

中医药通过“肠-肺轴”治疗急性肺损伤的研究进展

李蓉蓉¹, 赵冰¹, 陈丹丹¹, 李江楠¹, 修明慧¹, 宋忠阳², 和建政^{1*}, 张志明^{3*}

1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000

2. 甘肃中医药大学附属医院, 甘肃 兰州 730000

3. 甘肃省中医院, 甘肃 兰州 730050

摘要: 急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 作为呼吸系统疾病, 严重时会发展为急性呼吸窘迫综合征。目前, 现代医学针对 ALI 的治疗主要以机械辅助通气、抗炎及激素治疗为主, 但药物治疗效果有限, 主要集中于改善肺部病理状态, 缓解疾病症状, 存在一定局限性。因此, 寻找一种安全有效的方法预防 ALI 的发生, 是临床亟待解决的重要医学问题。肠道和肺之间的双向通讯枢纽能够影响肠、肺的免疫状态, 肠道菌群经“肠-肺轴”途径交互串扰在 ALI 的发病过程中扮演着重要角色。中医认为肺与大肠相表里, 二者在气机升降、津液代谢、阴阳及经络等方面联系紧密。因此, 中医药通过发挥整体调节, 多靶点交互的独特优势, 能调控“肠-肺轴”促进肠道微生物群和代谢物平衡, 抑制肺组织氧化应激和炎症反应, 治疗 ALI。基于此, 从“肠-肺轴”治疗 ALI 的作用机制及药物干预等对其归纳总结, 探究肠道菌群失衡与呼吸道疾病的关联, 为临床 ALI 患者预后和探索肠道菌群经“肠-肺轴”干预 ALI 的防治提供新见解。

关键词: 急性肺损伤; 肠-肺轴; 肠道菌群; 炎症反应; 免疫紊乱; 代谢产物; 黄芩; 大黄; 柚皮苷; 黄芪甲苷

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)09-3305-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.09.027

Research progress on traditional Chinese medicine in treatment of acute lung injury via gut-lung axis

LI Rongrong¹, ZHAO Bing¹, CHEN Dandan¹, LI Jiangnan¹, XIU Minghui¹, SONG Zhongyang², HE Jianzheng¹, ZHANG Zhiming³

1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

2. Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

3. Gansu Provincial Hospital of Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China

Abstract: Acute lung injury (ALI), as a respiratory disease, can develop into acute respiratory distress syndrome in severe cases. Currently, the treatment of ALI in modern medicine is mainly based on mechanically assisted ventilation, anti-inflammation and hormonal therapy, but the effect of drug therapy is limited and mainly focuses on improving the pathological state of the lungs and relieving the symptoms of the disease, which has certain limitations. Therefore, finding a safe and effective method to prevent ALI is an important medical problem that needs to be solved urgently in clinical practice. The two-way communication hub between the intestine and the lungs can influence the immune status of the intestine and the lungs, and the interaction of intestinal flora through the “intestinal-lung axis” pathway plays an important role in the pathogenesis of ALI. Traditional Chinese medicine (TCM) also believes that the lungs and the large intestine are mutually exclusive, and that they are closely linked in terms of *qi* elevation, fluid metabolism, *yin* and *yang*, and meridians and so on. Therefore, TCM can regulate the intestinal-lung axis to promote the balance of intestinal microbiota and metabolites, inhibit oxidative stress and inflammation in lung tissues, and treat ALI by exerting the unique advantages of holistic regulation and multi-target interaction. Based on this, this article summarizes the mechanism of action and drug intervention

收稿日期: 2025-01-11

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82460925); 联合科研基金重大项目 (23JRRA1530); 甘肃省科技重大专项计划 (2021 年度) (21ZDKA0014)

作者简介: 李蓉蓉, 硕士研究生, 研究方向为危急重症及肿瘤中医药防治。E-mail: 1716252426@qq.com

*通信作者: 张志明, 教授, 主任医师, 博士生导师, 从事危急重症及肿瘤中医药防治研究。E-mail: zhangzhimingys@163.com

和建政, 副教授, 博士生导师, 从事中西医结合治疗肠炎和结肠癌研究。E-mail: Hejianzheng1006@163.com

of “gut-lung axis” in the treatment of ALI, and explores the association between intestinal flora imbalance and respiratory diseases, with a view to providing new insights for the prognosis of clinical ALI patients and exploring the prevention and treatment of ALI by the intervention of intestinal flora via the “gut-lung axis”.

Key words: acute lung injury; gut lung axis; gut microbiota; inflammatory response; immune disorders; metabolites; *Scutellariae Radix*; *Rhei Radix et Rhizoma*; naringin; astragaloside-IV

急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 是严重的呼吸系统疾病, 主要表现为肺泡上皮细胞和毛细血管内皮细胞损伤, 及弥漫性肺间质水肿, 具有高发病率和高死亡率的特点^[1]。目前针对 ALI 的治疗主要以机械辅助通气、抗炎及激素治疗为主。虽然治疗措施也在不断更新和发展, 但由于其病理生理过程及调节机制复杂, 其死亡率仍高达 40%^[2], 严重威胁人类的生命健康及生活质量。

中医认为, 肺与大肠通过经络相连, 二者在生理上相互协作, 病理上相互影响, 形成了“相表里”的特殊关系。《黄帝内经》云: “肺合大肠, 大肠者, 传导之府”。现代医学研究也发现, 肠道微生物群不仅影响肠道本身的正常生理功能和病理过程, 也在远端器官的发病过程中扮演着重要角色, 其失衡与呼吸、循环等其他系统疾病发病密切相关。现代医学关于“肠-肺轴”机制的研究不仅论证了中医“肺与大肠相表里”理论, 也进一步揭示了肠道菌群与肺系疾病发病的密切联系。因此, 寻求有效的疗法和安全的药物在治疗肠道微生物失衡引发的 ALI 中具有重要作用。

中医药具有疗效显著、安全性高等特点, 能通过多成分、多靶点、弱效应、协调整合等作用特点调控肠道微生物群阻断炎症反应, 改善免疫紊乱, 恢复肠道生理功能, 从而发挥治疗 ALI 的作用。因此, 本文基于“肠-肺轴”探讨中药复方、单体及活性成分通过调控肠道微生物减缓或逆转 ALI 的作用机制, 为中医药防治 ALI 提供新方法、新理论。

1 “肠-肺轴”概述

“肠-肺轴”的概念由 Marsland 等^[3]首次提出, 是指肠道和肺部通过免疫微环境和微生物之间相互影响、双向调节的途径; 主要强调肠道与肺在生理、病理层面的交互串扰^[4]。健康状态下, 肺和肠道存在一种微生物“迁入迁出”的稳态平衡; 病理状态下, 肠道微生物失调不仅会引发一系列肺部疾病, 肺部疾病也会引起肠道病变^[5-7]; 如肠道菌群的组成和代谢产物也会显著影响肺部疾病的发生和发展, 如慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、哮喘、肺部感染等; 而

哮喘、COPD 等肺部疾病常与一些慢性胃肠道疾病如炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 或肠易激综合征 (irritable bowel syndrome, IBS) 相伴发生^[6]。由此可见, “肠-肺轴”的研究为理解呼吸系统疾病的复杂性提供了新的视角, 并为开发新的治疗策略提供依据。

