短链脂肪酸调控中性粒细胞胞外诱捕网形成及其在慢性阻塞性肺疾病中的作用与中药干预研究进展

陈光磊，陈云志，褚璨灿，朱 星*
贵州中医药大学 基础中医学院（岐黄学院），贵州 贵阳 550025

摘 要：慢性阻塞性肺疾病（COPD）病程迁延，持续性气道炎症和反复急性加重可导致肺功能进行性下降。中性粒细胞过度活化及中性粒细胞胞外诱捕网（NETs）形成增多，是加重气道上皮损伤、介导肺组织破坏的重要病理环节。短链脂肪酸（SCFAs）是肠道菌群的重要代谢产物，一方面可经游离脂肪酸受体 2（FFAR2，即 G 蛋白偶联受体 43）调节还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（NADPH）氧化酶活性和活性氧（ROS）生成，另一方面可通过乙酰辅酶 A（acetyl-CoA）代谢途径参与组蛋白修饰，共同调控 NETs 形成；该作用与 SCFAs 种类、浓度、作用时间及中性粒细胞状态有关。COPD 患者及模型动物常伴有肠道菌群失调和 SCFAs 减少；研究发现，SCFAs 减少与 FFAR2 表达下降、NETs 形成增加并存，外源性补充乙酸和丙酸后，肺部炎症和组织损伤有所减轻。中医药治疗 COPD 重视肺脾同治、肺肠同调，部分方药可调节肠道菌群结构和 SCFAs 代谢、改善肠黏膜屏障功能，并抑制中性粒细胞活化和 NETs 形成。系统梳理 SCFAs 调控 NETs 形成的作用机制及其与 COPD 肺部炎症的关系，总结中药干预的相关研究进展，为 COPD 中医药防治提供参考。

关键词：慢性阻塞性肺疾病；短链脂肪酸；中性粒细胞胞外诱捕网；游离脂肪酸受体 2；肠道菌群；中药
中图分类号：R285.5 **文献标志码：**A **文章编号：**1674 - 6376(2026)11 - 4168 - 12
DOI:10.7501/j.issn.1674-6376.2026.11.029

Regulation of neutrophil extracellular trap formation by short-chain fatty acids and its role in chronic obstructive pulmonary disease and traditional Chinese medicine interventions

CHEN Guanglei, CHEN Yunzhi, CHU Cancan, ZHU Xing
School of Basic Medicine of Traditional Chinese Medicine (Qihuang College), Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550025, China

Abstract: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a progressive condition characterized by persistent airway inflammation and recurrent acute exacerbations, leading to gradual decline in lung function. Excessive neutrophil activation and increased formation of neutrophil extracellular traps (NETs) are key pathological mechanisms contributing to airway epithelial injury and lung tissue damage. Short-chain fatty acids (SCFAs), important metabolites produced by gut microbiota, can modulate NADPH oxidase activity and reactive oxygen species (ROS) generation via free fatty acid receptor 2 (FFAR2, also known as G protein-coupled receptor 43), while also participating in histone modification through the acetyl-CoA metabolic pathway—both pathways jointly regulating NET formation. This regulation depends on SCFA type, concentration, duration of exposure, and the state of neutrophils. Patients with COPD and animal models often exhibit dysbiosis of the gut microbiota and reduced levels of SCFAs. Studies have shown that decreased SCFAs coexist with downregulated FFAR2 expression and enhanced NET formation; exogenous supplementation with acetate and propionate has been found to alleviate pulmonary inflammation and tissue injury. Traditional Chinese medicine (TCM) approaches to COPD emphasize simultaneous treatment of the lungs and spleen, as well as coordination between the lungs and intestines. Certain TCM formulas and herbs can modulate gut microbiota composition and SCFA metabolism, improve intestinal mucosal barrier function,

收稿日期：2026-08-11
基金项目：国家自然科学基金地区项目［82560895］；贵州省科技计划项目中药、民族药大品种二次开发（黔科合重大（2025）14）；贵州省科技计划项目中医药防治急性呼吸系统疾病应用基础研究贵州省科技创新领军人才工作站（黔科合平台 KXJZ[2025]041）；贵州中医药大学藏象理论与肠道菌群转化医学科技创新人才团队建设（贵中医 TD 合字[2023]002 号）
作者简介：陈光磊，博士研究生，从事中医脏腑相关理论及实验研究。E-mail: chenguanglei2011@yeah.net
***通信作者：**朱 星，博士，教授，博士生导师，从事中医脏腑相关理论及实验研究。E-mail: 11863362@qq.com

and suppress neutrophil activation and NET formation. This review systematically summarizes the mechanisms by which SCFAs regulate NET formation and their relationship with pulmonary inflammation in COPD, along with recent advances in TCM interventions, providing insights for the prevention and treatment of COPD using traditional Chinese medicine.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; short-chain fatty acids; neutrophil extracellular traps; free fatty acid receptor 2; gut microbiota; traditional Chinese medicine

慢性阻塞性肺疾病（COPD）患病率高、病程迁延，反复急性加重可持续诱发肺功能下降和肺组织损伤。最新全球疾病负担研究显示，全球 COPD 年龄标化患病率为 2.37%，患者 2.15 亿；我国 COPD 年龄标化患病率为 2.37%，患者 5 250 万[1-2]。COPD 气道炎症以中性粒细胞浸润为主要特点。烟草烟雾、病原体感染及组织损伤产生的炎症信号可促进中性粒细胞向肺组织聚集，活化后的中性粒细胞可释放中性粒细胞弹性蛋白酶（NE）、髓过氧化物酶（MPO）和活性氧（ROS），损伤气道上皮，促进黏液分泌和肺组织结构破坏。痰液中性粒细胞比例升高还与气体潴留、重度急性加重风险增加有关[3-4]。中性粒细胞持续募集和过度活化，是 COPD 气道炎症迁延的重要病理环节。

中性粒细胞胞外诱捕网（NETs）是中性粒细胞参与气道炎症的重要途径。NETs 以细胞外染色质为骨架，表面附着组蛋白、NE、MPO 等颗粒蛋白；NETs 适量形成有助于捕获病原体，但若生成过多或清除不及时则会增加蛋白酶和氧化物负荷，加重气道上皮损伤。COPD 稳定期和急性加重期患者痰液中的 NETs 复合物水平均有增加，其水平与气流受限程度、症状严重度、急性加重频率及气道菌群多样性降低有关[5]。病毒感染可进一步促进 COPD 患者气道内 NETs 生成，并与急性加重期炎症程度和临床严重程度相关[6]。烟草烟雾诱导形成的氧化损伤型 NET-DNA 可被气道上皮细胞和树突状细胞识别，继而激活环状 GMP-AMP 合酶（cGAS）、Toll 样受体 9（TLR9）和核因子-κB（NF-κB）等信号，延续局部炎症状态[7]。因此，NETs 生成过多或清除不足可持续放大其促炎及组织损伤作用，进而加重 COPD 气道炎症进程。

COPD 虽以肺部病变为主，但病程迁延过程中常伴有肠道功能及菌群代谢改变。中医学多将 COPD 归属于“喘病”“肺胀”范畴，认为正气亏虚为发病之本，外邪侵袭为重要诱因，病机以正虚积损、本虚标实为主要特点。正虚主要涉及肺、脾、肾，以气虚为本；积损以痰、瘀为主，病久则虚实相兼。稳定期多以正虚为主，急性加重期则多见痰热、痰湿等邪实壅肺[8]。肺与大肠相表里，肺失宣降可影响津液输布及肠腑传导，脾失健运、肠腑不利又可使痰湿浊邪内生，进一步影响肺气宣降，使咳、痰、喘等症状迁延反复[9]。近年来，肠道菌群及其代谢产物参与肺部炎症调节的研究，为阐释肺-肠间的联系提供了新的生物学依据，其中，短链脂肪酸（SCFAs）既是肠道菌群代谢的重要产物，也可进入血液循环到达肺部，参与调节中性粒细胞迁移、氧化应激、炎症介质释放和 NETs 生成等多个病理环节[10]。

