

## 利用网络药理学阐明肠道微生物群代谢物在慢性阻塞性肺疾病中的作用

李江<sup>1</sup>, 张文娟<sup>2</sup>, 杨冠男<sup>1</sup>, 骆长永<sup>1</sup>, 陈颖<sup>1</sup>, 柴原<sup>1</sup>, 刘金涛<sup>1</sup>, 王雅欣<sup>1</sup>, 王宗雪<sup>1</sup>, 高瞻<sup>1\*</sup>

1. 北京中医药大学东方医院, 北京 100078

2. 北京中医药大学第三附属医院, 北京 100029

**摘要:**目的 运用网络药理学探讨肠道微生物代谢物在慢性阻塞性肺疾病(COPD)中的潜在作用机制。方法 从 gutMGene 数据库获取肠道微生物代谢物及靶点信息, 利用相似性集成方法(SEA)和 SwissTargetPrediction 数据库预测其作用靶点, 并通过 OMIM、CTD 和 Genecards 数据库收集 COPD 相关靶点。取交集后, 对共同靶点进行基因本体(GO)注释及京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析, 构建蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络筛选核心靶点, 并建立“微生物-底物-代谢物-靶点”网络。对关键代谢物进行成药性评估及分子对接验证。结果 共获得 55 个代谢物-疾病共同靶点。富集分析显示, 代谢物主要参与炎症、氧化应激及凋亡等生物过程, 涉及 Toll 样受体、白细胞介素(IL)-17、磷脂酰肌醇 3-激酶-蛋白激酶 B (PI3K-Akt) 等信号通路。PPI 及“微生物-底物-代谢物-靶点”网络分析确定肿瘤坏死因子(TNF)、AKT1、IL1B、肿瘤蛋白 p53 (TP53)、IL6 为核心靶点, 与 30 种代谢物、22 种底物及 64 种微生物相互作用。13 种代谢物具良好成药性, 分子对接证实其与核心靶点能稳定结合。结论 肠道微生物代谢物可能通过调控多个核心靶点和免疫炎症通路, 在 COPD 治疗中发挥关键作用, 为后续机制研究提供了理论基础。

**关键词:** 慢性阻塞性肺疾病; 网络药理学; 肠道菌群; 代谢物; 分子对接

中图分类号: R965 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2026)07-2421-12

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.07.015

## Using network pharmacology to elucidate role of gut microbiota metabolites in chronic obstructive pulmonary disease

LI Jiang<sup>1</sup>, ZHANG Wenjuan<sup>2</sup>, YANG Guannan<sup>1</sup>, LUO Changyong<sup>1</sup>, CHEN Ying<sup>1</sup>, CHAI Yuan<sup>1</sup>, LIU Jintao<sup>1</sup>, WANG Yaxin<sup>1</sup>, WANG Zongxue<sup>1</sup>, GAO Zhan<sup>1</sup>

1. Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China

2. The Third Affiliated Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

**Abstract: Objective** To explore the potential mechanism of action of intestinal microbiota metabolites in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) by using network pharmacology. **Methods** Information on intestinal microbial metabolites and their targets was obtained from the gutMGene database. Their action targets were predicted using the SEA and SwissTargetPrediction databases, while COPD-related targets were collected via the OMIM, CTD and Genecards databases. The intersection of these targets was taken, followed by GO and KEGG enrichment analyses performed on the shared targets. A protein-protein interaction (PPI) network was constructed to screen core targets, and a “microbe-substrate-metabolite-target” network was established. Drugability assessment and molecular docking verification were carried out for key metabolites. **Results** A total of 55 metabolite-disease common targets were obtained. Enrichment analysis showed that the metabolites were mainly involved in biological processes such as inflammation, oxidative stress and apoptosis, and were related to signaling pathways such as Toll-like receptor signaling pathway, IL-17 signaling pathway, and PI3K-Akt signaling pathway. PPI and “microbe-substrate-metabolite-target” network analysis identified TNF, AKT1, IL1B, TP53, and IL6 as core targets, which interacted with 30 metabolites, 22 substrates and 64 microorganisms. Thirteen metabolites had good drugability, and molecular docking confirmed that they could stably bind to the core targets. **Conclusion** A total of 55 intestinal microbial metabolites were identified, and it was found that they might play a crucial role in the treatment of COPD by

收稿日期: 2026-02-09

基金项目: 国家自然科学基金项目(82505393)

作者简介: 李江, 硕士研究生, 研究方向为中医药防治呼吸系统疾病。E-mail: 2542747220@qq.com

\*通信作者: 高瞻, 主治医师, 研究方向为中医药防治呼吸系统疾病。E-mail: gao\_1020436@163.com

regulating multiple core targets and immune-inflammatory pathways. This provides a theoretical basis for subsequent mechanism research.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease; network pharmacology; gut microbiota; metabolites; molecular docking

慢性阻塞性肺疾病（COPD）是一种异质性疾病，以气道病变（如支气管炎、细支气管炎）和/或肺泡异常（如肺气肿）为主要特征，临床表现为慢性呼吸困难、咳嗽、咳痰等症状，并伴随持续性和进行性气流受限<sup>[1]</sup>。COPD 在全球范围内负担沉重，30~79 岁人群中的患病率接近 10%，每年导致约 319.7 万人死亡<sup>[2-3]</sup>。目前，COPD 的临床治疗策略较为有限，主要着眼于控制症状和减少急性加重。尽管吸入性糖皮质激素（ICS）被广泛使用，但其疗效仅限于降低急性加重频率，或与支气管扩张剂联用时改善部分症状<sup>[4]</sup>。此外，相当一部分患者对激素治疗不敏感<sup>[5]</sup>，现有疗法既不能干预疾病的始动因素与进展，也无法逆转组织损伤或改善患者死亡率，甚至可能增加肺炎等严重呼吸道感染的风险<sup>[4,6]</sup>。因此，深入揭示 COPD 的发病机制并探寻新的治疗靶点具有重要临床意义。

近年来，随着微生物组学研究的深入，肠道微生物组作为“第二基因组”的作用日益受到关注<sup>[7]</sup>。它不仅对维持人体健康具有核心作用，还在疾病发生及人类基因组演化中扮演关键中介角色<sup>[1,8]</sup>。肠道菌群失调可能通过改变免疫、激素和代谢稳态在肺部疾病中发挥病理生理作用<sup>[9-10]</sup>。研究发现，COPD 患者与健康人群的肠道菌群组成存在显著差异。例如，毛螺菌科 *Lachnospiraceae* 可能与肺功能下降相关；而戈氏副拟杆菌 *Parabacteroides goldsteinii* 则可能通过调节线粒体功能、影响氨基酸代谢以及减轻肺部炎症，从而对 COPD 发挥保护作用<sup>[11-12]</sup>。除了菌群结构变化外，其代谢产物尤其是短链脂肪酸（SCFAs）在维持免疫平衡与抑制炎症反应中具有重要功能<sup>[1,13]</sup>。动物实验显示，香烟烟雾暴露可显著降低大鼠盲肠内容物中乙酸、丙酸和丁酸等 SCFAs 的浓度<sup>[14]</sup>。进一步研究证实，SCFAs（如丁酸盐、乙酸盐和丙酸盐）能够抑制 COPD 患者的气道炎症，并缓解香烟烟雾引起的肺泡结构损伤和炎症细胞浸润<sup>[15-19]</sup>。这些结果提示，肠道微生物组及其代谢物可能通过“肠-肺轴”参与 COPD 的免疫调节及炎症反应过程，为深入理解该疾病的发病机制提供了新的视角。然而，目前关于肠道微生物代谢物在 COPD 中多靶点调控网络及其具体作用机制，尚缺