2 基于“肠-肺轴”的 ALI 发病机制

随着对肠道微生物的深入研究, “肠-肺轴”的交流范围也在不断扩大。有研究认为, 肠道是肺部疾病的核心驱动因素, 肠道高通透性促进细菌易位、诱导全身炎症、引发免疫紊乱和器官损伤, 菌群紊乱也会引发肠黏膜损伤和炎症反应, 其作用机制主要包括微生物组分和代谢物的循环运输、免疫细胞的直接迁移和黏膜免疫调节等^[7]。由此可见, 肠道经“肠-肺轴”途径与肺联系, 肠道菌群经淋巴或血液循环到达肺部, 通过“肠-肺轴”串扰引发菌群易位、促进炎症反应、引发免疫紊乱等来影响肺部疾病的发展和预后, 如 ALI^[8]。反之, 肺部疾病影响肠道的表现主要由免疫细胞的迁移、代谢物的交换及炎症信号的传递实现。

2.1 “肠-肺轴”串扰

肠道和肺的免疫功能受到共生微生物的远距离交互影响, 而二者之间的双向通讯 (串扰) 是通过口咽、血液和迷走神经实现交互传导的^[5]。肠道和呼吸道的上皮具有特定屏障结构, 能够抵御病菌的入侵、防止微生物渗透, 而肠道细菌颗粒、短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFA) 和免疫细胞等肠道微生物群稳定对呼吸道感染具有广泛的保护作用。当机体处于病态条件时, 肠道菌群的紊乱会破坏肠道屏障的完整性, 从而增加细菌易位的风险, 激活全身免疫系统, 诱导细菌向肺部迁移, 并加重对肺部的免疫损伤^[9]。研究表明, 肠道微生物在小鼠体内的耗竭或缺失会导致免疫反应受损, 引发细菌或病毒呼吸道感染; 反之, 肺部微生物群易位也能引发肠道损伤^[10-13]。Wang 等^[14]研究发现小鼠流感病毒感染上调 CC 趋化因子受体 9 的数量, 导致大肠杆菌的生长并诱导异常的辅助性 T 细胞 17 (helper T cell 17, Th17) 反应和肠道损伤, 引发

Th17 介导的菌群失调和肠道损伤的跨器官交流。尽管现有证据表明“肠-肺轴”串扰的主要方向是从肠道到肺部，但仍有可能以相反的方向进行交流。如外来病原菌感染可导致肺部微生物群落结构发生改变，其代谢产物可通过“肠-肺轴”这一双向通讯途径进行跨器官交流，从而引发肠道菌群组成及其代谢功能的适应性重构^[15]。由此可见，肠道和肺部之间的串扰对于维持体内平衡和教育宿主免疫系统至关重要。

2.2 炎症反应

肠道作为全身炎症反应的起源，菌群失调引起的全身炎症反应将促使多器官功能衰竭，加重 ALI^[16]。致病菌感染期间，正常的肠道微生物群衍生信号会发生变化，导致免疫反应异常，引发肠道和肺部慢性炎症性疾病的发生^[14]。研究发现，肠道黏膜屏障富含第 2 组先天淋巴细胞（group 2 innate lymphoid cells, ILC2s），这些淋巴细胞可以从肠道迁移到肺部参与炎症过程^[17]。而 SCFA 作为肠道菌群的代谢产物，在预防和抑制肺部炎症方面起着重要作用，如口服丙酸盐可以通过削弱树突状细胞（dendritic cells, DCs）来提升 Th2 细胞的能力，从而保护小鼠免受过敏性气道炎症的感染^[18]。Fyhrquist 等^[19]发现经皮内或鼻内给小鼠注射不动杆菌 *Acinetobacter lwoffii*，能通过诱导 Th1 相关细

胞因子和白细胞介素-10（interleukin-10, IL-10），减轻过敏性气道炎症^[20]。在脓毒症 ALI 小鼠模型和急性呼吸窘迫综合征（acute respiratory distress syndrome, ARDS）患者中均可观察到细菌从屏障完整性受损的肠道转移到肺部^[21]。而在急性或慢性肺部疾病患者中也会观察到肠道微生物群失调和胃肠道扰动的成分，如 IBS 的出现^[22-23]。呼吸道感染的小鼠，其致病菌能间接改变肠道微生物群，并诱导肠道发生免疫损伤，如肠道中分节丝状菌的存在会刺激 Th17 产生反应并保护其免受肺炎链球菌感染，增强对金黄色葡萄球菌肺炎的抵抗力^[24]。临床证据也表明，ARDS 患者中肺部过度激活的炎症级联反应可通过“肠-肺轴”导致肠道上皮屏障完整性受损，进而促进肠道菌群及其代谢产物易位，形成恶性循环，加重全身性炎症反应综合征^[15]。综上，炎症反应在“肠-肺轴”中扮演着重要的角色，肠道微生物群的变化通过影响免疫细胞的活性和炎症介质的产生，进而影响肺部的免疫反应，见图 1。

2.3 免疫紊乱

呼吸道和肠道免疫反应都属于黏膜免疫范畴，身体各个部位的黏膜都具有特定的免疫能力，且黏膜之间的免疫作用相互关联^[25]。肠道作为重要的免疫器官，具有抵御有害物质入侵，负责协调免疫反应的功能，并能够对远处的黏膜部位产生影响，尤

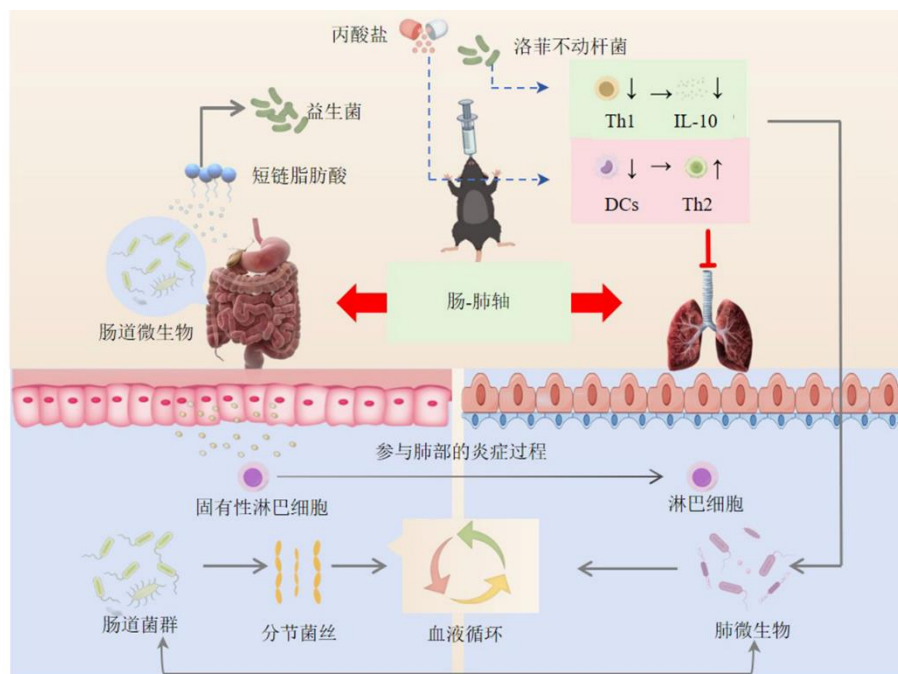


图 1 中医药调控“肠-肺轴”治疗 ALI 的炎症机制

Fig. 1 Inflammatory mechanism of traditional Chinese medicine regulating “gut lung axis” in treatment of ALI