SCFAs 主要包括乙酸、丙酸和丁酸，其对 NETs 生成的影响具有明显的条件相关性。在佛波醇 12-肉豆蔻酸酯-13-乙酸酯（PMA）诱导的人外周血中性粒细胞模型中，乙酸可减少 NETs 生成；而在缺少其他强刺激时，乙酸、丙酸和丁酸又可直接促进 NETs 生成，其中乙酸的调控作用与游离脂肪酸受体 2［（FFAR2，又称 G 蛋白偶联受体 43（GPR43））］及还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（NADPH）氧化酶活化有关[11-12]。持续乙酸暴露还可通过增加组蛋白乙酰化水平，增强中性粒细胞样 HL-60 细胞对后续刺激的应答敏感性，促进 NETs 生成[13]。而在 COPD 动物和细胞模型中，外源性补充乙酸和丙酸则可通过 FFAR2 相关通路减少 NETs 生成，并减轻肺部炎症反应[14]。上述结果表明，SCFAs 对 NETs 生成的影响并无固定方向，作用方向与强度取决于 SCFAs 种类、浓度、作用时间，以及中性粒细胞状态及刺激方式。

中医药治疗 COPD 重视补肺健脾、化痰平喘，并常根据腑气不利、痰浊内停等表现兼顾肠腑。相关研究发现，部分方药可调节肠道菌群组成，改善 SCFAs 代谢和肠黏膜屏障功能；另有部分方药及活性成分则可抑制中性粒细胞募集、氧化应激和 NETs 生成。肠道 SCFAs 代谢与肺部 NETs 生成之间可能存在联系，中医药能否通过调节 SCFAs 及 FFAR2 影响 NETs 生成，仍需进一步研究。本文围绕 SCFAs 对 NETs 生成的调节机制及其在 COPD 肺部炎症中

的作用展开分析，并结合中医肺肠相关理论，梳理中药调节肠道菌群代谢和中性粒细胞炎症的研究进展，以期为 COPD 的中医药防治提供参考。

1 SCFAs 调控 NETs 生成的作用及机制

NETs 生成增多是 COPD 中性粒细胞炎症持续和肺组织损伤加重的重要表现。中性粒细胞的应答不仅受病原体、烟草烟雾和炎症介质影响，还会随机体代谢状态发生变化。肠道菌群来源的 SCFAs 经肠道吸收后进入体循环，可调节中性粒细胞迁移、脱颗粒和氧化应激，并影响 NETs 生成[10]。目前相关研究主要集中于乙酸，其作用随效应浓度、暴露时间、中性粒细胞状态和刺激方式而改变。

1.1 不同条件下 SCFAs 对 NETs 生成的影响

在 PMA 诱导的人外周血中性粒细胞模型中，乙酸可减少细胞外 DNA 释放和网状染色质形成，且抑制作用随浓度升高而增强。研究同时发现，PMA 诱导的超氧阴离子生成并未随乙酸干预同步下降，说明乙酸可能主要影响氧化应激下游的染色质松解和 NETs 释放[12]。SCFAs 直接作用于静息中性粒细胞时，可出现不同反应。接近肠腔生理浓度的乙酸、丙酸、丁酸均可促进健康人外周血中性粒细胞形成 NETs；即使浓度降至外周血生理水平，乙酸仍可上调 NETs 释放水平。阻断 FFAR2、抑制 G 蛋白 αq/11 亚基（Gαq/11）信号通路或抑制 NADPH 氧化酶活性后，乙酸诱导的 NETs 生成明显减少，表明该过程与 FFAR2 介导的信号及氧化应激途径有关[11]。持续乙酸暴露对 NETs 生成的影响又有所不同。中性粒细胞样 HL-60 细胞经乙酸钠处理 16～24 h 后，组蛋白 H3、H3K9、H3K14 乙酰化水平升高；再次给予 Ca^{2+}载体刺激时，组蛋白瓜氨酸化和 NETs 生成进一步增加[13]。这表明乙酸长时间作用可改变细胞代谢状态和染色质构象，提升中性粒细胞对后续刺激的应答敏感性。综上，SCFAs 对 NETs 生成的影响与中性粒细胞所处状态密切相关：在 PMA 已诱导中性粒细胞活化的条件下，乙酸主要影响染色质松解和 NETs 释放；直接作用于静息中性粒细胞时，乙酸可经受体相关信号通路促进细胞应答；持续暴露则可通过改变染色质状态，增强细胞对后续刺激的反应强度。

1.2 FFAR2 相关信号与氧化应激

FFAR2 在中性粒细胞中表达较高，是介导乙酸、丙酸发挥免疫调节作用的重要膜受体。FFAR2 可与 Gi/o 和 Gq 蛋白偶联，受体激活后可引起胞内 Ca^{2+}浓度升高、环磷酸腺苷（cAMP）水平下降及细胞外信号调节激酶（ERK）活化，参与中性粒细胞趋化、脱颗粒和氧化应激等多个生物学过程[15]。其中，Ca^{2+}变化和 NADPH 氧化酶活化均与 NETs 形成密切相关。乙酸直接诱导 NETs 生成时，应用 FFAR2 拮抗剂或 Gαq/11 抑制剂均可减少 NETs 释放；抑制 NADPH 氧化酶活性后也可得到相似结果[11]。因此，乙酸经 FFAR2 引起的 Ca^{2+}变化和氧化应激激活，是其促进 NETs 生成的重要环节。中性粒细胞原有的活化程度还会影响 FFAR2 介导的细胞反应。乙酸作用于静息中性粒细胞时，虽可引起胞内 Ca^{2+}升高，但对 NADPH 氧化酶的激活作用较弱；经肿瘤坏死因子-α（TNF-α）预处理后，中性粒细胞对乙酸的反应明显增强。FFAR2 受到正向变构调节时，NADPH 氧化酶活性和 ROS 生成也会进一步升高[16-17]。COPD 气道持续受到烟草烟雾、病原体和炎症介质刺激，中性粒细胞不断向气道募集并多处于预激或活化状态，因而其对 SCFAs 的应答模式可能与健康个体的静息中性粒细胞存在差异。

1.3 乙酸代谢与染色质修饰

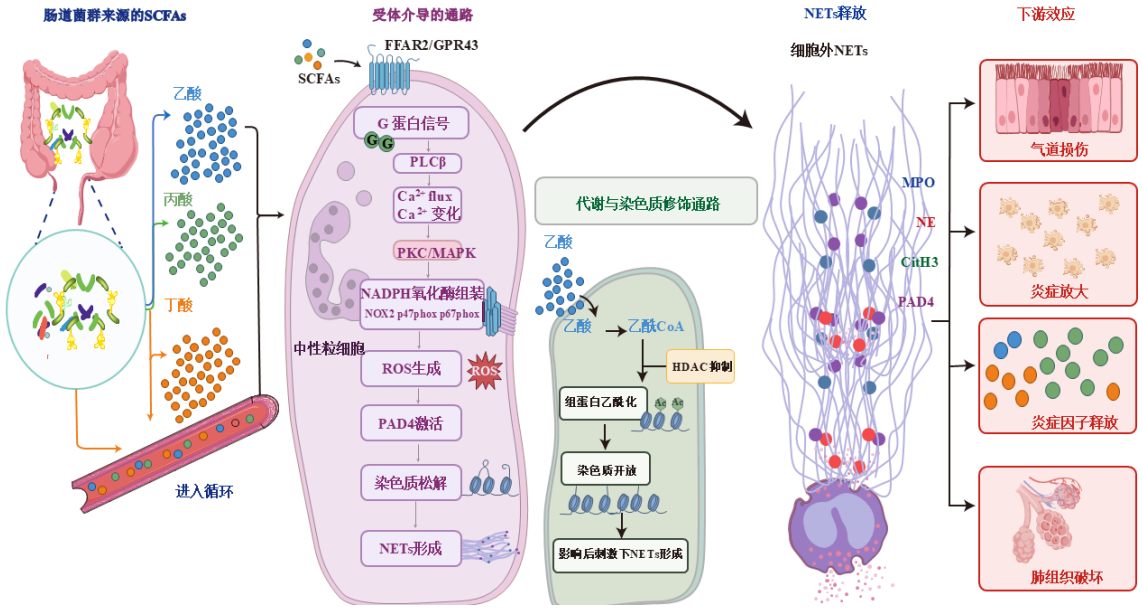
除作用于细胞膜受体外，SCFAs 还可进入细胞参与乙酰辅酶 A（acetyl-CoA）代谢和组蛋白修饰。乙酸进入细胞后，可经乙酰辅酶 A 合成酶 2（ACSS2）转化为 acetyl-CoA，为组蛋白乙酰化提供底物。持续乙酸钠处理可提高中性粒细胞样 HL-60 细胞中 H3、H3K9、H3K14 的乙酰化水平；抑制 ACSS2 后，细胞外 DNA 释放水平同步降低[13]，说明乙酸代谢参与了染色质状态重塑与 NETs 生成的调控过程。

