

肠道菌群与重症肺炎关系的研究进展

王丹阳^{1,2}, 王水利², 王贵佐²

1. 西安医学院, 陕西 西安 710068; 2. 陕西省人民医院呼吸与危重症一科, 陕西 西安 710000

摘要: 重症肺炎是临床上常见的急危重症,理化因素损伤、机体免疫防御功能障碍、病原微生物侵袭等多种原因都可以导致重症肺炎的发生。近年来肠道菌群对重症肺炎发生发展的影响逐渐成为研究热点,大量研究表明重症肺炎患者往往伴随肠道菌群的紊乱,且肠道微生态制剂对重症肺炎的治疗有积极作用。本文对肠肺之间的联系及其主要作用途径、肠道菌群失衡与肺部疾病的关系、重症肺炎患者肠道菌群的变化以及肠道微生态制剂在重症肺炎治疗中的应用进行综述。

关键词: 肺炎, 重症; 肠-肺轴; 肠道菌群; 肠道微生态制剂

中图分类号: R563.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2023)04-0492-04

Research progress on the relationship between gut microbiota and severe pneumonia

WANG Danyang*, WANG Shuili, WANG Guizuo

* Xi'an Medical University, Xi'an, Shaanxi 710068, China

Corresponding author: WANG Guizuo, E-mail:zhxyxwz@126.com

Abstract: Severe pneumonia is a common critical illness in clinic. Physical and chemical factor damage, immune defense dysfunction, pathogenic microorganism invasion and other reasons can lead to the occurrence of severe pneumonia. In recent years, the effect of intestinal flora on the occurrence and development of severe pneumonia has gradually become a hot research topic. A large number of studies have shown that patients with severe pneumonia are often accompanied by the disorder of intestinal flora, and intestinal microecologies have a positive effect on the treatment of severe pneumonia. This article reviews the relationship between intestines and lungs and its main ways of action, the relationship between the imbalance of intestinal flora and pulmonary diseases, the changes of intestinal flora in patients with severe pneumonia and the application of intestinal microecological agents in the treatment of severe pneumonia.

Keywords: Pneumonia, severe; Gut-lung axis; Gut microbiota; Intestinal microecologies

Fund program: Science and Technology Talent Support Project of Shaanxi Provincial People's Hospital(2022BJ-14)

重症肺炎是呼吸系统急危重症,其最突出的病理特征是全身炎症反应激活,瀑布式释放炎症细胞因子,病情进展迅速,治疗不当可导致感染性休克甚至发展为多器官功能障碍。重症肺炎所致死亡人数占感染性疾病死亡人数第一位,病死率达30%~50%^[1-2]。重症肺炎的发生与多种因素有关,如细菌、病毒等病原微生物侵袭,免疫系统功能低下或障碍,理化因素损伤等。近年来随着对重症肺炎研究的深入,大量研究表明肠道菌群失衡在重症肺炎发生发展中有重要作用。重症肺炎患者由于机体代谢紊乱、大量使用广谱抗菌药物、缺乏肠内营养等因素,可导致肠道菌群紊乱,从而导致免疫系统调节障碍,诱发炎症反应,严重者甚至会诱发肠源性脓毒血症;但

肠道菌群失衡对重症肺炎发生发展的具体影响及肠道微生态制剂对重症肺炎治疗具体作用的研究目前较少^[3-4]。本文对肠肺之间的联系及主要作用途径、肠道菌群失衡与肺部疾病的关系、重症肺炎患者肠道菌群的变化以及肠道微生态制剂在重症肺炎治疗中的应用做简单综述,为重症肺炎的治疗提供可能的新思路。

1 肠肺之间的联系及主要作用途径

肺部和肠道均为与外界直接相通的空腔脏器,研究表明两者有着共同的胚胎起源,同步的黏膜免疫系统和相似的微生物群落构成。胚胎发育学显示:肺和大肠具有同源性,肺由

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.04.040

基金项目: 陕西省人民医院科技人才支持计划项目(2022BJ-14)

