

专家述评

肠-肺轴与脓毒症相关急性肺损伤：从菌群代谢到免疫调控的机制与展望

任超, 苏比努尔·克依木, 童朝晖

首都医科大学附属北京朝阳医院/北京市呼吸疾病研究所呼吸与危重症医学科, 北京 100020

[专家简介]

任超, 首都医科大学附属北京朝阳医院呼吸与危重症医学科副主任医师, 医学博士, 博士研究生导师。现任中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会青年委员会副主任委员, 中国医师协会呼吸医师分会感染学组委员, 中国微生物学会微生物与毒素专业委员会委员, 北京中西医结合学会罕见病多学科诊疗专业委员会委员, 北京市医学会呼吸分会青年委员。擅长感染相关脓毒症发生发展机制及调理策略的基础及临床研究。主持国家自然科学基金3项, 博士后科学基金、北京市呼吸病研究所项目等共10项。发表SCI收录期刊文章30余篇, 授权国家发明专利2项。获军队科技进步一等奖、北京市卫健委首批“医师科学家”培训项目及北京市医管局“青苗人才”等。

[中图分类号] R563.8

[文献标志码] A

[DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.1881.2026.0326

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 任超, 苏比努尔·克依木, 童朝晖. 肠-肺轴与脓毒症相关急性肺损伤: 从菌群代谢到免疫调控的机制与展望[J]. 解放军医学杂志, 2026, 51(5): 660-666.

[收稿日期] 2025-09-08

[录用日期] 2026-02-18

[上线日期] 2026-03-26

[摘要] 脓毒症相关急性肺损伤(SALI)是脓毒症常见的并发症之一, 病死率高, 病理生理机制复杂。近年来的研究发现, 肠道微生物及其代谢产物通过肠-肺轴参与SALI进程, 在多环节、多靶点及多层次影响肺组织局部微环境和免疫反应。本文首先系统性总结了肠-肺轴在SALI中的多维调控机制, 从肠-肺轴在SALI病理生理中的作用出发, 阐明肠-肺轴的解剖连接与功能连接; 着重分析肠道微生物及其代谢产物(如短链脂肪酸、胆汁酸、色氨酸等)在SALI中的免疫调控作用, 并讨论不同代谢通路之间的相互作用。其次, 重点分析肠道屏障功能障碍与细菌移位对SALI中的作用。最后, 分析当前亟须解决的关键问题, 展望未来研究方向, 以期拓宽对SALI发病机制的理解, 并为挖掘新的有效干预措施提供理论基础和临床转化契机。

[关键词] 脓毒症相关急性肺损伤; 肠-肺轴; 肠道菌群; 免疫调控**Gut-lung axis in sepsis-associated acute lung injury: mechanisms and prospects from microbial metabolism to immune regulation**

Ren Chao, Subinuer Keyimu, Tong Zhao-Hui

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Beijing Institute of Respiratory Medicine/Beijing Chao-Yang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China

This work was supported by the National Natural Science Foundation (82572469, 82272187, 81801935), the Financial Budgeting Project of Beijing Institute of Respiratory Medicine (Ysbz2025004), the Beijing Hospitals Authority Youth Program (QML20230309), and the Beijing Physician Scientist Training Project (BJPSTP-2024-2)

[Abstract] Sepsis-associated acute lung injury (SALI) is one of the common complications of sepsis, characterized by high mortality and complex pathophysiological mechanisms. Recent studies have demonstrated that gut microbiota and their metabolites participate in the progression of SALI via the gut-lung axis, influencing the local microenvironment and immune responses of lung tissue at multiple levels, through diverse targets, and across various stages. Firstly, this review systematically summarizes the multidimensional regulatory mechanisms of the gut-lung axis in SALI. Beginning with the role of the gut-lung axis in the pathophysiology of SALI, it elucidates the anatomical and functional connections of the gut-lung axis. It then focuses on analyzing the

[基金项目] 国家自然科学基金(82572469, 82272187, 81801935); 北京市呼吸疾病研究所财政预算项目(Ysbz2025004); 北京市医管中心青苗人才项目(QML20230309); 北京市临床医师科学家培训项目(BJPSTP-2024-2)

immunomodulatory effects of gut microbiota and their metabolites (such as short-chain fatty acids, bile acids, and tryptophan, *etc.*) in SALI, and discusses the interplay among different metabolic pathways. Secondly, the review emphasizes the roles of gut barrier dysfunction and bacterial translocation in SALI pathogenesis. Finally, it identifies key unresolved issues currently facing the field and outlines future research directions, with the aim of broadening the understanding of the SALI pathogenesis and providing a theoretical foundation and translational opportunities for developing novel effective interventions.