其是呼吸道黏膜^[8,26]。抗原特异性 T 细胞和 B 细胞在受到抗原刺激后在局部黏膜中产生,肠黏膜淋巴组织中产生的部分原浆细胞通过血液循环进入呼吸道黏膜,而肠道分泌的 B 细胞又能产生分泌型免疫球蛋白 A (secretory immunoglobulin A, sIgA),这共同构成“肠-肺轴”免疫通讯的组成部分,使肠道免疫成为全身免疫的一部分^[7]。研究表明,先天淋巴样细胞 (innate lymphoid cells, ILCs) 家族中的 ILC2 和 ILC3 与肺肠关系密切,ILCs 作为一种组织驻留细胞,能通过淋巴归巢迁移并形成“肠-肺轴”中主要通讯的一部分。其中,ILC3 通过产生细胞因子与适应性免疫系统相互作用,对肠道黏膜屏障的稳定和预防远处呼吸道感染至关重要,由其分泌的 IL-17、IL-22 在肺肠免疫与组织动态平衡中发挥着关键作用^[27];相反,ILC2 能通过肺部淋巴系统进入血液循环再转移至肠道,参与相关免疫反应。通过益生菌治疗能够恢复异常的肠道微生物群,从而降低对哮喘的易感性^[28]。此外,COPD 肺部微生物群中某些菌属,如 *Actinomyces*、*Pseudomonas*、*Prevotella* 等在 IBD 中也有出现,这提示通过调控肺微生物群也会缓解肠道损伤^[29]。另有研究表明小鼠肺菌群影响树突状细胞,通过上调 T 细胞的肠道细胞归巢分子的表达,使 T 细胞能够迁移到肠道,从而对肠道病原体产生保护作用^[30]。因此,在免疫方面,肺部遭受病原体侵袭时,产生的免疫信号能调节肠道免疫细胞活性,维持肠道免疫稳态;反之,肠道免疫也会影响肺部免疫防御。由此可见,肠道与肺的生态系统,通过复杂的黏膜免疫系统相互连接,二者间的平衡能维持微生物群落稳定,确保呼吸和消化系统的健康,见图 2。

3 中医药调控“肠-肺轴”干预 ALI

中医将 ALI 归属于“喘证”“喘脱”等范畴^[31],其发病机制复杂,与“热、毒、痰、瘀”4 类病理产物有关^[32]。在治疗上以清热解毒为主,辅以通腑泻下、活血化瘀等治法^[33]。“肺与大肠相表里”的中医理论最早始于《黄帝内经》,《灵枢·经脉篇》云:“肺太阴经脉,起于中焦,下络大肠”,肺与大肠相表里,肺气的肃降功能有助于大肠传导功能的发挥,大肠传导功能正常发挥也有利于肺气的肃降。现代研究表明,肺系疾病在发展过程中也会表现出一系列肠道受损的症状,反之亦然。基于“肺与大肠相表里”的理论,中医在临床治疗中常采用“调肺以治大肠”或“通腑以利肺气”的方法。如治疗便秘时可通过

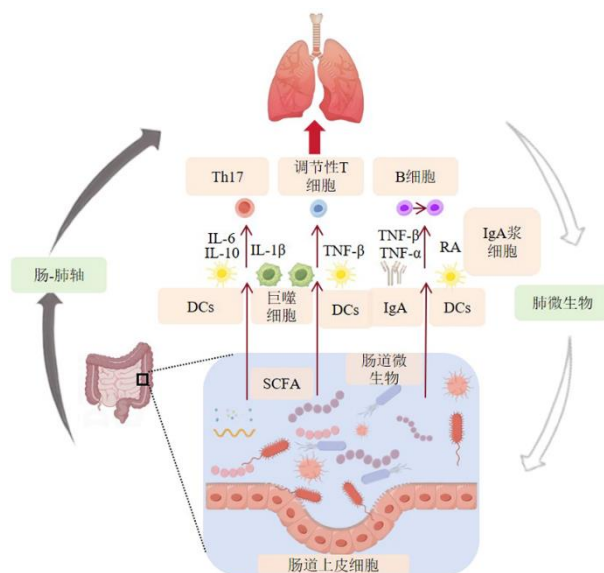


图 2 中医药调控“肠-肺轴”治疗 ALI 的免疫机制

Fig. 2 Immune mechanism of traditional Chinese medicine regulating “gut lung axis” in treatment of ALI

宣肺降气来促进大肠传导;而治疗哮喘时,通过通腑来恢复肺气的肃降。因此,在中医理论中,肺的功能并非仅限于解剖学意义上的呼吸器官,而是被视为一个系统性的重要脏腑,突出强调其在整体功能中的系统性作用。这种表里关系不仅体现了中医整体观念和脏腑相关理论,更为临床治疗提供了重要的理论依据和实践指导。因此,肺和大肠在经络上相互属络,位置上下相应,二者在生理上密切相关,与现代“肠-肺轴”机制相吻合。由此可见,在中医“肺与大肠相表里”理论基础上,探究中药调控“肠-肺轴”防治 ALI 具有巨大潜力。

3.1 中药复方

3.1.1 玉屏风散 玉屏风散源自《丹溪心法》,主要由黄芪、白术、防风 3 味中药组成,具有益气固表止汗的功效。研究表明,玉屏风散可通过调节免疫应答、抑制氧化应激、减轻炎症反应,改善多种肺系疾病,且其安全性高,广泛用于临床疾病的预防和治疗^[34]。现代药理学研究表明,玉屏风散具有抗炎、抗菌、抗病毒、免疫调节及抑制神经氨酸酶活性等功能,对呼吸系统疾病具有显著的治疗作用^[35]。Wang 等^[36]为了探究 ALI 小鼠的肠道屏障功能,通过建立脂多糖诱导的 ALI 小鼠模型,结果表明,玉屏风散能促进肠道中闭合蛋白 (occludin) 和紧密连接蛋白-1 (claudin-1) 的表达,下调肠道中 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, *NLRP3*)、

IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和诱导型一氧化氮合酶的 mRNA 水平, 提升肠道中杯状细胞的数量, 抑制结肠中糖蛋白和黏蛋白的破坏, 保护 ALI 小鼠肠道屏障的完整性, 间接证明了玉屏风散能有效防止肠道内的有害物质扩散到体循环破坏远端器官。

3.1.2 扶正解毒方 扶正解毒方源自国医大师周仲瑛教授提出“癌毒”理论, 由乌头、干姜、甘草、金银花、皂角刺、无花果、广藿香、陈皮等药味组成。该方通过扶正祛邪、解毒清热, 不仅能增强患者的免疫能力, 减轻炎症反应, 改善呼吸状况, 而且可显著改善患者的免疫功能和生活质量。已有研究报告, 其具有良好的抗炎作用。现代研究认为, ALI 的发病与肠道菌群密切相关^[14]。既往研究表明, 扶正解毒方可以下调氧化应激分子和炎症介质表达, 改善肺泡上皮细胞损伤。为了进一步探究肠道菌群与肺相关疾病之间的密切联系, Lu 等^[37]发现 ALI 小鼠在口服扶正解毒方后, 不仅显著抑制了结肠中促炎因子的水平, 而且逆转了甘氨酸、丝氨酸、谷氨酸、半胱氨酸和蛋氨酸在结肠组织中的表达。证明了扶正解毒方可以通过“肠道-微生物群-肺轴”调节氨基酸代谢, 重塑了 ALI 小鼠肠道菌群的组成, 从侧面也表明了氨基酸代谢途径是肠肺串扰的关键因素和扶正解毒方的潜在靶点。