组蛋白乙酰化升高可使染色质结构趋于松散，在此基础上给予钙离子载体刺激，组蛋白瓜氨酸化进一步增强，并伴随 NETs 生成增加。乙酸持续暴露可能先通过 acetyl-CoA 代谢改变染色质状态，再增强中性粒细胞对后续刺激的反应。需要注意的是，该结果主要基于中性粒细胞样 HL-60 细胞研究得出，其在人原代中性粒细胞和 COPD 炎症环境中的效应仍需进一步研究。

现有研究表明，SCFAs 短时间作用多涉及 FFAR2 相关信号通路、胞内 Ca^{2+}变化和氧化应激激活[11,15-17]，持续乙酸暴露则可能通过 acetyl-CoA 代谢和组蛋白修饰改变染色质状态[13]。不同研究采用的细胞来源、刺激物和培养条件存在差异，也会影响 NETs 生成。人原代中性粒细胞与分化后的 HL-

60 细胞在受体表达和氧化应激应答能力方面存在差异，PMA 与钙离子载体诱导 NETs 生成的途径也不相同，因而需要结合具体实验条件综合判断 SCFAs 的作用。

SCFAs 调控 NETs 生成的主要机制见图 1，不同实验条件下 SCFAs 调控 NETs 生成的研究特点见表 1。



PLCβ-磷脂酶 Cβ；PKC-蛋白激酶 C；MAPK-丝裂原活化蛋白激酶；NOX2-NADPH 氧化酶 2；p47phox、p67phox-NADPH 氧化酶胞质亚基；PAD4-肽酰精氨酸脱亚胺酶 4；HDAC-组蛋白去乙酰化酶；CitH3-瓜氨酸化组蛋白 H3。

PLCβ-phospholipase Cβ; PKC-protein kinase C; MAPK-mitogen-activated protein kinase; NOX2-NADPH oxidase 2; p47phox, p67phox-cytosolic subunits of NADPH oxidase; PAD4-peptidylarginine deiminase 4; HDAC-histone deacetylase; CitH3-citrullinated histone H3.

图 1　SCFAs 调控 NETs 生成的机制

Fig. 1　Mechanisms by which SCFAs regulate NETs formation

表 1　不同实验条件下 SCFAs 调控 NETs 生成的研究

Table 1　Studies on SCFAs regulating NETs formation under different experimental conditions

SCFAs	研究对象	刺激条件	作用浓度及时间	对 NETs 生成的影响	主要作用环节
乙酸	健康人外周血中性粒细胞[12]	PMA 诱导，乙酸与 PMA 同时加入	乙酸0.5～25 mmol·L^{-1}；PMA 10、25、50 nmol·L^{-1}，共孵育 3 h	减少细胞外 DNA 释放和网状染色质形成，且呈浓度相关性	不影响超氧阴离子生成，可能主要抑制染色质松解和 NETs 释放
乙酸、丙酸、丁酸	健康人外周血静息中性粒细胞[11]	SCFAs 直接刺激	乙酸 60 mmol·L^{-1}、丙酸 20 mmol·L^{-1}、丁酸 20 mmol·L^{-1}，处理 3 h	均可促进 NETs 生成，以乙酸作用较明显	乙酸的作用与 FFAR2、Gαq/11 信号及 NADPH 氧化酶活化有关
乙酸	健康人外周血静息中性粒细胞[11]	乙酸直接刺激	100、700 μmol·L^{-1}，处理 3 h	增加 NETs 释放；相应浓度的丙酸和丁酸作用不明显	阻断 FFAR2、Gαq/11 信号或 NADPH 氧化酶后，NETs 生成减少
乙酸钠	中性粒细胞样 HL-60 细胞[13]	持续处理后给予 A23187 刺激	乙酸钠 10 mmol·L^{-1}，处理 16～24 h；A23187 10 μmol·L^{-1} 刺激 2～4 h	增强组蛋白瓜氨酸化、细胞外 DNA 释放和 NETs 生成	促进 acetyl-CoA 生成和组蛋白乙酰化，使染色质更易松解
乙酸钠、丙酸钠	COPD 模型 SD 大鼠肺组织及血清[14]	造模后 ig 干预	乙酸钠 120 mmol·L^{-1}、丙酸钠 50 mmol·L^{-1}，10 mL·kg^{-1}，每日 1 次，连续 2 周	降低 NETs 相关指标，减轻肺部炎症和组织损伤	上调 FFAR2 表达，抑制氧化反应和 NETs 生成
乙酸、丙酸复配液	大鼠中性粒细胞与结肠上皮细胞共培养体系[14]	20%香烟烟雾提取物刺激	0.1～10.0 mmol·L^{-1}，培养 24 h	NE、MPO 和 CitH3 等 NETs 相关指标下降	FFAR2 激动剂增强其作用，拮抗剂削弱其作用

2 SCFAs 调控 NETs 生成对 COPD 肺部炎症的影响

COPD 以肺部持续性炎症为主要特征，病程中还常伴有肠道功能紊乱、肠道菌群结构失调及其代谢谱异常。临床研究发现，COPD 患者肠道通透性升高、营养物质消化吸收能力下降，血浆乙酸水平降低[18]；其肠道菌群组成和多样性也发生改变，并伴有粪便 SCFAs 水平下降[19]。动物研究显示，烟草烟雾暴露可引起肠道菌群紊乱、肠黏膜屏障损伤及 SCFAs 代谢变化[20-22]。因此，COPD 相关肠道改变不仅涉及菌群本身，还包括黏膜屏障和菌群代谢功能，其与肺部炎症之间的关系值得深入探究。

2.1 COPD 中肠道菌群、肠黏膜屏障及下呼吸道菌群改变

中重度稳定期 COPD 患者可出现肠道通透性升高，并伴有葡萄糖转运和蛋白质消化吸收能力下降[18]。对不同严重程度 COPD 患者的粪便进行分析发现，患者肠道菌群组成和多样性均发生改变，且重度患者的变化更为显著[19]。可见 COPD 病程中可同时出现肠道菌群失调和肠黏膜功能异常。

肠道菌群改变还与肺部炎症有关。动物实验研究发现，粪菌移植可减轻烟草烟雾诱导的肺部炎症、肺泡破坏和肺功能损害；若先采用抗生素清除受体小鼠原有肠道菌群，再移植烟草烟雾暴露小鼠的肠道菌群，即使不再继续给予烟草烟雾刺激，仍可引起肺部炎症，并伴有结肠免疫细胞表型变化[20]。粪菌移植在改变菌群组成的同时，也会影响菌群代谢和黏膜免疫状态，因此上述肺部病理变化可能与多种肠道因素有关。

烟草烟雾还可损伤肠黏膜屏障。近期研究发现，烟草烟雾暴露可使结肠黏液分泌减少，促使肠道细菌接近黏膜表面；限制细菌与黏膜接触后，烟草烟雾暴露小鼠肺部中性粒细胞浸润程度降低[22]。肠道菌群失调、黏膜屏障受损及局部免疫紊乱可能共同参与 COPD 肺部炎症的发生发展。

COPD 患者下呼吸道菌群也可发生改变。支气管肺泡灌洗液（BALF）菌群分析显示，全球慢性阻塞性肺疾病倡议（GOLD）3～4 级患者的呼吸道菌群组成与健康对照及 GOLD 1～2 级患者存在显著差异，并与 BALF 细胞炎症、免疫相关基因表达有关[23]。1 项纳入 70 例慢性阻塞性肺疾病急性加重（AECOPD）患者的研究显示，重度气流受限者 BALF 菌群多样性和丰富度下降，并伴有多种菌属相对丰度改变[24]。2026 年 1 项多中心研究同时分析稳定期 COPD 患者的口咽拭子、痰液、BALF 和粪便菌群，结果显示肺部与肠道菌群组成存在明显差异，且均与气流受限程度、急性加重频率等临床特征相关[25]。因此，COPD 患者肠道菌群及其代谢改变常与下呼吸道局部菌群紊乱并存，为阐释肺-肠间的相互影响提供了新的依据。