[Key words] sepsis-associated acute lung injury; gut-lung axis; gut microbiota; immune regulation

脓毒症是由宿主对感染的反应失调引起的危及生命的器官功能障碍^[1],已成为全球重大公共卫生问题,每年影响约4890万人,导致近1100万例死亡,占全球院内死亡病例的19.7%^[2]。目前已明确,多器官衰竭是脓毒症患者死亡的关键原因,其中脓毒症相关急性肺损伤(sepsis-associated acute lung injury, SALI)是常见且致命的并发症之一。SALI发病机制复杂,核心驱动因素为炎症反应失控与免疫稳态失衡。近年来的研究发现,系统性免疫调控紊乱、代谢重编程及多种机制的交互作用共同构成SALI的病理生理网络^[3]。肠道微生物组作为重要的远程调控因素,经肠-肺轴(gut-lung axis)介导炎症信号转导、免疫-代谢调控及屏障稳态维持,已成为SALI研究的热点^[4]。目前,肠-肺轴在SALI中的作用机制及地位尚未完全阐明,肠道微生物及其代谢产物影响肺部免疫微环境进而参与SALI发生发展的具体效应机制仍需深入探索^[5]。本文从肠-肺轴在SALI病理生理中的作用、肠道微生物及其代谢产物在SALI中的免疫调控作用,以及肠道屏障功能障碍与细菌异位在SALI中的作用这3个维度进行系统总结,并展望未来研究方向,旨在深入理解SALI发病机制并为开发基于肠-肺轴的诊疗新策略提供理论参考。

1 肠-肺轴在SALI病理生理中的作用

肠-肺轴是20世纪90年代以来逐渐确立的生物学概念,旨在描绘肠道与肺之间通过微生物、代谢产物、炎症介质及免疫应答等途径形成的双向通信网络^[6]。2016年,Dickson等^[7]发现肠道微生物在肺显著富集。此后越来越多的研究发现,脓毒症病程中肠道微环境的紊乱不仅影响局部黏膜免疫,还可通过肠-肺轴远程调控肺组织的免疫状态^[8-10]。

1.1 肠-肺轴的解剖连接 肠道与肺虽解剖位置相隔较远,但胚胎起源相同,且结构特征相似:两者均具备大面积的黏膜表面且与外界相通,拥有高度发达的黏膜相关的淋巴组织及完整的上皮屏障,为肠-肺轴的功能相互作用奠定了解剖及免疫学基础^[6]。肠-肺轴的解剖连接主要依赖血液循环、淋巴回流及迷走神经通路。肠道微生物及其代谢产物可经门静脉进入体循环,继而抵达肺部并影响局部免疫微环境。此外,肠道和肺部均具有丰富的淋巴组织,如肠道相关淋巴组织(gut-associated lymphoid tissues, GALT)和支气管相关淋巴组织(bronchial-associated lymphoid tissue, BALT),淋巴细胞可经淋巴循环发生组织间迁移,并携带免疫信号分子,实现跨器官免疫应答的协同调控^[11-12]。

1.2 肠-肺轴的功能连接 肠-肺轴的功能连接主要体现在免疫调节和微生态的动态平衡。肠道微生物来源的短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)等代谢产物,既可在肠道局部发挥抗炎效应,还可通过抑制Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)/核因子 κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)/NOD样受体家族Pyrin结构域蛋白3(NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)等炎症信号通路的激活,减少促炎因子释放,从而减轻肺部炎症反应^[13]。在生理状态下,肠道与肺的微生物群落保持低生物量、高多样性的系统性稳态,并通过肠-肺轴远程调控肺部固有免疫与适应性免疫应答。当肠道菌群结构紊乱、多样性下降或功能失衡时,可通过代谢物信号紊乱、免疫细胞功能异常及炎症通路失调等途径,显著削弱肺部对金黄色葡萄球菌^[14]、流感病毒^[15]等多种病原体的清除能力。此外,使用抗生素^[16]或高脂饮食^[17]所致肠道微生物多样性下降,可加剧肺部的炎症反应。综上,由微生物代谢、免疫细胞循环迁移及神经内分泌通路活化所构成的肠-肺轴,是调控肺组织免疫稳态的重要因素。

2 肠道微生物及其代谢产物在SALI中的免疫调控作用

免疫应答紊乱是连接肠道菌群变化与SALI进展的核心环节,且可构成恶性循环。脓毒症所致免疫失调可直接影响菌群组成和肠道屏障功能;而肠道菌群失调又可通过代谢产物异常、细菌移位及促炎信号放大等多种机制,进一步加剧肺部及全身免疫稳态失衡。肠-肺轴不仅参与SALI的病理生理过程,更具备多环节、多靶点及多层次的调控潜力。深入解析该调控机制,有助于拓宽对SALI发生发展机制的理解,并为挖掘新的有

效调理措施提供理论基础。

2.1 肠道微生物的组成与多样性的改变 肠道微生物群是一个动态且复杂的生态系统,其稳态维持对宿主免疫反应平衡起着至关重要的作用。脓毒症引起的全身性炎症反应、低灌注、缺氧状态及广谱抗生素的使用,均可破坏肠道微生态平衡,导致肠道微生物组成及菌群多样性发生显著改变,主要表现为益生菌数量减少和条件致病菌比例增加。Lankelma等^[18]通过16S rRNA测序分析发现,脓毒症患者的肠道菌群多样性明显降低,表现为肠道中拟杆菌门和厚壁菌门的比例失衡,双歧杆菌属和乳酸杆菌属等有益菌减少,而肠杆菌科等条件致病菌增加。Sun等^[19]通过16S rRNA测序同样发现,脓毒症患者的肠道微生物 α 多样性降低,布劳特菌、双歧杆菌等有益菌减少,肠球菌等潜在致病菌增加,且进一步研究发现,拟杆菌的丰度升高与患者病情严重程度[急性生理和慢性健康评估(acute physiology and chronic health evaluation, APACHE)II评分、并发症发生率]及重症监护室住院时长呈明显正相关,提示肠道微生物群落和丰度可能成为预测脓症患者预后不良的潜在生物标志物。