3.1.3 葛根芩连汤 葛根芩连汤最早出自中医古籍《伤寒论》, 由葛根、黄芩、黄连、甘草 4 味药材组成, 具有清热化痰、宣肺平喘的作用, 能有效缓解咳嗽症状^[38]。具有抗炎、抗氧化、免疫调节等活性, 该方作为治疗表证未解, 邪热入里的经典名方, 临床上广泛用于治疗肠道相关疾病^[39]。Li 等^[40]基于“肠-肺轴”理论探讨了在治疗肺部疾病方面的潜在价值, 发现葛根芩连汤不仅可以减轻酸葡聚糖钠盐 (dextran sulfate sodium salt, DSS) 诱导的小鼠肠道炎症、改善肠道菌群失衡、提升有益菌的数量、降低有害菌的数量, 而且可以下调 DSS 诱导的结肠炎小鼠肺部促炎因子, 抑制炎症髓细胞向肺组织的募集。为“肠-肺轴”的双向串扰提供了可靠的证据。

3.1.4 锦红汤 锦红汤作为一种中医处方, 基于中医“六腑以通为用”理论, 由大黄、大血藤、乌头、厚朴和蒲公英组成, 具有清热解毒、行气通腑、活血消肿的功效^[41]。Bao 等^[42]通过建立盲肠穿刺结扎术 (cecal ligation and puncture, CLP) 诱导的脓毒症 ALI, 发现 ALI 小鼠肠道屏障的完整性和功能受到

严重干扰, 细菌从受损肠道转移到肺部, 随后引起肺部炎症; 而锦红汤能通过调控肠道有害菌的相对丰度、恢复肠道菌群稳定、修复肠黏膜屏障等功能减少肠道外来的条件致病菌, 从而显著改善 CLP 诱导的脓毒症 ALI, 间接证明了锦红汤能纠正肠道菌群失调、提高肠道屏障完整性并阻碍微生物群落细菌易位。

3.1.5 藿香正气口服液 藿香正气口服液来源于宋代《太平惠民和剂局方》中的藿香正气散, 由厚朴、白芷、陈皮、苍术、茯苓等组成, 具有理气和中、解表化湿的功效。临床证据表明, 其可用于治疗普通感冒、流行性感冒等呼吸系统疾病, 能够有效缓解呼吸道症状, 并改善患者的全身免疫状态^[43]。现代药理研究表明, 其具有保护胃肠黏膜、维持肠道稳态、促进胃肠蠕动、调节肠道菌群失调等作用^[44]。Tang 等^[45]基于脂多糖诱导的 ALI 大鼠模型, 发现藿香正气口服液能够通过平衡盲肠中 SCFA 的水平、减少炎性因子的积累、抑制炎症信号通路、缓解肺水肿和修复结肠组织损伤, 在“肠-肺轴”中发挥重要的抗炎和免疫调节作用。在临床应用方面, 藿香正气口服液能通过调节肠道菌群失衡, 使用益生菌、饮食调整、粪菌移植等方法, 可能有助于改善肺部疾病的症状, 预防疾病的进展^[46]。

另外, 麻黄升麻汤^[47]能提高特定肠道微生物中碳水化合物酶 (carbohydrate-active enzymes, CAZy) 的丰度或葡萄糖苷酶活性; 增强中药活性成分的生物利用度; 王氏连朴饮^[48]可以促进糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR) mRNA 的转录, 提高肺、肠组织 GR 的表达; 通腑泻肺中药颗粒^[49]能够改善 ALI 大鼠肠黏膜的缺血缺氧状态, 减轻肠黏膜细胞损害, 降低肠黏膜通透性, 保护肠黏膜屏障; 大承气汤^[50]可促进维生素 D 受体 (vitamin D receptor, VDR) 表达, 改善脓毒症 ALI 小鼠的肠黏膜屏障通透性, 进而防止 ALI 的进展。

综上, 中药复方通过发挥多点显效、协同增效的药理作用, 在 ALI 的防治中扮演着重要作用。其中, 玉屏风散和扶正解毒方均以“扶正”为基础, 通过提升机体免疫力、防邪入侵来增强机体的抗病能力; 而葛根芩连汤、锦红汤和藿香正气口服液则更侧重于“通腑”, 通过清热解毒、行气通腑、理气和中等机制“通腑”以利肺气, 改善肺部症状。由此可见, 不同方剂在呼吸系统疾病的应用中各有侧重, 充分论证了“肺与大肠相表里”理论。中药复

方调节肠道菌群防治 ALI 将实现从“临床疗效-机制解析-药物研发”的全链条突破。机制研究表明,此类方剂能够通过调节肠道菌群的组成和功能,增强肠道屏障功能,减少炎症因子的释放,进而减轻肺部炎症和组织损伤。其调节肠道微生物菌群的作用主要包括改善肠道菌群失衡;提升厚壁菌门、乳杆菌属等有益菌的数量;降低拟杆菌门、柠檬酸杆菌、肠球菌属、志贺氏菌、大肠杆菌、粪肠球菌等有害菌的数量;平衡盲肠中 SCFA 的水平;提高特定肠道微生物中 CAZy 的丰度;保护肠道屏障的完整性,抑制结肠中糖蛋白和黏蛋白的破坏;修复肠黏膜屏障功能,减少肠道外来致病菌等作用来实现的。临床研究显示,中药复方不仅可以调节免疫、改善肺部炎症状态,而且能够扶正祛邪、抵抗病原微生物、调节肠道菌群、增强机体的非特异性抵抗力,对 ALI 患者的呼吸功能改善具有积极作用。随着对“肠-肺轴”理论的深入研究,在此基础上,益生菌作为重要的辅助治疗手段,在 ALI 治疗中的重要性日益凸显,其在调节肠道微生态、增强肠道屏障功能及抑制肺部炎症反应方面具有显著优势,为后续临床药物研发提供了重要的理论依据和实践方向。这些优势不仅显示了中药复方在治疗 ALI 中的潜力和独特价值,也为临床防治肺部疾病和药物研发提供了新的思路和方法。

3.2 单味药

3.2.1 黄芩 黄芩是唇形科植物黄芩的根,具有调节免疫、神经保护、抗癌、抗病毒、保肝、护肝等药理活性,按其性状又可分枯芩和子芩^[51]。Xiong 等^[52]研究发现枯芩不仅能抑制细胞因子风暴、调节色氨酸代谢、改善吲哚胺 2,3-双加氧酶 1 活性改善 ALI,并且通过恢复肠道代谢物 SCFA 的水平、重塑肠道微生物群落的组成、增加了嗜黏蛋白阿克曼菌的丰度以维持肠道免疫稳态,减少致病菌由肠道向肺部转移,最终治疗脂多糖诱导的 ALI。

