 7 例健康吸烟者、3 例非吸烟者以及患 COPD 的吸烟者 4 例，结果显示，在 2 例轻度 COPD 患者中，菌群 α 多样性较健康吸烟者未有明显变化，但在 2 例重度 COPD 患者中，菌群 α 多样性明显降低。鉴于该研究所纳入样本量过少，且对研究对象的纳排标准未加以详细说明，故这一结果可能存在偏倚。

一项观察重度 AECOPD 患者菌群稳定性和多样性的研究显示，生存者肠道真菌群落 α 多样性高于死亡者，但在细菌群落中未发现这种变化 [23]。然而，肺部真菌群落多样性可能受机体免疫反应调控，COPD 患者的免疫反应可以通过调控机体对细菌、病毒的易感性从而间接导致 AECOPD，因此肺部真菌群落多样性对 AECOPD 的直接影响有限。而一项针对 AECOPD 患者肺部菌群 α 多样性的 meta 分析显示，当使用 Shannon 指数时，AECOPD 患者肺部菌群 α 多样性低于稳定期 COPD 患者；当使用 Chao1 指数时，AECOPD 患者的肺部菌群 α 多样性高于稳定期 COPD 患者 [24]。这一证据提示，肺部菌群的多样性与 AECOPD 可能并无明显相关性。但不可否认的是，亦有可能 COPD 患者肺部菌群稳定性受到破坏，使其肺部菌群 α 多样性同时受到影响。

2.3 肺 - 肠道微生物群落对话

肺 - 肠道菌群的对话是影响 COPD 进展的因素之一。现有研究表明，COPD 与炎症性肠病的发生相关，而炎症性肠病被认为是一种免疫性疾病，与肠道菌群失调息息相关。与正常人群相比，COPD 患者克罗恩病（Crohn disease，CD）及溃疡性结肠炎（ulcerative colitis，UC）的发病率分别升高 55%、30%，而 60% 的炎症性肠病患者伴有亚临床肺部疾病 [8,25]。CD 和 UC 均会增加哮喘（asthma）诱发 COPD 患者的死亡风险 [26]。这些证据都表明，肠道炎症与 COPD 相关。而有学者发现，吸烟介导的慢性炎症与各种促炎因子的分泌相关，如肿瘤坏死因

子（tumor necrosis factor，TNF）-α、IL-1、IL-6 和 IL-8[27]。而在消化性溃疡的情况下，幽门螺旋杆菌也会促进上述促炎因子的分泌，尤其是 TNF-α 和 IL-1，而这些促炎因子的分泌与 COPD 的进展相关[28]。这些研究表明，肠道菌群的确可以通过全身炎症反应来诱导 COPD 进展。

此外，也有研究表明，肠道中的分节丝状菌可刺激辅助性 T 细胞（helper T cell，Th）17，从而降低肺炎链球菌引起的炎性反应和死亡风险[29—30]。而动物试验表明，肠道中的约翰氏乳酸杆菌可显著降低模型小鼠肺部 Th2 介导的炎性反应[31]。上述研究提示，肠道益生菌可延缓 COPD 进展，延长患者生存期。

2.4 肺肠轴微生物群落代谢产物

在肺肠轴微生物群落代谢产物中，对 COPD 进展有影响的主要有短链脂肪酸（short chain fatty acid，SCFA）、长链脂肪酸（long chain fatty acid，LCFA）、脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）及氧化三甲胺（trimethylamine-*N*-oxide，TMAO）。其他的细菌代谢产物如吲哚、左旋苯基乳酸虽也有证据提示可缓解急性肺损伤，但仍缺乏与 COPD 进展直接相关的临床证据。

SCFA 在肠道菌群与肠道疾病的关系中起关键作用，对 COPD 也有重要影响。研究提示，COPD 患者粪便中 SCFA 含量明显低于正常人，且 COPD 的严重程度与粪便中的 SCFA 含量亦相关[32]。