乏系统阐明。

本研究拟采用网络药理学方法<sup>[20]</sup>，系统筛选与 COPD 相关的肠道微生物代谢物及其作用靶点<sup>[21-23]</sup>，通过富集分析揭示肠道代谢物干预 COPD 的关键生物学途径，构建蛋白质-蛋白质相互作用（PPI）网络筛选肠道代谢物干预 COPD 的核心靶点，进一步对关键代谢物的成药性（包括理化性质与毒性）进行了初步的计算机模拟评估，并利用分子对接技术验证其与潜在靶点的结合能力。本研究旨在从微生物代谢物角度系统揭示 COPD 的分子调控网络，为其干预策略提供新靶点与理论依据。

## 1 方法

### 1.1 肠道微生物群代谢物和靶标的鉴定

使用 gutMGene V2.0 数据库<sup>[24]</sup>（<http://bio-computing.hrbmu.edu.cn/gutmgene>），获取了有关人类肠道微生物、其代谢物及相关人类肠道靶标的信息<sup>[25]</sup>。为了获得这些肠道菌群代谢物的标准结构信息，通过 PubChem 数据库（<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>）检索并获取了其相应的 SMILES 结构式<sup>[26]</sup>。使用相似性集成方法（SEA）数据库（<https://sea.bkslab.org/>）与 SwissTargetPrediction 数据库（<https://www.swisstargetprediction.ch/>），设置物种为“Homo sapiens”，预测了肠道菌群代谢物的潜在靶标。对于 SwissTargetPrediction 数据库获得结果进行过滤，设置过滤条件 Probability>0.1。在 R 软件（V4.5.1）中调用“ggvenn”包（V0.1.10）对 SEA 与 SwissTargetPrediction 数据库所鉴定的靶基因进行整合，并通过 Venn 图取并集，最终获得了肠道代谢物预测靶基因集。

### 1.2 COPD 潜在靶点的鉴定

本研究以“慢性阻塞性肺疾病”为关键词，在 GeneCards 数据库（<https://www.genecards.org/>）、Online Mendelian Inheritance in Man Database（<https://www.omim.org>）、The Comparative Toxicogenomics Database（<https://ctdbase.org/>）等多个数据库中系统检索 COPD 相关靶点，并去除重复记录。为提升靶点可靠性，设定筛选阈值为保留 GeneCards 中评分≥10 的靶点。借助 UniProt 知识库对入选靶点进行标准化基因名称注释，并限定物种为“Homo sapiens”。随

后,进一步将获得的疾病靶点通过 Venn 图取并集,将并集靶点确定为 COPD 常见靶点。

### 1.3 鉴定肠道代谢物干预 COPD 的潜在靶点

将上述肠道微生物代谢物相关靶点与 COPD 疾病靶点相交,所得共同靶点即为肠道代谢物干预 COPD 的潜在靶点,使用 Venn 图进行展示。利用 Cytoscape 软件 (V3.8.2) 构建“肠道菌群-靶标-COPD”网络,以可视化三者之间的相互作用关系。

### 1.4 基因本体 (GO) 注释及京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析

为系统解析潜在靶点的生物学功能与信号通路背景,本研究采用“ClusterProfiler”包<sup>[27]</sup>(V4.16.0)进行 GO 与 KEGG 通路富集分析。GO 分析涵盖生物过程 (BP)、细胞组分 (CC) 和分子功能 (MF) 3 个层面,以全面阐释靶点的功能分布;KEGG 分析则用于揭示其参与的关键信号通路。在结果筛选中,设定显著性阈值为  $P < 0.05$ 。最后,使用 Cytoscape 软件 (V3.8.2) 构建“靶点-通路”相互作用网络。

### 1.5 蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络的构建

将获得的共同靶点提交至 STRING 数据库 (<https://string-db.org/>),设定物种为“Homo sapiens”,相互作用置信度阈值设为中等置信度 ( $> 0.4$ ),获取可靠的 PPI 关系数据以构建 PPI 网络。随后,将 STRING 数据库中导出的 PPI 网络关系的 TSV 格式文件导入 Cytoscape 软件 (V3.8.2),进行网络可视化与拓扑分析,并基于网络拓扑参数选取连接节点最多的前 5 个基因确定网络的枢纽基因。

### 1.6 “微生物-底物-代谢物-靶点”网络建设

使用 gutMGene 数据库获取与核心靶点直接相关的肠道菌群和代谢物,构建“微生物-底物-代谢物-靶标”网络,用于系统呈现核心靶标、肠道微生物群、相关代谢底物、代谢产物及核心靶点之间的多层次互作关系。采用 Cytoscape 软件 (V3.8.2) 构建“微生物-底物-代谢物-靶点”网络,有助于直观揭示肠道菌群和宿主系统之间的复杂相互作用,增强对肠道菌群调控代谢干预 COPD 作用机制的理解。

### 1.7 药物相似性评估

鉴于代谢物通常具有较强亲水性和较低的生物利用度,本研究采用计算机辅助策略系统评估其类药特性。利用 SwissADME 在线平台 (<http://www.swissadme.ch/>),对代谢物的理化性质与药物相似性进行分析<sup>[22]</sup>。评估过程中,主要遵循 Lipinski 五原

则对化合物进行初步筛选,具体标准包括<sup>[25,28]</sup>:(1) 相对分子质量  $< 500$ ; (2) 脂水分配系数  $< 4.15$ ; (3) 氢键受体数  $< 10$ ; (4) 氢键供体数  $< 5$ ; (5) 规则违反数  $< 1$ 。此外,生物利用度评分需大于 0.1,且拓扑极性表面积 (TPSA) 小于  $140 \text{ \AA}^2$  ( $1 \text{ \AA} = 0.1 \text{ nm}$ )。符合上述标准的代谢物被视为具备良好类药性,纳入后续深入研究。该方法可在药物开发早期高效识别有潜力的候选分子,有助于优化资源分配并提升研发效率。

### 1.8 毒理学评估

利用 ADMETlab 3.0 在线平台 (<https://admetlab3.scbdd.com/server/screening>),对代谢物可能引起的关键毒性终点进行预测,以全面评估候选代谢物的安全性<sup>[29]</sup>。评估参数包括:hERG 通道阻滞作用 (与心脏毒性相关)、人肝毒性 (H-HT)、致癌性、药物性肝损伤 (DILI)、药物性肾损伤<sup>[25]</sup>。这些指标涵盖了药物研发中常见的安全性问题,有助于在早期阶段识别可能因不良反应而导致研发失败的候选分子。通过系统毒性分析,可为后续实验优先选择安全性潜力更高的代谢物进行深入研究<sup>[23]</sup>。

