



肠道菌群在肺纤维化疾病中的调节作用*

师晓栋** 赵 晗 刘东山

(国家卫生健康委职业安全卫生研究中心, 北京 102308)

摘要 肺纤维化是一种以成纤维细胞增殖及大量细胞外基质及胶原聚集, 并伴随炎症损伤为特征的呼吸系统疾病终末期改变。该疾病以肺功能障碍和呼吸衰竭为主要病理基础, 发病率逐年上升, 目前治疗方法有限。在肠肺之间的功能调控研究中, 肠道菌群构成变化引起的机体微生态失调能够通过多种方式影响呼吸系统疾病的进程。本文聚焦于肺纤维化等肺部疾病的肠肺调控研究前沿领域, 综述了多种肺纤维化疾病的致病机制、肠道菌群的功能、肠肺双向调节和益生菌群干预治疗等方面的最新进展。此外, 本文也提出了该领域目前存在的问题, 以期今后的调控机制探索和治疗药物研发提供有力的理论支持及策略支撑。

关键词 肺纤维化, 肠道菌群, 致病机制, 微生态失调, 调控功能

中图分类号 Q93, Q2, R56

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0215

肺纤维化 (pulmonary fibrosis, PF) 是一种严重的慢性纤维化肺间质损伤性疾病, 是以成纤维细胞增殖及大量细胞外基质聚集并伴随炎症损伤和组织结构破坏为特征的肺功能损伤, 并逐渐演变为弥漫性肺间质纤维化, 最终造成肺功能障碍, 病人多死于进行性加重肺纤维化所致的呼吸衰竭。由于其发病机制复杂, 确诊后中位生存期短, 死亡率较高, 目前缺乏确切有效的治疗方法^[1]。因此, 探索和确定肺纤维化疾病的发病机制和免疫调控规律对于探索该疾病的新型治疗策略和治疗靶点至关重要。

肠道菌群是一种定植于宿主胃肠道 (gastrointestinal tract, GIT) 的多种微生物群落, 它参与了宿主多种重要的生理作用, 如影响机体的营养代谢、调节机体免疫系统的发育与成熟及抗菌作用。人体肠道菌群干扰不仅影响肠道系统功能, 而且能够影响远端器官如大脑、肝脏和肺等远端器官的功能。肠道菌群在各种肺部疾病包括病毒感染或肺纤维化中起重要的免疫调控作用, 因而在维持肺部健康方面起着至关重要的作用, 已成为肺相关疾病研究的新前沿^[2-3]。本文综述了肠道菌群在肺纤维化疾病中的相关性和免疫调控功能研究, 结合国内外肺纤维化疾病干预机制的最新进展, 系统阐

述了肠道菌群调节肺部纤维化疾病的生物学功能和机制研究的现状和前景。

1 肺纤维化疾病的致病机理

1.1 肺纤维化疾病的分类

人类纤维化疾病是在组织病理损伤过程中修复反应被异常调控的结果, 主要表现为一种慢性炎症反应紊乱, 而纤维化症状组织的形成可被定义为组织内胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 成分 (例如胶原蛋白和纤维连接蛋白等) 的过度积累和沉积^[4]。在成年哺乳动物组织中, 遗传因素、衰老、病原微生物入侵、炎症反应的随时间变化特征会对伤口愈合反应的结局产生影响, 决定最终是完成有效的修复还是导致进展性纤维化^[5-7]。例如, 肝纤维化即是一个高度动态化肝脏 ECM 成分的渐进性过度积累过程^[8]。

肺纤维化不是一种单独的疾病, 是一种肺部疾病的终末期改变, 许多肺部损伤疾病晚期经常伴随

* 国家卫生健康委职业安全卫生研究中心重点研究项目 (2020022) 资助。

** 通讯联系人。

Tel: 010-56153766, E-mail: xdshi_7603@sina.com

收稿日期: 2022-05-10, 接受日期: 2022-06-20

有肺纤维化和呼吸功能障碍等症状。一般而言,以弥漫性肺实质、肺泡炎症和间质纤维化为病理特征的肺部炎症疾病统称为间质性肺部疾病(interstitial lung disease, ILD)^[5]。ILD肺病分为两种,继发性肺间质性疾病和特发性肺间质性疾病^[9]。第一类疾病病因比较明确,包括尘肺(pneumoconiosis)、矽肺(silicosis)、石棉肺(asbestosis)、放射性肺纤维化(radiation-induced pulmonary fibrosis)、药物诱发的肺间质纤维化(drug-induced pulmonary interstitial fibrosis)等。第二类疾病病因不明确,其中最重要的是特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF),其本质是一种典型的伴随有不间断肺部功能损伤的进展性纤维化间质性肺病。第二类疾病还包括囊性肺纤维化(cystic pulmonary fibrosis, CPF)、自身免疫性间质性肺炎(interstitial pneumonia with autoimmune features, IPAF)等^[5]。

矽肺是尘肺病中危害较严重的一种职业病,是在职业活动中长期吸入大量游离二氧化硅所引起的,以肺部广泛结节性纤维化为主要特征的全身性疾病。二氧化硅进入肺内可导致肺组织损伤,分泌大量细胞因子,促使肺部慢性炎症,进而引起肺组织纤维化^[10]。IPF是一种原因不明的特发性间质性肺炎,其特征表现为肺间质的弥漫性病灶、由于肺血管重塑修复造成细胞外基质沉积,进而引起进展性和不可逆的肺间质纤维化,最终导致肺功能的进行性损伤^[11]。据统计,该疾病约占所有肺间质性疾病的25%,从确诊开始中位生存期为2~4年^[11-12]。一般认为,年龄、遗传因素和暴露环境中的颗粒吸入物是导致IPF肺纤维化发生发展的主要诱因,其中暴露因素种类包括香烟、金属尘、木尘、矽尘、病毒颗粒等^[11]。多年来研究者对肺纤维化的病理进程和致病机制的大量探索,可以针对进展性肺纤维化疾病提供更有效的治疗选择。

1.2 肺纤维化疾病的致病机制

肺纤维化疾病源于正常的肺泡组织被损坏后经过异常修复导致的肺组织结构异常,是一种多因素相互影响的退行性病变,发病机制可能与年龄、环境暴露或自身遗传因素导致的机体细胞因子增多、信号转导通路异常、端粒缩短、表观遗传学改变、细胞损伤修复和胶原增生等诸多因素相关^[13]。因此,这种肺部间质性疾病发病机制比较复杂,以肺泡上皮细胞损伤或衰老和细胞外基质胶原蛋白沉积为主要特征^[12]。研究表明,4种细胞调控过程的增

强或紊乱可能是肺纤维化相关疾病的主要致病机制,包括上皮-间充质细胞转分化作用、成纤维细胞增殖和胶原生成过程、巨噬细胞的极化和活化过程、肺组织细胞损伤修复异常和细胞衰老进程^[14]。近年发现,成纤维细胞的异质性和可塑性、间充质细胞的代谢调控、巨噬细胞功能调控、整合素介导的TGF- β 通路激活、细胞因子调控和肠道微生物生态学调节也是肺纤维化疾病的发病机制及调控因素^[4]。

IPF的发病病因不明,致病机制亦未完全阐明,但仍有足够证据表明与免疫炎症损伤有关^[15]。目前认为,肺泡上皮细胞损伤和异常修复是导致肺纤维化的主要机制^[11]。肺部不明损伤发生后,细胞修复过程中再上皮化与再内皮化的过程失败,进而导致肺泡-毛细血管损伤。这一过程诱发细胞因子产生,成纤维细胞表面表达细胞因子受体,在细胞因子作用下聚集到损伤部位并大量增殖。肺泡受损过程中,纤维母细胞增殖和向肌成纤维细胞表型转变,同时受损的肺上皮层失去抑制成纤维细胞的增殖和基质沉积的能力,导致大量的细胞外基质沉积,因此发展为IPF^[9, 11, 15]。对IPF致病机制的深入探索有助于肺纤维化疾病的病理描述,也为其他进行性肺损伤疾病提供了诊疗借鉴。