LCFA 是一种哺乳动物体内无法合成的脂肪酸，须通过摄食特殊的食物（如鱼油），通过肠道菌群如普雷沃氏菌属、乳酸杆菌属和另枝菌属等代谢进入人体[33]。有研究表明，COPD 患者溶血链球菌非典型感染时，表面蛋白 FadL（也称为 OmpP1）会出现功能缺失，而其正是外源性 LCFA 的转运体之一[34]。一项队列研究显示，囊性纤维化患者使用抗生素以对抗肺上皮恶性转化后，肺上皮细胞中 LCFA 含量明显上调[35]，该研究将 LCFA 的含量改变与肺上皮炎症关联起来。此外，在一项随机对照研究中，将中链 / 长链脂肪酸混合物用于 COPD 的治疗，并获得一定疗效[36]。这些证据虽然数量较少，但都提示 LCFA 在延缓 COPD 进展方面具有关键且积极的作用。

LPS 对 COPD 的影响则更为关键。目前，在细胞实验中使用的 COPD 造模方式即为烟草燃烧后的气体提取物和 LPS 与细胞共培养，而在动物试验中对小鼠进行 COPD 造模的常用方法为经气管吸入烟草燃烧后的气体提取物和 LPS。研究表明，对暴露于香烟燃烧后的气体提取物的小鼠施加 LPS 干预可引起小鼠肺部严重炎症反应[37]。部分益生菌如卵形拟杆菌、脆弱拟杆菌可减轻小鼠体内 LPS 介导的炎性反应[38]。这些证据提示，LPS 在 COPD 发生及进展过程中具有重要作用。

TMAO 是一种细菌对外源性富含胆碱、卵磷脂和左旋肉碱成分的动物性食物的代谢产物。研究提示，TMAO 在结肠上皮细胞中通过抑制自噬相关 16 样蛋白 1 介导的细胞自噬，促进 NLRP3 形成，而 NLRP3 的激活则会导致最终的心肌纤维化[39]。虽然 TMAO 在 COPD 进展中的作用依然缺乏临床及基础研究证据，但 NLRP3 作为 COPD 的特征性炎症小体，如上文所述，也在 COPD 的进展中发挥重要作用。另有临床证据提示，TMAO 与 COPD 患者的死亡率显著相关，且其相关性可被患者的年龄、体质量指数、是否患糖尿病（diabetes mellitus）以及肾功能损伤程度影响，但具体作用机制尚未完全明确[40]。

3 肺肠轴对 COPD 进展的影响机制

肺肠轴导致 COPD 进展的作用机制主要包括通过细菌代谢产物调控、通过免疫学机制调控两大通路。除此以外，尚存在黏膜免疫调控机制和细胞学调控机制等。

3.1 细菌代谢产物调控

目前，细菌代谢产物调控机制较明确的是 SCFA 和 LPS。对于 SCFA，可通过与 G 蛋白偶联受体如胃泌素释放肽 43、游离脂肪酸受体 2 及羟基羧酸受体 2 等膜受体结合，进而促进下游效应分子如丝裂原活化蛋白激酶、磷脂酰肌醇 -3- 激酶及 NLRP3 的

激活，进而改变树突细胞和 Th 细胞的活性[41]。此外，SCFA 还可以被转运体溶质载体家族 5 成员（solute carrier family 5 member，SLC5A）8 和 SLC16A1 直接转运入细胞，进而发挥抑制组蛋白去乙酰化酶活性、增加肺及骨髓中淋巴细胞抗原 6C 阴性单核细胞数量的作用[42—43]。这一效应作用于肺部即可减少中性粒细胞的生成，从而减轻过敏反应[44]。

而对于 LPS 来说，LPS 和烟草烟雾提取物合用可以诱导实验动物产生 COPD 是被广泛认可的观点。LPS 产生肺急性炎症反应的具体机制主要包括激活中性粒细胞、提升 M1 巨噬细胞反应性、刺激促炎介质（如 TNF-α）分泌增加等，并可通过这些机制引起肺水肿（pneumonedema）、支气管限制性缩窄、炎症因子风暴，进而引发患者肺部急性炎性损伤，实现 COPD 的发生及进展。

3.2 免疫学机制调控

肺肠轴主要通过免疫学机制调控 COPD 进展。COPD 可以根据免疫细胞表型分为两种，一是以中性粒细胞升高为主的 COPD，二是以嗜酸性粒细胞升高为主的 COPD。但无论何种亚型，肺肠轴对其的免疫调控大体相似。