2.2 COPD 中 SCFAs 代谢改变及其与肺损伤的关系

SCFAs 主要由肠道菌群发酵膳食纤维等底物产生，菌群组成及代谢功能变化可直接影响其生成水平。临床研究发现，COPD 患者粪便 SCFAs 水平低于健康人群，且重度患者下降更为明显[19]；中重度稳定期 COPD 患者血浆乙酸水平也低于健康人群[18]。COPD 患者肠道菌群失调常与 SCFAs 减少同时出现，而 SCFAs 水平还受到膳食结构、肠道吸收功能及宿主代谢状态等因素影响。

烟草烟雾可能是引起上述变化的重要因素。吸烟者血浆 SCFAs 水平低于不吸烟者，其中丙酸水平与第 1 秒用力呼气容积（FEV_1）和用力肺活量（FVC）的比值呈正相关；长期烟草烟雾暴露小鼠同样可出现肠道菌群改变和粪便 SCFAs 减少[21]。烟草烟雾暴露后，肠道菌群失调、SCFAs 减少以及肠黏膜屏障受损可同时出现，现有研究对上述变化的先后顺序及相互作用尚缺乏深入验证。

膳食和菌群干预研究进一步证实，增加膳食纤维摄入可提升烟草烟雾暴露小鼠粪便 SCFAs 水平，减轻肺部炎症和肺泡破坏；抗生素处理则会进一步降低 SCFAs 水平，并伴有肺损伤加重。弹性蛋白酶诱导的肺气肿模型未出现上述改变，说明肠道菌群及 SCFAs 代谢异常与烟草烟雾相关 COPD 的关系更为密切[21]。需要注意的是，膳食纤维和抗生素在改变 SCFAs 水平的同时，也会影响菌群组成及其他菌群代谢产物，因此还需要结合 SCFAs 直接补充实验和受体干预研究，进一步明确其在肺损伤中的作用。

在强迫游泳、低氧及香烟烟雾联合诱导的大鼠 COPD 模型中，补充乙酸钠和丙酸钠可改善肺功能，减轻肺部炎症及组织损伤，同时伴有 FFAR2 表达上调及 NETs 相关指标下降[14]。上述研究将 SCFAs 对 COPD 肺部炎症的调控作用，从菌群与代谢层面进一步延伸至 FFAR2 通路及 NETs 生成环节。

2.3　FFAR2 参与 SCFAs 对 NETs 生成和肺损伤的调节

1 项 COPD 大鼠研究发现[14]，模型动物肠内容物中总 SCFAs 以及乙酸、丙酸水平均降低，肺组织 FFAR2 表达下降，并伴有 ROS、NE、MPO、CitH3 水平升高，血清游离双链 DNA 和 MPO-DNA 复合物增加；肺功能下降、炎症细胞浸润、肺泡结构破坏及胶原沉积等病理改变也同步加重。

外源性补充乙酸和丙酸后，肺组织 FFAR2 表达升高，肺功能改善，NETs 相关指标和炎症因子水平下降，肺组织损伤减轻。在香烟烟雾提取物刺激的中性粒细胞模型中，乙酸和丙酸同样可降低 NETs 相关指标水平，FFAR2 激动剂可增强该作用，而 FFAR2 拮抗剂则可削弱该作用[14]。上述结果说明，FFAR2 参与乙酸和丙酸对 NETs 生成的调节，抑制 NETs 过度形成可能是其减轻 COPD 肺部炎症和组织损伤的作用途径之一。

SCFAs 对 COPD 炎症的影响还涉及其他炎症通路与细胞亚群。丁酸钠干预可上调 FFAR2 表达，抑制 NF-κB、c-Jun 氨基末端激酶（JNK）和 p38 丝裂原活化蛋白激酶（p38 MAPK）活化，减轻烟草烟雾暴露大鼠及 NR8383 细胞的炎症反应[26]；在香烟烟雾联合脂多糖（LPS）诱导的小鼠 COPD 急性加重模型中，补充丁酸钠可降低肺和结肠组织中炎症型 2 型固有淋巴细胞的比例，并降低白细胞介素（IL）-4 和 IL-13 水平[27]；丁酸还可降低烟草烟雾暴露小鼠肺组织 H3K18 乳酸化水平，改善肺功能和肺组织损伤[28]。上述作用涉及中性粒细胞、2 型固有淋巴细胞、炎症信号及组蛋白乳酸化修饰等多个方面，说明 SCFAs 对 COPD 肺部炎症的调节具有较为广泛的生物学基础。

现有动物和细胞研究初步显示，SCFAs 可通过 FFAR2 调节 NETs 生成，并影响 COPD 肺部炎症。由于现有研究多采用乙酸和丙酸联合干预，二者各自的作用特点、适宜浓度和作用时间还有待进一步明确。COPD 中肠道菌群、SCFAs、肠黏膜屏障及肺部炎症之间的相互作用关系见图 2。

3　中药调节肠道 SCFAs 代谢和 NETs 生成干预 COPD

近年研究发现，部分中药可纠正 COPD 相关肠道菌群紊乱，促进 SCFAs 生成，维护肠黏膜屏障完整性；相关方药与活性成分还可抑制中性粒细胞募集和过度活化，减少 NETs 释放，从而缓解肺部炎症、减轻组织损伤。现有研究主要涉及中药对肠道菌群及其代谢、肺部中性粒细胞炎症的调控作用，为认识 SCFAs 与 NETs 在 COPD 发病中的联系提供参考。

3.1　中药对肠道菌群和 SCFAs 代谢的调节

多项研究显示，部分中药干预可改善 COPD 相关肠道菌群失调，促进 SCFAs 生成，并改善肠黏膜屏障功能。补肺健脾方由党参、黄芪、白术、茯苓、黄精、浙贝母、地龙、厚朴、陈皮、紫菀、淫羊藿

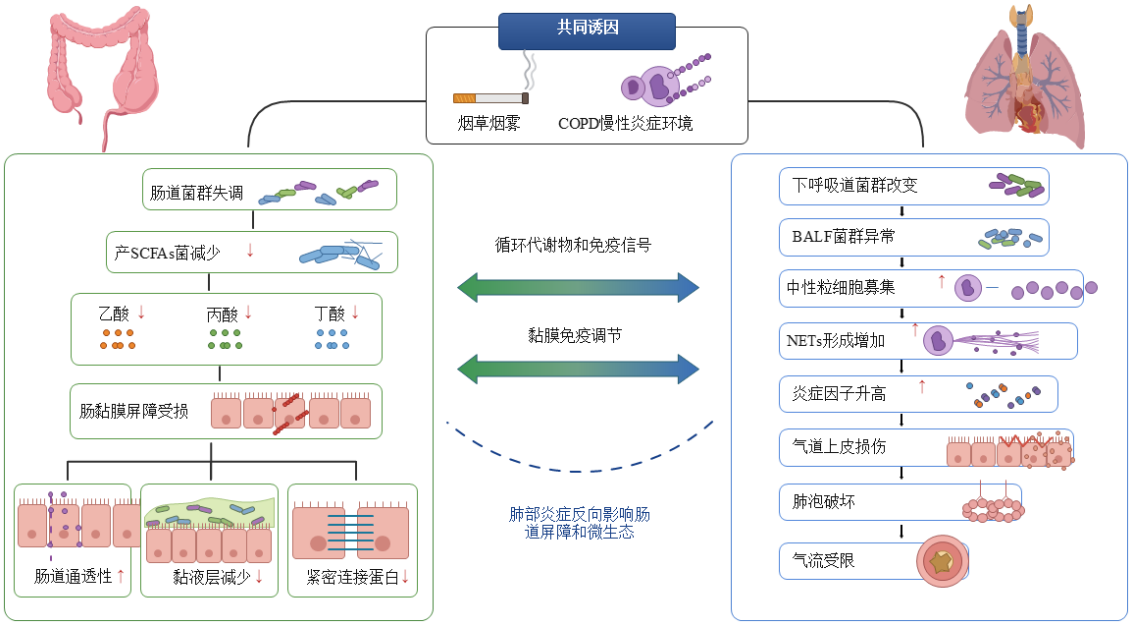


图 2　COPD 中肠道菌群、SCFAs、肠黏膜屏障及肺部炎症的关联

Fig. 2　Relationship between gut microbiota, SCFAs, intestinal mucosal barrier, and pulmonary inflammation in COPD