### 1.9 分子对接验证

首先,从 RCSB PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org/>) 获取核心靶点的三维晶体结构的 pdb 文件,并从 PubChem 数据库下载代谢物 sdf 格式的分子结构。随后,利用 CB-Dock2 在线平台 (<https://cadd.labshare.cn/cb-dock2/php/index.php>) 对蛋白质受体和代谢物进行分子对接。CB-Dock2 平台集成了基于蛋白质表面曲率的空腔检测方法 CurPocket,能够自动识别潜在的结合位点,并引导 AutoDock Vina (V1.1.2) 完成分子对接计算<sup>[30]</sup>。对接完成后,选取结合自由能最低的构象作为最稳定的结合模式,通常认为结合能  $\leq -20.9 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$  表明二者之间存在稳定的结合。所有对接实验均在相同条件下独立重复 3 次,以确保结果的可靠性<sup>[31]</sup>。

## 2 结果

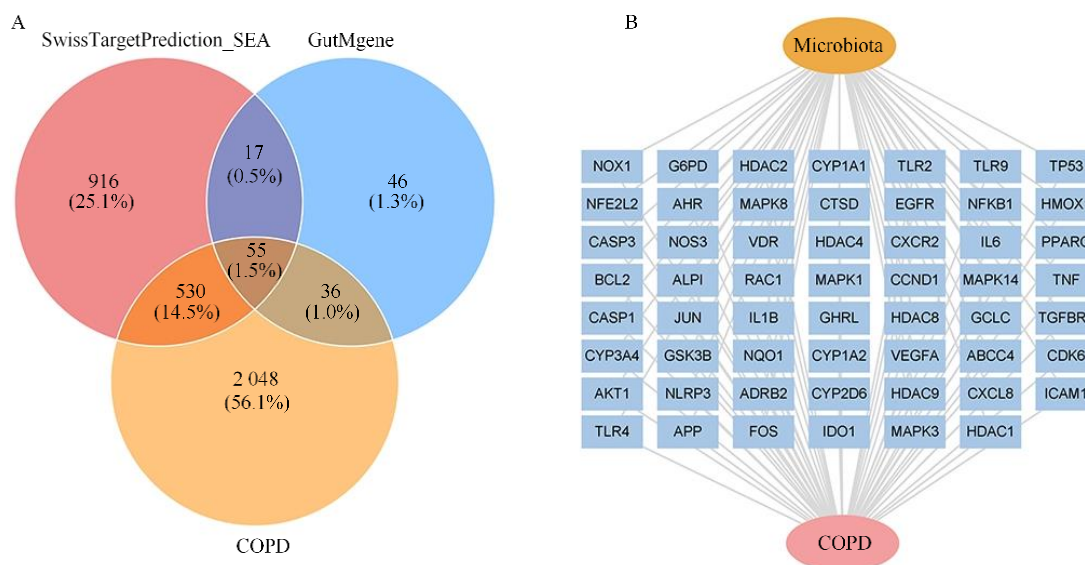
### 2.1 肠道菌群代谢物干预 COPD 靶点的鉴定

从 gutMGene V2.0 数据库中提取得到 208 肠道微生物代谢物和 154 个人类靶标。利用 SMILES 结构信息,在 SEA 数据库中共预测到微生物群代谢物相关的 1 289 个人类靶标;在 SwissTargetPrediction 数据库中根据上述条件进行筛选后共预测到 783 个靶标。将 SEA 和 SwissTargetPrediction 数据库得到的 2 项预测结果取并集,共获得 1 518 个肠道菌代

代谢物的预测靶标集（图 1-A）。

在 GeneCards、CTD 和 OMIM 数据库中鉴定疾病相关靶点，去除重复后得到 2 669 个 COPD 相关靶标。将 gutMGene V2.0 数据库、SwissTarget Prediction 及 SEA 得到的肠道微生物群代谢物靶标

与疾病相关靶标相交，共得到 55 个重叠基因，将其确定为肠道微生物代谢物干预 COPD 的潜在靶点（图 1-A）。图 1-B 为“肠道菌群-靶标-COPD”网络，揭示了肠道微生物群通过调控图中的 55 个靶点影响 COPD 疾病进展。



A-COPD-肠道菌群代谢物与人肠道靶点的共同靶点；B-“肠道菌群-靶标-COPD”网络。  
A-COPD-common targets of gut microbiota metabolites and human gut targets; B-“gut microbiota-target-COPD” network.

图 1 肠道菌群代谢物干预 COPD 靶点的鉴定

Fig. 1 Identification of COPD targets intervened by gut microbiota metabolites

## 2.2 GO 和 KEGG 富集分析

为探究肠道菌群代谢物在 COPD 中的调控机制，对 55 个重叠靶点进行了 GO 和 KEGG 通路富集。GO 分析结果揭示了核心靶点主要与对细菌来源分子的反应、对脂多糖的反应、活性氧代谢过程、凋亡信号通路的调节及对氧化应激的反应等 BP；组蛋白脱乙酰酶复合物、转录阻遏物复合体、RNA 聚合酶 II 转录调节复合物及分泌颗粒腔等 CC；DNA 结合转录因子结合、RNA 聚合酶 II 特异性 DNA 结合转录因子结合及组蛋白脱乙酰酶活性，水解机制等 MF 密切相关（图 2-A）。

KEGG 富集分析显示，肠道微生物群代谢物可能通过 Toll 样受体（TLR）信号通路、白细胞介素（IL）-17 信号通路、中性粒细胞细胞外陷阱形成、磷脂酰肌醇 3-激酶-蛋白激酶 B（PI3K-Akt）信号通路、Th1/Th2 细胞分化等信号通路发挥对 COPD 调节作用（图 2-B）。上述结果表明，代谢物相关基因可能通过调控免疫及炎症等生物学途径来影响 COPD 的进展。图 3 为“靶点-通路”的网络，矩形

节点代表靶点，圆形节点代表通路。

## 2.3 PPI 网络构建

将重叠的 55 个靶点上传到 STRING 在线平台进行 PPI 分析（图 4-A），该网络由 55 个节点和 667 条边组成。为了进一步确定肠道菌群代谢物在调节 COPD 中的核心靶点，使用 Cytoscape（V3.8.2）对靶点进行网络拓扑分析与可视化处理，图中节点大小反映度（degree）值（图 4-B）。根据 degree 值进行排序，将肿瘤坏死因子（TNF）、AKT1、IL1B、肿瘤蛋白 p53（TP53）、IL6 等 5 个基因确定为核心靶点（表 1）。

## 2.4 “微生物-底物-代谢物-靶点”网络分析

图 5 展示“微生物-底物-代谢物-靶点”网络，该网络揭示了 5 个核心基因（TNF、AKT1、IL1B、TP53 及 IL6）与相关的 30 种代谢物、22 种底物和 64 种肠道微生物的复杂相互作用关系。其中，网络中青绿色节点代表核心靶标，淡绿色节点代表代谢物，棕色节点代表底物，蓝色代表肠道菌群，边指示 2 个节点之间的关联。节点之间的连线表示两两