3.2.1 固有和适应免疫调控

COPD 患者的中性粒细胞防御功能、迁移精确度以及吞噬功能受损[45]。此外，COPD 患者肺部存在中性粒细胞胞外陷阱，且这些胞外陷阱与 COPD 发病的严重程度相关[46—47]。另有研究显示，韦荣氏球菌属和普雷沃氏菌属与患者体内的中性粒细胞功能相关，且与 Th17 细胞表型、支气管灌洗液中淋巴细胞计数亦相关[48]。此外，变形杆菌、放线菌和假单胞菌的相对丰度与肺部中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和 B 淋巴细胞的活性呈显著相关[17]。而脆弱拟杆菌则可促进白细胞分化抗原（cluster of differentiation，CD）4^+ T 细胞分化成调节性 T 细胞[49]。对小鼠肠道进行乳酸杆菌接种可抑制肺部 Th2 细胞活性，而肠道菌群失调可以导致固有淋巴样细胞（innate lymphoid cell，ILC）2 从肠道迁移到肺部，并释放炎症介质，影响肺部的炎症反应[31]。当口腔菌群定植于肺部时，肺泡巨噬细胞 toll 样受体（toll-like receptor，TLR）4 含量下降，使得肺泡对感染的抵抗力受损[50]。这是肺肠轴对 COPD 固有及适应免疫系统调控的相关证据。

3.2.2 炎症因子级联反应

目前已经有大量证据提示，COPD 患者肺肠轴的改变可使各种细胞分泌的促炎因子水平上调，抗炎因子水平下调，进而加速 COPD 患者的病情进展。IL-17 和 IL-22 被认为与 AECOPD 相关，肺上皮细胞分泌的 IL-17A 可以促进患或不患 COPD 的吸烟者气道狭窄的发生，并降低其对糖皮质激素的反应性[51]。其主要机制是 IL-17 和 IL-22 都可促进中性粒细胞募集，进而加重肺部炎症反应[52]。多种肺部微生物均能上调 IL-17 和 IL-22 的表达，例如鼻病毒和细菌共感染会诱发呼吸道上皮细胞分泌 IL-17C，又如大肠埃希菌、皮氏罗尔斯顿菌及胶红酵母菌等[53—54]。这些菌群的定植与 Th17 的分化相关。鼻病毒还可以通过 TLR3/ 干扰素通路下调机体对细菌的细胞因子反应，促进肺部炎症，进而导致 COPD 的急性发作[55]。此外，肺炎链球菌也可以通过 ILC3 促 IL-17 和 IL-22 分泌[56]。有证据提示，IL-22 水平下降或可加重 COPD 患者感染症状[52]。

此外，有多种肺部微生物会改变机体炎症因子分泌水平。例如，普雷沃氏菌属可上调促进 CD83、CD86、CD40 分泌的因子的表达，还能通过抑制流感嗜血杆菌下调 IL-12p70 的表达[57]。此外，IL-23、IL-10 在单核细胞中的表达可被普雷沃氏菌属抑制，同时 IL-8、TNF-α 和胸腺基质淋巴生成素在肺基质细胞中的表达以及 TNF-α 在肺免疫细胞中的表达亦可被普雷沃氏菌属抑制[58]。IL-8、IL-6 和 TNF-α 对 COPD 的进展有促进作用，但遗憾的是，TNF-α 抑制剂不仅无法治疗 COPD，甚至可能增加 AECOPD 的发生风险[59]。此外，有学者发现，COPD 患者血清 IL-6 和 C 反应蛋白水平升高[60]。

又如，非典型流感嗜血杆菌可促进小鼠中性粒

细胞炎症反应，其机制为促进肺组织内部大鼠巨噬细胞炎性蛋白2α、C-C类趋化因子配体（C-C motif chemokine ligand，CCL）20及IL-1β的表达，从而导致肺组织的重度炎性病理改变，且这一作用独立于TLR2，而普雷沃氏菌属中的南充普氏菌则完全不会导致上述病理改变，且其通过TLR2发挥致病作用[58]。