3.2.2 大黄 大黄为蓼科植物掌叶大黄或药用大黄的根茎,主要包括蒽醌类化学成分等^[53]。现代药理学研究认为,大黄的药理作用主要包括抗炎、抗菌、抗癌、调脂、神经保护等^[54]。Tang 等^[55]发现 ALI 小鼠表现出肠道菌群失调,并引起 Th17/Treg 细胞失衡;大黄干预能有效促进另枝菌属、梭状芽胞杆菌和乳酸菌增殖,增加组蛋白去乙酰化酶 6 浓度,恢复 Th17/Treg 细胞平衡,改善 ALI。

3.2.3 连翘 连翘来源于木犀科连翘属灌木。现代

研究显示,连翘提取物具有抗炎、抗菌、抗病毒、抗癌、抗氧化、抗衰老、抗肥胖及治疗炎症、热证等药理作用^[56]。Wang 等^[57]基于“肠-肺轴”探讨连翘提取物在治疗 ALI 中的抗炎机制,发现连翘提取物通过发挥抗炎作用保护 ALI 小鼠肺和结肠的上皮屏障,也证实了连翘提取物对 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) /丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) /核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 炎症信号的抑制作用可能受到过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptor γ , PPAR γ) 受体的调节。

3.2.4 蜂胶 蜂胶来源于蜜蜂从植物的芽苞、树皮或树干上采集的树脂。其化学成分复杂,具有抑制癌细胞的增殖、血管生成和转移,并刺激细胞凋亡等药理作用^[58]。Li 等^[59]发现蜂胶不仅能下调 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 γ 干扰素等炎症因子,抑制肺部促炎因子的水平,而且能够调节肠道菌群的组成、提升有益菌群的丰度、恢复 SCFA 的水平。由此可见,蜂胶通过调控“肠-肺轴”发挥抗炎作用治疗 ALI。

3.2.5 熊胆粉 熊胆粉为熊科动物黑熊或棕熊胆囊内的胆汁,具有保肝利胆、解热镇痛和明目退翳等功效。临床上常用于治疗各种肝脏类疾病,近年来研究发现,其在抗炎、神经保护等方面的作用尤为显著^[60]。Cheng 等^[61]发现熊胆粉通过抑制 NF- κ B 通路的激活和降低 CD14 蛋白的表达来减轻 ALI 小鼠的肺损伤,并且能通过改善肠道菌群结构和增强肠道菌群的代谢功能来促进 ALI 的恢复。另外,叶马精^[62]可以降低 NF- κ B 通路相关蛋白的表达和下游促炎因子的水平,下调 NF- κ B 通路相关蛋白的表达,达到治疗 ALI 的作用。

3.3 中药活性成分

中药活性成分柚皮苷、刺梨果多酚、黄芪甲苷、异长春花苷内酰胺、灵芝多糖等可以通过改善肠道组织损伤、恢复肠道稳态达到治疗 ALI 的作用。

3.3.1 柚皮苷 柚皮苷作为中药化橘红、陈皮、枳壳等中药的主要药效成分,具有防治神经退行性疾病、心血管疾病、糖尿病、代谢综合征、癌症、肺部疾病及胃肠道疾病等药理作用^[63-64]。而柚皮苷二氢查耳酮 (naringin dihydrochalcone, NDC) 是一种天然存在的类黄酮糖苷,其作用主要是抑制炎症因子的表达^[65]。He 等^[66]发现 NDC 能改善肠道微生物

稳态和代谢,刺激 SCFA 的产生,升高肠道有益菌的相对丰度。其主要机制是激活腺苷酸活化蛋白激酶/沉默信息调节因子 1 信号通路,抑制 NF- κ B 信号通路,减轻炎症反应与细胞凋亡,修复损伤的肠黏膜屏障功能,从而发挥抗 ALI 的作用。

3.3.2 刺梨果多酚 刺梨果多酚是从高原特有果实刺梨中提取的天然活性成分,其富含大量的多酚类成分及维 C,具有抗炎、抗氧化、调节免疫,抗高血压和抗癌等作用^[67]。Tang 等^[68]从“肠-肺轴”的角度系统阐明了刺梨多酚显著改善肠道组织损伤、抑制氧化应激、增加盲肠内容物中 SCFA、调节肠道菌群组成和结构、增加嗜黏蛋白阿克曼菌和调节紊乱的肠道内源性代谢物来协同发挥抗 ALI 功效,在 ALI 的辅助治疗中具有显著优势。Chen 等^[69]通过“肠-肺轴”途径从肠道微生物群和粪便代谢组学系统阐明了刺梨发酵汁可调节肠道微生物群和代谢物,增加 SCFA 水平,从而减少 ALI 小鼠的肺组织损伤、炎症和氧化应激。研究表明,刺梨发酵汁通过调节小鼠的氨基酸和脂质代谢来纠正益生菌和病原菌之间的生态失调,从而缓解 ALI,有望在调控肠道微生物群改善 ALI 的治疗中发挥巨大优势。

3.3.3 黄芪甲苷 (astragaloside-IV, AS-IV) AS-IV 是黄芪的主要活性成分,其生物活性优于黄芪多糖。现代药理学研究认为,AS-IV 具有增强机体免疫功能、神经保护、抗炎、抗凋亡、抗衰老、抗疲劳等作用^[70]。Luo 等^[71]发现 AS-IV 能够降低 ALI 小鼠血清和支气管肺泡灌洗液中 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的水平,其机制主要是通过抑制磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 的 mRNA 表达来改善炎症。由此可见,AS-IV 能够通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路,改善 AIL 大鼠肠道菌群的组成。

3.3.4 异长春花苷内酰胺 异长春花苷内酰胺是从胆木心材中提取的一种吡啶类生物碱糖苷。现代药理学表明,具有抑制肿瘤细胞生长、抗菌、抗病毒等生物活性^[72]。Wu 等^[73]通过构建脂多糖诱导的 ALI 小鼠模型,发现异长春花苷内酰胺不仅可以降低 Th17 相关因子 IL-6 和 IL-17 的水平,增加 Treg 相关因子 IL-10 和转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 而抑制肺部炎症反应,而

且可以重塑肠道微生物群的多样性和结构,并影响 ALI 小鼠免疫功能与肠道微生物群之间的关联。

3.3.5 灵芝多糖 (Ganoderma lucidum polysaccharide, PSG) PSG 主要是灵芝菌丝体提取出来的一种多糖,来源于多孔菌科真菌赤芝或紫芝的干燥子实体。现代研究表明,PSG 具有提高免疫力、抗肿瘤、抗菌、抗炎、抗氧化等药理活性^[74]。Li 等^[75]通过研究结果发现,PSG 的肺保护作用可以通过调节 ALI 大鼠的 SCFA 来改善肠道和肺之间的串扰来实现。

此外,青藤碱^[76]能减轻小鼠肠上皮屏障功能的破坏,防止肠肺之间的串扰治疗 ALI;石杉碱甲^[77]降低了肠道中有害菌的相对丰度;增加有益菌的含量;三叶苷^[78]改善肠道菌群结构;人参茎叶总皂苷^[79]可以调节肠道菌群和 SCFA 代谢;恢复肠道菌群多样性;改善肠道菌群的组成结构;麻黄均一多糖^[80]能升高有益菌群的增殖、降低有害菌群的生长、调节肠道菌群紊乱;桦褐孔菌^[81]提升有益菌的相对丰度,调节线粒体电子氧化呼吸链途径及糖、氨基酸代谢,影响相关菌群代谢产物和三羧酸循环代谢产物的产生,从而达到治疗 ALI 的效果。