关于矽肺的发病原因,近年来科学家提出了机械物理损伤、氧化应激、细胞自噬、膜损伤、细胞因子学说等多种学说。细胞因子学说认为,肺泡巨噬细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、肺泡上皮细胞等受粉尘刺激后会释放多种细胞因子来参与肺纤维化过程。近年研究也表明,矽尘被吸入肺内可导致肺组织损伤,分泌大量细胞因子,促使肺部慢性炎症,进而引起肺组织纤维化^[10]。矽尘暴露对肺组织的损伤致病机制有可能包括以下4种:直接细胞毒性作用,诱发氧化应激反应,炎性因子和成纤维相关细胞因子的产生,引发细胞凋亡或自噬过程^[16-17]。单核细胞来源的肺泡巨噬细胞(alveolar macrophage, AM)能够被招募后刺激成纤维细胞产生胶原蛋白,而AM在肺纤维化中起到核心调控作用,但是在矽肺中纤维化的具体过程还未清楚阐明^[18]。结晶状矽尘颗粒的致病过程可能为:颗粒首先通过胶原样结构的巨噬细胞受体(macrophage receptor with collagenous structure, MARCO)进入肺组织细胞中,随后颗粒可以被AM等巨噬细胞吞噬,诱导活性氧的产生,并损害巨噬细胞溶酶体,进而激活Caspase-3活性,因此

产生毒性作用^[18-19]。总之, 矽肺纤维化发病与进程与暴露人群的天然免疫细胞的核心调节作用和炎症级联反应高度相关^[18]。

以严重急性呼吸系统综合征冠状病毒2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 为感染病原, 造成2019年新型冠状病毒感染 (corona virus disease 2019, COVID-19) 全球大流行。该种肺部感染疾病以高传染性、高死亡率和缺乏有效特异性治疗手段为特征^[20]。目前中国境内的疫情已经得到较好控制, 但境外的发病和死亡人数仍呈上升态势。COVID-19导致的以急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 为特征的广谱呼吸系统疾病的发病率极高, 尽管据报道全球已有超过2 500万例患者出院痊愈, 该疾病导致的多种长期后遗症也逐渐引起医务工作者的担忧, 其中比较具破坏性的即为肺纤维化疾病^[21]。目前无法准确估计感染导致肺纤维化的实际患病率, COVID-19肺纤维化症状可以通过对呼吸系统产生慢性机能紊乱导致明显的肺部功能损害, 进而严重影响患者的生活质量^[22]。对于那些在重症监护措施中存活并痊愈的重症患者, 体内免疫反应的功能紊乱导致患者长期的肺损伤和组织纤维化, 甚至导致器官残疾^[23]。据统计, COVID-19患者有33.9%的可能性在疾病晚期阶段具有纤维化病变, 胸部CT扫描结果发现有17.5%的患者肺部在急性发病阶段即有纤维化改变, 而在死亡患者尸检中发现肺组织产生弥漫性肺泡损伤和成纤维细胞增殖以及ECM成分沉积^[24-25]。对于早期轻症感染的患者, 即使在病情痊愈并出院后, 仍有发展为肺纤维化的潜在风险^[26-27]。有证据表明, 病毒性肺炎经常导致患者IPF症状发生, 引发不可逆的限制性肺功能退化, 直至患者因窒息而死亡^[28]。一般认为, SARS-CoV-2感染诱导的肺上皮损伤、免疫反应增强和组织修复的功能紊乱是纤维化病变的核心要素, 症状与肺泡上皮细胞病变和肺成纤维细胞增殖密切相关, 但纤维化进程是稳定性和进展性还不清楚, 因此发病机制仍有待探索^[22-23]。COVID-19导致患者肺纤维化的典型病程包括上呼吸道感染前驱症状、非典型性肺炎症状、末期ARDS症状^[21]。此种肺纤维化过程始于急性感染之后, 在老年或已有严重肺病病史的患者中高度易感, 其肺纤维化组织学症状表现为弥漫性肺泡损伤和微血栓形成, 同时伴随有细胞因子风暴等过度免疫反应症状产生^[21]。继对新冠病毒的抗

病毒治疗、抗炎症治疗和免疫调节等治疗方式以后, 限制感染后患者的肺纤维化进程的治疗策略随之也将面临更加严峻的挑战^[20]。

2 肠道菌群与肺部纤维化疾病

2.1 肠道菌群的生理调节功能

肠道菌群在人体肠道中具有多种多样的生理功能, 其中包括将不可消化的食物成分发酵成可吸收的代谢物、合成必需的维生素、去除有毒化合物、抵御病原体、加强肠道屏障、刺激和调节免疫系统等^[29]。除细菌外, 广义的肠道菌群还应包含其他重要微生物, 如古细菌、病毒、噬菌体和真菌等^[30]。这些微生物可能通过控制或影响肠道细菌的活动, 从而间接发挥控制宿主生理状态的功能^[31]。因此, 基于肠道菌群微生物组的诊断学, 不仅可作为患病风险或治疗效果评估的生物标志物, 而且可以作为基于微生物治疗的伴随诊断。例如利用粪便菌群移植 (fecal microbiota transplant, FMT) 可以对胃肠道或其他疾病进行个性化干预^[30]。

肠道菌群在宿主健康的不同方面具有潜在影响, 它和宿主之间的共生关系是通过一个复杂的相互作用网络来调节和稳定的, 这个网络包括新陈代谢、免疫系统和神经内分泌之间的相互作用^[32]。肠道微生物在维持宿主微生态稳态和影响多种疾病进展中起重要作用, 即肠道中微生物不仅会影响胃肠道功能, 还会影响宿主其他重要器官例如肝脏、大脑、肾脏和肺等的生理特性^[33]。其中, 肠道和肺部之间交互作用 (crosstalk) 的调控网络或信息交流系统称之为“肠肺轴” (gut-lung axis), 即肠道菌群构成和功能的改变通过共同黏膜免疫系统影响到呼吸系统, 而呼吸道的菌群紊乱也能通过免疫调节影响到消化道的功能^[34]。例如, 抗生素在人群童年期对肠道微生物的影响会提高呼吸道疾病的发生风险^[35]。虽然肠肺轴的相关研究仍处在初级阶段, 但越来越多的证据表明肠道菌群在肺部疾病治疗中具有巨大的潜在价值^[32]。

2.2 肠肺轴与肺纤维化

人体健康肠道中定植有上千种微生物群落, 其中厚壁菌门和拟杆菌门细菌占到人肠道菌群丰度的90%以上, 此外还存在有变形菌门、放线菌门、疣状菌门、蓝藻门、梭菌门和螺旋体门等类菌群^[33, 36]。肠道菌群生态失调受多种内外因素影响, 比如药物、饮食、抽烟、生活方式等。例如, 长时

间大量服用抗生素和免疫抑制类药物能够显著影响类风湿性关节炎患者的肠道菌群构成^[37-38]。人体多样化微生物的摄入起源于胃肠道和呼吸道组织上皮组织细胞的菌群暴露, 肠道菌群通过肠-肺间信息交流的形式进行功能调控以保持肺部健康并维持呼吸系统的稳态^[32]。肠道系统和呼吸系统黏膜组织针对微生物侵入不仅起到一个物理屏障的作用, 而且可以供一个正常菌群定植的场所以抵抗外源病原。例如, 肠道共生菌产生的抗菌多肽能够有效对抗耐药性病原的感染作用^[39]。因此, 肠道菌群在维持宿主稳态过程中起着关键作用, 菌群的丰度和多样性的显著改变, 可能与多种人类危重症疾病相关^[31, 33]。

