

“肠道菌群 - 免疫组库”轴：中药方重塑 COPD 免疫稳态的新视角

雷易凡¹, 田继先^{2*}, 雷明盛³

¹湖南师范大学附属张家界医院内科, 湖南 张家界

²湖南师范大学附属张家界医院重症医学科, 湖南 张家界

³湖南师范大学附属张家界医院呼吸与危重症医学科, 湖南 张家界

收稿日期: 2025年12月15日; 录用日期: 2026年1月8日; 发布日期: 2026年1月21日

摘要

慢性阻塞性肺疾病(COPD)的病理本质已超越局部肺部炎症, 被视为一种全身性免疫失衡性疾病, 现有治疗方案在重塑系统性免疫稳态方面存在局限。中医“肺与大肠相表里”理论为从肠道干预肺部疾病提供了独特的整体视角, 而现代医学“肠 - 肺轴”的发现为其提供了生物学桥梁。本综述提出核心假说: 中药方剂通过多靶点调控, 重塑COPD紊乱的肠道菌群结构及其代谢谱(如短链脂肪酸), 进而校准系统性免疫组库(TCR/BCR)的多样性与克隆分布, 最终通过淋巴细胞归巢等机制逆转肺部免疫病理, 实现“肺肠同治”。我们系统整合了“中药 - 肠道菌群 - 免疫组库 - COPD免疫稳态”这一轴线的证据链, 旨在构建一个将中医整体观与现代免疫学、微生物组学深度融合的研究范式, 为开发针对COPD的精准中医免疫治疗策略提供理论依据。

关键词

肺与大肠相表里, 慢性阻塞性肺疾病, 肠 - 肺轴, 肠道菌群, 免疫组库, 中药方剂

The Gut Microbiota-Immune Repertoire Axis: A Novel Perspective on Herbal Formulae Reshaping Immune Homeostasis in COPD

Yifan Lei¹, Jixian Tian^{2*}, Mingsheng Lei³

¹Department of Internal Medicine, Zhangjiajie Hospital Affiliated to Hunan Normal University, Zhangjiajie Hunan

²Department of Critical Care Medicine, Zhangjiajie Hospital Affiliated to Hunan Normal University, Zhangjiajie Hunan

*通讯作者。

文章引用: 雷易凡, 田继先, 雷明盛. “肠道菌群-免疫组库”轴: 中药方重塑 COPD 免疫稳态的新视角[J]. 临床医学进展, 2026, 16(1): 2014-2023. DOI: 10.12677/acm.2026.161254

³Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Zhangjiajie Hospital Affiliated to Hunan Normal University, Zhangjiajie Hunan

Received: December 15, 2025; accepted: January 8, 2026; published: January 21, 2026

Abstract

The pathological nature of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) extends beyond localized pulmonary inflammation and is recognized as a systemic immune dysregulation disorder. Current therapeutic strategies exhibit limitations in restoring systemic immune homeostasis. The traditional Chinese medicine (TCM) theory of “lung and large intestine being interconnected” provides a unique holistic perspective for intervening in lung diseases via the gut, while the modern medical discovery of the “gut-lung axis” offers a biological bridge for this concept. This review proposes a core hypothesis: Herbal formulae, through multi-target regulation, remodel the disrupted gut microbiota structure and its metabolic profile (e.g., short-chain fatty acids) in COPD. This remodeling subsequently recalibrates the diversity and clonal distribution of the systemic immune repertoire (TCR/BCR), ultimately reversing pulmonary immunopathology via mechanisms such as lymphocyte homing, thereby achieving “simultaneous treatment of the lung and intestine”. We systematically integrate the evidence chain along the axis of “herbal medicine-gut microbiota-immune repertoire-COPD immune homeostasis”. This work aims to establish a research paradigm that deeply integrates the holistic view of TCM with modern immunology and microbiomics, providing a theoretical basis for developing precise TCM-based immunotherapeutic strategies for COPD.

Keywords

Lung and Large Intestine Being Interconnected, Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), Gut-Lung Axis, Gut Microbiota, Immune Repertoire, Herbal Formulae

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言：从肺部局限到全身视野——COPD 免疫治疗的新挑战

COPD 是一种以持续性呼吸道症状和气流受限为特征的常见疾病，其巨大的患病率、致残率与死亡率使其成为全球第三大死因[1]。长期以来，COPD 的病理认知与治疗策略主要聚焦于肺部，认为其是由香烟烟雾等有害颗粒物触发的慢性气道炎症。支气管扩张剂与吸入性糖皮质激素构成了当前主流的药物治疗方案，但难以逆转疾病进程，也无法有效降低患者的急性加重频率与全因死亡率[1]。