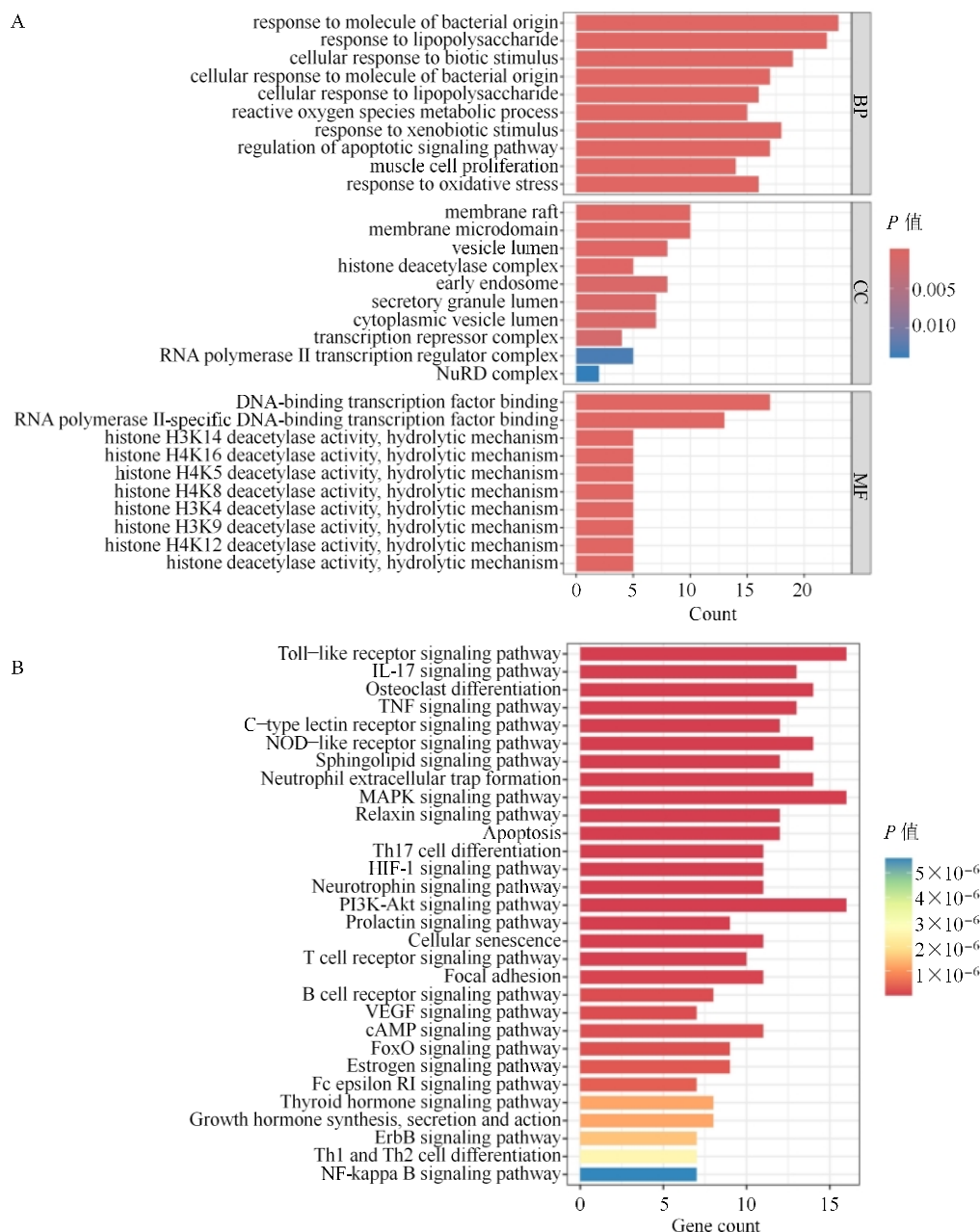


图 2 GO (A) 及 KEGG (B) 通路富集分析

Fig. 2 Enrichment analysis of GO (A) and KEGG (B) pathways

之间存在潜在的关联,反映了微生物群通过底物代谢影响代谢物谱,进而调控宿主靶标基因表达的复杂网络路径。这些靶标与多种代谢物和底物存在密切关联,提示肠道微生物可能通过代谢产物介导的方式影响宿主基因表达与功能状态。

## 2.5 药物相似性和毒性的评估

对主要代谢物的药物相似性和毒性进行了综合评估确保其治疗的安全性。药物相似性分析显示,其中有 20 种代谢产物符合 Lipinski 的五原则,

药物相似性良好。进一步的药物毒性评估结果表明二十二碳六烯酸、花生四烯酸、色胺亚油酸、亚油酸、柚皮素查耳酮、苯基丙氨酸、酪氨酸、(R)-3-(4-羟基苯基)乳酸、2-羟基-3-(4-羟基苯基)丙酸、3-(4-羟基苯基)丙酸、吡啶-3-乳酸 (ILA)、吡啶-3-丙酸盐在致癌性、hERG 阻滞、H-HT、药物性肝损伤 (DILI) 和药物性肾损伤方面未提示有明显的危险特性。结果提示上述代谢物表现出良好的理化性质和毒理学特征,可能具有作为 COPD 治疗候选药物的巨大潜力。

**Fig. 3** Network diagram of “target-pathway”

**Fig. 4** PPI network construction (A) and core target screening (B)

近年来,肠道微生物代谢物与 COPD 发生发展之间的复杂关联日益受到学界关注,肠-肺轴作为潜在调控通路在 COPD 中的作用逐渐凸显<sup>[13]</sup>。尽管已有研究提示肠道菌群及其代谢物在 COPD 治疗中具有一定潜力<sup>[15, 32-33]</sup>,但具体起关键作用的代谢物及

表 1 PPI 网络中靶点的 degree 值

Table 1 Degree value of target on PPI network

| 编号 | 靶点     | degree值 | 编号 | 靶点     | degree值 |
|----|--------|---------|----|--------|---------|
| 1  | AKT1   | 47      | 16 | FOS    | 33      |
| 2  | IL6    | 47      | 17 | HMOX1  | 33      |
| 3  | TNF    | 47      | 18 | ICAM1  | 32      |
| 4  | TP53   | 47      | 19 | GSK3B  | 31      |
| 5  | IL1B   | 42      | 20 | MAPK8  | 30      |
| 6  | PPARG  | 41      | 21 | CASP1  | 29      |
| 7  | JUN    | 40      | 22 | CCND1  | 29      |
| 8  | BCL2   | 39      | 23 | TLR2   | 29      |
| 9  | CASP3  | 39      | 24 | APP    | 27      |
| 10 | EGFR   | 38      | 25 | MAPK14 | 27      |
| 11 | MAPK3  | 38      | 26 | MAPK1  | 26      |
| 12 | NFKB1  | 38      | 27 | NQO1   | 26      |
| 13 | NFE2L2 | 34      | 28 | CYP1A1 | 23      |
| 14 | TLR4   | 34      | 29 | HDAC1  | 23      |
| 15 | CXCL8  | 33      | 30 | HDAC2  | 22      |

其分子作用靶点尚不明确。随着基于网络的系统药理学方法的发展,从系统层面阐释肠道微生物代谢物与疾病机制间的关系已成为可能<sup>[25]</sup>。本研究通过整合多数据库分析、网络药理学及分子对接等方法<sup>[21-23]</sup>,系统探讨了肠道微生物代谢物在 COPD 中的作用机制,旨在为深入理解其分子调控网络提供新的视角与证据。

本研究通过 3 个不同的平台采集肠道微生物和疾病基因靶点,分析后共确定了 55 个肠道菌群代谢物干预 COPD 的相关靶点。对 55 个靶点进行 GO 与 KEGG 富集分析,GO 分析结果显示,这些靶点主要富集于对氧化应激的反应、组蛋白脱乙酰酶活性以及对脂多糖的反应等生物过程。其中,对脂多糖的反应是模拟 COPD 急性加重的关键病理环节,在烟草烟雾所致慢性炎症基础上,可协同增强肺部中性粒细胞浸润、黏液分泌及肺功能下降<sup>[34]</sup>。氧化应激反应则通过内源性途径与外源性途径促进活性氧/氮