肠道菌群及其代谢物的变化能够激活宿主多种免疫细胞和非免疫细胞, 诱导炎症反应并引发间充质细胞产生大量ECM组分, 这是导致其他肠外远端器官发生纤维化病变的共同病因^[40]。囊性肺纤维化是一种常染色体隐性遗传的先天性肺部疾病, 该病发生与囊性纤维化跨膜调节因子(cystic fibrosis transmembrane regulator, CFTR)基因突变导致铜绿假单胞菌感染有关。在CPF患者中, 肠道菌群的明显变化以细菌丰富度和多样性的减少为主要特征^[41-42]。与健康人群比较, CPF患者肠道菌群中葡萄球菌属、链球菌属和韦荣氏球菌属菌群的丰度明显增高, 但是拟杆菌、青春双歧杆菌、普拉梭菌的丰度显著下降^[43](图1)。在小鼠模型中发现, CFTR基因功能的缺失导致宿主肠道乳杆菌和鲁氏不动杆菌丰度降低, 伴随分枝杆菌和脆弱拟杆菌等致病菌的异常增加^[44]。多项横断面研究表明, CPF患者体内的肠道菌群与肺部功能、病情恶化和疾病严重程度密切相关^[45-46]。随机对照试验表明, 通过添加益生菌的方式调节肠道菌群可以明显改善CPF患者的病理状况, 因此具有疾病干预作用^[36]。其中罗伊氏乳杆菌的添加可以导致肠道菌群多样性增加而总的菌密度下降, 伴随有厚壁菌明显增多而变形菌比例下降, 进而引起肠中粪钙卫蛋白水平明显下降, 这对于囊性纤维化患者在恶化风险控制和生活质量保障的方面具有显著效果(图1), 但菌株和剂量导致具体疗效的差异依然存在, 因此需要更多严格设计的临床随机试验来评估益生菌的安全性和有效性^[47-49]。此外, 链霉素治疗能够明显抑制CFTR基因缺陷小鼠的肠道菌群增殖并改变构成, 例如可以明显降低肠道中乳酸杆菌的丰度水平。机制研究表明, 链霉素能够通过抑制乳酸杆菌生长,

促进Th17细胞、CD8⁺IL-17⁺T细胞和CD8⁺IFN γ ⁺T细胞增殖, 并特异性下调肺组织中产生IL-17的 $\gamma\delta$ T细胞比例, 从而抑制气道高反应性, 因此揭示肠道细菌对CPF肺损伤具有潜在的调节作用^[50](图1)。

肠道微生态失调在系统性硬化症患者中具有一定流行性, 横断面分析发现75.5%的患者表现有肠道菌群的异常变化, 该变化与胃肠道炎症反应高度相关, 并且菌群失调程度在肺纤维化病人中尤为严重^[51]。体内实验发现, 小鼠在生命早期的抗生素暴露引起的肠道菌群失调能够促进生命晚期小鼠的皮肤和肺部纤维化症状^[52]。职业环境中二氧化硅暴露引起的进行性肺纤维化是矽肺主要病理形式, 早期矽肺患者体内的肠道微生物菌群与健康人群相比有明显的变化^[53]。细菌16S rRNA基因测序结果首次表明, 矽肺患者的肠道菌群的操作分类单元(operational taxonomic units, OTU)数目和香农多样性指数显著减少, 变形菌门和疣微菌门的菌群相对丰度明显增高, 但厚壁菌门和放线菌门的丰度明显下降。进一步特定菌属的丰富度分析发现, 拟杆菌属和埃希氏-志贺氏菌属在矽肺病人中丰度显著降低, 而巨单胞菌属、毛螺菌属、蓝绿藻菌属和狄氏副拟杆菌的丰度显著升高^[53]。利用基因功能注释分析(clusters of orthologous groups, COG)方法对肺纤维化相关的细菌进行功能预测, 结果表明异常变化的肠道细菌主要涉及细胞膜合成、糖类运输和代谢、基因转录、无机离子运输、辅酶转运和代谢等生物学过程。虽然该临床结果所用样本量较少, 但仍可能有助于矽肺纤维化疾病的早期诊断和探索开发一种延缓或抑制肺纤维化的干预方案。然而肠道菌群的差异与矽肺纤维化病程之间的因果关系需要更深入的生物学机理实验来证明^[53]。

近期也有科学家利用动物实验试图阐明肠道和肺组织之间的密切联系和双向效应, 研究者首次在博来霉素诱导和矽尘诱导的两种肺纤维化小鼠模型中, 对造模小鼠的粪便进行了肠道菌群16S rDNA的二代测序和非靶向代谢组学分析^[54]。结果发现, 肺纤维化小鼠有412个属的肠道菌与26种代谢产物与对照组相比具有显著差异, 其中7种肠道菌群和9种代谢物尤为具有代表性, 例如拟普雷沃氏菌属、螺杆菌属、理研菌属等丰度明显下调, 而杜氏杆菌属和副沙门氏菌属丰度显著升高。9种代谢物中, 胞嘧啶、胸腺嘧啶、甘油磷酸胆碱、牛磺胆酸盐、腺嘌呤、脱氧腺苷和脱氧胞苷水平显著下调,

而葫芦巴碱和甜菜碱明显富集。此外,该16种生物和代谢指标与经典纤维化指标(例如羟化脯氨酸、I型胶原和纤维黏连蛋白水平)呈高度相关性,受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析也证明该类标志物具有一定的诊断学意义。此研究首次验证了使用特

异性肠道菌群和代谢物作为肺纤维化病理进程生物标志物的可靠性,并为肺纤维化疾病中肠肺间的调控作用提供了新的证据^[54]。总体说来,关于肺纤维化与肠道菌群的相关性和调节机制研究仍处在探索阶段,相关文献报道还不多,亟待深入和系统研究。

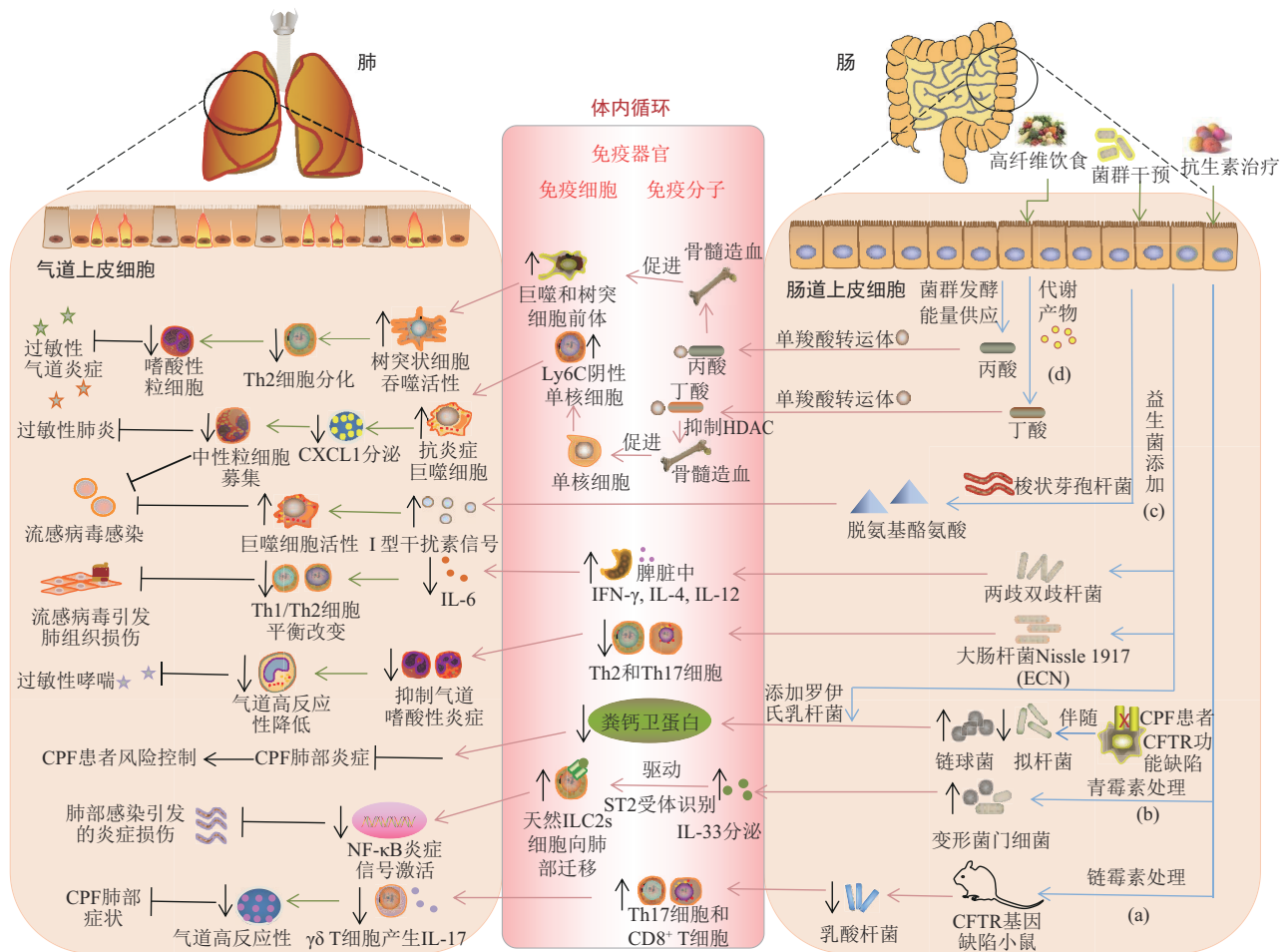


Fig. 1 Schematic pathways of intestinal microbiota modulations in the gut-lung axis