和紫金牛 12 味药组成，相关研究证实，其可提高 COPD 大鼠粪便中乙酸、丙酸和丁酸水平，上调结肠 FFAR2 表达，并抑制 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3（NLRP3）/Caspase-1 相关炎症反应，同时改善肺功能，减轻肺和结肠组织损伤[29]。沙棘五味散由沙棘、木香、葡萄、甘草、栀子组成，其可提高产 SCFAs 菌群的相对丰度，并增加乙酸、丙酸和丁酸含量，上调紧密连接蛋白 1（ZO-1）和 Occludin-1 表达水平，降低血清 LPS 浓度[30]。蛹虫草以及薜荔水提物和薜荔多糖同样可增加产酸菌群和 SCFAs 含量，并减轻肺部炎症和肺组织损伤[31-32]。

肠道菌群结构与代谢功能改善后，肠黏膜屏障损伤与肠源性炎症反应可同步缓解。宣白承气汤由生大黄、生石膏、苦杏仁、瓜蒌皮组成，其可通过调整 COPD 小鼠肠道菌群结构，改善肺和结肠组织辅助性 T 细胞 17（Th17）与调节性 T 细胞（Treg）比例失衡，减轻肺肠炎症反应[33]；补肺健脾方可调节 FFAR2 相关炎症通路，沙棘五味散可改善肠黏膜紧密连接蛋白表达，二者均提示肠道微生态改善可能与肺部炎症减轻有关[29-30]。人参茎叶总皂苷、甘草低分子多糖和黄芪多糖在其他炎症或免疫损伤模型中，同样可增加产酸菌群丰度和 SCFAs 水平，并调节 G 蛋白偶联受体 41（GPR41）、GPR43 或 G 蛋白偶联受体 109A（GPR109A）表达[34-36]，提示多糖、皂苷等成分可能通过调节肠道菌群及其代谢产物影响机体免疫状态。

综上，部分中药干预不仅可调整肠道菌群组成，还可增加 SCFAs 生成、改善肠黏膜屏障功能并减轻肠源性炎症。补肺健脾方的研究同时观察到 SCFAs 水平升高、FFAR2 表达上调以及肺-肠炎症减轻，提示肠道菌群及 SCFAs 代谢改善可能参与其减轻肺部炎症的调控过程。

3.2 中药对中性粒细胞炎症和 NETs 生成的调节

COPD 病程迁延，痰浊壅肺、肺失宣降是其常见病机。现代研究发现，持续性气道炎症与中性粒细胞募集、氧化反应增强和 NETs 生成增多密切相关。部分宣肺化痰、清热解毒类方药可减少中性粒细胞向肺组织聚集，抑制 ROS 和颗粒酶释放，从而减轻 NETs 生成及其介导的气道损伤。

宣肺败毒方可调节 C-X-C 基序趋化因子配体 2（CXCL2）/C-X-C 基序趋化因子受体 2（CXCR2）信号通路，减少中性粒细胞向肺组织聚集，并抑制 NETs 生成及血小板与中性粒细胞聚集体形成[37]。清咳平喘颗粒由麻黄、苦杏仁、石膏、甘草、金荞麦、鱼腥草、川贝母、矮地茶、枇杷叶和紫苏叶组成，其可抑制 NADPH 氧化酶 2（NOX2）、p47phox 亚基及 ROS 的生成，减少 COPD 急性加重小鼠肺组织中 NETs 的形成，同时减轻炎性细胞浸润、杯状细胞化生及黏液高分泌[38]。二者作用环节各有侧重，宣肺败毒方主要抑制中性粒细胞向肺组织的募集过程，清咳平喘颗粒则侧重调控 NOX2 介导的氧化应激通路，最终均可减少肺内 NETs 生成。

在中药活性成分研究中，表没食子儿茶素没食子酸酯（EGCG）、槲皮素和白藜芦醇均可抑制中性粒细胞氧化应激，减少 MPO、NE 释放及 NETs 生成。其中，白藜芦醇的作用已在 COPD 患者来源中性粒细胞中得到验证[39-42]。黄芩苷可通过抑制糖酵解、乳酸生成和 ROS 蓄积，下调 CitH3 水平并减少 NETs 释放；丹酚酸 A 也可在急性肺损伤模型中减少 NETs 生成及氧化损伤[43-45]。

现有研究表明，中药可通过调节中性粒细胞募集、NOX2 相关氧化应激、颗粒酶释放及染色质松解等环节影响 NETs 生成。清咳平喘颗粒和白藜芦醇已在 COPD 动物模型或患者来源细胞中得到验证，其他方药及活性成分的研究主要见于急性肺损伤和其他炎症模型。上述研究多聚焦肺部中性粒细胞及 NETs 变化，对肠道 SCFAs 代谢与 FFAR2 的同步观察较少，二者潜在关联有待进一步探讨。相关研究见表 2。

4 结语与展望

中性粒细胞持续活化和 NETs 生成增多，是 COPD 气道炎症迁延及肺组织损伤加重的重要影响因素。肠道菌群产生的 SCFAs 可通过 FFAR2 相关信号、氧化应激、细胞代谢及染色质修饰调节 NETs 生成，其作用受 SCFAs 种类、浓度、作用时间、中性粒细胞状态和刺激条件等因素影响。COPD 相关模型研究显示，SCFAs 减少常伴随 FFAR2 表达下降和 NETs 生成增加；外源性补充乙酸和丙酸后，NETs 相关指标下降，肺部炎症和组织损伤减轻，提示肠道 SCFAs 代谢异常可能参与 COPD 肺部中性粒细胞炎症。

现有研究主要集中于动物和细胞实验，乙酸和丙酸多采用联合干预，其各自作用、适宜浓度及作用时间仍有待进一步明确。粪便、肠内容物和血浆中的 SCFAs 反映不同部位的代谢状况，与肺组织及中性粒细胞实际接触的浓度并不完全一致。今后可在

表 2　中药调节肠道 SCFAs 代谢及中性粒细胞 NETs 生成的机制

Table 2　Mechanisms by which traditional Chinese medicine regulates intestinal SCFAs metabolism and neutrophil NETs formation