通信作者: 王贵佐, E-mail: zhxyxwz@126.com

数字出版日期: 2022-12-22 13:09:27

数字出版网址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail//32.1811.R.20221219.1142.001.html>

前肠的无血管芽孢发育而来,在胚胎的第24至26日前肠内胚层出现气管和支气管的原基,该原基分支分化,逐渐形成气道、血管和肺泡;呼吸道和胃肠道表面都被覆黏膜系统,肺支气管黏膜覆盖伪复层纤毛柱状上皮细胞,胃肠道黏膜覆盖层状鳞状上皮或单层柱状上皮细胞,动物实验证实肺脏与肠道的黏膜免疫具有同步性;且肺部和肠道的主要菌群组成相似,都包括厚壁菌门、变形菌门和放线菌门^[5-6]。除了以上相关性外,肠肺之间还通过以下几种作用途径相互联系。

1.1 肠-肺招募机制 肠-肺招募途径复杂多样,有很多途径尚未研究清楚,本文主要介绍白细胞介素(interleukin, IL)-25、IL-22及肠道分节丝状杆菌(segmented filamentous bacteria, SFB)介导的招募途径。天然淋巴细胞(innate lymphoid cells, ILCs)属于免疫效应细胞,富集在呼吸道和肠道中,对机体的代谢稳态、宿主防御及组织修复起重要作用。肺内存在两种类型的ILCs:自然性2型ILCs(ILC2s)和炎症性ILC2s。Huang等^[7-8]通过转录分析研究证明肺内的炎症性ILC2s在结构上与小肠ILC2s类似,在此基础上又进一步发现了ILC2s的肠-肺招募轴:当肺部发生炎症时,肠道内的细胞因子IL-25激活小肠ILC2s,通过肠道的淋巴-上皮屏障使小肠ILC2s进入淋巴管,将小肠ILC2s转化为炎症性ILC2s,再通过淋巴系统入血,从血液系统募集到肺内,参与快速一过性II型免疫反应和组织修复,帮助机体抵抗感染。在参与免疫反应的第5到20天,部分炎症性ILC2s返回小肠,为下一次的肠-肺循环提供原料。除了IL-25介导的招募机制外,研究发现新生小鼠可通过肠道共生菌诱导IL-22,促进3型ILCs(ILC3)表面趋化因子受体(CCR)4过度表达,从而促进新生小鼠IL-22和ILC3进入肺内,抑制肺组织内相关病原体(肺孢子虫、克雷伯菌和肺炎球菌)的增殖^[9]。SFB广泛定植于多种动物的肠道中,属于革兰阳性杆菌。研究显示SFB对肠道辅助性T细胞-17(T helper cell, Th)17的分化与发育以及免疫系统的成熟有重要作用。通过研究被耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染肺部的小鼠模型发现,SFB在肠道刺激机体产生的Th17细胞可迁移至肺部,从而增强宿主肺部防御能力^[10]。

1.2 肠道代谢产物对肺部炎症的调节 研究发现当肠道菌群组成和多样性改变时,肠道菌群的代谢产物可通过淋巴或循环系统进入肺部,在肺部炎症的免疫调节中起重要作用。短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)是指碳原子数为1~6个的有机脂肪酸,由膳食纤维经肠道菌群代谢产生^[11]。SCFAs中的丙酸盐、丁酸盐可通过调节免疫应答来预防感染^[12]。动物实验表明肠道微生物群代谢产生的SCFAs可传递到肺部,增强肺部免疫力,但具体传递途径尚未研究清楚^[13]。Trompette等^[14]研究发现丁酸盐可通过增强骨髓中肺部抗炎巨噬细胞前体的造血能力,发挥预防流感病毒的作用。SCFAs还可通过G蛋白偶联受体在肺上皮细胞产生干扰素-β保护小鼠免受呼吸道合胞病毒感染^[15]。脱氨基酪氨酸是由豆类、水果、蜂蜜等富含黄酮类化合物的食物经肠道细菌代谢产生,具有免疫调节作用。通过研究小鼠模型发现脱氨基酪氨酸可通过增强I型干扰素应答从而增强小鼠对流感病毒的