综上,单味药通过调控“肠-肺轴”治疗 ALI 的作用是多方面的,主要通过改变氨基酸代谢途径;调节肠道中的 SCFAs;改善肠道和肺之间的串扰;增强肠道菌群的代谢功能;维护肠道屏障功能等途径来改善 ALI。而中药活性成分能改善肠道微生物稳态和代谢,刺激 SCFA 的产生、升高肠道有益菌的相对丰度,改善肠道组织损伤;增加 SCFA 水平;通过调节氨基酸和脂质代谢来纠正益生菌和病原菌之间的生态,重塑肠道微生物群的多样性和结构。这些作用机制为 ALI 的治疗提供了新的思路。尽管单味药及活性成分在体外表现出良好的生物活性,能够填补复方功效物质研究空白,但其在体内的药动学和药效学研究仍存在瓶颈,缺乏对复杂成分的系统研究。如中药成分在体内可能通过不同的代谢途径发挥作用,也可能同时作用于宿主靶标和肠道菌群,但目前的研究方法难以全面揭示这些成分的体内过程。但相关药物研究的临床推进情况已取得一定进展,如益生菌被证实能够通过调节肠道菌群改善 ALI,显示出良好的临床应用潜力^[82]。此外,中药的超分子形式被认为可能是其发挥药效的重要物质基础,在后续研究中,可利用多学科联用技术,从“多成分、多途径、多靶点”角度揭示

中药功效物质群的药效基础和作用机制。由此可见,单味药及活性成分在调节肠道菌群治疗 ALI 方面具有重要的药物研发意义,但仍需进一步探索其体内作用机制,加快临床药物研发速度。

4 结语与展望

“肠-肺轴”是肠道菌群与肺部疾病之间的重要途径,其中肠道菌群及其代谢产物作为“肠-肺轴”途径的重要调节因子,被认为是 ALI 病理生理学的重要组成部分,近年来,基于“肠-肺轴”探究肠道菌群和 ALI 之间关系的研究逐渐增多,其作用机制主要包括:肠道菌群异常移位引起肺部免疫应答,大量炎性因子释放导致肺泡上皮细胞及血管内皮细胞损伤及肺部免疫系统激活诱发肺部氧化应激,最终导致 ALI 的发生,为 ALI 的治疗提供了新的思路和视角。

本文通过归纳总结发现,中药复方、单体及活性成分能通过调控“肠-肺轴”改善肠道菌群的组成和结构,促进肠道微生物群与代谢物平衡,从而抑制肺组织氧化应激和炎症反应,起到治疗 ALI 的作用。目前,尽管中医药治疗 ALI 取得了巨大的进展,但其调控“肠-肺轴”干预肠源性 ALI 的作用机制仍存在局限性,肠道菌群如何影响肺部疾病的信号通路仍不明确,其调控机制单一,缺乏多通路、多层次交叉的研究,需进一步深入探索来阐明这些机制及临床相关性。另外,中医药干预“肠-肺轴”治疗 ALI 的实验性研究和临床性研究均相对较少,实验性研究缺乏肠道菌群如何影响细胞间信号通路密切相关的物质表达,如紧密连接蛋白的调节、细胞因子的释放等一体化研究;临床性研究缺乏大规模、多中心、随机对照的临床试验来验证其疗效和安全性。

因此,在未来的研究中,应当利用现代多学科交叉技术深入探索中药复方、单体及活性成分影响肠道菌群防治 ALI 的作用机制,在明确肠道菌群引发 ALI 作用机制的基础上,进一步探究益生菌如何抑制炎症因子、氧化应激及免疫反应等功能减轻肺组织损伤并恢复肠道微生态并逐步加大益生菌在 ALI 临床的应用。本课题组长期从事肺系疾病及肠系疾病的中医药防治工作,对于急危重症型肺系疾病的临床处置具有丰富的经验,提出了“关口前移,截断扭转,防治于早期,治愈于初期”治疗 ALI 的“甘肃策略”。近年来,随着“肠-肺轴”理论的提出与发展,肠道与肺部疾病的关联性研究已成为新的

热点。未来研究将重点聚焦于中医药调控“肠-肺轴”治疗 ALI 的作用机制,通过多组学技术解析关键靶点与通路,旨在为 ALI 的临床防治及创新药物研发提供新策略、新方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Abdallah H M, El-Agamy D S, Ibrahim S R M, *et al.* *Euphorbia cuneata* represses LPS-induced acute lung injury in mice via its antioxidative and anti-inflammatory activities [J]. *Plants*, 2020, 9(11): 1620.
- [2] Ames S G, Maddux A B, Burgunder L, *et al.* Healthcare burden and resource utilization after pediatric acute respiratory distress syndrome: A secondary analysis of the collaborative pediatric critical care research network acute respiratory distress syndrome study [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2024, 25(6): 518-527.
- [3] Marsland B J, Trompette T A, Gollwitzer E S. The gut-lung axis in respiratory disease [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2015, 12(Suppl 2): S150-S156.
- [4] 吴宣谕, 肖祥, 陈嘉靖, 等. 基于“肠-肺轴”探讨肠道菌群与特发性肺纤维化的遗传因果关联及干预中药预测 [J]. *中草药*, 2024, 55(17): 5921-5937.
- [5] Yuksel N, Gelmez B, Yildiz-Pekoz A. Lung microbiota: Its relationship to respiratory system diseases and approaches for lung-targeted probiotic bacteria delivery [J]. *Mol Pharm*, 2023, 20(7): 3320-3337.
- [6] Stricker S, Hain T, Chao C M, *et al.* Respiratory and intestinal microbiota in pediatric lung diseases-current evidence of the gut-lung axis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(12): 6791.
- [7] Guo J, Wang L, Han N X, *et al.* People are an organic unity: Gut-lung axis and pneumonia [J]. *Heliyon*, 2024, 10(6): e27822.
- [8] Ziaka M, Exadaktylos A. Gut-derived immune cells and the gut-lung axis in ARDS [J]. *Crit Care*, 2024, 28(1): 220.
- [9] Tan J Y, Tang Y C, Huang J. Gut microbiota and lung injury [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1238: 55-72.
- [10] Larsen J M, Musavian H S, Butt T M, *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease and asthma-associated Proteobacteria, but not commensal *Prevotella* spp., promote Toll-like receptor 2-independent lung inflammation and pathology [J]. *Immunology*, 2015, 144(2): 333-342.
- [11] Fagundes C T, Amaral F A, Vieira A T, *et al.* Transient TLR activation restores inflammatory response and ability to control pulmonary bacterial infection in germfree mice [J]. *J Immunol*, 2012, 188(3): 1411-1420.