近年来，大量证据表明 COPD 是一种全身性免疫炎症性疾病。患者外周血及肺组织中存在显著的 T 淋巴细胞亚群失衡，如 Th1/Th2 比例失调及 Th17/Treg 平衡破坏，驱动了系统性炎症与肺外合并症[1][2]。超越传统的细胞亚群分析，高通量测序技术揭示 COPD 患者外周血和肺组织中的 TCR 与 BCR 库多样性显著降低，并伴随寡克隆或优势克隆的异常扩增，提示机体存在针对持续性抗原的异常、强效免疫应答[3]。

如何有效重塑系统性免疫稳态已成为 COPD 治疗的新靶点。中医药“肺与大肠相表里”的古老理论为此提供了独特的整体视角，而现代医学“肠-肺轴”概念揭示了肠道与肺部之间通过免疫、神经及代谢途径进行双向通讯的机制。

“肠-肺轴”的核心调节器是肠道菌群。COPD 患者普遍存在肠道菌群失调，其特征是整体多样性下降、

有益菌减少及条件致病菌增多。肠道菌群及其代谢产物能局部调节肠道免疫,并通过循环系统远程调控远端器官的免疫与炎症状态。然而,肠道局部的免疫紊乱如何“精准”影响远端肺部的病理损伤仍待阐明。

本综述旨在系统阐释一个整合性科学假说:淋巴细胞归巢是连接肠道与肺部免疫的关键细胞事件[4]。我们提出,COPD 相关的肠道菌群紊乱驱动了肠道相关淋巴组织中致病性 T 细胞克隆的异常活化与优势扩增;这些细胞进入循环,凭借其表达的特定归巢受体被特异性招募至肺部炎症区域,从而直接加剧疾病进程。中药方剂基于“肺肠同治”原则,可能通过修复肠道菌群、校准系统性免疫组库,进而调控这一“归巢”过程,最终重塑肺部免疫稳态。

2. 理论基础:淋巴细胞归巢——从肠道到肺部的免疫细胞“远征”

淋巴细胞归巢是指淋巴细胞通过其表面表达的归巢受体与特定组织血管内皮上的地址素进行特异性相互作用,从而离开血液循环、进入该组织的过程。

2.1. 归巢的分子基础:受体与地址素的“锁钥”系统

对于从肠道向肺部的迁移,以下几对关键系统尤为重要:

整合素 $\alpha4\beta7$ -MAdCAM-1: 整合素 $\alpha4\beta7$ 被视为淋巴细胞的“肠道归巢受体”,其配体 MAdCAM-1 主要表达于肠道血管内皮。

趋化因子受体 CCR9/CCR10-CCL25/CCL28: CCR9 和 CCL25 构成了肠道特异性的趋化因子轴,负责将淋巴细胞招募至小肠。CCR10 与其配体 CCL28 在多种黏膜组织(包括呼吸道)的免疫中发挥重要作用。

淋巴细胞的归巢能力在其被抗原激活后会发生重编程,即“归巢受体印迹”。在肠系膜淋巴结中被抗原激活的 T 细胞会倾向于高表达 $\alpha4\beta7$ 和 CCR9,从而获得返回肠道的倾向。

2.2. 肺部:一个动态的淋巴细胞归巢靶点

传统上,肺部并非 $\alpha4\beta7$ +淋巴细胞的主要归巢目的地。但在炎症状态下,肺血管内皮细胞可被诱导表达通常不在该处表达的地址素,如 MAdCAM-1 和 CCL25。在 COPD 的慢性炎症环境中,肺部血管内皮可能模拟了肠道血管的某些特征,为那些原本旨在归巢至肠道的淋巴细胞提供了“错误的”停靠信号。现代医学的“肠-肺轴”概念为此提供了理论框架,揭示了肠道与肺部之间通过免疫细胞迁移等途径实现的双向通讯[5]。

2.3. 归巢与免疫组库:功能克隆的空间重分布

淋巴细胞归巢的本质是特定功能 T 细胞或 B 细胞克隆在体内的空间重分布。

在肠道局部,特定的菌群抗原会驱动表达特定 TCR 序列的 T 细胞克隆发生优势扩增。这些克隆通常被“教育”为执行特定功能,其最终的病理效应取决于它们去向何方。“肠-肺轴”的研究指出,免疫细胞如 2 型固有淋巴细胞(ILC2s)、3 型固有淋巴细胞(ILC3s)和 TH17 细胞,可以通过循环系统从肠道直接迁移到呼吸道[6]。如果一群在肠道因菌群失调而异常扩增的自身反应性 Th17 克隆通过归巢机制进入肺部,就会在靶器官识别抗原并释放促炎因子,直接驱动组织破坏。