研究类别	复方/活性成分	研究对象	干预剂量	主要观察结果	与 SCFAs、FFAR2 或 NETs 关联
肠道菌群及 SCFAs 代谢	补肺健脾方[29]	SD 大鼠 COPD 模型	12.42 g·kg^{-1}·d^{-1}	改善 FVC，减轻肺肠组织损伤及炎症，调节肠道菌群和黏膜免疫	提高粪便乙酸、丙酸和丁酸水平，上调结肠 FFAR2，抑制 NLRP3/Caspase-1 炎症通路；未检测 NETs
	沙棘五味散[30]	SD 大鼠 COPD 模型	0.10、0.50、2.50 g·kg^{-1}·d^{-1}	改善肺功能，减轻肺部炎症及组织损伤，调节肠道菌群，改善肠屏障功能	提高粪便乙酸、丙酸及丁酸水平；未检测 FFAR2 和 NETs
	蛹虫草[31]	C57BL/6J 小鼠 COPD 模型	0.5 g·kg^{-1}	改善肺功能，减轻肺部炎症，调节肠道菌群；清除肠道菌群后作用消失	提高粪便乙酸、丙酸、丁酸和异丁酸水平；未检测 FFAR2 和 NETs
	薜荔水提物及多糖[32]	ICR 小鼠 COPD 模型	50 mg·kg^{-1}	减轻肺组织损伤及炎症，调节肠道菌群	提高总 SCFAs 及丙酸、丁酸水平；未检测 FFAR2 和 NETs
	宣白承气汤[33]	C57BL/6 小鼠 COPD 模型	0.35、0.70、1.40 g·mL^{-1}	中剂量改善肺功能及肺部炎症，纠正肺和结肠 Th17/Treg 失衡，调节肠道菌群	未检测 SCFAs、FFAR2 和 NETs
	人参茎叶总皂苷[36]	C57BL/6J 小鼠急性肺损伤模型	15.412 5、30.825 0、61.650 0 mg·kg^{-1}	减轻肺组织损伤、炎症及氧化应激，改善肠道菌群紊乱	高剂量提高血清乙酸、丙酸、丁酸及总 SCFAs 水平；未检测 FFAR2 和 NETs
	低分子量甘草多糖[34]	BALB/c 小鼠免疫抑制及肠黏膜损伤模型	100、200 mg·kg^{-1}	改善肠黏膜损伤及免疫功能，调节肠道菌群	高剂量提高粪便总 SCFAs 及乙酸、丙酸水平；未检测 FFAR2 和 NETs
	黄芪多糖[35]	C57BL/6 小鼠慢性肾病模型	200、400 mg·kg^{-1}	调节肠道菌群，减轻肾小管间质损伤及肾纤维化	高剂量提高粪便乙酸、丙酸和丁酸水平，上调肾组织 GPR41 和 FFAR2 表达；未检测 NETs
中性粒细胞及 NETs 生成	宣肺败毒方[37]	C57BL/6 小鼠急性肺损伤模型；小鼠骨髓来源中性粒细胞模型	2.3、4.6、9.2 g·kg^{-1}(动物)；50、100、200 μg·mL^{-1}(细胞)	减轻肺水肿及炎症，减少中性粒细胞浸润和血小板-中性粒细胞聚集	抑制 NETs 生成及 CXCL2/CXCR2 信号，降低 MPO、H3Cit 和 PAD4 表达；未检测 SCFAs 和 FFAR2
	清咳平喘颗粒；EGCG、槲皮素[38]	C57BL/6J 小鼠 COPD 急性加重模型；健康人外周血中性粒细胞	5、10 g·kg^{-1}·d^{-1} (动物)；EGCG 10、25 μmol·L^{-1}，槲皮素 5、10 μmol·L^{-1} (细胞)	减轻气道炎症及杯状细胞化生，降低 BALF 炎症因子及 MUC5AC 水平	抑制 NETs 生成及 NOX2/p47phox-ROS 通路；未检测 SCFAs 和 FFAR2
	EGCG[40]	C57BL/6 小鼠重症急性胰腺炎模型；健康人外周血中性粒细胞	50 mg·kg^{-1}·d^{-1} (动物)；40 μmol·L^{-1}(细胞)	减轻胰腺及肺组织损伤和炎症，降低肺组织 MPO 活性	抑制 NE 活性及 NETs 生成，降低 NE、CitH3 和 NET-DNA 水平；未检测 SCFAs 和 FFAR2
	槲皮素[41]	健康人外周血中性粒细胞；A549 肺泡上皮细胞模型	3.1～50.0 μmol·L^{-1} (中性粒细胞)；1.6～50.0 μmol·L^{-1} (A549 细胞)	减少 MPO 和弹性蛋白酶释放及活性，减轻 NETs 对 A549 细胞的损伤	抑制 NETs 释放及 MPO、弹性蛋白酶活性；未检测 SCFAs 和 FFAR2

表 2（续）

研究类别	复方/活性成分	研究对象	干预剂量	主要观察结果	与 SCFAs、FFAR2 或 NETs 关联
中性粒细胞及 NETs 生成	白藜芦醇[39,46]	中性粒细胞样 HL-60 细胞；COPD 患者及健康人外周血中性粒细胞	1、3、10 μmol·L^{-1}；50 μmol·L^{-1}	抑制 ROS 生成，减少 DNA 和 MPO 释放	抑制多种刺激诱导的 NETs 生成，减少 COPD 患者中性粒细胞 NETs 形成；未检测 SCFAs 和 FFAR2
	黄芩苷[45,47]	健康人及自身免疫性葡萄膜炎患者外周血中性粒细胞；实验性自身免疫性葡萄膜炎模型 Lewis 大鼠	5、10、20 μg·mL^{-1}，4 或 8 h；50 μmol·L^{-1}；45、90 mg·kg^{-1}	抑制糖酵解及乳酸生成，降低 ROS、HIF-1α 及组蛋白乳酸化水平，减轻炎症反应	降低 CitH3、MPO 及 NE 等 NETs 相关指标，抑制 NETs 生成；未检测 SCFAs 和 FFAR2
	丹酚酸 A[43]	C57BL/6 小鼠急性肺损伤模型；ARDS 患者及健康人外周血中性粒细胞	5、10、15 mg·kg^{-1}(动物)；50 μmol·L^{-1}(细胞)	减轻肺水肿及炎症反应，降低 NETs 水平及氧化应激	抑制 Src/Raf/MEK/ERK 信号通路活化，减少 NETs 形成

COPD 患者中同步采集粪便、血液、痰液和 BALF，比较肠道菌群和下呼吸道菌群变化，并检测 SCFAs 水平、FFAR2 功能及 NETs 相关指标；同时利用患者来源中性粒细胞，观察其在烟草烟雾、病原体和炎症介质刺激下的反应，进一步分析肠道菌群及其代谢、下呼吸道局部菌群与肺部中性粒细胞炎症间的关联。

临床应用来看，SCFAs 和 NETs 相关指标具有一定的疾病评估潜力。临床研究显示，COPD 患者血浆 SCFAs 水平与部分疾病表型相关，其中丙酸水平降低与重度气流受限、急性加重频繁发作密切有关[48]；痰液 NETs 复合物升高则与 FEV_1 下降、症状加重及急性加重频率增加相关[5]。目前 COPD 的诊断主要依据危险因素暴露史、呼吸系统症状及肺功能检测结果，支气管舒张剂使用后 $FEV_1/FVC<0.7$ 仍是判断持续气流受限的重要标准[49]。现行指南已将外周血嗜酸性粒细胞计数用于辅助评估吸入糖皮质激素的治疗获益，而 SCFAs、FFAR2 和 NETs 相关指标目前仍以研究应用为主，尚未纳入 COPD 常规诊断、病情分级及临床治疗决策体系。SCFAs 补充、FFAR2 通路干预和抑制 NETs 生成的研究也主要集中于动物和细胞实验，相关检测方法、参考范围及临床干预标准仍有待建立。后续可通过前瞻性临床研究进一步分析上述指标与肺功能、症状、急性加重及治疗反应的关联，评估其在疾病分型、风险分层和疗效评价中的应用价值。

除了直接的 SCFAs 补充、通路干预与标志物开发，中医药基于肺-肠轴调控疾病的特色思路，也为 COPD 防治提供了新的研究方向。中药治疗 COPD 重视肺脾同治、肺肠同调[50]。其理论根植于“肺与大肠相表里”的脏腑相关思想及脾主运化的认知[8,51-52]，强调肺、脾、肠三者在气机升降与津液代谢中的联动调控。这一传统病机逻辑，与本文所述“肠道菌群-SCFAs-FFAR2-NETs”的肺-肠轴调控通路存在高度内在契合，为阐释中医药防治 COPD 的作用机制提供了新的生物学视角。

现代研究显示，肠道菌群产生的代谢物及相关免疫信号可影响肺部免疫功能，COPD 患者还可出现肠道菌群、肠黏膜功能及下呼吸道菌群改变[53-56]。结合前述基础研究结论，肠道来源的乙酸、丙酸等 SCFAs 进入血液后，可通过 FFAR2 调节中性粒细胞氧化应激和 NETs 生成[14]，是 COPD 肺-肠轴交互调控的重要机制。

从现有中药干预研究来看，补肺健脾方可提高 COPD 模型动物粪便乙酸、丙酸和丁酸水平，并上调结肠 FFAR2 表达[29]；清咳平喘颗粒可抑制 NOX2/p47phox 介导的 ROS 生成和 NETs 形成[38]。两类研究分别覆盖了该通路的上下游环节，提示具有肺脾同治、肺肠同调功效的中药可通过健脾助运改善肠道运化功能、调控菌群结构、促进 SCFAs 生成，进而经 FFAR2 通路抑制肺部 NETs 过度形成。该作用关联机制见图 3。

现有研究多从肠道代谢或肺部炎症单一维度展开观测，SCFAs、FFAR2 与 NETs 生成间的关系还需在同一方药干预、同一 COPD 模型中加以明确。后续可选择具有补肺健脾、兼顾肠腑作用的代表方