再如，变形杆菌与肺部中性粒细胞炎症反应相关，其可上调TNF-α、IL-1β及血管内皮生长因子的表达；而拟杆菌属则与肺部嗜酸性粒细胞炎症反应相关，可上调Th2、趋化因子CCL13、CCL17的表达；放线菌属和厚壁菌属则可激活Th1细胞活性[61]。上述3种细菌都会导致COPD加重。

4 结语

综上所述，肺肠轴与COPD的进展相关，其具体机制包括细菌代谢产物机制以及免疫学机制。目前这一领域的证据已较为完善，但仍留有一些空白，如TMAO和左旋苯基乳酸等细菌代谢产物在COPD进展中发挥作用的具体机制，COPD患者各种菌群及炎性改变能否指导COPD的药物治疗等。下一步的研究可能包括进一步发现COPD患者的更多菌群和炎性改变，进一步统一对AECOPD患者及稳定期COPD患者的肺肠轴差异的共识，以及进一步明确肺肠轴对COPD进展的影响机制等。

参考文献：

[1] World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease（COPD）[EB/OL]. (2023-03-16)[2023-06-18]. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)#:~:text=COPD%20is%20included%20in%20the%20WHO%20Global%20Action,treatment%20for%20COPD%20in%20a%20number%20of%20ways.

[2] 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.

[3] 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.

[4] Rosell A, Monsó E, Soler N, *et al*. Microbiologic determinants of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Arch Intern Med, 2005, 165(8): 891-897.

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

[6] Yadava K, Pattaroni C, Sichelstiel AK, *et al*. Microbiota promotes chronic pulmonary inflammation by enhancing IL-17A and autoantibodies[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 193(9): 975-987.

[7] 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.

[8] Raftery AL, Tsantikos E, Harris NL, *et al*. Links between inflammatory bowel disease and chronic obstructive pulmonary disease[J]. Front Immunol, 2020, 11: 2144.

[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] 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.

[11] Stutz A, Golenbock DT, Latz E, *et al*. Inflammasomes: too big to miss[J]. J Clin Invest, 2009, 119(12): 3502-3511.

[12] Di Stefano A, Caramori G, Barczyk A, *et al*. Innate immunity but not NLRP3 inflammasome activation correlates with severity of stable COPD[J]. Thorax, 2014, 69(6): 516-524.

[13] Wang H, Lv C, Wang S, *et al*. NLRP3 inflammasome involves in the acute exacerbation of patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Inflammation, 2018, 41(4): 1321-1333.

[14] Sze MA, Dimitriu PA, Hayashi S, *et al*. The lung tissue microbiome in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 185(10): 1073-1080.

[15] Pragman AA, Lyue T, Baller JA, *et al*. The lung tissue microbiota of mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease[J]. Microbiome, 2018, 6(1): 7.

[16] Yuksel N, Gelmez B, Yildiz-Pekoz A. Lung microbiota: its relationship to respiratory system diseases and approaches for lung-targeted probiotic bacteria delivery[J]. Mol Pharm, 2023, 20(7): 3320-3337.

[17] Sze MA, Dimitriu PA, Suzuki M, *et al*. Host response to the

lung microbiome in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2015, 192(4): 438-445.

[18] Ritchie AI, Wedzicha JA. Definition, causes, pathogenesis, and consequences of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations[J]. Clin Chest Med, 2020, 41(3): 421-438.

[19] Ding K, Chen J, Zhan W, *et al*. Microbiome links cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease and dietary fiber via the gut-lung axis: a narrative review[J]. COPD, 2021, 19(1): 10-17.

[20] Jubinville E, Veillette M, Milot J, *et al*. Exacerbation induces a microbiota shift in sputa of COPD patients[J]. PLoS One, 2018, 13(3): e0194355.

[21] Aydemir Y, Aydemir O, Kalem F. Relationship between the GOLD combined COPD assessment staging system and bacterial isolation[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2014, 9: 1045-1051.

[22] Erb-Downward JR, Thompson DL, Han MK, *et al*. Analysis of the lung microbiome in the 'healthy' smoker and in COPD[J]. PLoS One, 2011, 6(2): e16384.