图1 肠肺轴中肠道菌群信息调控的途径示意图

机体肠道菌群在肠肺轴中的调控作用及途径机制体现为:(a)链霉素处理可以通过降低乳酸杆菌丰度来影响肺中T细胞免疫反应,进而减轻CPF的肺损伤;(b)青霉素处理可以提高变形菌丰度,促进IL-33分泌且增强ILC2s的细胞迁移功能,降低肺部感染的炎症反应;(c)通过添加益生菌的菌群干预方式,可以调节血液中的免疫细胞比例和免疫因子分泌,缓解由病毒感染、过敏原和囊性肺纤维化诱导的肺部炎症损伤;(d)高纤维饮食引发菌群发酵产生的小分子代谢产物能够刺激骨髓造血功能,调控肺中巨噬细胞和粒细胞的比例,从而削弱肺部病毒感染程度和气道过敏性反应。

3 肠肺轴的调控机理

肠肺之间调节功能体现在微生物菌群、免疫功能和代谢物调节3个层面的水平,定植于消化系统和呼吸系统黏膜组织的微生物菌群是发挥调控作用

并加强肺肠联络的重要生物学物质基础。人体肠道共生细菌能够通过调控消化系统和远端器官的免疫反应来影响和保持机体的稳态水平^[36, 55]。肠道菌群的种群比例和代谢物的变化直接关系到肺部炎症状况和免疫反应,进而影响肺部疾病的进程^[56-57]。

同时呼吸道内的定植菌群的组成变化和功能失调, 也与宿主的免疫反应密切相关, 进而直接影响肺部疾病的进程^[32]。通过对多种肺部疾病和肠道菌群的双向调控机制探讨, 有助于对肺纤维化的肠肺调节机理的理解和深入研究。

3.1 肠道菌群调控肺部疾病的机制

3.1.1 肠道菌群与肺组织的直接作用

肠道中可溶性的微生物构成组分可通过血液循环运输的方式进行肠道微生物和肺部组织之间的“信息交流”。例如, 在抗生素处理过的小鼠直肠内注射细菌细胞壁成分脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS), 能够诱导并恢复流感病毒肺部感染的小鼠产生免疫效应的能力^[58]。在哮喘小鼠模型中, 肠道微生物群来源的LPS确实显著影响肺部对过敏原的反应能力^[59]。白色念珠菌 (*Candida albicans*) 可少量存在于健康机体的肠道和呼吸道黏膜组织, 但在某些特殊免疫环境下例如天然免疫反应防御力缺陷时在肠道内过度增殖, 因此可以转变成为条件致病菌并引发过敏性气道疾病^[60]。在治疗研究方面, 通过源自健康小鼠的粪菌移植方法, 能够明显减轻经抗生素治疗的肺炎链球菌感染小鼠的肺部炎症症状^[61]。脓毒血症患者和ARDS症患者的病情恶化与肠道黏膜组织的完整性被破坏密切相关, 因此导致拟杆菌等肠道细菌能够通过血液释放到肺组织中, 进而影响呼吸道功能^[62-63]。在CPF病人中, 由于服用抗生素引起的肠道菌群多样性和丰度的下降能够使肺部纤维化症状明显恶化, 究其原因可能与CFTR基因突变导致细胞功能紊乱有关^[64-65]。简而言之, 肠道菌群种群结构和定植位置的变化能够导致机体肺部免疫系统紊乱和呼吸道疾病的发生。

益生菌是通过定植在人体内, 改变宿主某一部位菌群组成的一类对宿主有益的活性微生物。近年来, 通过益生菌的添加来调控肺部疾病已经成为肠道菌群功能研究的热点领域, 口服益生菌能够通过多种信号途径来调控呼吸系统的免疫反应。例如, 在人类幼年时期口服特定种类益生菌, 可以帮助减轻患者的哮喘症状并降低疾病发作的频率^[66]。作为重要益生菌, 两歧双歧杆菌 (*Bifidobacterium bifidum*) 能够引发流感病毒感染小鼠体内Th1/Th2细胞的平衡关系改变, 同时上调脾中IFN- γ 、IL-4和IL-12的分泌而下调肺中IL-6因子的产生, 因此能够减轻小鼠肺组织炎症损伤^[67] (图1)。口服大肠杆菌类的益生菌株 (*Escherichia coli* Nissle 1917, ECN) 可以显著降低木瓜蛋白酶诱导的肺损伤小鼠

中Th2和Th17细胞反应水平, 抑制气道嗜酸性炎症反应, 进而减少呼吸道上皮细胞损伤和气道高反应性, 因此缓解过敏性哮喘症状^[68] (图1)。迄今为止, 益生菌对肺部炎症和免疫系统的调控机制研究仍在持续探索中。

3.1.2 肠道菌群通过免疫调节影响肺部功能

大量研究表明, 特定的肠和肺组织中的微生物菌群能够影响机体的免疫系统。例如, 肠道中的分节丝状菌能够刺激机体产生Th17免疫细胞, 从而能够减少肺炎链球菌的感染率和致死率^[69-70]。在小鼠实验中, 室内粉尘暴露引起的约氏乳杆菌 (*Lactobacillus johnsonii*) 在肠道的富集能够通过显著减少Th2细胞介导的气道过敏炎症反应, 来影响远端的肺部黏膜组织的免疫反应^[71]。实际上, 机体内部肠道和肺部菌群紊乱能够导致多种免疫细胞发生变化。例如, 2类固有淋巴细胞 (group 2 innate lymphoid cells, ILC2s) 能够通过血流在肠肺间迁移, 同时释放大量的炎症介质, 从而影响肺部微生态环境和免疫反应的类型和强度。有报道认为, 在盲肠结扎和穿刺 (cecum-ligation and puncture, CLP) 或LPS诱导的脓毒症中, 该类细胞大量增殖可以使肺内皮细胞免于死亡^[72]。小鼠经氨苄青霉素处理导致肠道中变形菌门细菌丰度水平大幅升高, 而且能够诱导IL-33水平的提高, 进而可以促进天然ILC2s细胞迁移的功能^[73] (图1)。IL-33的受体为生长刺激表达基因2 (growth stimulation expressed gene 2, ST2) 蛋白, 如阻断ST2受体通路, 能够抑制天然ILC2s经血液循环到肺部的功能, 结果造成该细胞在肺中的累积数量减少, 最终加剧肺组织中NF- κ B信号介导的炎症损伤^[73] (图1)。

总体而言, 主要有3种机制学说可以解释肠道菌群在呼吸系统黏膜免疫中的重要作用。a. 黏膜组织都是互通的, 即一种部位黏膜中的免疫细胞的激活能够影响和到达远端黏膜部位, 胃肠道免疫细胞迁移到呼吸道的黏膜组织中可能产生抵御呼吸系统病原感染的功效^[56]; b. 呼吸道黏膜由于共生菌群引发分泌的细胞因子和生长因子等调节因子, 能够通过系统循环作用于胃肠道等其他黏膜组织, 反之亦然^[57]; c. 微生物相关的分子模式 (microbial-associated molecular patterns, MAMPs) 同样适用于呼吸道黏膜等肠道外组织, 肠道细菌细胞壁成分 (例如肽聚糖) 可以激活肺部细胞的模式识别受体并影响涉及中性粒细胞功能的天然免疫反应^[74]。