- [12] Chen L, Chen P H, Hsu C M. Commensal microflora contribute to host defense against *Escherichia coli* pneumonia through Toll-like receptors [J]. *Shock*, 2011, 36(1): 67-75.
- [13] Ichinohe T, Pang I K, Kumamoto Y, *et al.* Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(13): 5354-5359.
- [14] Wang J, Li F, Wei H, *et al.* Respiratory influenzavirus infection induces intestinal immune injury via microbiota-mediated Th17 cell-dependent inflammation [J]. *J Exp Med*, 2014, 211(12): 2397-2410.
- [15] Ziaka M, Exadaktylos A. Exploring the lung-gut direction of the gut-lung axis in patients with ARDS [J]. *Crit Care*, 2024, 28(1): 179.
- [16] de Jong P R, González-Navajas J M, Jansen N J G. The digestive tract as the origin of systemic inflammation [J]. *Crit Care*, 2016, 20(1): 279.
- [17] Huang Y F, Mao K R, Chen X, *et al.* S1P-dependent interorgan trafficking of group 2 innate lymphoid cells supports host defense [J]. *Science*, 2018, 359(6371): 114-119.
- [18] Mjösberg J, Rao A N. Lung inflammation originating in the gut [J]. *Science*, 2018, 359(6371): 36-37.
- [19] Fyhrquist N, Ruokolainen L, Suomalainen A, *et al.* *Acinetobacter* species in the skin microbiota protect against allergic sensitization and inflammation [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 134(6): 1301-1309.e11.
- [20] Debarry J, Garn H, Hanuszkiewicz A, *et al.* *Acinetobacter lwoffii* and *Lactococcus lactis* strains isolated from farm cowsheds possess strong allergy-protective properties [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 119(6): 1514-1521.
- [21] 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 [J]. *Nat Microbiol*, 2016, 1(10): 16113.
- [22] Rutten E P A, Lenaerts K, Buurman W A, *et al.* Disturbed intestinal integrity in patients with COPD: Effects of activities of daily living [J]. *Chest*, 2014, 145(2): 245-252.
- [23] Roussos A, Koursarakos P, Patsopoulos D, *et al.* Increased prevalence of irritable bowel syndrome in patients with bronchial asthma [J]. *Respir Med*, 2003, 97(1): 75-79.
- [24] Gauguier S, D'Ortona S, Ahnger-Pier K, *et al.* Intestinal microbiota of mice influences resistance to *Staphylococcus aureus* pneumonia [J]. *Infect Immun*, 2015, 83(10): 4003-4014.
- [25] Tulic M K, Piche T, Verhasselt V. Lung-gut cross-talk: Evidence, mechanisms and implications for the mucosal inflammatory diseases [J]. *Clin Exp Allergy*, 2016, 46(4): 519-528.
- [26] Li C X, Liu H Y, Lin Y X, *et al.* The gut microbiota and respiratory diseases: New evidence [J]. *J Immunol Res*, 2020, 2020: 2340670.
- [27] Papanikolaou I, Kagouridis K, Papiris S A. Patterns of airway involvement in inflammatory bowel diseases [J]. *World J Gastrointest Pathophysiol*, 2014, 5(4): 560-569.
- [28] Arrieta M C, Stiemsma L T, Dimitriu P A, *et al.* Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma [J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(307): 307ra152.
- [29] Wang L, Cai Y, Garssen J, *et al.* The bidirectional gut-lung axis in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2023, 207(9): 1145-1160.
- [30] Tulic M K, Piche T, Verhasselt V. Lung-gut cross-talk: Evidence, mechanisms and implications for the mucosal inflammatory diseases [J]. *Clin Exp Allergy*, 2016, 46(4): 519-528.
- [31] 张茂福, 张志明, 宋忠阳, 等. 中药调控氧化应激防治急性肺损伤的研究进展 [J]. *中草药*, 2024, 55(9): 3190-3201.
- [32] 卢悦, 张平平, 王东强, 等. 急性肺损伤中医病因病机的探讨 [J]. *中国中医急症*, 2020, 29(2): 280-282.
- [33] 肖光华, 吴敏, 宓越群. 急性肺损伤中医病机及治法探讨 [J]. *上海中医药杂志*, 2008, 42(10): 80-82.
- [34] 冯枫. 玉屏风散与加味过敏煎干预 PM2.5 致肺损伤作用机制的比较研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [35] Du C Y Q, Zheng K Y Z, Bi C W, *et al.* Yu Ping Feng San, an ancient Chinese herbal decoction, induces gene expression of anti-viral proteins and inhibits neuraminidase activity [J]. *Phytother Res*, 2015, 29(5): 656-661.
- [36] Wang Y, Wang Y C, Ma J, *et al.* YuPingFengSan ameliorates LPS-induced acute lung injury and gut barrier dysfunction in mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 312: 116452.
- [37] Lu Y, Wu Y, Huang M F, *et al.* Fuzhengjiedu Formula exerts protective effect against LPS-induced acute lung injury via gut-lung axis [J]. *Phytomedicine*, 2024, 123: 155190.
- [38] 路立峰, 张媛媛, 李振兴, 等. 葛根芩连汤药效物质基础及质量控制研究进展 [J]. *中成药*, 2022, 44(10): 3239-3243.
- [39] Xu L, Zhang J Q, Wang Y F, *et al.* Uncovering the mechanism of Ge-Gen-Qin-Lian Decoction for treating ulcerative colitis based on network pharmacology and molecular docking verification [J]. *Biosci Rep*, 2021,