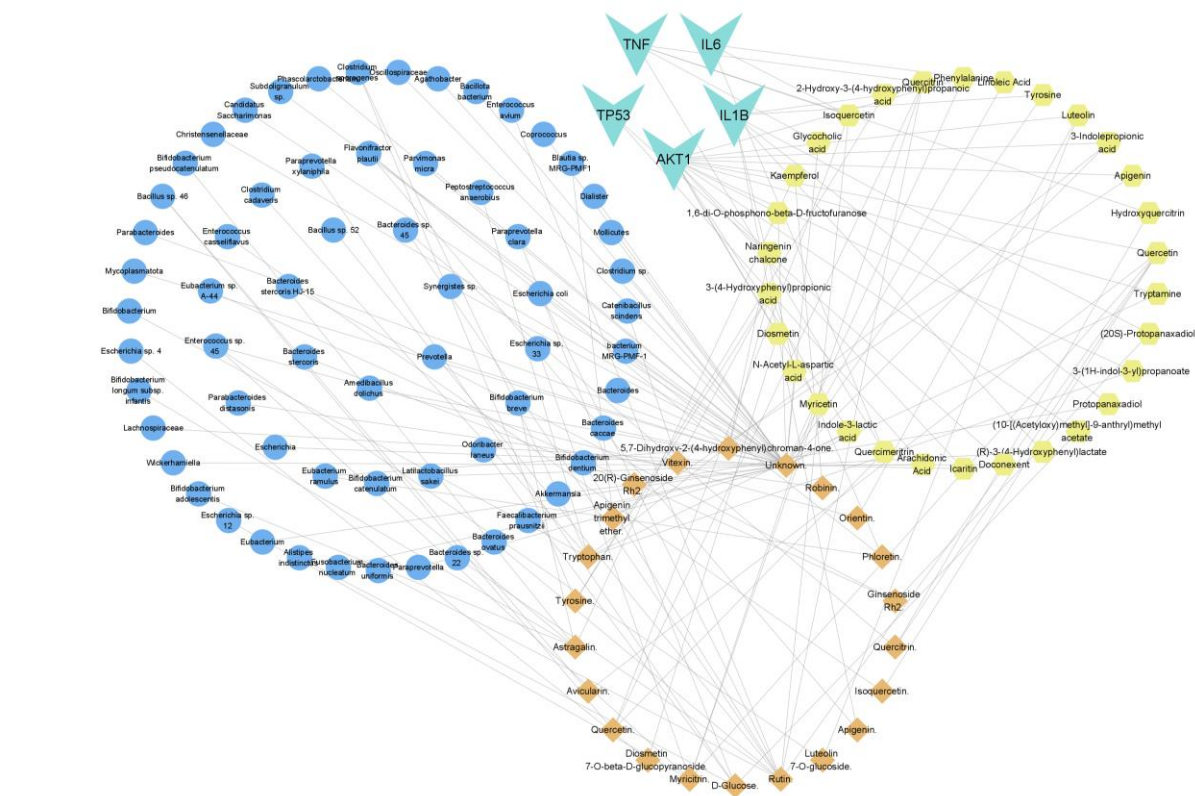


图 5 “微生物-底物-代谢物-靶点”网络

Fig. 5 “Microbe-substrate-metabolite-target” network

(ROS/RNS) 生成,进而触发炎症细胞浸润、巨噬细胞极化及自噬失调,参与 COPD 的疾病进展<sup>[35-37]</sup>。此外,肺组织中组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 活性

在 COPD 中呈进行性下降,其降低程度与疾病的临床严重程度密切相关<sup>[38]</sup>。

KEGG 通路富集分析进一步提示,TLR 信号通

表 2 代谢物与对应靶点的结合能  
Table 2 Binding energies of metabolites with corresponding targets

| 代谢物                       | 蛋白   | 结合能/(kJ·mol <sup>-1</sup> ) |
|---------------------------|------|-----------------------------|
| 色胺                        | AKT1 | -28.4                       |
| 3-吡啶丙酸                    | AKT1 | -32.2                       |
| 苯丙氨酸                      | AKT1 | -27.2                       |
| ILA                       | AKT1 | -33.9                       |
| 3-(1 <i>H</i> -吡啶-3-基)丙酸酯 | AKT1 | -31.4                       |
| 柚皮素查尔酮                    | AKT1 | -33.0                       |
| 酪氨酸                       | IL1B | -22.2                       |
| 2-羟基-3-(4-羟基苯基)丙酸         | IL1B | -22.2                       |
| 3-(4-羟基苯基)丙酸              | IL1B | -21.7                       |
| ( <i>R</i> )-3-(4-羟基苯基)乳酸 | IL1B | -22.2                       |
| 花生四烯酸                     | TP53 | -28.4                       |
| 二十二碳六烯酸                   | TP53 | -32.2                       |
| 亚油酸                       | IL6  | -23.8                       |

路、IL-17 信号通路、中性粒细胞细胞外陷阱形成、PI3K-Akt 信号通路、Th1/Th2 细胞分化等信号途径在 COPD 发病机制中具有重要作用。研究表明, IL-1B 与 IL-17 是推动 COPD 中性粒细胞性气道炎症的核心细胞因子, 两者在患者血清中水平呈显著正相关, 并与肺功能恶化及炎症程度密切相关<sup>[39]</sup>。IL-17 在 COPD 发展中具有关键作用, 靶向抑制 IL-17 不仅可缓解肺部炎症, 还能改善肺组织结构与功能, 显示出潜在的治疗价值<sup>[40]</sup>。在长期吸烟诱导的 COPD 中, 香烟烟雾通过激活核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) /溶质载体家族 7 成员 11 (SLC7A11) /谷胱甘肽过氧化酶 4 (GPX4) 通路增强中性粒细胞对铁死亡的抵抗, 进而促进中性粒细胞胞外杀菌网络 (NETs) 形成, 最终导致 ICS 耐药及疾病恶化<sup>[41]</sup>。TLR 作为先天免疫的关键组分, 参与识别病原体并启动免疫应答<sup>[42]</sup>。TLR4 通过介导香烟烟雾诱导的巨噬细胞 IL-8 生成及 NF-κB 信号活化, 在 COPD 肺部炎症机制中发挥重要作用<sup>[43]</sup>。此外, PI3K-Akt 通路参与调控肺部炎症与氧化应激反应<sup>[44]</sup>。Zhang 等<sup>[45]</sup>研究发现, 在 COPD 模型小鼠的肺泡巨噬细胞中 PI3K 信号被激活, 促使肿瘤坏死因子-α (TNF-α)、IL-1β 和 IL-6 等炎症因子显著增加, 从而加剧炎症反应。PI3K-Akt 信号通路的异常激活在 COPD 病理中占据核心地位, 其活化可抑制蛋白脱乙酰基酶 2 (HDAC2) 活性, 不仅促进炎症基因表达、导致持续炎症状态, 还参与介导 ICS 耐药<sup>[35,46]</sup>。另有研究表明, 香烟烟雾提取物可通过 α7 烟碱型乙酰胆