2.2 SCFAs代谢紊乱与免疫应答 肠道微生物代谢产物的改变亦是影响SALI免疫微环境稳态的重要因素。SCFAs,尤其是乙酸、丙酸和丁酸,作为肠道菌群发酵膳食纤维的主要产物,可发挥系统性的免疫调节功能。SALI过程中肠道菌群的组成出现明显失调:以厚壁菌门显著减少为核心特征,其中产丁酸的关键菌科—毛螺菌科和瘤胃菌科的丰度明显降低,导致肠道SCFAs产生减少,进而削弱肠道屏障功能并加剧炎症反应^[18]。这一“菌群-代谢”紊乱模型得到了多组学技术的验证。一项多中心观察性研究采用气相色谱-质谱(gas chromatograph-mass spectrometry, GC-MS)联用技术定量分析粪便SCFAs水平发现,重症患者粪便中乙酸、丙酸、丁酸及异丁酸浓度均明显低于健康对照($P=0.000$)^[20]。另一项临床队列研究通过血清代谢组学检测发现,脓症患者血清SCFAs水平明显低于健康对照,而血清肌酐、转氨酶及炎症因子[TNF- α 、白细胞介素(interleukin, IL)-6]水平明显升高^[21]。Xuan等^[22]通过脓毒症小鼠模型发现,肠道微生物代谢产物乙酸可通过游离脂肪酸受体2(free fatty acid receptors, FFAR2)减少中性粒细胞中脂肪酸结合蛋白4(fatty acid binding protein 4, FABP4)的表达,并通过内质网应激途径抑制中性粒细胞凋亡,进而引起炎症因子释放增加,后者可加剧肺上皮细胞的损伤,是引起肺损伤的主要机制。目前已明确,SCFAs可通过多种机制调节肺部免疫反应:(1)通过激活G蛋白偶联受体(G-protein-coupled receptors, GPCRs,如GPR41、GPR43及GPR109A),进一步调节炎症相关通路,包括抑制NF- κ B活化、促进 β -抑制蛋白2(β -arrestin-2)介导的抗炎信号,以及调控Ca²⁺/钙调神经磷酸酶/转录因子EB(transcription factor EB, TFEB)轴,减少促炎细胞因子的表达^[23-25];(2)通过抑制组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs)活性,促进染色质乙酰化,协同增强抗炎基因表达,并抑制NLRP3炎症小体激活,增强肺组织对炎症应激的适应性^[26-27];(3)通过激活芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR),维持调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)的稳态和功能,抑制IL-17的产生^[28-29]。

2.3 胆汁酸代谢紊乱与免疫应答 胆汁酸是由肝合成、经肠道菌群代谢的重要信号分子,在SALI过程中出现明显代谢紊乱。肠道屏障受损与胆汁淤积导致血清胆汁酸水平明显升高。异常积聚的胆汁酸可通过激活法尼酯X受体(farnesoid X receptor, FXR)^[30]和G蛋白偶联胆汁酸受体5(takeda G-protein-coupled bile acid receptor, TGR5)^[31],进而活化NF- κ B等促炎信号通路,放大炎症级联反应并加剧肺损伤。Long等^[32]通过靶向代谢组学发现,SALI患者中初级胆汁酸(包括牛磺胆酸、甘氨酸鹅脱氧胆酸、牛磺鹅脱氧胆酸)水平升高而次级胆汁酸(包括石胆酸及异石胆酸)水平降低,与肠道微生物组成异常和肺部炎症损伤密切相关。胆汁酸对炎症的调控并非单一方向,部分胆汁酸分子可介导抗炎效应。如胆汁酸代谢中的重要成分—熊去氧胆酸能显著减轻脓毒症引起的肺水肿、炎症细胞浸润、促炎因子产生和氧化应激,并通过抑制干扰素基因刺激因子(stimulator of interferons genes, STING)信号通路阻断细胞凋亡、坏死和焦亡,从而改善肺屏障功能并提高肺泡液体清除能力^[33]。因此,胆汁酸代谢通路的平衡对于维持免疫稳态至关重要。

2.4 色氨酸代谢与免疫应答 脓毒症过程中体内多种芳香族氨基酸代谢物水平明显降低,其中以色氨酸和酪氨酸最为明显^[19]。色氨酸是体内的必需氨基酸,其在宿主和肠道菌群的共同作用下,主要通过3条途径进行代谢:犬尿氨酸通路^[34]、血清素通路^[35]和吲哚通路^[36]。色氨酸代谢物中吲哚、2-羟吲哚、吲哚-3-乙酸和犬尿喹啉酸是主要的AhR内源性配体^[37]。AhR作为一种配体依赖的转录活化因子,在免疫细胞中广泛表达,是连接环境信号与免疫调控的关键分子。色氨酸代谢物可通过AhR相关信号通路抑制肺巨噬细胞活性,减少促炎因子产生^[38];还可作用于表达AhR的免疫细胞[如树突状细胞(dendritic cells, DCs)、B细胞等],促进IL-10、IL-22等抗炎细胞因子的分泌,从而维持免疫稳态^[39]。