[23] Enaud R, Sioniac P, Imbert S, *et al*. Lung mycobiota α-diversity is linked to severity in critically ill patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Microbiol Spectr, 2023, 11(2): e0506222.

[24] Avalos-Fernandez M, Alin T, Métayer C, *et al*. The respiratory microbiota α-diversity in chronic lung diseases: first systematic review and meta-analysis[J]. Respir Res, 2022, 23(1): 214.

[25] Brassard P, Vutcovici M, Ernst P, *et al*. Increased incidence of inflammatory bowel disease in Québec residents with airway diseases[J]. Eur Respir J, 2015, 45(4): 962-968.

[26] Vutcovici M, Bitton A, Ernst P, *et al*. Inflammatory bowel disease and risk of mortality in COPD[J]. Eur Respir J, 2016, 47(5): 1357-1364.

[27] Li LF, Chan RLY, Lu L, *et al*. Cigarette smoking and gastrointestinal diseases: the causal relationship and underlying molecular mechanisms[J]. Int J Mol Med, 2014, 34(2): 372-380.

[28] MacNee W. Systemic inflammatory biomarkers and co-morbidities of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Ann Med, 2013, 45(3): 291-300.

[29] Ivanov II, Atarashi K, Manel N, *et al*. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria[J]. Cell, 2009, 139(3): 485-498.

[30] Gauguet 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.

[31] Fujimura KE, Demoor T, Rauch M, *et al*. House dust exposure mediates gut microbiome *Lactobacillus* enrichment and airway immune defense against allergens and virus infection[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2014, 111(2): 805-810.

[32] 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.

[33] Zhao L, Huang Y, Lu L, *et al*. Saturated long-chain fatty acid-producing bacteria contribute to enhanced colonic motility in rats[J]. Microbiome, 2018, 6(1): 107.

[34] Moleres J, Fernández-Calvet A, Ehrlich RL, *et al*. Antagonistic pleiotropy in the bifunctional surface protein FadL (OmpP1) during adaptation of *Haemophilus* influenzae to chronic lung infection associated with chronic obstructive pulmonary disease[J]. mBio, 2018, 9(5): e01176-18.

[35] Hsu AC, Starkey MR, Hanish I, *et al*. Targeting PI3K-p110α suppresses influenza virus infection in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2015, 191(9): 1012-1023.

[36] Iovinelli G, Marinangeli F, Ciccone A, *et al*. Parenteral nutrition in ventilated patients with chronic obstructive pulmonary disease: long chain *vs* medium chain triglycerides[J]. Minerva Anestesiol, 2007, 73(1-2): 65-76.

[37] Wang L, Pelgrim CE, Marzal LNP, *et al*. Changes in intestinal homeostasis and immunity in a cigarette smoke- and LPS-induced murine model for COPD: the lung-gut axis[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2022, 323(3): L266-L280.

[38] Tan H, Zhao J, Zhang H, *et al*. Novel strains of *Bacteroides fragilis* and *Bacteroides ovatus* alleviate the LPS-induced inflammation in mice[J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2019, 103(5): 2353-2365.

[39] Yue C, Yang X, Li J, *et al*. Trimethylamine *N*-oxide prime NLRP3 inflammasome via inhibiting ATG16L1-induced autophagy in colonic epithelial cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 490(2): 541-551.

[40] Ottiger M, Nickler M, Steuer C, *et al*. Gut, microbiota-dependent trimethylamine-*N*-oxide is associated with long-term all-cause mortality in patients with exacerbated chronic obstructive pulmonary disease[J]. Nutrition, 2018, 45: 135-141.

[41] Hussain K, Letley DP, Greenaway AB, *et al*. *Helicobacter pylori*-mediated protection from allergy is associated with IL-10-secreting peripheral blood regulatory T cells[J]. Front Immunol, 2016, 7: 71.

[42] Kent-Dennis C, Penner GB. Effects of a proinflammatory response on metabolic function of cultured, primary ruminal epithelial cells[J]. J Dairy Sci, 2021, 104(1): 1002-1017.