碱受体在特定细胞因子环境中促使 Th1 细胞分化, 打破 Th1/Th2 免疫平衡, 进而加重 COPD 病情<sup>[47]</sup>。综上所述, GO 与 KEGG 富集分析结果系统揭示了肠道菌群代谢物在干预 COPD 过程中可能涉及的关键生物学过程与信号通路, 为其作用机制提供了理论依据。

PPI 网络分析表明, TNF、AKT1、IL1B、TP53 和 IL6 是调控 COPD 进程的关键靶点。AKT1 是 AKT 蛋白家族的成员的成员, 是一种重要的细胞信号蛋白。它在各种细胞内物质的代谢中起着关键作用, 与氧化应激、细胞死亡和蛋白质合成密切相关<sup>[48-50]</sup>。AKT1 作为 PI3K-AKT1 信号通路的核心, 其被激活后能够抑制促炎的 M1 型巨噬细胞极化, 可减轻 COPD 的肺部炎症和组织损伤<sup>[51]</sup>。IL6 基因启动子区的功能多态性 (SNP)-174G/C 与 COPD 密切相关, 携带-174C 等位基因的吸烟者会面临肺功能 (FEV1) 快速下降和更高的 COPD 患病风险<sup>[52]</sup>。IL-1B 是单核细胞吞噬细胞合成的重要细胞因子之一, 参与炎症的起始和持续<sup>[53]</sup>。IL-1B 作为促炎细胞因子, 通过介导吸烟相关炎症、调节免疫细胞迁移及炎症因子表达, 在 COPD 发病中发挥核心作用, 其基因多态性 (如-511T 和-31C 等位基因) 与更高表达水平和严重炎症相关<sup>[54]</sup>。IL-1B 和 TNF-α 分别刺激巨噬细胞和支气管上皮细胞, 使其产生基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 和细胞外基质蛋白糖蛋白, 从而参与肺气肿的发病<sup>[55]</sup>。TP53 在 COPD 并发急性肺损伤时起到关键的保护作用, 它通过上调 mRNA 表达, 激活 DNA 损伤修复机制, 以应对氧化应激对细胞基因组的破坏<sup>[56]</sup>。这些关键靶点与现有 COPD 治疗药物的作用机制也密切相关。现有 COPD 治疗药物可通过降低 TNF-α、IL-6、IL-1β 水平减轻气道炎症和肺损伤<sup>[57]</sup>, 提示这些炎症因子是临床前药物评价的重要指标。此外, AKT1 被激活后可减轻 COPD 的肺部炎症, 研究发现, 藏红花素能够直接结合 AKT1 并降低其磷酸化水平, 从而显著减轻烟雾诱导的 COPD 小鼠肺损伤和炎症<sup>[58]</sup>, 表明 AKT1 可能是天然产物干预 COPD 的重要靶点。因此, 这些核心靶点可能是肠道菌群代谢物干预 COPD 的潜在关键靶点, 值得进一步研究。

在代谢物层面, 本研究识别出二十二碳六烯酸、花生四烯酸、苯丙氨酸和酪氨酸等关键肠道微生物代谢物, 提示它们可能以多靶点方式参与 COPD 的调控过程。研究表明, 较高的膳食花生四

烯酸摄入量与 COPD 患者血清中 IL-6 和 C-反应蛋白 (CRP) 等炎症标志物浓度升高相关, 提示其具有促炎作用<sup>[59]</sup>。在 COPD 中, 花生四烯酸代谢增强, 尤其在急性加重期, 其通过环氧合酶-2 途径产生大量促炎介质, 从而加剧炎症反应; 而在稳定期, 二十二碳六烯酸及其衍生的促消退脂质介质水平下降, 可能削弱炎症的适时消退能力, 导致气道炎症的启动与终止失衡<sup>[60]</sup>。这些发现揭示了花生四烯酸与二十二碳六烯酸之间代谢失衡在 COPD 慢性炎症持续及急性加重中的核心作用, 为理解 COPD 的病理机制提供了脂质代谢新视角。此外, 与健康吸烟者相比, COPD 患者外周血单核细胞的脂肪酸氧化能力降低, 提示脂肪酸代谢在该疾病中受损<sup>[61]</sup>。苯丙氨酸水平的升高也被报道与炎症反应相关<sup>[62]</sup>, 并与 COPD 的严重程度有关<sup>[63]</sup>。尽管多数研究报道 COPD 患者血清苯丙氨酸水平普遍降低, 但在进入 GOLD IV 期后, 该代谢物水平出现显著升高<sup>[63-64]</sup>, 进一步支持了苯丙氨酸水平随 COPD 恶性进展而逐渐增加的结果<sup>[65]</sup>。与之形成对比的是, 肺内酪氨酸水平在轻度 COPD 患者中与肺功能呈正相关, 提示其可能在疾病早期发挥保护作用<sup>[66]</sup>。

本研究通过分子对接发现, ILA 与核心靶点 AKT1 表现出最强的结合能, 这一发现具有重要的生物学意义。近期研究证实其抗炎活性: ILA 可通过激活芳香烃受体 (AHR) /信号转导与转录激活因子 3 (STAT3) /IL-10 通路减轻肺上皮细胞炎症损伤<sup>[67]</sup>; 在哮喘模型中, ILA 可降低气道炎症并调节肠道菌群稳态<sup>[68]</sup>; 最新综述亦强调 ILA 作为益生菌代谢物的抗炎和免疫调节潜力<sup>[69]</sup>。

#### 4 结论

本研究基于网络药理学方法, 系统探讨了肠道菌群代谢物在 COPD 中的作用机制。结果表明, 肠道菌群代谢物可能通过 TNF、AKT1、IL1B、TP53 和 IL6 等核心靶点影响 TLR 信号通路、IL-17 信号通路、中性粒细胞细胞外陷阱形成、PI3K-Akt 信号通路、Th1/Th2 细胞分化等免疫与炎症相关信号通路在 COPD 治疗中发挥重要作用, 为 COPD 的治疗提供了新的潜在靶点与策略, 具有一定的理论参考价值。然而, 尽管通过网络药理学初步揭示了肠道微生物代谢物在 COPD 中的潜在调控网络, 本研究仍存在一定局限性。首先, 所有预测结果主要依赖于公共数据库及生物信息学分析, 尚未通过体内外实验对核心靶点与代谢物之间的相互作用及功能

进行验证。因此, 未来研究若能结合网络药理学预测与实验验证, 将有助于深入阐明肠道微生物代谢物在 COPD 发病过程中的具体作用机制, 并为开发基于微生物代谢调节的 COPD 新型治疗策略提供更为坚实的理论依据。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Cao Z, Zhao S, Wu T, et al. Potential of gut microbiota metabolites in treating COPD: Network pharmacology and mendelian randomization approaches [J]. *Front Microbiol*, 2024, 15: 1416651.
- [2] Wang H F, Ye X J, Zhang Y F, et al. Global, regional, and national burden of chronic obstructive pulmonary disease from 1990 to 2019 [J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 925132.
- [3] Li R M, Li J, Zhou X K. Lung microbiome: New insights into the pathogenesis of respiratory diseases [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9: 19.
- [4] Yang I A, Clarke M S, Sim E H A, et al. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 2012(7): CD002991.
- [5] Jones B, Donovan C, Liu G, et al. Animal models of COPD: What do they tell us? [J]. *Respirology*, 2017, 22(1): 21-32.
- [6] Calverley P M A, Anderson J A, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *New England J Med*, 2007, 356(8): 775-789.
- [7] Dogra S K, Doré J, Damak S. Gut microbiota resilience: Definition, link to health and strategies for intervention [J]. *Front Microbiol*, 2020, 11: 572921.
- [8] Quan Y, Zhang K X, Zhang H Y. The gut microbiota links disease to human genome evolution [J]. *Trends Genet*, 2023, 39(6): 451-461.
- [9] Ma P J, Wang M M, Wang Y. Gut microbiota: A new insight into lung diseases [J]. *Biomed Pharmacotherap* *Biomed Pharmacotherapie*, 2022, 155: 113810.
- [10] 赵本璋, 赵翰韬, 陈雨菲, 等. 基于“肠-肺轴”探讨肠道菌群与支气管哮喘的遗传因果关联及干预中药预测 [J]. *中草药*, 2025, 56(14): 5119-5134.  
Zhao B Z, Zhao H T, Chen Y F, et al. Exploration of genetic causal association between gut microbiota and bronchial asthma based on “gut-lung axis” and prediction of intervening traditional Chinese medicine [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2025, 56(14): 5119-5134.
- [11] Lai H C, Lin T L, Chen T W, et al. Gut microbiota