2.5 细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)的免疫调控作用 EVs是一种纳米级膜囊泡结构,可携带蛋白质、

核酸、脂质和代谢物等多种生物活性分子,通过表面受体相互作用或转移物质实现不同细胞间的信息交流,可作为肠-肺轴通讯的新型载体。肠道微生物可产生 EVs,通过血液循环到达肺部,与局部免疫细胞发生相互作用并调节免疫反应。脓毒症患者血清中 EVs 可携带脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)等毒力因子,通过 TLR4/NLRP3 信号激活肺部免疫细胞,促进炎症因子的释放;此外,共生菌源性 EVs 可对 SALI 发挥保护作用,通过促进肺泡巨噬细胞向抗炎表型 M2 极化,减轻炎症损伤^[40]。EVs 作为菌群与宿主间相互作用的关键信使,其分子组成(包括特征性核酸、蛋白质及 LPS 等)可反映肠道微生态的变化,为 SALI 的早期预警及预后评估提供潜在标志物^[41]。研究发现,通过工程化改造的益生菌 EVs 可作为药物递送系统,靶向递送抗炎药物或调节性分子,为 SALI 提供新的治疗策略^[42]。

2.6 不同代谢通路之间的交互作用 在 SALI 中,肠道菌群来源代谢物可通过多通路协同调节免疫应答,涵盖炎症信号通路调控、免疫细胞功能重塑及肠-肝轴通信等多个层面。但总体而言,其免疫调控效应具有高度复杂性、双向性及环境依赖性,综合效应依赖于宿主微环境及代谢网络的精细平衡。

SCFAs(尤其是丁酸)通过抑制 HDAC 活性,促进色氨酸衍生物(如吲哚-3-乙酸、吲哚-3-丙酸)介导的 AhR 转录活化,协同诱导 IL-10、IL-22 等抗炎因子表达^[43]。DCs 作为代谢感知与信号整合的关键枢纽,其 SCFA-HDAC 轴与 AhR 信号通路同时活化,表现为促炎因子(IL-12、IL-6、IL-23)表达受抑及程序性死亡配体(programmed death-ligand 1, PD-L1)/IL-10 表达增强,进而通过抗原提呈方式调节 Treg 活化^[44]。同时,SCFAs 可直接增强叉头框蛋白 P3(Foxp3)位点的表观遗传稳定性,AhR 信号促进 Treg 功能成熟,两条信号通路发生叠加效应,协同限制过度炎症反应与肺组织损伤^[45]。

胆汁酸的组成变化可通过选择性抑菌效应来重塑菌群结构,进而影响 SCFAs 的生成^[46];而 SCFAs 表达下调可削弱肠道屏障功能,促进内毒素易位,形成“菌群失调-代谢紊乱-炎症加重”的恶性循环。SCFAs 与胆汁酸循环可能存在交互作用^[47],但胆汁酸在 SALI 中的作用及机制目前尚未完全阐明。这些代谢通路的交互作用可能参与调节疾病的严重程度及预后,系统验证代谢交互的核心靶点有助于从新的角度挖掘治疗 SALI 的新靶点及措施。

3 肠道屏障功能障碍与细菌移位 in SALI 中的作用

肠道屏障是一个复杂的多层次防御系统,由物理屏障、化学屏障、免疫屏障和微生物屏障 4 个部分构成。物理屏障主要由肠上皮细胞及其连接复合体(紧密连接、黏附连接和桥粒)构成;化学屏障包括黏液层、抗菌肽和分泌型免疫球蛋白 A(secretory immunoglobulin A, sIgA)等;免疫屏障由 GALT 及多种免疫细胞(如 T 细胞、B 细胞、DCs、巨噬细胞)组成;微生物屏障则由肠道共生菌及其代谢产物构成^[48]。在生理条件下,这四层屏障协同维持肠道稳态,防止病原体和有害物质进入体循环,而在 SALI 等疾病状态下,肠道屏障各组成部分的结构及功能出现障碍,可导致肠道通透性增加和细菌移位,进而引起肺组织损伤^[49]。