抵抗力,但其能否增强人体对流感病毒的抵抗仍需进一步研究^[16]。

2 肠道菌群失衡与肺部疾病的关系

研究发现多种因素都可导致肠道菌群失衡,增强炎症因子的分泌,从而调节呼吸道黏膜的免疫功能,促进肺部疾病的发生发展。饮食结构可通过影响肠道菌群的代谢产物,改变宿主的生理状态,从而促进肺损伤的发展。高脂饮食可促进促炎肠道菌群的繁殖,增加肠道通透性,促进肺部疾病的发展;研究表明过多摄入脂肪和减少水果、谷物和蔬菜等膳食纤维摄入会增加肺部炎症性疾病的发生风险^[17-18]。蛋白质的摄入也可以在某种程度上影响宿主肠道细菌的代谢来影响肺部疾病的发生。动物实验表明食用生牛奶可以降低哮喘和过敏的发病率,但具体机制目前尚未研究清楚^[19]。吸烟可直接损伤呼吸道黏膜,产生气道炎症。最新研究证实,吸烟也可以通过改变肠道上皮紧密连接,增强氧化应激导致自由基损伤,改变肠道的酸碱平衡等方法改变肠道菌群的组成;但吸烟是否能通过引起肠道菌群改变间接导致肺部损伤还有待更深入的研究探讨^[20]。

除了饮食结构与吸烟外,饮酒与抗生素的使用也可破坏肠道菌群的平衡导致肺部疾病的加重。长期饮酒导致的肠道菌群失调会引起肺部炎症,动物实验证实酒精介导的肠道菌群失调主要通过肠道T细胞削弱宿主肺部对肺炎克雷伯菌的防御,从而增加机体对肺炎克雷伯菌的易感性^[21]。抗生素的应用可导致肠道菌群失调,降低肠道抵抗力,从而加重肺部损伤。曾芙蓉等^[22]研究发现,使用抗生素可导致小鼠肠道菌群失调,且抗生素处理组小鼠CD4⁺T细胞和血清特异性IgG显著减少,导致肺炎支原体载量增多,肺部炎症细胞和淋巴细胞浸润增加,使小鼠肺炎支原体感染加重。葛梦娜等^[23]研究抗生素治疗的重症肺炎患儿肠道菌群构成发现,抗生素的摄入可以改变重症肺炎患儿肠道菌群的组成,抑制肠道有益细菌的生存,增加致病菌群数量;且过度使用抗生素破坏肠道菌群的平衡可能导致肺部炎症的加重。

3 重症肺炎患者肠道菌群的变化

多项研究显示重症肺炎患者的肠道菌群紊乱,有益菌属减少而致病菌属增多,肠道微生态失衡,并且肠道菌群失衡可能参与重症肺炎的发生与发展。Th17属于CD4⁺T细胞亚群,通过促进炎症因子的释放介导炎症反应;调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)通过分泌抑制性细胞因子抑制过度炎症反应。李轶峰等^[24]通过研究重症肺炎患者肠道菌群与外周血Treg、Th17及其相关细胞因子的相关性发现,瘤胃球菌属、厚壁菌门、双歧杆菌属与Treg及其相关细胞因子成正相关,与Th17及其相关因子成负相关;而葡萄球菌属及梭杆菌属与Treg细胞及其相关细胞因子成负相关;与Th17及其相关因子成正相关。由研究结果可推测重症肺炎患者肠道菌群失调可能通过导致免疫系统调节障碍,而诱发炎症反应。张小亚等^[25]通过研究重症肺炎患者与健康人群的肠道菌群发现两