3.1.3 肠道菌群代谢物与呼吸系统疾病

宿主除能够通过MAMPs的途径来引发免疫反应外,还能通过感受和识别微生物代谢物的方式来产生防御作用。例如,肠道菌群中的重要代谢产物短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)不论是在健康个体还是在患病个体中都具有重要功能。肠腔中的SCFAs物质不仅为结肠细胞提供能量供应,并且能够调节肠道组织的免疫反应并维持肠道微生物生态的平衡^[61]。此外,SCFAs还能通过与细胞膜上的G蛋白偶联受体43(G protein-coupled receptor 43, GPR43)和游离脂肪酸受体2(free fatty acid receptor 2, FFAR2)等分子结合并激活下游促分裂素原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)等细胞信号传导途径,从而造成辅助性T细胞和树突状细胞的功能变化^[75-76]。例如,高纤维饮食的代谢产物丁酸可以通过特异的单羧酸转运体进入细胞内部,抑制组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)的活性,提高骨髓和肺中Ly6C阴性的单核细胞数量比例,并引起肺中抗炎性巨噬细胞的增殖,此外伴随趋化因子CXCL1的分泌下调,最终导致中性粒细胞募集减少而显著改善肺部过敏性炎症和流感病毒感染症状^[61, 77-78](图1)。高纤维饮食的菌群代谢物丙酸可以刺激骨髓造血功能,加强产生巨噬和树突状细胞前体的功能,但削弱淋巴结中新招募的树突状细胞引发Th2细胞分化的效应,因此伴随嗜酸性粒细胞的减少,最终缓解呼吸道过敏性炎症反应(图1)。此外,该脂肪酸的信号调控作用是G蛋白偶联受体41(G protein-coupled receptor 41, GPR41)分子依赖型,而不是GPR43分子依赖型^[75, 79]。肠道菌群产生的其他代谢物,例如胆汁酸、脱氨基酪氨酸、吡啶类衍生物、烟酸、多胺、尿石素a、丙酮酸盐和乳酸等物质还具有抗炎和抗感染活性,因此可能具有肺部损伤的调控作用^[80]。例如,肠道梭状芽孢杆菌能把类黄酮类物质分解为脱氨基酪氨酸,添加该代谢物能增强I型干扰素免疫信号传导,并通过激活巨噬细胞吞噬活性来抑制流感病毒感染^[81](图1)。

在CPF中,肠道上皮细胞中CFTR的蛋白质表达失调引起的机体多种生理和生化反应失衡可能是肠道菌群异常的重要原因^[82]。患者菌群紊乱除了与CFTR功能缺陷有关以外,也与一些后天因素例如长期服用抗生素、高热量饮食、抑酸类药物和免疫抑制类药物服用等因素密切相关^[83]。多项研究

表明,CFTR相关机制涉及的生理过程包括氯离子通道障碍引起浓稠黏液的产生、能改变肠道pH值的碳酸盐类分泌减少、肠道转运延时、胰腺功能不全、肠道炎症加剧、肠道免疫屏障功能的破坏等因素^[44, 65, 84-85]。机体不同的病理状态伴随有肠道菌群的特异性变化^[86]。例如,肠道中的普氏栖粪杆菌属的丰度与健康人群的SCFAs代谢物水平密切相关,但是在CPF患者肠道中是梭菌属细菌丰度与SCFAs相关,而部分患者中肠球菌丰度大幅上升导致大量乳酸积累和SCFAs合成减少^[85]。事实上,成人CPF患者体内与不饱和脂肪酸合成和异生物质代谢相关的信号途径多样性和基因家族数量都比对照人群明显提高,因此造成患者体内菌群代谢物和非患病人群之间存在明显差异^[87]。此外有报道认为,IPF与衰老密切相关,对老年患者实施利用饮食结构影响肠道菌群多样性及其代谢物质的营养干预策略也是一种极具潜力的辅助治疗方案,其中一些特定的脂类和维生素D也能够成为该疾病诊断和预后的生物标志物^[88]。

3.2 肺部微生物调节肠道系统的功能

健康人群的肺部组织定植有大量的特征微生物,其中包括普雷沃氏菌、链球菌、韦荣球菌、梭菌和嗜血杆菌属的细菌。但在健康的肺组织中,微生物的生物量很低,每克组织大概只含有 $10^3 \sim 10^5$ 个细菌,远低于肠道组织 $10^{11} \sim 10^{12}$ 个/g的含菌密度^[59]。机体气道菌群的来源和维系是由从上呼吸道的细菌迁移和宿主防御机制产生的病原清除作用之间的平衡状态决定,不依赖于呼吸系统内部菌群的自我增殖^[89]。呼吸道细菌的定植从人体出生即开始,例如,新生儿出生后24h内的气管吸液中即能检测到细菌DNA^[90]。由于发育过程的肺部外界环境发生巨大变化,婴儿肺部菌群组成的差异与出生时的胎龄密切相关,但是总体与成人的菌群构成类似^[59]。基于肺部定植的微生物菌群能够通过调节免疫系统发挥重要的生物学功能^[61]。例如在IPF小鼠模型中发现,肺中拟杆菌和普雷沃氏菌的菌群丰度与通过IL-17R信号途径介导的IPF纤维化进程具有高度相关关系,暗示由特定细菌引发的促纤维化炎症因子调控网络活化可促进IPF的病理进程^[91]。

胃肠道紊乱症状可能导致肺部疾病。例如,超过50%的炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者同时具有肺部功能下降的特征,因而呼吸道症状可能是机体肠道菌群失调的一种结果^[92]。

与此相反,肺部炎症反应也可以通过血流来诱导肠道菌群的变化。例如,流感病毒对呼吸道感染也常常伴随有明显的胃肠道症状,但症状并非来自肠道病毒感染。动物实验证明流感病毒感染能够显著改变机体的肠道菌群构成,而菌群的显著变化促进肠上皮细胞IL-15的分泌,随后小肠部位的Th17细胞极化作用得到加强,因此诱发肠道炎症产生^[59, 93]。对小鼠肺部进行LPS灌注,会导致血液和盲肠中的细菌菌群的急剧变化,而该肠道紊乱症状可通过服用抗生素进行缓解^[94]。CPF患者的呼吸道中假单胞菌、葡萄球菌和伯克霍尔德菌的丰度明显升高,而肠道中葡萄球菌和有链球菌等细菌也明显特异性富集,虽然相关性研究已有报道,然而肺部菌群如何影响肠道疾病的机制仍不清楚^[42, 61]。

除肺部细菌及真菌的相关研究之外,呼吸系统病毒感染对肠道功能的影响也有报道。COVID-19患者体内炎症性失调环境和上皮细胞损伤诱导的病毒受体的大量表达,促进了经呼吸道感染的SARS-CoV-2在胃肠道中的复制并能扩散到其他部位。因此患者的胃肠道紊乱症状与肛拭子样本和粪便样本中检测到的病毒载量具有高度的一致性。究其原因,SARS-CoV-2可以感染表达病毒受体的结肠上皮细胞引发功能失调、肠道炎症和胃肠道病理症状^[95]。同时,患者肠道中链球菌、韦荣氏球菌和放线菌等菌群的丰度和多样性显著下降,进一步削弱与黏膜免疫系统的相互作用,最终导致抗病毒的免疫反应失衡,例如产生细胞因子风暴和巨噬细胞极化作用加强等^[56, 95]。因此,肠道菌群紊乱既是病毒感染的结果,可能也是引起患者肺组织纤维化风险因素之一,基于肠肺之间的菌群干预可能是一种新的COVID-19治疗策略^[23, 96]。总体而言,目前该研究领域仍旧缺乏关于肠道菌群和肺部菌群之间的微生物转移过程以及它们诱发肺部或肠道疾病的直接证据。

4 展 望

越来越多的证据表明,在肠和肺之间存在类似肠道菌群和宿主免疫之间关系的重要且复杂的生物信息交流方式。肠道菌群失调伴随有多种呼吸系统疾病的发展,它也是哮喘、慢阻肺、CPF、IPF、肺癌和肺部感染等疾病的病因之一^[36]。迄今为止,关于肠肺轴的相关机制研究仍处在初期探索阶段,亟待深入阐明其调控机理。肺纤维化是一种由多种环境因素引起的高致命性和进展性肺间质疾病,可