3.1 肠道物理屏障受损 肠道物理屏障受损是 SALI 早期的病理特征。紧密连接蛋白(claudin)的表达和分布异常及肌球蛋白轻链激酶(myosin light chain kinase, MLCK)的激活是脓毒症相关肠道屏障功能障碍的重要机制。脓毒症早期阶段即出现 claudin 的改变,包括 claudin-2 和连接黏附分子 A(junctional adhesion molecule A, JAM-A)增加, claudin-5 和闭合蛋白(occludin)减少,以及闭锁小带蛋白 1(zonula occludens-1, ZO-1)的改变,且与炎症因子(如 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6)的上调、MLCK 的激活及细胞骨架的重排有关^[50-51]。研究发现,在脓毒症状态下,肠上皮细胞自噬和凋亡失衡对屏障功能可产生负面影响,雷帕霉素靶蛋白复合物 1(mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1)、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)和 p53 通路活化导致自噬相关蛋白[如微管相关蛋白 1 轻链 3-II(microtubule-associated protein 1 light chain 3-II, LC3-II)]的表达降低,抑制肠上皮细胞自噬,进而影响肠上皮的完整性^[52]。值得注意的是,肠道菌群代谢产物 SCFAs(特别是丁酸盐)在维持肠上皮细胞自噬稳态中发挥重要作用,脓毒症过程中 SCFAs 产生菌的减少可能是自噬和凋亡失衡加剧的主要原因之一^[27]。

3.2 肠道化学屏障受损 黏液层是肠道化学屏障的重要组成部分,主要由杯状细胞分泌的黏蛋白[以黏蛋白 2(mucin 2, MUC2)为主]构成。在脓毒症动物模型中发现,脓毒症暴露导致结肠杯状细胞数量减少、黏液分泌减少及黏液层厚度降低,与肠道菌群失调、炎症因子水平升高及内质网应激反应激活密切相关^[53-54]。黏液层变薄不仅削弱对细菌的物理隔离能力,还可影响依赖于黏液层的抗菌肽分布和活性。作为黏膜免疫系统的重要效应分子,IgA 参与维持肠道稳态和防止病原体入侵,有研究发现,肠道菌群可通过调节血清 IgA 水平及其分泌细胞活性,对脓毒症发挥保护效应,为未来寻求脓毒症治疗新措施提供了思路及理论基础^[55]。

3.3 肠道免疫屏障紊乱 在脓毒症过程中, GALT的免疫表型发生显著改变。Fay等^[56]通过流式细胞术分析发现, 脓毒症小鼠模型中肠道固有层和肠系膜淋巴结中CD4⁺T细胞亚群明显增多, 且其活化标志物[如 γ 干扰素(interferon-gamma, IFN- γ)]水平升高, 提示脓毒症触发了肠道免疫系统的激活和重塑, 可能作为免疫反应失调的早期标志。DCs作为连接固有免疫与适应性免疫的桥梁, 其功能异常在脓毒症中至关重要。小肠固有层中的DCs内STING信号通路的激活, 可诱导肠上皮细胞凋亡, 进而导致肠道通透性增加及细菌移位^[57]。

3.4 肠道微生物屏障失调 肠道微生物屏障失调是SALI恶化的主要驱动因素之一。在生理状态下, 肠道内的益生菌可通过生态优势、营养竞争及分泌抗菌物质等方式, 有效抑制致病菌的生长, 形成有效的微生物屏障。在脓毒症状态下, 抗生素的使用、机体应激反应及肠道内环境改变共同导致了共生菌群的减少和紊乱, 最终导致微生态屏障的破坏。研究发现, 脓毒症过程中多种机会性致病菌(如肠杆菌科^[58]、粪肠球菌^[59]、金黄色葡萄球菌^[60]和肺炎克雷白杆菌^[61])在肠道内发生异常增殖。抗生素的应用使微生态失衡进一步加重^[62]。一项前瞻性队列研究发现, 广谱抗生素的使用可加剧脓症患者肠道菌群失调, 促进耐药菌在肠道内优势定植, 进而增加继发性感染风险并与不良预后密切相关^[63]。

4 总结与展望

近年来, 微生物组学技术的飞速发展对肠道微生物的研究提供了强有力的平台支撑。高通量测序技术(如16S rRNA基因测序和宏基因组测序)已广泛应用于解析肠道菌群的组成及功能特性; 第三代测序技术(如PacBio和Oxford Nanopore等)长读长测序平台提供了更完整的基因组信息, 有助于发现新的微生物种类和功能基因; 单细胞RNA测序(single-cell RNA sequencing, scRNA-seq)技术的引入进一步推动了免疫微环境的精细化研究, 有助于发掘新型免疫细胞亚群; 空间转录组学技术的应用在保留组织空间信息的同时可分析基因表达的区域特异性, 拓展对免疫微环境的理解; 代谢组学的进步显著增强了对菌群代谢产物的识别和定量能力。多组学整合分析的兴起, 将使研究人员更全面地揭示菌群-代谢产物-宿主免疫间的复杂网络。此外, 人工智能和机器学习算法的应用极大提高了多组学数据的分析效率, 从海量数据中挖掘出具有生物学意义的信息模式, 为因果关系推断和生物标志物筛选提供了新路径^[64-65], 推动了对SALI过程中肠-肺轴功能紊乱机制的理解。