者的群落结构存在显著差异,重症肺炎患者的葡萄球菌属等致病菌属的比例显著增多;且与健康人群对比,双歧杆菌属、瘤胃球菌属、毛螺菌属、粪球菌属等有益共生菌属比例显著降低,肠道菌群失衡可过度激活患者全身炎症应激反应,促进重症肺炎病情的进展。

4 肠道生态制剂在重症肺炎治疗中的作用

重症肺炎患者在多种致病因素作用下可导致肠道黏膜缺氧、缺血而引起肠道菌群及其代谢产物失衡^[26-27]。肠道微生态制剂是由对宿主有益的正常微生物或其促进物质制备而成,具有维持微生态平衡、防治疾病的作用。多项研究显示使用肠道微生态制剂纠正肠道菌群紊乱可减弱肠道局部炎症反应,减少炎症因子进入肺部,减轻肺泡及毛细血管的损伤,控制重症肺炎的发生发展。动物实验发现乳酸双歧杆菌可通过降低 Th17 与 Treg 的比例缓解气道炎症;短双歧杆菌 M-16V 能够减少 Th2 细胞和肠道树突状细胞的数量,促进 Treg 细胞的增加,从而缓解炎症症状^[28]。Tamburini 等^[21]观察发现在接种了微生态制剂后肺炎小鼠的肺部炎症有了明显改善。研究还显示益生菌可增强适应性免疫应答,从而提高机体对病原微生物的清除能力;可增加肠道 SCFAs 的数量,激活炎症小体,增强 IL-1 β 、IL-10 的表达,减轻机体炎症反应^[29]。SCFAs 的数量增加还可以抑制产脂多糖菌数量,减少脂多糖入血引起的炎症反应^[30]。

罗平等^[31]研究重症肺炎患儿使用肠内微生态制剂辅助治疗的疗效发现,辅助治疗组患儿肠道有益菌群数较常规治疗组明显上升,致病菌群数较常规治疗组明显下降;且辅助治疗组患儿各炎性因子下降水平也显著大于常规治疗组,这些变化均提示在常规治疗方案基础上增加肠内微生态制剂辅助治疗能更有效减轻机体全身炎性反应,促进重症肺炎患儿恢复正常生理状态。布拉酵母是真菌类益生菌,可抑制致病菌在黏膜的繁殖,修复肠黏膜的损伤。赵燕^[32]研究发现,布拉酵母菌可有效降低重症肺炎患儿血浆 D-乳酸及肠型脂肪酸结合蛋白水平,从而改善机体炎症反应。一项关于成人症状性新型冠状病毒疾病 2019 (corona virus disease 2019, COVID-19) 的研究显示,肠道微生态制剂显著增加了针对严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV2) 的特异性 IgM 和 IgG,减少鼻咽部病毒载量以及肺部浸润程度^[33]。以上研究均明确了肠道微生态制剂对重症肺炎的治疗有积极作用,但肠道微生态制剂在重症肺炎治疗中的确切作用途径还有待深入探讨。

5 结 语

上述研究提示肺肠之间通过 IL-25、IL-22、SFB 介导的肺肠招募机制,肠道代谢产物对肺部炎症的调节等途径形成肺—肠轴,进而可发生相互影响。饮食结构改变、饮酒及抗生素摄入可促进肺部炎症发生,而吸烟可导致肠道菌群改变,进而引起肠道氧化应激。现有研究仅发现重症肺炎患者发生了肠道菌群的失衡以及肠道微生态制剂对重症肺炎的治疗有积