[43] Felmlee MA, Morse BL, Morris ME. γ-Hydroxybutyric acid: pharmacokinetics, pharmacodynamics, and toxicology[J]. AAPS J, 2021, 23(1): 22.

[44] Shi CY, Yu CH, Yu WY, *et al*. Gut-lung microbiota in chronic pulmonary diseases: evolution, pathogenesis, and therapeutics[J]. Can J Infect Dis Med Microbiol, 2021, 2021: 9278441.

[45] Sadiku P, Willson JA, Ryan EM, *et al*. Neutrophils fuel effective immune responses through gluconeogenesis and glycogenesis[J]. Cell Metab, 2021, 33(2): 411-423.

[46] Dicker AJ, Crichton ML, Pumphrey EG, *et al*. Neutrophil extracellular traps are associated with disease severity and microbiota diversity in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Allergy Clin Immunol, 2018, 141(1): 117-127.

[47] 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.

[48] Segal LN, Alekseyenko AV, Clemente JC, *et al*. Enrichment of lung microbiome with supraglottic taxa is associated with increased pulmonary inflammation[J]. Microbiome, 2013, 1(1): 19.

[49] Marcuzzi A, Bianco AM, Girardelli M, *et al*. Genetic and functional profiling of Crohn's disease: autophagy mechanism and susceptibility to infectious diseases[J]. Biomed Res Int, 2013, 2013: 297501.

[50] Jones B, Donovan C, Liu G, *et al*. Animal models of COPD: what do they tell us?[J]. Respirology, 2017, 22(1): 21-32.

[51] Christenson SA, van den Berge M, Faiz A, *et al*. An airway epithelial IL-17A response signature identifies a steroid-unresponsive COPD patient subgroup[J]. J Clin Invest, 2019, 129(1): 169-181.

[52] Sharan R, Perez-Cruz M, Kervoaze G, *et al*. Interleukin-22 protects against non-typeable *Haemophilus* influenzae infection: alteration during chronic obstructive pulmonary disease[J]. Mucosal Immunol, 2017, 10(1): 139-149.

[53] Ren L, Zhang R, Rao J, *et al*. Transcriptionally active lung microbiome and its association with bacterial biomass and host inflammatory status[J]. mSystems, 2018, 3(5): e00199-18.

[54] Jamieson KC, Traves SL, Kooi C, *et al*. Rhinovirus and bacteria synergistically induce IL-17C release from human airway epithelial cells to promote neutrophil recruitment[J]. J Immunol, 2019, 202(1): 160-170.

[55] Finney LJ, Belchamber KBR, Fenwick PS, *et al*. Human rhinovirus impairs the innate immune response to bacteria in alveolar macrophages in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 199(12): 1496-1507.

[56] Hoffmann JP, Kolls JK, McCombs JE. Regulation and function of ILC3s in pulmonary infections[J]. Front Immunol, 2021, 12: 672523.

[57] Larsen JM, Steen-Jensen DB, Laursen JM, *et al*. Divergent pro-inflammatory profile of human dendritic cells in response to commensal and pathogenic bacteria associated with the airway microbiota[J]. PLoS One, 2012, 7(2): e31976.

[58] Larsen JM, Musavian HS, Butt TM, *et al*. Chronic obstructive pulmonary disease and asthma-associated *Proteobacteria*, but not commensal *Prevotella spp.*, promote Toll-like receptor 2 - independent lung inflammation and pathology[J]. Immunology, 2015, 144(2): 333-342.

[59] Fermont JM, Masconi KL, Jensen MT, *et al*. Biomarkers and clinical outcomes in COPD: a systematic review and meta-analysis[J]. Thorax, 2019, 74(5): 439-446.

[60] Dickens JA, Miller BE, Edwards LD, *et al*. COPD association and repeatability of blood biomarkers in the ECLIPSE cohort[J]. Respir Res, 2011, 12(1): 146.

[61] Ghebre MA, Pang PH, Diver S, *et al*. Biological exacerbation clusters demonstrate asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap with distinct mediator and microbiome profiles[J]. J Allergy Clin Immunol, 2018, 141(6): 2027-2036.

（编辑：王 佳）