尽管肠道菌群及其代谢产物与SALI的关联研究已逐步深入, 但机制阐释与临床转化仍面临若干亟待解决的问题。(1)肠道菌群变化与SALI之间的因果关系: 肠道菌群变化与SALI发生及进展是否互为因果是目前需要明确的首要问题。现有研究大多为观察性和关联性分析, 缺乏关于菌群变化与免疫调节之间直接因果关系的有力证据。未来研究需建立更为精准的动物模型与临床试验, 验证特定菌群或代谢产物在免疫反应中的作用机制。同时, 采用基因组编辑技术与类器官模型, 模拟并验证菌群变化对免疫系统的实际影响, 将有助于明确因果关系。(2)普适性菌群的筛选与验证: 尽管多种差异菌群参与SALI的发生发展过程, 但哪些菌群在不同个体间具有稳定的免疫调节效应尚不清楚。未来可通过大规模人群样本和系统性多组学分析, 筛选出具有普适性免疫调节作用的优势菌群, 并验证其在不同免疫背景下的作用效果, 为个体化治疗提供新的靶点。(3)肠道菌群与免疫应答的分子机制: 肠道菌群与免疫应答之间的分子机制仍需深入探讨。未来研究可借助免疫代谢学的交叉方法, 利用高通量组学技术, 全面解析肠道菌群代谢产物、细胞因子和免疫受体之间的相互作用, 从而深入理解菌群对免疫细胞功能的影响及对免疫应答的调控。(4)临床验证与个体化治疗: 尽管基础研究提供了大量理论依据, 但将这些研究成果转化为临床疗法仍面临挑战。肠道菌群与免疫反应的个体差异性较大, 且临床试验中的有效性和安全性问题需要在多中心、多区域进一步验证。未来的研究应致力于开发基于肠道菌群特征的精准治疗策略, 结合微生物组干预手段(如益生菌、益生元及粪菌移植等)进行临床验证, 为个体化治疗提供新的解决方案。

【参考文献】

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, *et al.* The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.
- [2] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, *et al.* Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study[J]. Lancet, 2020, 395(10219): 200-211.
- [3] Deng RM, Huang G, Wang T, *et al.* Regulated programmed cell death in sepsis associated acute lung injury: from pathogenesis to therapy[J]. Int Immunopharmacol, 2025, 148: 114111.
- [4] Haak BW, Wiersinga WJ. The role of the gut microbiota in sepsis[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2017, 2(2): 135-143.
- [5] Bongers KS, Stringer KA, Dickson RP. The gut microbiome in ARDS: from the "whether" and "what" to the "how"[J]. Eur Respir J, 2023, 61(2):