极作用。但在缺乏干预性研究的前提下,难以确定肠道菌群失衡与重症肺炎发生发展是否存在因果关系。应继续围绕重症肺炎患者肠道菌群变化与重症肺炎的关联以及肠道微生态制剂在重症肺炎治疗中的确切作用途径开展研究,可能会为重症肺炎的治疗提供新的思路。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Vanoni NM, Carugati M, Borsa N, et al. Management of acute respiratory failure due to community-acquired pneumonia; a systematic review[J]. Med Sci (Basel), 2019, 7(1): 10.
- [2] Nair GB, Niederman MS. Updates on community acquired pneumonia management in the ICU [J]. Pharmacol Ther, 2021, 217:107663.
- [3] Choo JM, Kanno T, Zain NMM, et al. Divergent relationships between fecal microbiota and metabolome following distinct antibiotic-induced disruptions[J]. mSphere, 2017, 2(1): e00005-e00017.
- [4] Wu T, Xu F, Su C, et al. Alterations in the gut microbiome and cecal metabolome during *Klebsiella pneumoniae*-induced pneumosepsis[J]. Front Immunol, 2020, 11: 1331.
- [5] Budden KF, Gellatly SL, Wood DLA, et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis[J]. Nat Rev Microbiol, 2017, 15(1): 55-63.
- [6] El Mouzan M, Al-Hussaini AA, Al Sarkhy A, et al. Intestinal microbiota profile in healthy Saudi children; the bacterial domain [J]. Saudi J Gastroenterol, 2022, 28(4): 312-317.
- [7] Huang YF, Guo LY, Qiu J, et al. IL-25-responsive, lineage-negative KLRG1 (hi) cells are multipotential 'inflammatory' type 2 innate lymphoid cells[J]. Nat Immunol, 2015, 16(2): 161-169.
- [8] Huang YF, Mao KR, Chen X, et al. SIP-dependent interorgan trafficking of group 2 innate lymphoid cells supports host defense[J]. Science, 2018, 359(6371): 114-119.
- [9] Mjösberg J, Rao AN. Lung inflammation originating in the gut [J]. Science, 2018, 359(6371): 36-37.
- [10] Omenetti S, Bussi C, Metidji A, et al. The intestine harbors functionally distinct homeostatic tissue-resident and inflammatory Th17 cells[J]. Immunity, 2019, 51(1): 77-89. e6.
- [11] Portincasa P, Bonfrate L, Vacca M, et al. Gut microbiota and short chain fatty acids; implications in glucose homeostasis[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(3): 1105.
- [12] Ashique S, De Rubis G, Sirohi E, et al. Short chain fatty acids: fundamental mediators of the gut-lung axis and their involvement in pulmonary diseases[J]. Chem Biol Interact, 2022, 368: 110231.
- [13] Liu Q, Tian XL, Maruyama D, et al. Lung immune tone via gut-lung axis: gut-derived LPS and short-chain fatty acids' immunometabolic regulation of lung IL-1 β , FFAR2, and FFAR3 expression[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2021, 321(1): L65-L78.
- [14] Trompette A, Gollwitzer ES, Pattaroni C, et al. Dietary fiber confers protection against Flu by shaping Ly6c-patrolling monocyte hematopoiesis and CD8+ T cell metabolism[J]. Immunity, 2018, 48(5): 992-1005.e8.