以在多种呼吸系统疾病的病理学进程中呈现症状^[4-5, 11, 20, 23]。目前,肠道菌群以及代谢物影响肺纤维化进程已有添加益生菌干预的部分实验报道,但肺纤维化病变改变机体肠道菌群的比例和代谢物成分的研究证据依旧缺乏^[36, 54]。肺纤维化动物模型种类比较多样化,但肠肺双向调节的特性应不随模型差异而改变,动物实验的结果也应与临床试验结果相一致。今后的研究应着重确定肺纤维化和肠道菌群变化的因果关系,阐明肺组织和肠道双向调节的介导机制,探索如何利用抗生素、益生菌、益生元、饮食和粪菌移植等干预手段,在各种肺纤维化疾病中靶向调控肠道菌群的新型治疗策略。

参 考 文 献

- [1] Kinoshita T, Goto T. Molecular mechanisms of pulmonary fibrogenesis and its progression to lung cancer: a review. *Int J Mol Sci*, 2019, **20**(6): 1461
- [2] Groves H T, Cuthbertson L, James P, *et al*. Respiratory disease following viral lung infection alters the murine gut microbiota. *Front Immunol*, 2018, **9**: 182
- [3] Tan J Y, Tang Y C, Huang J. Gut microbiota and lung injury. *Adv Exp Med Biol*, 2020, **1238**: 55-72
- [4] Henderson N C, Rieder F, Wynn T A. Fibrosis: from mechanisms to medicines. *Nature*, 2020, **587**(7835): 555-566
- [5] George P M, Spagnolo P, Kreuter M, *et al*. Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities. *Lancet Respir Med*, 2020, **8**(9): 925-934
- [6] Parola M, Pinzani M. Liver fibrosis: pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues. *Mol Aspects Med*, 2019, **65**: 37-55
- [7] Spagnolo P, Distler O, Ryerson C J, *et al*. Mechanisms of progressive fibrosis in connective tissue disease (CTD)-associated interstitial lung diseases (ILDs). *Ann Rheum Dis*, 2021, **80**(2): 143-150
- [8] Böttcher K, Pinzani M. Pathophysiology of liver fibrosis and the methodological barriers to the development of anti-fibrogenic agents. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, **121**: 3-8
- [9] Thannickal V J, Toews G B, White E S, *et al*. Mechanisms of pulmonary fibrosis. *Annu Rev Med*, 2004, **55**: 395-417
- [10] Zhang R, Ma G, Xu X, *et al*. Percutaneous treatment for silicosis-induced pulmonary artery stenosis: a case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*, 2018, **97**(2): e9469
- [11] Richeldi L, Collard H R, Jones M G. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet*, 2017, **389**(10082): 1941-1952
- [12] Meyer K C. Pulmonary fibrosis, part I: epidemiology, pathogenesis, and diagnosis. *Expert Rev Respir Med*, 2017, **11**(5): 343-359
- [13] Wang H, Zhuang Y, Peng H, *et al*. The relationship between

- MUC5B promoter, TERT polymorphisms and telomere lengths with radiographic extent and survival in a Chinese IPF cohort. *Sci Rep*, 2019, **9**(1): 15307
- [14] Noble P W, Barkauskas C E, Jiang D. Pulmonary fibrosis: patterns and perpetrators. *J Clin Invest*, 2012, **122**(8): 2756-2762
- [15] King T E Jr., Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet*, 2011, **378**(9807): 1949-1961
- [16] Rimal B, Greenberg A K, Rom W N. Basic pathogenetic mechanisms in silicosis: current understanding. *Curr Opin Pulm Med*, 2005, **11**(2): 169-173
- [17] Tan S, Chen S. The mechanism and effect of autophagy, apoptosis, and pyroptosis on the progression of silicosis. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(15): 8110
- [18] Hoy R F, Chambers D C. Silica-related diseases in the modern world. *Allergy*, 2020, **75**(11): 2805-2817
- [19] Thakur S A, Beamer C A, Migliaccio C T, *et al.* Critical role of MARCO in crystalline silica-induced pulmonary inflammation. *Toxicol Sci*, 2009, **108**(2): 462-471
- [20] George P M, Wells A U, Jenkins R G. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir Med*, 2020, **8**(8): 807-815
- [21] Mishra M, Sindhwani G. Antifibrotics for COVID-19 related lung fibrosis: agents with benefits?. *Adv Respir Med*, 2021, **89**(2): 231-233
- [22] John A E, Joseph C, Jenkins G, *et al.* COVID-19 and pulmonary fibrosis: a potential role for lung epithelial cells and fibroblasts. *Immunol Rev*, 2021, **302**(1): 228-240
- [23] Ojo A S, Balogun S A, Williams O T, *et al.* Pulmonary fibrosis in COVID-19 survivors: predictive factors and risk reduction strategies. *Pulm Med*, 2020, **2020**: 6175964
- [24] Tanni S E, Fabro A T, De Albuquerque A, *et al.* Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a narrative review. *Expert Rev Respir Med*, 2021, **15**(6): 791-803
- [25] Tian S, Xiong Y, Liu H, *et al.* Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod Pathol*, 2020, **33**(6): 1007-1014
- [26] Lechowicz K, Drożdżał S, Machaj F, *et al.* COVID-19: the potential treatment of pulmonary fibrosis associated with SARS-CoV-2 infection. *J Clin Med*, 2020, **9**(6): 1917
- [27] Masaud S M, Szasz O, Szasz A M, *et al.* A potential bioelectromagnetic method to slow down the progression and prevent the development of ultimate pulmonary fibrosis by COVID-19. *Front Immunol*, 2020, **11**: 556335
- [28] Ngai J C, Ko F W, Ng S S, *et al.* The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. *Respirology*, 2010, **15**(3): 543-550
- [29] Kamada N, Seo S U, Chen G Y, *et al.* Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*, 2013, **13**(5): 321-335
- [30] Lavelle A, Hill C. Gut microbiome in health and disease: emerging diagnostic opportunities. *Gastroenterol Clin North Am*, 2019, **48**(2): 221-235
- [31] Dickson R P. The microbiome and critical illness. *Lancet Respir Med*, 2016, **4**(1): 59-72
- [32] Budden K F, Gellatly S L, Wood D L, *et al.* Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. *Nat Rev Microbiol*, 2017, **15**(1): 55-63
- [33] Chen P. Gut Microbiota and Pathogenesis of Organ Injury. Singapore: Springer Nature Press, 2020: 1-10
- [34] Tamburini S, Clemente J C. Gut microbiota: neonatal gut microbiota induces lung immunity against pneumonia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, **14**(5): 263-264
- [35] Russell S L, Gold M J, Hartmann M, *et al.* Early life antibiotic-driven changes in microbiota enhance susceptibility to allergic asthma. *EMBO Rep*, 2012, **13**(5): 440-447
- [36] Chunxi L, Haiyue L, Yanxia L, *et al.* The gut microbiota and respiratory diseases: new evidence. *J Immunol Res*, 2020, **2020**: 2340670
- [37] De Luca F, Shoenfeld Y. The microbiome in autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol*, 2019, **195**(1): 74-85
- [38] Zhang X, Zhang D, Jia H, *et al.* The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nat Med*, 2015, **21**(8): 895-905
- [39] Buffie C G, Pamer E G. Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens. *Nat Rev Immunol*, 2013, **13**(11): 790-801
- [40] Zhan S, Li N, Liu C, *et al.* Intestinal fibrosis and gut microbiota: clues from other organs. *Front Microbiol*, 2021, **12**: 694967
- [41] Dayama G, Priya S, Niccum D E, *et al.* Interactions between the gut microbiome and host gene regulation in cystic fibrosis. *Genome Med*, 2020, **12**(1): 12
- [42] Françoise A, Héry-Arnaud G. The microbiome in cystic fibrosis pulmonary disease. *Genes (Basel)*, 2020, **11**(5): 536
- [43] Enaud R, Hooks K B, Barre A, *et al.* Intestinal inflammation in children with cystic fibrosis is associated with Crohn's-like microbiota disturbances. *J Clin Med*, 2019, **8**(5): 645
- [44] Lynch S V, Goldfarb K C, Wild Y K, *et al.* Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator knockout mice exhibit aberrant gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes*, 2013, **4**(1): 41-47
- [45] Burke D G, Fouhy F, Harrison M J, *et al.* The altered gut microbiota in adults with cystic fibrosis. *BMC Microbiol*, 2017, **17**(1): 58
- [46] Coffey M J, Nielsen S, Wemheuer B, *et al.* Gut microbiota in children with cystic fibrosis: a taxonomic and functional dysbiosis. *Sci Rep*, 2019, **9**(1): 18593
- [47] Del Campo R, Garriga M, Pérez-Aragón A, *et al.* Improvement of digestive health and reduction in proteobacterial populations in the gut microbiota of cystic fibrosis patients using a *Lactobacillus reuteri* probiotic preparation: a double blind prospective study. *J Cyst Fibros*, 2014, **13**(6): 716-722
- [48] Van Biervliet S, Declercq D, Somerset S. Clinical effects of probiotics in cystic fibrosis patients: a systematic review. *Clin Nutr ESPEN*, 2017, **18**: 37-43
- [49] Van Biervliet S, Hauser B, Verhulst S, *et al.* Probiotics in cystic