- 2202233.
- [6] Budden KF, Gellatly SL, Wood DL, *et al.* Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2017, 15(1): 55-63.
 - [7] Dickson RP, Singer BH, Newstead MW, *et al.* Enrichment of the lung microbiome with gut bacteria in sepsis and the acute respiratory distress syndrome[J]. *Nat Microbiol*, 2016, 1(10): 16113.
 - [8] Ziaka M, Exadaktylos A. Gut-derived immune cells and the gut-lung axis in ARDS[J]. *Crit Care*, 2024, 28(1): 220.
 - [9] Yang S, Guo J, Kong Z, *et al.* Causal effects of gut microbiota on sepsis and sepsis-related death: insights from genome-wide Mendelian randomization, single-cell RNA, bulk RNA sequencing, and network pharmacology[J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 10.
 - [10] Dickson RP, Schultz MJ, van der Poll T, *et al.* Lung microbiota predict clinical outcomes in critically ill patients[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 201(5): 555-563.
 - [11] Chanchaoenthana W, Kamolratanakul S, Schultz MJ, *et al.* The leaky gut and the gut microbiome in sepsis - targets in research and treatment[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2023, 137(8): 645-662.
 - [12] van der Voort PH. Linking gut-associated lymphoid tissue to multiple organ dysfunction syndrome and infection[J]. *Crit Care Med*, 2006, 34(1): 257-258.
 - [13] Li C, Qi X, Xu L, *et al.* Preventive effect of the total polyphenols from *Nymphaea candida* on sepsis-induced acute lung injury in mice *via* gut microbiota and NLRP3, TLR-4/NF- κ B pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(8): 4276.
 - [14] Singh AK, O'Mara M, Drieu La Rochelle J, *et al.* Emergence of NOX1/DUOX NADPH oxidases is a key feature of functional neutrophil reprogramming at the gut and lung barrier[J]. *Redox Biol*, 2025, 87: 103883.
 - [15] Hagihara M, Yamashita M, Ariyoshi T, *et al.* *Clostridium butyricum*-altered lung microbiome is associated with enhanced anti-influenza effects *via* G-protein-coupled receptor120[J]. *iScience*, 2025, 28(10): 113502.
 - [16] Tang Y, Chen L, Yang J, *et al.* Gut microbes improve prognosis of *Klebsiella pneumoniae* pulmonary infection through the lung-gut axis[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2024, 14: 1392376.
 - [17] Bassis CM. Live and diet by your gut microbiota[J]. *mBio*, 2019, 10(5): e02335-19.
 - [18] Lankelma JM, van Vught LA, Belzer C, *et al.* Critically ill patients demonstrate large interpersonal variation in intestinal microbiota dysregulation: a pilot study[J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(1): 59-68.
 - [19] Sun S, Wang D, Dong D, *et al.* Altered intestinal microbiome and metabolome correspond to the clinical outcome of sepsis[J]. *Crit Care*, 2023, 27(1): 127.
 - [20] Valdés-Duque BE, Giraldo-Giraldo NA, Jaillier-Ramirez AM, *et al.* Stool short-chain fatty acids in critically ill patients with sepsis[J]. *J Am Coll Nutr*, 2020, 39(8): 706-712.
 - [21] Chanchaoenthana W, Kamolratanakul S, Pinitchun C, *et al.* Modulation of sepsis by *Lactocaseibacillus rhamnosus* and the potential role of short-chain fatty acid levels in feces and blood[J]. *Sci Rep*, 2025, 16(1): 3102.
 - [22] Xuan W, Wu X, Zheng L, *et al.* Gut microbiota-derived acetic acids promoted sepsis-induced acute respiratory distress syndrome by delaying neutrophil apoptosis through FABP4[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2024, 81(1): 438.
 - [23] Kim MH, Kang SG, Park JH, *et al.* Short-chain fatty acids activate GPR41 and GPR43 on intestinal epithelial cells to promote inflammatory responses in mice[J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(2): 396-406. e1-10.
 - [24] Du Y, He C, An Y, *et al.* The role of short chain fatty acids in inflammation and body health[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(13): 7379.
 - [25] Huang M, Yu Y, Tang X, *et al.* 3-Hydroxybutyrate ameliorates sepsis-associated acute lung injury by promoting autophagy through the activation of GPR109 α in macrophages[J]. *Biochem Pharmacol*, 2023, 213: 115632.
 - [26] Li M, van Esch BCAM, Wagenaar GTM, *et al.* Pro- and anti-inflammatory effects of short chain fatty acids on immune and endothelial cells[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 831: 52-59.
 - [27] Rekha K, Venkidasamy B, Samynathan R, *et al.* Short-chain fatty acid: an updated review on signaling, metabolism, and therapeutic effects[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2024, 64(9): 2461-2489.
 - [28] Llitjos JF, Auffray C, Péju E, *et al.* Pulmonary and non-pulmonary sepsis differentially modulate lung immunity toward secondary bacterial pneumonia: a critical role for alveolar macrophages[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2023, 68(6): 689-701.
 - [29] Abdulla OA, Neamah W, Sultan M, *et al.* The ability of AhR ligands to attenuate delayed type hypersensitivity reaction is associated with alterations in the gut microbiota[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 684727.
 - [30] Hao H, Cao L, Jiang C, *et al.* Farnesoid X receptor regulation of the NLRP3 inflammasome underlies cholestasis-associated sepsis[J]. *Cell Metab*, 2017, 25(4): 856-867. e5.
 - [31] Canovai E, Farré R, Accarie A, *et al.* INT-767-a dual farnesoid-X receptor (FXR) and takeda G protein-coupled receptor-5 (TGR5) agonist improves survival in rats and attenuates intestinal ischemia reperfusion injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(19): 14881.
 - [32] Long X, Mu S, Zhang J, *et al.* Global signatures of the microbiome and metabolome during hospitalization of septic patients[J]. *Shock*, 2023, 59(5): 716-724.
 - [33] He YQ, Deng JL, Zhou CC, *et al.* Ursodeoxycholic acid alleviates sepsis-induced lung injury by blocking PANoptosis *via* STING pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 125(Pt B): 111161.
 - [34] Chiu LC, Tang HY, Fan CM, *et al.* Kynurenine pathway of tryptophan metabolism is associated with hospital mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a prospective cohort study[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(10): 1884.
 - [35] Agus A, Planchais J, Sokol H. Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease[J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 23(6): 716-724.
 - [36] Kullberg RFJ, van Linge CCA, Haak BW, *et al.* Effect of the gut microbiota-derived tryptophan metabolite indole-3-acetic acid in pneumonia[J]. *Nat*