- [15] Antunes KH, Fachi JL, de Paula R, et al. Microbiota-derived acetate protects against respiratory syncytial virus infection through a GPR43-type 1 interferon response [J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 3273.
- [16] 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.
- [17] Wood LG. Diet, obesity, and asthma [J]. Annals ATS, 2017, 14 Supplement_5: S332-S338.
- [18] Bibbò S, Ianiro G, Giorgio V, et al. The role of diet on gut microbiota composition [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(22): 4742-4749.
- [19] Sozańska B. Raw cow's milk and its protective effect on allergies and asthma [J]. Nutrients, 2019, 11(2): 469.
- [20] Savin Z, Kivity S, Yonath H, et al. Smoking and the intestinal microbiome [J]. Arch Microbiol, 2018, 200(5): 677-684.
- [21] Tamburini S, Clemente JC. Gut microbiota: Neonatal gut microbiota induces lung immunity against pneumonia [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 14(5): 263-264.
- [22] 曾莞薇, 余澜, 丁伟艳, 等. 抗生素诱导的肠道菌群失调加重小鼠肺炎支原体感染 [J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2020, 40(1): 68-73.
- Zeng WW, Yu L, Ding WY, et al. Antibiotic-induced gut microbiota dysbiosis aggravates *Mycoplasma pneumoniae* infection [J]. Chin J Microbiol Immunol, 2020, 40(1): 68-73.
- [23] 葛梦娜, 施科, 任美玲, 等. 抗生素对儿童重症肺炎肠道菌群失调及生长发育的影响 [J]. 药学服务与研究, 2021, 21(4): 251-256.
- Ge MN, Shi K, Ren ML, et al. Influence of antibiotics on intestinal microbial flora, growth and development of children with severe pneumonia [J]. Pharm Care Res, 2021, 21(4): 251-256.
- [24] 李轶峰, 刘超, 尹皓原. 重症肺炎患者外周血 Treg/Th17 及其相关细胞因子与肠道菌群的相关性 [J]. 标记免疫分析与临床, 2021, 28(2): 318-321.
- Li YF, Liu C, Yin HY. The correlation of Treg/Th17 and its related cytokines with intestinal flora in patients with severe pneumonia [J]. Labeled Immunoass Clin Med, 2021, 28(2): 318-321.
- [25] 张小亚, 杨小娟, 张振祺, 等. 基于 16SrDNA 测序技术分析重症肺炎患者肠道菌群的变化 [J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31(12): 1479-1484.
- Zhang XY, Yang XJ, Zhang ZQ, et al. Analysis of intestinal patients' flora changes with severe pneumonia based on 16SrDNA sequencing technology [J]. Chin Crit Care Med, 2019, 31(12): 1479-1484.
- [26] Sokol H, Contreras V, Maisonnasse P, et al. SARS-CoV-2 infection in nonhuman primates alters the composition and functional activity of the gut microbiota [J]. Gut Microbes, 2021, 13(1): 1-19.
- [27] Lanks CW, Musani AI, Hsia DW. Community-acquired pneumonia and hospital-acquired pneumonia [J]. Med Clin North Am, 2019, 103(3): 487-501.
- [28] de Kivit S, Kostadinova AI, Kerperien J, et al. Dietary, nondigestible oligosaccharides and *Bifidobacterium breve* M-16V suppress allergic inflammation in intestine via targeting dendritic cell maturation [J]. J Leukoc Biol, 2017, 102(1): 105-115.
- [29] Liu J, Williams B, Frank D, et al. Inside out: HIV, the gut microbiome, and the mucosal immune system [J]. J Immunol, 2017, 198(2): 605-614.
- [30] Carmody RN, Gerber GK, Luevano JM Jr, et al. Diet dominates host genotype in shaping the murine gut microbiota [J]. Cell Host Microbe, 2015, 17(1): 72-84.
- [31] 罗平, 白永旗, 龙丹, 等. 肠内微生态营养辅助治疗对重症肺炎患儿菌群失调平衡及炎性因子的影响 [J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(5): 594-597, 603.
- Luo P, Bai YQ, Long D, et al. Effect of enteral micro-ecological nutritional adjuvant therapy on bacterial flora imbalance and inflammatory factors in children with severe pneumonia [J]. Int J Lab Med, 2021, 42(5): 594-597, 603.
- [32] 赵燕. 布拉氏酵母菌对重症肺炎患儿血浆 D-乳酸、IFABP 水平的影响分析 [J]. 现代诊断与治疗, 2021, 32(8): 1241-1242.
- Zhao Y. Effect of *Saccharomyces boulardii* on plasma D-lactic acid and I-FABP levels in children with severe pneumonia [J]. Mod Diagn Treat, 2021, 32(8): 1241-1242.
- [33] Gutiérrez-Castrellón P, Gandara-Martí T, Abreu Y Abreu AT, et al. Probiotic improves symptomatic and viral clearance in COVID19 outpatients: a randomized, quadruple-blinded, placebo-controlled trial [J]. Gut Microbes, 2022, 14(1): 2018899.

收稿日期:2022-06-20 修回日期:2022-11-08 编辑:王国品