- modulates COPD pathogenesis: Role of anti-inflammatory *Parabacteroides goldsteinii* lipopolysaccharide [J]. Gut, 2022, 71(2): 309-321.
- [12] Bowerman K L, Rehman S F, Vaughan A, et al. Disease-associated gut microbiome and metabolome changes in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Nat Commun, 2020, 11: 5886.
- [13] Wang L, Cai Y, Garssen J, et al. The bidirectional gut-lung axis in chronic obstructive pulmonary disease [J]. American J Resp Crit Care Med, 2023, 207(9): 1145-1160.
- [14] Tomoda K, Kubo K, Asahara T, et al. Cigarette smoke decreases organic acids levels and population of bifidobacterium in the caecum of rats [J]. J Toxicol Sci, 2011, 36(3): 261-266.
- [15] Jiang M, Wang J, Li Z, et al. Dietary fiber-derived microbial butyrate suppresses ILC2-dependent airway inflammation in COPD [J]. Mediat Inflamm, 2024, 2024(1): 6263447.
- [16] Dang A T, Marsland B J. Microbes, metabolites, and the gut-lung axis [J]. Mucosal Immunol, 2019, 12(4): 843-850.
- [17] Wang J M, Ren C X, Jin L L, et al. *Seabuckthorn Wuwei Pulvis* attenuates chronic obstructive pulmonary disease in rat through gut microbiota-short chain fatty acids axis [J]. J Ethnopharmacol, 2023, 314: 116591.
- [18] Nascimento M, Huot-Marchand S, Fanny M, et al. NLRP6 controls pulmonary inflammation from cigarette smoke in a gut microbiota-dependent manner [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1224383.
- [19] Lee S H, Kim J, Kim N H, et al. Gut microbiota composition and metabolite profiling in smokers: A comparative study between emphysema and asymptomatic individuals with therapeutic implications [J]. Thorax, 2023, 78(11): 1080-1089.
- [20] 胡福利, 罗建, 孟霄, 等. 基于指纹图谱与网络药理学研究补骨脂盐炙对四神丸活性成分影响 [J]. 中草药, 2025, 56(24): 8932-8943.  
Hu F L, Luo J, Meng X, et al. Effect of salt-processed *Psoraleae Fructus* on active components of Sishen Wan based on fingerprint and network pharmacology [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2025, 56(24): 8932-8943.
- [21] Yao W, Huo J, Liu K, et al. The application of metabolites derived from gut microbiota to the treatment of chronic kidney disease: A network pharmacology study [J]. Intern J Surg, 2026, 112(2): 3090-3103.
- [22] Su S, A T, A R, et al. Revealing the impact of gut microbiota-derived metabolites on depression through network pharmacology [J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2025, 53(1): 327-342.
- [23] Zhou H M, Yang X Y, Yue S J, et al. The identification of metabolites from gut microbiota in coronary heart disease via network pharmacology [J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2024, 52(1): 145-155.
- [24] Qi C L, He G Y, Qian K, et al. gutMGene v2.0: An updated comprehensive database for target genes of gut microbes and microbial metabolites [J]. Nucleic Acids Res, 2025, 53(D1): D783-D788.
- [25] Yao W G, Huo J L, Ji J, et al. Elucidating the role of gut microbiota metabolites in diabetes by employing network pharmacology [J]. Mol Med, 2024, 30(1): 263.
- [26] Zhang F S, Xu W Y, Tang Q, et al. The identification of metabolites from gut microbiota in autism spectrum disorder via network pharmacology [J]. Sci Rep, 2025, 15: 31765.
- [27] Yu G C, Wang L G, Han Y Y, et al. ClusterProfiler: An R package for comparing biological themes among gene clusters [J]. OMICS A J Integr Biol, 2012, 16: 284-287.
- [28] Xiao B, Chen X, Zong R Y, et al. Network pharmacology-based insights into the role of gut microbiota metabolites in insulin resistance [J]. Front Microbiol, 2025, 16: 1617496.
- [29] Fu L, Shi S H, Yi J C, et al. ADMETlab 3.0: An updated comprehensive online ADMET prediction platform enhanced with broader coverage, improved performance, API functionality and decision support [J]. Nucleic Acids Res, 2024, 52(W1): W422-W431.
- [30] Liu Y, Yang X C, Gan J H, et al. CB-Dock2: Improved protein-ligand blind docking by integrating cavity detection, docking and homologous template fitting [J]. Nucleic Acids Res, 2022, 50(W1): W159-W164.
- [31] Liu C, Chen Q, Yan F, et al. Using network toxicology and molecular docking to identify core targets and pathways underlying tacrolimus-induced tremor in organ transplant recipients [J]. Sci Rep, 2025, 15: 22817.
- [32] Vasconcelos J A, Mota A S, Olimpio F, et al. Lactobacillus rhamnosus modulates lung inflammation and mitigates gut dysbiosis in a murine model of asthma-COPD overlap syndrome [J]. Probiotics Antimicrob Proteins, 2025, 17(2): 588-605.
- [33] Shen H T, Fang Y T, Tsai W H, et al. A Lactobacillus combination ameliorates lung inflammation in an elastase/LPS: Induced mouse model of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Probiotics Antimicrob Proteins, 2025, 17(5): 3416-3428.
- [34] Hardaker E L, Freeman M S, Dale N, et al. Exposing rodents to a combination of tobacco smoke and lipopolysaccharide results in an exaggerated inflammatory