- Commun, 2025, 16(1): 8565.
- [37] Keskey RC, Xiao J, Hyoju S, *et al.* Enterobactin inhibits microbiota-dependent activation of AhR to promote bacterial sepsis in mice[J]. Nat Microbiol, 2025, 10(2): 388-404.
 - [38] Huang ZB, Hu Z, Lu CX, *et al.* Gut microbiota-derived indole 3-propionic acid partially activates aryl hydrocarbon receptor to promote macrophage phagocytosis and attenuate septic injury[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 1015386.
 - [39] Fueeldner C, Riemschneider S, Haupt J, *et al.* Aryl hydrocarbon receptor activation by benzo[a]pyrene prevents development of septic shock and fatal outcome in a mouse model of systemic *Salmonella enterica* infection[J]. Cells, 2022, 11(4): 737.
 - [40] Jing W, Wang H, Zhan L, *et al.* Extracellular vesicles, new players in sepsis and acute respiratory distress syndrome[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 853840.
 - [41] Wang L, Tang Y, Tang J, *et al.* Endothelial cell-derived extracellular vesicles expressing surface VCAM1 promote sepsis-related acute lung injury by targeting and reprogramming monocytes[J]. J Extracell Vesicles, 2024, 13(3): e12423.
 - [42] Zhu R, Zhang Y, Wang X, *et al.* Probiotic bacteria-released extracellular vesicles enhance macrophage phagocytosis in polymicrobial sepsis by activating the FPR1/2 pathway[J]. Mol Med, 2024, 30(1): 216.
 - [43] Li B, Lin W, Hu R, *et al.* Crosstalk between lung and extrapulmonary organs in sepsis-related acute lung injury/acute respiratory distress syndrome[J]. Ann Intensive Care, 2025, 15(1): 97.
 - [44] Wang M, Su H, Liu J. Metabolic crosstalk between intestinal microbiota and dendritic cells: from homeostasis to inflammation[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2025, 58(1): 156-168.
 - [45] Hosseinkhani F, Heinken A, Thiele I, *et al.* The contribution of gut bacterial metabolites in the human immune signaling pathway of non-communicable diseases[J]. Gut Microbes, 2021, 13(1): 1-22.
 - [46] Li Q, Song XC, Li K, *et al.* Gut-lung immunometabolic crosstalk in sepsis: from microbiota to respiratory failure[J]. Front Med (Lausanne), 2025, 12: 1685044.
 - [47] Lu H, Zhang M, Hu Y, *et al.* Short-chain fatty acids alleviate cholestatic liver injury by improving gut microbiota and bile acid metabolism[J]. Int Immunopharmacol, 2025, 154: 114564.
 - [48] Zhou X, Liao Y. Gut-Lung Crosstalk in sepsis-induced acute lung injury[J]. Front Microbiol, 2021, 12: 779620.
 - [49] Wei Y, Li T, Zhao D, *et al.* Sodium butyrate ameliorates sepsis-associated lung injury by enhancing gut and lung barrier function in combination with modulation of CD4⁺ Foxp3⁺ regulatory T cells[J]. Eur J Pharmacol, 2024, 963: 176219.
 - [50] Oami T, Abtahi S, Shimazui T, *et al.* Claudin-2 upregulation enhances intestinal permeability, immune activation, dysbiosis, and mortality in sepsis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2024, 121(10): e2217877121.
 - [51] Oami T, Shimazui T, Yumoto T, *et al.* Gut integrity in intensive care: alterations in host permeability and the microbiome as potential therapeutic targets[J]. J Intensive Care, 2025, 13(1): 16.
 - [52] Wang L, Wang W, Jiang G, *et al.* Autophagy improves inflammatory response in sepsis accompanied by changes in gut microbiota[J]. Mediators Inflamm, 2024, 2024: 9550301.
 - [53] Wallaey C, Garcia-Gonzalez N, Timmermans S, *et al.* Paneth cell TNF signaling induces gut bacterial translocation and sepsis[J]. Cell Host Microbe, 2024, 32(10): 1725-1743. e7.
 - [54] Wu X, Yang J, Bao X, *et al.* Toll-like receptor 4 damages the intestinal epithelial cells by activating endoplasmic reticulum stress in septic rats[J]. PeerJ, 2024, 12: e18185.
 - [55] Crunkhorn S. Sepsis: gut bacteria induce protective IgA[J]. Nat Rev Drug Discov, 2018, 17(4): 242.
 - [56] Fay KT, Klingensmith NJ, Chen CW, *et al.* The gut microbiome alters immunophenotype and survival from sepsis[J]. FASEB J, 2019, 33(10): 11258-11269.
 - [57] Tu Q, Li Y, Zhu J, *et al.* Mitochondrial DNA mediates immunoparalysis of dendritic cells in sepsis via STING signalling[J]. Cell Prolif, 2022, 55(12): e13328.
 - [58] Chen L, Li H, Li J, *et al.* Lactobacillus rhamnosus GG treatment improves intestinal permeability and modulates microbiota dysbiosis in an experimental model of sepsis[J]. Int J Mol Med, 2019, 43(3): 1139-1148.
 - [59] Kroon S, Malcic D, Weidert L, *et al.* Sublethal systemic LPS in mice enables gut-luminal pathogens to bloom through oxygen species-mediated microbiota inhibition[J]. Nat Commun, 2025, 16(1): 2760.
 - [60] Raineri EJM, Maaß S, Wang M, *et al.* Staphylococcus aureus populations from the gut and the blood are not distinguished by virulence traits—a critical role of host barrier integrity[J]. Microbiome, 2022, 10(1): 239.
 - [61] Panpetch W, Phuengmaung P, Hiengrach P, *et al.* Candida worsens Klebsiella pneumoniae induced-sepsis in a mouse model with low dose dextran sulfate solution through gut dysbiosis and enhanced inflammation[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(13): 7050.
 - [62] Cusumano G, Flores GA, Venanzoni R, *et al.* The impact of antibiotic therapy on intestinal microbiota: dysbiosis, antibiotic resistance, and restoration strategies[J]. Antibiotics (Basel), 2025, 14(4): 371.
 - [63] Mu S, Xiang H, Wang Y, *et al.* The pathogens of secondary infection in septic patients share a similar genotype to those that predominate in the gut[J]. Crit Care, 2022, 26(1): 68.
 - [64] Bauermeister A, Mannochio-Russo H, Costa-Lotufo LV, *et al.* Mass spectrometry-based metabolomics in microbiome investigations[J]. Nat Rev Microbiol, 2022, 20(3): 143-160.
 - [65] McCallum G, Tropini C. The gut microbiota and its biogeography[J]. Nat Rev Microbiol, 2024, 22(2): 105-118.