- 41(2): BSR20203565.
- [40] Li Y L, Li N, Liu J J, *et al.* Gegen Qinlian Decoction alleviates experimental colitis and concurrent lung inflammation by inhibiting the recruitment of inflammatory myeloid cells and restoring microbial balance [J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 1273-1291.
- [41] 王美龄. 锦红汤通过调节肠道菌群改善脓毒症肺损伤的作用及机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2022.
- [42] Bao K F, Wang M L, Liu L, *et al.* Jinhong Decoction protects sepsis-associated acute lung injury by reducing intestinal bacterial translocation and improving gut microbial homeostasis [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1079482.
- [43] Sun J B, Huang S X, Qin Y, *et al.* Anti-allergic actions of a Chinese patent medicine, Huoxiangzhengqi Oral Liquid, in RBL-2H3 cells and in mice [J]. *Pharm Biol*, 2021, 59(1): 672-682.
- [44] Wu Y, Deng N, Liu J, *et al.* Unlocking the therapeutic potential of Huoxiang Zhengqi San in cold and high humidity-induced diarrhea: Insights into intestinal microbiota modulation and digestive enzyme activity [J]. *Heliyon*, 2024, 10(12): e32789.
- [45] Tang R Y, Zhang J J, Zhang R, *et al.* Huoxiang Zhengqi oral liquid attenuates LPS-induced acute lung injury by modulating short-chain fatty acid levels and TLR4/NF- κ B p65 pathway [J]. *Biomed Res Int*, 2023, 2023: 6183551.
- [46] Griffin P H, Appajosyula S, Bryant M, *et al.* S3438 modulation of the intestinal tight junction reduces lung fibrosis in an animal model for idiopathic pulmonary fibrosis: The role of intestinal microbiome gut-lung axis in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2021, 116(1): S1416.
- [47] 刘明燃, 宋博, 王琳, 等. 麻黄升麻汤对急性肺损伤大鼠微生物多样性和碳水化合物酶谱的影响 [J]. *医药导报*, 2022, 41(9): 1304-1312.
- [48] 师为人, 褚璨灿, 陈雅婷, 等. 王氏连朴饮对急性肺损伤大鼠肺、肠组织 *TNF- α* mRNA、*GR* mRNA 影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(2): 11-14.
- [49] 苏景深, 刘恩顺, 孙增涛, 等. 通腑泻肺法对 ALI/ARDS 大鼠肠屏障的保护作用 [J]. *天津中医药*, 2018, 35(12): 931-934.
- [50] 刘宇寒. 大承气汤通过 VDR 调节细胞焦亡与自噬减轻脓毒症肺损伤的机制研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2022.
- [51] 赵佳文, 李水清, 刘艳菊, 等. 基于抗菌活性及病理指标评价子芩与枯芩对肺炎的药效学差异 [J]. *中草药*, 2018, 49(17): 4064-4070.
- [52] Xiong S H, Sun H J, Lu C, *et al.* Kuqin ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by regulating indoleamine 2,3-dioxygenase 1 and *Akkermansia muciniphila* [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 158: 114073.
- [53] Huang Z H, Xu Y, Wang Q, *et al.* Metabolism and mutual biotransformations of anthraquinones and anthrones in rhubarb by human intestinal flora using UPLC-Q-TOF/MS [J]. *J Chromatogr B*, 2019, 1104: 59-66.
- [54] 王玉, 杨雪, 夏鹏飞, 等. 大黄化学成分、药理作用研究进展及质量标志物的预测分析 [J]. *中草药*, 2019, 50(19): 4821-4837.
- [55] Tang T Y, Wang F, Liu J, *et al.* Rhubarb alleviates acute lung injury by modulating gut microbiota dysbiosis in mice [J]. *Curr Microbiol*, 2022, 79(4): 116.
- [56] Wang Z Y, Xia Q, Liu X, *et al.* Phytochemistry, pharmacology, quality control and future research of *Forsythia suspensa* (Thunb.) Vahl: A review [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 210: 318-339.
- [57] Wang J, Luo L, Zhao X T, *et al.* *Forsythiae Fructus* extracts alleviates LPS-induced acute lung injury in mice by regulating PPAR- γ /RXR- α in lungs and colons [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 293: 115322.
- [58] Forma E, Bryś M. Anticancer activity of *Propolis* and its compounds [J]. *Nutrients*, 2021, 13(8): 2594.
- [59] Li Z Z, Liu X X, Guo Y Y, *et al.* *Propolis* alleviates acute lung injury induced by heat-inactivated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* via regulating inflammatory mediators, gut microbiota and serum metabolites [J]. *Nutrients*, 2024, 16(11): 1598.
- [60] Huang F. Ursodeoxycholic acid as a potential alternative therapeutic approach for neurodegenerative disorders: Effects on cell apoptosis, oxidative stress and inflammation in the brain [J]. *Brain Behav Immun Health*, 2021, 18: 100348.
- [61] Cheng L, Tian H L, Lei H Y, *et al.* Bear bile powder ameliorates LPS-induced acute lung injury by inhibiting CD14 pathway and improving intestinal flora: Exploration of “Fei (lung)-Dachang (large intestine) Interaction” [J]. *Chin J Integr Med*, 2024.
- [62] Ren L, Hai Y, Yang X, *et al.* *Yemazhui* (*Herba Eupatorii Lindleyani*) ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury modulation of the toll-like receptor 4/nuclear factor kappa-B/nod-like receptor family pyrin domain-containing 3 protein signaling pathway and intestinal flora in rats [J]. *J Tradit Chin Med*, 2024, 44(2): 303-314.
- [63] 杨新荣, 窦霞, 李国峰, 等. 柚皮苷药理作用及机制的研究进展 [J]. *中草药*, 2022, 53(10): 3226-3240.
- [64] Rivoira M A, Rodriguez V, Talamoni G, *et al.* New

- perspectives in the pharmacological potential of naringin in medicine [J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28(10): 1987-2007.
- [65] Yang W J, Zhou K Y, Zhou Y, *et al*. Naringin dihydrochalcone ameliorates cognitive deficits and neuropathology in APP/PS1 transgenic mice [J]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10: 169.
- [66] He S Q, Zhuo Y Z, Cui L Z, *et al*. Naringin dihydrochalcone alleviates sepsis-induced acute lung injury via improving gut microbial homeostasis and activating GPR18 receptor [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 137: 112418.
- [67] 付阳洋, 刘佳敏, 卢小鸾, 等. 刺梨主要活性成分及药理作用研究进展 [J]. *食品工业科技*, 2020, 41(13): 328-335.
- [68] Tang L, Zhang S, Zhang M, *et al*. Unlocking the potential of *Rosa roxburghii* trutt polyphenol: A novel approach to treating acute lung injury from a perspective of the lung-gut axis [J]. *Front Microbiol*, 2024, 15: 1351295.
- [69] Chen Z Y, Zhang S, Sun X D, *et al*. *Rosa roxburghii* fermented juice mitigates LPS-induced acute lung injury by modulation of intestinal flora and metabolites [J]. *Front Microbiol*, 2024, 15: 1447735.
- [70] Zhang J Q, Wu C X, Gao L, *et al*. Astragaloside IV derived from *Astragalus membranaceus*: A research review on the pharmacological effects [J]. *Adv Pharmacol*, 2020, 87: 89-112.
- [71] Luo C, Ye Y H, Lv A Q, *et al*. The impact of Astragaloside IV on the inflammatory response and gut microbiota in cases of acute lung injury is examined through the utilization of the PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *PLoS One*, 2024, 19(7): e0305058.
- [72] Liu B, Geng Q, Cao Z W, *et al*. *Nauclea officinalis*: A Chinese medicinal herb with phytochemical, biological, and pharmacological effects [J]. *Chin Med*, 2022, 17(1): 141.
- [73] Wu Y H, Zhang Q L, Mai S Y, *et al*. Strictosamide alleviates acute lung injury via regulating T helper 17 cells, regulatory T cells, and gut microbiota [J]. *Phytomedicine*, 2024, 128: 155490.
- [74] 谢溢坤, 张静, 余茜, 等. 灵芝多糖类成分及其生物活性研究进展 [J]. *中草药*, 2021, 52(17): 5414-5429.
- [75] Li L, Fu W W, Wu R T, *et al*. Protective effect of *Ganoderma atrum* polysaccharides in acute lung injury rats and its metabolomics [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 142: 693-704.
- [76] Song W, Yang X T, Wang W Q, *et al*. Sinomenine ameliorates septic acute lung injury in mice by modulating gut homeostasis via aryl hydrocarbon receptor/Nrf2 pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 912: 174581.
- [77] Su J Q, Chen K S, Sang X, *et al*. Huperzine A ameliorates sepsis-induced acute lung injury by suppressing inflammation and oxidative stress via $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 141: 112907.
- [78] 钟海. 三叶苷对 LPS 诱导急性肺损伤小鼠的保护作用及机理研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2021.
- [79] 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.
- [80] 梁珊珊. 麻黄多糖 ESP-B4 对慢阻肺和急性肺损伤的抗炎作用研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2018.
- [81] 俞莉, 叶苗云, 陈少丹, 等. 基于肠道菌群和代谢组学研究桦褐孔菌多糖对急性肺损伤小鼠的保护作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(13): 86-94.
- [82] 邵兰, 徐进步. 肠道菌群通过戊酸调节脂多糖诱导的急性肺损伤 [J]. *中国微生态学杂志*, 2024, 36(10): 1163-1169.

[责任编辑 赵慧亮]