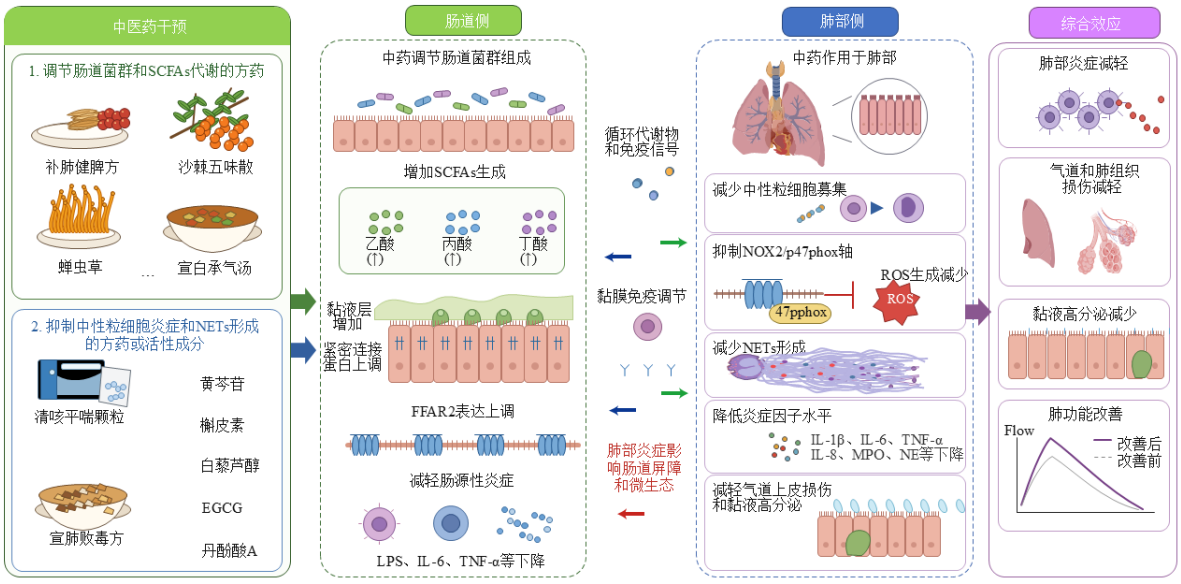


图 3　基于肺脾同治、肺肠同调调控 SCFAs 与 NETs 中药干预 COPD 的整合作用框架

Fig. 3　Integrative framework for traditional Chinese medicine intervention in COPD based on dual regulation of lung and spleen, and lung-intestinal coordination to modulate SCFAs and NETs

剂，结合 FFAR2 阻断及 NETs 诱导或抑制等实验，同步观察肠道菌群、SCFAs、肠黏膜屏障、下呼吸道菌群及肺内 NETs 相关变化，进一步阐明中药基于肺肠同调防治 COPD 的作用机制。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Oh J, Kim S, Yim Y, et al. Global, regional, and national burden of chronic respiratory diseases and impact of the COVID-19 pandemic, 1990–2023: A Global Burden of Disease study [J]. Nat Med, 2026, 32(1): 197-223.

[2] Hu S Y, Tan X L, Zhao M M, et al. COPD burden trends in China and G20 countries from GBD 2023 and Mendelian randomization [J]. iScience, 2026, 29(8): 117058.

[3] Yang H J, Wen X, Wu F, et al. Inter-relationships among neutrophilic inflammation, air trapping and future exacerbation in COPD: An analysis of ECOPD study [J]. BMJ Open Respir Res, 2023, 10(1): e001597.

[4] Fricker M, Lokwani R. COPD: The role of neutrophils in inflammation, pathophysiology, and as drug targets [J]. Clin Sci, 2025, 139(20): CS20255452.

[5] Dicker A J, Crichton M L, Pumphrey E G, et al. Neutrophil extracellular traps are associated with disease severity and microbiota diversity in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. J Allergy Clin Immunol, 2018, 141(1): 117-127.

[6] Katsoulis O, Toussaint M, Jackson M M, et al. Neutrophil extracellular traps promote immunopathogenesis of virus-induced COPD exacerbations [J]. Nat Commun, 2024, 15: 5766.

[7] Chen J, Wang T, Li X O, et al. DNA of neutrophil extracellular traps promote NF-κB-dependent autoimmunity via cGAS/TLR9 in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 163.

[8] 世界中医药学会联合会内科专业委员会. 慢性阻塞性肺疾病中西医结合诊疗指南 (2022 版) [J]. 中国循证医学杂志, 2023, 23(10): 1117-1128.
Internal Medicine Committee of World Federation of Chinese Medicine Societies. Guideline of integrated Chinese and western medicine for diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Chin J Evid Based Med, 2023, 23(10): 1117-1128.

[9] 沈俊希, 朱星, 陈云志, 等. 补肺汤对慢性阻塞性肺疾病肺气虚证大鼠肺-肠轴的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(7): 47-56.
Shen J X, Zhu X, Chen Y Z, et al. Effect of bufeitang on lung-gut axis in rats with lung *qi*-deficiency syndrome of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2023, 29(7): 47-56.

[10] Yan Q Z, Jia S N, Li D F, et al. The role and mechanism of action of microbiota-derived short-chain fatty acids in neutrophils: From the activation to becoming potential biomarkers [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 169: 115821.

[11] Íñiguez-Gutiérrez L, Godínez-Méndez L A, Fafutis-Morris

M, et al. Physiological concentrations of short-chain fatty acids induce the formation of neutrophil extracellular traps *in vitro* [J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2020, 34: 2058738420958949.

[12] Ohbuchi A, Kono M, Takenokuchi M, et al. Acetate moderately attenuates the generation of neutrophil extracellular traps [J]. Blood Res, 2018, 53(2): 177-180.

[13] Yasuda H, Takishita Y, Morita A, et al. Sodium acetate enhances neutrophil extracellular trap formation via histone acetylation pathway in neutrophil-like HL-60 cells [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(16): 8757.

[14] Tang S Y, Cai L Q, Hao Y F, et al. SCFAs inhibited NETosis to alleviate lung inflammation in COPD: A potential role for GPR43 [J]. Respir Res, 2026, 27(1): 252.

[15] Le Poul E, Loison C, Struyf S, et al. Functional characterization of human receptors for short chain fatty acids and their role in polymorphonuclear cell activation [J]. J Biol Chem, 2003, 278(28): 25481-25489.

[16] Mårtensson J, Holdfeldt A, Sundqvist M, et al. Neutrophil priming that turns natural FFA2R agonists into potent activators of the superoxide generating NADPH-oxidase [J]. J Leukoc Biol, 2018, 104(6): 1117-1132.

[17] Lind S, Wu Y L, Sundqvist M, et al. An increase in the cytosolic concentration of free calcium ions activates the neutrophil NADPH-oxidase provided that the free fatty acid receptor 2 has been allosterically modulated [J]. Cell Signal, 2023, 107: 110687.

[18] Kirschner S K, Deutz N E P, Jonker R, et al. Intestinal function is impaired in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. Clin Nutr, 2021, 40(4): 2270-2277.

[19] Li N J, Dai Z L, Wang Z, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Respir Res, 2021, 22(1): 274.

[20] Budden K F, Shukla S D, Bowerman K L, et al. Faecal microbial transfer and complex carbohydrates mediate protection against COPD [J]. Gut, 2024, 73(5): 751-769.

[21] Otake S, Chubachi S, Miyamoto J, et al. Impact of smoking on gut microbiota and short-chain fatty acids in human and mice: Implications for COPD [J]. Mucosal Immunol, 2025, 18(2): 353-365.

[22] Yang-Jensen S K, Nägele N, Sonne S B, et al. Intestinal host–microbe interactions fuel pulmonary inflammation in cigarette smoke exposed mice [J]. Gut Microbes, 2025, 17(1): 2519699.

[23] Mika M, Nita I, Morf L, et al. Microbial and host immune factors as drivers of COPD [J]. ERJ Open Res, 2018, 4(3). DOI:10.1183/23120541.00015-2018.

[24] Bahetjan K, Xia Y, Lin S J, et al. Analysis of the bronchoalveolar lavage fluid microbial flora in COPD patients at different lung function during acute exacerbation [J]. Sci Rep, 2025, 15: 13179.

[25] Viglino J, Perea L, Garcia-Nuñez M, et al. Characterisation of the gut-lung axis microbiome in clinically stable patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. eBioMedicine, 2026, 123: 106099.