- fibrosis patients: a double blind crossover placebo controlled study: pilot study from the ESPGHAN working group on pancreas/CF. Clin Nutr ESPEN, 2018, **27**: 59-65
- [50] Bazett M, Bergeron M E, Haston C K. Streptomycin treatment alters the intestinal microbiome, pulmonary T cell profile and airway hyperresponsiveness in a cystic fibrosis mouse model. Sci Rep, 2016, **6**: 19189
- [51] Andréasson K, Alrawi Z, Persson A, *et al.* Intestinal dysbiosis is common in systemic sclerosis and associated with gastrointestinal and extraintestinal features of disease. Arthritis Res Ther, 2016, **18**(1): 278
- [52] Ho K J, Varga J. Early-life gut dysbiosis: a driver of later-life fibrosis?. J Invest Dermatol, 2017, **137**(11): 2253-2255
- [53] Zhou Y, Chen L, Sun G, *et al.* Alterations in the gut microbiota of patients with silica-induced pulmonary fibrosis. J Occup Med Toxicol, 2019, **14**: 5
- [54] Gong G C, Song S R, Su J. Pulmonary fibrosis alters gut microbiota and associated metabolites in mice: an integrated 16S and metabolomics analysis. Life Sci, 2021, **264**: 118616
- [55] Samuelson D R, Welsh D A, Shellito J E. Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota. Front Microbiol, 2015, **6**: 1085
- [56] De Oliveira G L V, Oliveira C N S, Pinzan C F, *et al.* Microbiota modulation of the gut-lung axis in COVID-19. Front Immunol, 2021, **12**: 635471
- [57] Zhang D, Li S, Wang N, *et al.* The cross-talk between gut microbiota and lungs in common lung diseases. Front Microbiol, 2020, **11**: 301
- [58] Ichinohe T, Pang I K, Kumamoto Y, *et al.* Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, **108**(13): 5354-5359
- [59] Wypych T P, Wickramasinghe L C, Marsland B J. The influence of the microbiome on respiratory health. Nat Immunol, 2019, **20**(10): 1279-1290
- [60] Skalski J H, Limon J J, Sharma P, *et al.* Expansion of commensal fungus *Wallemia mellicola* in the gastrointestinal mycobiota enhances the severity of allergic airway disease in mice. PLoS Pathog, 2018, **14**(9): e1007260
- [61] Shi C Y, Yu C H, Yu W Y, *et al.* Gut-lung microbiota in chronic pulmonary diseases: evolution, pathogenesis, and therapeutics. Can J Infect Dis Med Microbiol, 2021, **2021**: 9278441
- [62] Dickson R P, Singer B H, Newstead M W, *et al.* Enrichment of the lung microbiome with gut bacteria in sepsis and the acute respiratory distress syndrome. Nat Microbiol, 2016, **1**(10): 16113
- [63] Tang W H W, Li D Y, Hazen S L. Dietary metabolism, the gut microbiome, and heart failure. Nat Rev Cardiol, 2019, **16**(3): 137-154
- [64] Nielsen S, Needham B, Leach S T, *et al.* Disrupted progression of the intestinal microbiota with age in children with cystic fibrosis. Sci Rep, 2016, **6**: 24857
- [65] Vernocchi P, Del Chierico F, Russo A, *et al.* Gut microbiota signatures in cystic fibrosis: loss of host CFTR function drives the microbiota enterophenotype. PLoS One, 2018, **13**(12): e0208171
- [66] Durack J, Kimes N E, Lin D L, *et al.* Delayed gut microbiota development in high-risk for asthma infants is temporarily modifiable by *Lactobacillus* supplementation. Nat Commun, 2018, **9**(1): 707
- [67] Mahooti M, Abdolalipour E, Salehzadeh A, *et al.* Immunomodulatory and prophylactic effects of *Bifidobacterium bifidum* probiotic strain on influenza infection in mice. World J Microbiol Biotechnol, 2019, **35**(6): 91
- [68] Secher T, Maillet I, Mackowiak C, *et al.* The probiotic strain *Escherichia coli* Nissle 1917 prevents papain-induced respiratory barrier injury and severe allergic inflammation in mice. Sci Rep, 2018, **8**(1): 11245
- [69] Gauguier S, D'ortona S, Ahnger-Pier K, *et al.* Intestinal microbiota of mice influences resistance to *Staphylococcus aureus* pneumonia. Infect Immun, 2015, **83**(10): 4003-4014
- [70] Ivanov Ii, Atarashi K, Manel N, *et al.* Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. Cell, 2009, **139**(3): 485-498
- [71] Fujimura K E, Demoor T, Rauch M, *et al.* House dust exposure mediates gut microbiome *Lactobacillus* enrichment and airway immune defense against allergens and virus infection. Proc Natl Acad Sci USA, 2014, **111**(2): 805-810
- [72] Lai D, Tang J, Chen L, *et al.* Group 2 innate lymphoid cells protect lung endothelial cells from pyroptosis in sepsis. Cell Death Dis, 2018, **9**(3): 369
- [73] Pu Q, Lin P, Gao P, *et al.* Gut microbiota regulate gut-lung axis inflammatory responses by mediating ILC2 compartmental migration. J Immunol, 2021, **207**(1): 257-267
- [74] Clarke T B, Davis K M, Lysenko E S, *et al.* Recognition of peptidoglycan from the microbiota by Nod1 enhances systemic innate immunity. Nat Med, 2010, **16**(2): 228-231
- [75] Cait A, Hughes M R, Antignano F, *et al.* Microbiome-driven allergic lung inflammation is ameliorated by short-chain fatty acids. Mucosal Immunol, 2018, **11**(3): 785-795
- [76] Hussain K, Letley D P, Greenaway A B, *et al.* Helicobacter pylori-mediated protection from allergy is associated with IL-10-secreting peripheral blood regulatory T cells. Front Immunol, 2016, **7**: 71
- [77] Kespol M, Vachharajani N, Luu M, *et al.* The microbial metabolite butyrate induces expression of Th1-associated factors in CD4(+) T cells. Front Immunol, 2017, **8**: 1036
- [78] Trompette A, Gollwitzer E S, Pattaroni C, *et al.* Dietary fiber confers protection against flu by shaping Ly6c(-) patrolling monocyte hematopoiesis and CD8(+) T cell metabolism. Immunity, 2018, **48**(5): 992-1005. e08
- [79] Trompette A, Gollwitzer E S, Yadava K, *et al.* Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. Nat Med, 2014, **20**(2): 159-166
- [80] Vernocchi P, Gili T, Conte F, *et al.* Network analysis of gut microbiome and metabolome to discover microbiota-linked biomarkers in patients affected by non-small cell lung cancer. Int J