- response in the lung [J]. *British J Pharmacol*, 2010, 160(8): 1985-1996.
- [35] Yao H, Rahman I. Current concepts on oxidative/carbonyl stress, inflammation and epigenetics in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Toxicol App Pharmacol*, 2011, 254(2): 72-85.
- [36] Rogers L K, Cismowski M J. Oxidative stress in the lung-The essential paradox [J]. *Curr Opin Toxicol*, 2018, 7: 37-43.
- [37] Feng H S, Yin Y, Ren Y, et al. Effect of CSE on M1/M2 polarization in alveolar and peritoneal macrophages at different concentrations and exposure *in vitro* [J]. *Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2020, 56(2): 154-164.
- [38] Ito K, Ito M, Elliott W M, et al. Decreased histone deacetylase activity in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *New England J Med*, 2005, 352(19): 1967-1976.
- [39] Zou Y, Chen X, Liu J, et al. Serum IL-1 $\beta$  and IL-17 levels in patients with COPD: Associations with clinical parameters [J]. *Intern J Chronic Obstr Pulm Dis*, 2017, 12: 1247-1254.
- [40] Moreira A R, da Silva C U, de Paula Costa Mattos L, et al. IL-17-neutralizing antibody mitigates functional and structural changes in cigarette smoke-induced COPD model [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1641300
- [41] Wang L, Zhu L J, Tang Y, et al. Long-term cigarette smoke exposure promotes neutrophil ferroptosis resistance, inducing neutrophil extracellular trap formation and driving glucocorticoid resistance in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Research*, 2025, 8: 751.
- [42] Medzhitov R, Janeway J. The Toll receptor family and microbial recognition [J]. *Trends Microbiol*, 2000, 8(10): 452-456.
- [43] Karimi K, Sarir H, Mortaz E, et al. Toll-like receptor-4 mediates cigarette smoke-induced cytokine production by human macrophages [J]. *Respir Res*, 2006, 7(1): 66.
- [44] Zhang F, Ma H, Wang Z L, et al. The PI3K/AKT/mTOR pathway regulates autophagy to induce apoptosis of alveolar epithelial cells in chronic obstructive pulmonary disease caused by PM2.5 particulate matter [J]. *J Intern Med Res*, 2020, 48(7): 300060520927919.
- [45] Zhang P P, Xin X F, Fang L P, et al. HMGB1 mediates *Aspergillus fumigatus*-induced inflammatory response in alveolar macrophages of COPD mice via activating MyD88/NF- $\kappa$ B and syk/PI3K signalings [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 53: 125-132.
- [46] Marwick J A, Adcock I M, Chung K F. Overcoming reduced glucocorticoid sensitivity in airway disease [J]. *Drugs*, 2010, 70(8): 929-948.
- [47] Chen G, Mu Q, Meng Z J. Cigarette smoking contributes to Th1/Th2 cell dysfunction via the cytokine milieu in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Int J Chronic Obstr Pulm Dis*, 2023, 18: 2027-2038.
- [48] Abeyrathna P, Su Y C. The critical role of Akt in cardiovascular function [J]. *Vasc Pharmacol*, 2015, 74: 38-48.
- [49] Larson-Casey J L, Deshane J S, Ryan A J, et al. Macrophage Akt1 kinase-mediated mitophagy modulates apoptosis resistance and pulmonary fibrosis [J]. *Immunity*, 2016, 44(3): 582-596.
- [50] Singh A K, Kashyap M P, Tripathi V K, et al. Neuroprotection through rapamycin-induced activation of autophagy and PI3K/Akt1/mTOR/CREB signaling against amyloid- $\beta$ -induced oxidative stress, synaptic/neurotransmission dysfunction, and neurodegeneration in adult rats [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(8): 5815-5828.
- [51] Xue L X, Xu J R, Gong H, et al. Overexpression of BPIFB4 alleviates COPD inflammatory damage by inhibiting M1 macrophage activation via the PI3K/AKT pathway [J]. *Lung*, 2025, 203(1): 69.
- [52] Wu D S, Gong Z P, Hao X H, et al. Genetic perturbation of IL-6 receptor signaling pathway and risk of multiple respiratory diseases [J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 581.
- [53] Dinarello C A. Biologic basis for interleukin-1 in disease [J]. *Blood*, 1996, 87(6): 2095-2147.
- [54] Xie Z K, Huang Q P, Huang J, et al. Association between the IL1B, IL1RN polymorphisms and COPD risk: A Meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 6202.
- [55] Chung K F. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Europ Res J. Supplement*, 2001, 34: 50s-59s.
- [56] Sergio L P S, Lucinda L M F, Reboredo M M, et al. Emphysema induced by elastase alters the mRNA relative levels from DNA repair genes in acute lung injury in response to sepsis induced by lipopolysaccharide administration in Wistar rats [J]. *Exp Lung Res*, 2018, 44(2): 79-88.
- [57] 雷宇, 陆婧, 贺文娟, 等. 布美他尼对慢性阻塞性肺疾病模型大鼠肺损伤的影响及机制 [J]. *中国药房*, 2025, 36(8): 939-944.
- Lei Y, Lu J, He W J, et al. Effect and mechanism of bumetanide on lung injury in chronic obstructive pulmonary disease model rats [J]. *China Pharm*, 2025, 36(8): 939-944.
- [58] Zhu Y, Jiang Y, Xu J, et al. Crocin protects against smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease by regulating AKT1 [J]. *Front Pharmacol*, 2026, 17: 1687752
- [59] de Batlle J, Saulea J, Balcells E, et al. Association

- between  $\Omega 3$  and  $\Omega 6$  fatty acid intakes and serum inflammatory markers in COPD [J]. *J Nutr Biochem*, 2012, 23(7): 817-821.
- [60] van der Does A M, Heijink M, Mayboroda O A, et al. Dynamic differences in dietary polyunsaturated fatty acid metabolism in sputum of COPD patients and controls [J]. *Biochim Biophys Acta BBA Mol Cell Biol Lipids*, 2019, 1864(3): 224-233.
- [61] Agarwal A R, Kadam S, Brahme A, et al. Systemic Immuno-metabolic alterations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [J]. *Respir Res*, 2019, 20(1): 171.
- [62] Simiö P, Väyrynen J P, Klintrup K, et al. Alterations in serum amino-acid profile in the progression of colorectal cancer: Associations with systemic inflammation, tumour stage and patient survival [J]. *Br J Cancer*, 2019, 120(2): 238-246.
- [63] Ubhi B K, Riley J H, Shaw P A, et al. Metabolic profiling detects biomarkers of protein degradation in COPD patients [J]. *Eur Respir J*, 2012, 40(2): 345-355.
- [64] Oliveira G P, de Abreu M G, Pelosi P, et al. Exogenous glutamine in respiratory diseases: Myth or reality? [J]. *Nutrients*, 2016, 8(2): 76.
- [65] Kim H Y, Lee H S, Kim I H, et al. Comprehensive targeted metabolomic study in the lung, plasma, and urine of PPE/LPS-induced COPD mice model [J]. *Intern J Molecular Sci*, 2022, 23(5): 2748.
- [66] Madapoosi S S, Cruickshank-Quinn C, Opron K, et al. Lung microbiota and metabolites collectively associate with clinical outcomes in milder stage chronic obstructive pulmonary disease [J]. *American J Resp Crit Care Med*, 2022, 206(4): 427-439.
- [67] Yang Y W, Ren Z H, Xu J G. Synergistic effects of *Lactiplantibacillus plantarum* GUANKE and Tryptophan on alleviating lung injury through the AHR/STAT3/IL-10 pathway in influenza infection mice [J]. *J Nutr Biochem*, 2026, 148: 110165.
- [68] Wang H, He Y, Dang D, et al. Gut microbiota-derived tryptophan metabolites alleviate allergic asthma inflammation in ovalbumin-induced mice [J]. *Foods*, 2024, 13(9): 1336.
- [69] Cristina M O, Elizabeth B R, Jose R M, et al. Mechanisms and therapeutic potential of key anti-inflammatory metabiotics: Trans-vaccenic acid, indole-3-lactic acid, thiamine, and butyric acid [J]. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2025, 17(5): 2805-2818.

[责任编辑 齐静雯]