[26] Zhao Z J, Tong Y Q, Kang Y T, et al. Sodium butyrate (SB) ameliorated inflammation of COPD induced by cigarette smoke through activating the GPR43 to inhibit NF-κB/MAPKs signaling pathways [J]. Mol Immunol, 2023, 163: 224-234.

[27] Jiang M, Li Z W, Zhang F B, et al. Butyrate inhibits iILC2-mediated lung inflammation via lung-gut axis in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [J]. BMC Pulm Med, 2023, 23(1): 163.

[28] Jiang M, Jiang Q, Wu H B, et al. Butyrate ameliorates lung inflammation in chronic obstructive pulmonary disease in association with the regulation of histone lactylation: A mechanistic study [J]. Life Sci, 2026, 386: 124170.

[29] Mao J, Li Y, Bian Q Q, et al. The Bufei Jianpi formula improves mucosal immune function by remodeling gut microbiota through the SCFAs/GPR43/NLRP3 pathway in chronic obstructive pulmonary disease rats [J].Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2022, 17: 1285-1298.

[30] 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.

[31] Zhang W, Zong Y Q, Huang X, et al. Cordyceps militaris alleviates COPD by regulating amino acid metabolism, gut microbiota and short chain fatty acids [J]. J Ethnopharmacol, 2025, 346: 119701.

[32] Chen T, Mo S R, Shen M Y, et al. Therapeutic potential of Ficus pumila L. in chronic obstructive pulmonary disease through modulation of the gut microbiota-SCFA-lung signaling pathway [J]. Food Res Int, 2026, 224: 117952.

[33] Wang Y A, Li N, Li Q Y, et al. Xuanbai Chengqi decoction ameliorates pulmonary inflammation via reshaping gut microbiota and rectifying Th17/treg imbalance in a murine model of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2021, 16: 3317-3335.

[34] Song W D, Wang Y Y, Li G C, et al. Modulating the gut microbiota is involved in the effect of low-molecular-weight Glycyrrhiza polysaccharide on immune function [J]. Gut Microbes, 2023, 15(2): 2276814.

[35] Liu W B, Zhang Y Y, Hu D M, et al. Oral Astragalus polysaccharide alleviates adenine-induced kidney injury by regulating gut microbiota-short-chain fatty acids-kidney G protein-coupled receptors axis [J]. Ren Fail, 2024, 46(2): 2429693.

[36] 丁奇, 冯斯文, 许功灏, 等. 人参茎叶总皂苷对急性肺

损伤小鼠肠道菌群和短链脂肪酸代谢的影响 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(5): 1319-1329.
Ding Q, Feng S W, Xu G H, et al. Effects of total ginsenosides from *Panax ginseng* stems and leaves on gut microbiota and short-chain fatty acids metabolism in acute lung injury mice [J]. China J Chin Mater Med, 2023, 48(5): 1319-1329.

[37] Zhou M, Liu Y M, Qin H L, et al. Xuanfei Baidu Decoction regulates NETs formation via CXCL2/CXCR2 signaling pathway that is involved in acute lung injury [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 161: 114530.

[38] Cheng M X, Yan X, Wu Y, et al. Qingke Pingchuan granules alleviate airway inflammation in COPD exacerbation by inhibiting neutrophil extracellular traps in mice [J]. Phytomedicine, 2025, 136: 156283.

[39] Kumar A, Das S, Koirala N, et al. Integrated bioinformatics and *ex-vivo* evaluation of resveratrol in modulating oxidative stress and neutrophil extracellular traps in COPD [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2026, 828: 154095.

[40] Li H X, Qiao C, Zhao L Y, et al. Epigallocatechin-3-gallate reduces neutrophil extracellular trap formation and tissue injury in severe acute pancreatitis [J]. J Leukoc Biol, 2022, 112(6): 1427-1443.

[41] Pereira G S, Percebom I, Mendes S, et al. Quercetin inhibits neutrophil extracellular traps release and their cytotoxic effects on A549 cells, as well the release and enzymatic activity of elastase and myeloperoxidase [J]. Braz J Biol, 2022, 84: e252936.

[42] Liu S, Wang Y, Ying L Y, et al. Quercetin mitigates lysophosphatidylcholine (LPC)-induced neutrophil extracellular traps (NETs) formation through inhibiting the P2X7R/P38MAPK/NOX2 pathway [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(17): 9411.

[43] Liu Q, Zhu C L, Li H R, et al.Salvianolic acid A protects against lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting neutrophil NETosis [J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022(1): 7411824.

[44] Cai Y Q, Yang Q B, Tang X M, et al. Baicalin mitigates hyperglycemia-linked intestinal epithelial barrier impairment in part by inhibiting the formation of neutrophil extracellular traps [J]. Front Immunol, 2025, 16: 1551256.

[45] Wei H, Xia D N, Li L, et al. Baicalin modulates glycolysis via the PKC/raf/MEK/ERK and PI3K/AKT signaling pathways to attenuate IFN-I-induced neutrophil NETosis [J].Mediators Inflamm, 2025, 2025(1): 8822728.

[46] Ohinata H, Phimarn W, Mizuno M, et al. Suppressive effect of resveratrol, catechin and their conformationally constrained analogs on neutrophil extracellular trap formation by HL-60-derived neutrophils [J]. J Clin Biochem Nutr, 2024, 75(1): 17-23.

[47] Liu B, Peng Y, Wang C L, et al. Baicalin attenuates HIF-1α-driven histone lactylation and neutrophil extracellular trap (NET) formation in autoimmune uveitis [J]. Int J Biol Macromol, 2026, 341(Pt 1): 150264.

[48] Rotevatn A Ø, Eagan T M, McCann A, et al. Plasma short-chain fatty acids are associated with COPD and COPD phenotypes [J]. BMC Pulm Med, 2026, 26(1): 302.

[49] 王凤燕, 张冬莹, 梁振宇, 等. 面向全科医生的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021 年修订版)》解读 [J]. 中国全科医学, 2021, 24(29): 3660-3663, 3677.
Wang F Y, Zhang D Y, Liang Z Y, et al. Interpretation of guideline for the diagnosis and treatment of COPD (2021 revision) for general practitioners [J]. Chin Gen Pract, 2021, 24(29): 3660-3663, 3677.

[50] 李勇, 赵安慧, 边志影, 等. 中药多糖抗慢性阻塞性肺病的研究进展 [J]. 中草药, 2025, 56(7): 2604-2616.
Li Y, Zhao A H, Bian Z Y, et al. Research progress on traditional Chinese medicine polysaccharides against chronic obstructive pulmonary disease [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2025, 56(7): 2604-2616.

[51] 张纯芳, 刘伟志, 裴玲燕, 等. “肺与大肠相表里”理论现代研究启示 [J]. 山东中医杂志, 2016, 35(8): 673-677.
Zhang C F, LIU W Z, Pei L Y, et al. Enlightenment of modern research on the theory lung and large intestine form an external-internal relationship [J]. Shandong J Tradit Chin Med, 2016, 35(8): 673-677.

[52] 葛晓竹, 田巍. 苏黄止咳胶囊联合布地格福治疗老年慢性阻塞性肺疾病缓解期的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2025, 40(8): 2008-2013.
Ge X Z, Tian W. Clinical study of Suhuang Zhike Capsules combined with budigafol in treatment of remission period of chronic obstructive pulmonary disease in the elderly [J]. Drugs Clin, 2025, 40(8): 2008-2013.

[53] Song Z, Meng Y F, Fricker M, et al. The role of gut-lung axis in COPD: Pathogenesis, immune response, and prospective treatment [J]. Heliyon, 2024, 10(9): e30612.

[54] Özçam M, Lynch S V. The gut-airway microbiome axis in health and respiratory diseases [J]. Nat Rev Microbiol, 2024, 22(8): 492-506.

[55] Fricker M, Goggins B J, Mateer S, et al. Chronic cigarette smoke exposure induces systemic hypoxia that drives intestinal dysfunction [J]. JCI Insight, 2018, 3(3): e94040.

[56] Sulaiman I, Wu B G, Chung M, et al. Lower airway dysbiosis augments lung inflammatory injury in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2023, 208(10): 1101-1114.

[责任编辑　孙英杰]