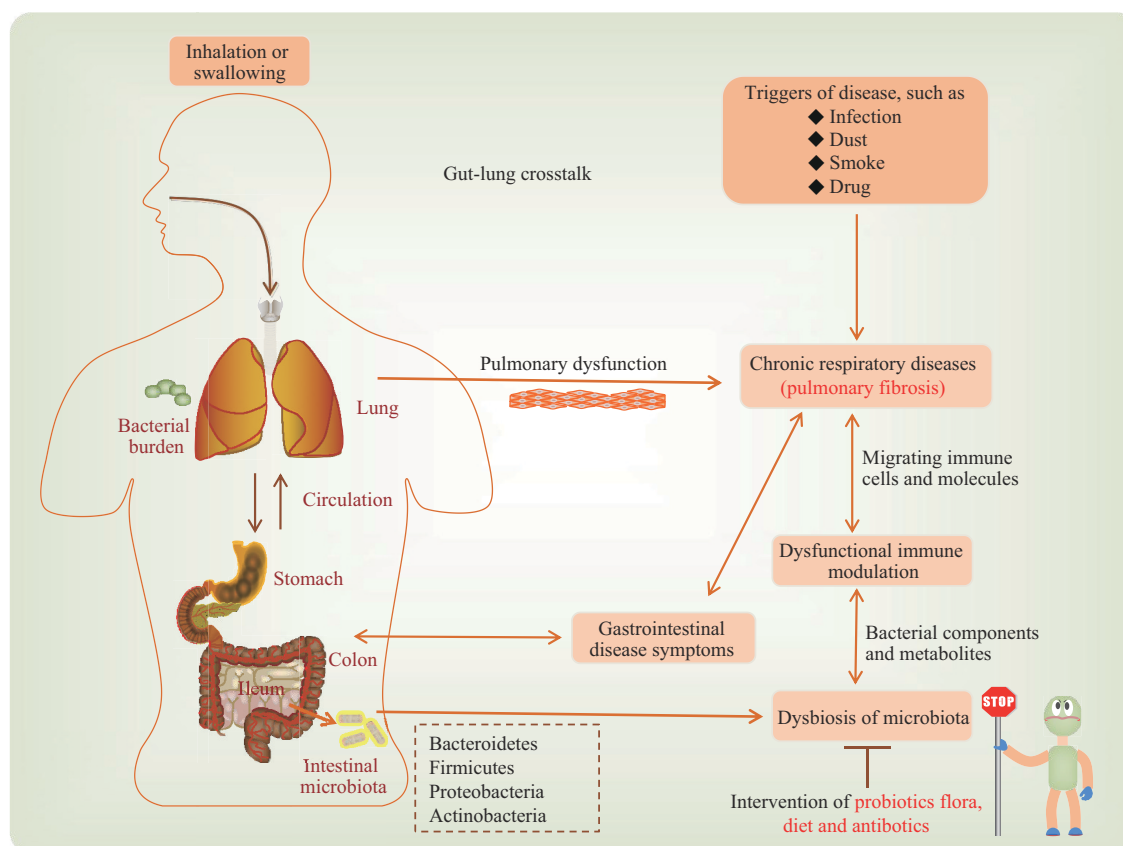
- Mol Sci, 2020, **21**(22): 8730
- [81] Steed A L, Christophi G P, Kaiko G E, *et al.* The microbial metabolite desaminotyrosine protects from influenza through type I interferon. *Science*, 2017, **357**(6350): 498-502
- [82] Thavamani A, Salem I, Sferra T J, *et al.* Impact of altered gut microbiota and its metabolites in cystic fibrosis. *Metabolites*, 2021, **11**(2): 123
- [83] Héry-Arnaud G, Boutin S, Cuthbertson L, *et al.* The lung and gut microbiome: what has to be taken into consideration for cystic fibrosis?. *J Cyst Fibros*, 2019, **18**(1): 13-21
- [84] Kristensen M, Prevaes S, Kalkman G, *et al.* Development of the gut microbiota in early life: the impact of cystic fibrosis and antibiotic treatment. *J Cyst Fibros*, 2020, **19**(4): 553-561
- [85] Wang Y, Leong L E X, Keating R L, *et al.* Opportunistic bacteria confer the ability to ferment prebiotic starch in the adult cystic fibrosis gut. *Gut Microbes*, 2019, **10**(3): 367-381
- [86] Marsh R, Gavillet H, Hanson L, *et al.* Intestinal function and transit associate with gut microbiota dysbiosis in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*, 2022, **21**(3): 506-513
- [87] Fouhy F, Ronan N J, O'sullivan O, *et al.* A pilot study demonstrating the altered gut microbiota functionality in stable adults with cystic fibrosis. *Sci Rep*, 2017, **7**(1): 6685
- [88] Mercader-Barceló J, Truyols-Vives J, Río C, *et al.* Insights into the role of bioactive food ingredients and the microbiome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Int J Mol Sci*, 2020, **21**(17): 6051
- [89] Dickson R P, Erb-Downward J R, Freeman C M, *et al.* Spatial variation in the healthy human lung microbiome and the adapted island model of lung biogeography. *Ann Am Thorac Soc*, 2015, **12**(6): 821-830
- [90] Pattaroni C, Watzenboeck M L, Schneidegger S, *et al.* Early-life formation of the microbial and immunological environment of the human airways. *Cell Host Microbe*, 2018, **24**(6): 857-865 e854
- [91] Yang D, Chen X, Wang J, *et al.* Dysregulated lung commensal bacteria drive interleukin-17B production to promote pulmonary fibrosis through their outer membrane vesicles. *Immunity*, 2019, **50**(3): 692-706. e7
- [92] Nishida A, Inoue R, Inatomi O, *et al.* Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol*, 2018, **11**(1): 1-10
- [93] Wang J, Li F, Wei H, *et al.* Respiratory influenza virus infection induces intestinal immune injury *via* microbiota-mediated Th17 cell-dependent inflammation. *J Exp Med*, 2014, **211**(12): 2397-2410
- [94] Sze M A, Tsuruta M, Yang S W, *et al.* Changes in the bacterial microbiota in gut, blood, and lungs following acute LPS instillation into mice lungs. *PLoS One*, 2014, **9**(10): e111228
- [95] Xiao F, Tang M, Zheng X, *et al.* Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*, 2020, **158**(6): 1831-1833 e3
- [96] Vestad B, Ueland T, Lerum T V, *et al.* Respiratory dysfunction three months after severe COVID-19 is associated with gut microbiota alterations. *J Intern Med*, 2022, **291**(6): 801-812

Regulation of Intestinal Microbiota in Pulmonary Fibrosis Diseases*

SHI Xiao-Dong**, ZHAO Han, LIU Dong-Shan

(National Center for Occupational Safety and Health, National Health Commission of the People's Republic of China, Beijing 102308, China)

Graphical abstract



Abstract Pulmonary fibrosis is an end-stage alteration in the respiratory disease characterized by fibroblast proliferation and massive accumulation of extracellular matrix and collagen associated with inflammatory damage. This disease is based on lung dysfunction and respiratory failure pathologically, and its incidence is rising year by year with the limited treatment method currently. Considering on regulation function in gut-lung axis, this dysbiosis caused by intestinal microflora not only modulates the immune response of the gastrointestinal

* This work was supported by a grant from Key Research Project of National Center for Occupational Safety and Health, NHC (2020022).

** Corresponding author.

Tel: 86-10-56153766, E-mail: xdshi_7603@sina.com

Received: May 10, 2022 Accepted: June 20, 2022

tract but also can impact the onset process of chronic respiratory diseases including pulmonary fibrosis in a variety of ways. In addition, changes in microbial composition and function in the respiratory tract and the gut tract have recently been both linked to disorders in immune responses. In this opinion article, we summarize recent advances in the correlations and underlying pathogenic mechanisms of the relationship between intestinal microbiota and pulmonary fibrosis diseases, including multiple interventions of probiotics flora, diet and antibiotics against dysbiosis. However, direct evidence that pulmonary fibrosis injury changes the proportion of gut flora and composition of the metabolites in host is still lacking. Thus, this review can potentially provide effective theoretical and strategic support for the future exploration about regulatory mechanism and therapeutic drug development.

Key words pulmonary fibrosis, intestinal microbiota, pathogenic mechanism, dysbiosis, regulation function

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0215