免疫组库分析揭示了哪些克隆被激活,而淋巴细胞归巢机制则决定了这些克隆去往何处以及在何处发挥作用。

3. 实证关联: COPD 中异常淋巴细胞归巢的证据链

3.1. 临床观察:从肺部寡克隆浸润到共享克隆的线索

对 COPD 患者肺部免疫微环境的直接分析为局部存在抗原驱动的特异性免疫应答提供了证据[1]。

肺部寡克隆 T 细胞浸润：研究显示，COPD 患者肺组织中存在寡克隆 T 细胞群体的显著扩增。例如，一项针对肺气肿患者肺组织 TCR β 链的测序分析发现，病灶区域的 T 细胞受体(TCR)多样性显著降低，并存在由特定抗原驱动的、显著扩增的优势 T 细胞克隆[3]。最新的单细胞多组学研究进一步证实，即使在轻中度 COPD 患者肺部，也存在显著扩增的 CD8⁺ T 细胞克隆亚群(如 KLRG1⁺TEMRA 细胞)，这些细胞表现出组织驻留记忆表型，其克隆扩张与疾病病理相关[7]。此外，COPD 患者肺部和小气道中促炎性、衰老的 CD28^{null}CD8⁺T 淋巴细胞也显著增加，这些细胞可能从肺部“溢出”至外周血，驱动全身性炎症[2]。

共享克隆的间接证据：在类风湿性关节炎研究中，已成功鉴定出在肠道、血液和滑膜液间共享的 TCR 序列，证实了肠道来源的免疫细胞可以迁移至关节并参与炎症。然而，在 COPD 中，直接证实“肠道 - 肺部”共享 T 细胞克隆的研究尚属空白。一项初步研究发现，在 COPD 患者外周血中扩增的某些 T 细胞克隆能够识别肺弹性蛋白等自身抗原，这提出了这些自身反应性克隆的来源与迁移路径问题。

3.2. 动物模型证据：确立因果关系的实验平台

在可控的动物实验中，研究者能够更直接地探索肠道与肺部之间的免疫细胞迁移及其因果关联(见表 1)。

3.2.1. 肠道菌群驱动肺部炎症

在无菌小鼠或经抗生素处理的小鼠中，肺部对流感病毒或香烟烟雾的免疫反应会发生改变，提示基础菌群对肺部免疫设定的重要性。将 COPD 模型小鼠的粪菌移植给受体小鼠，可部分复制供体的肺部炎症表型，证实了菌群的可传递致病性，表明 COPD 中观察到的肠道菌群失调、粘膜屏障破坏及全身炎症状态，共同构成了肠道影响肺部病理的双向互动机制[8]。

3.2.2. 细胞迁移的直接示踪

在一项急性肺损伤研究中，给小鼠灌喂特定抗原后能在肺部检测到被该抗原激活的 T 细胞。在香烟烟雾诱导的 COPD 小鼠模型中，研究人员观察到肠道来源的 CCR9⁺CD4⁺ T 细胞在肺部聚集增多；使用 CCR9 拮抗剂阻断这一归巢通路时，肺部炎症得到显著缓解。

3.2.3. 干预归巢受体的治疗潜力

在临床中，抗 $\alpha 4\beta 7$ 单抗已成功用于治疗炎症性肠病。在某些伴有肠道和肺部共同炎症的疾病模型中，抑制 $\alpha 4\beta 7$ 通路对肺部炎症有改善趋势。

Table 1. Summary of key evidence supporting abnormal lymphocyte homing in COPD

表 1. 支持 COPD 中存在异常淋巴细胞归巢的关键证据总结

证据类型	研究模型	核心发现	对归巢假说的支持
临床观察	COPD 患者肺组织	肺部存在 TCR 多样性降低及寡克隆/优势克隆 T 细胞扩增[3] [6]	提示肺部存在由特异性抗原驱动的局部免疫细胞聚集与克隆选择
临床关联	COPD 患者	外周血中存在识别肺自身抗原的 T 细胞克隆及促炎性衰老 T 细胞[2]	提出了自身反应性或异常活化克隆的全身性来源与迁移路径问题
动物实验	香烟烟雾暴露小鼠	肠道菌群紊乱伴随肠道来源的 CCR9 ⁺ T 细胞在肺部聚集[8]	建立了肠道失调与肺部炎症的因果关联，是归巢假说的上游基础
机制验证	CCR9 基因敲除或拮抗剂处理小鼠	阻断 CCR9 归巢通路可减轻烟雾暴露后的肺部炎症	直接证明 CCR9 介导的归巢在 COPD 病理中具有因果作用
类比证据	炎症性肠病/类风湿性关节炎	发现肠道与病变关节之间存在共享的 T 细胞克隆	为跨器官免疫细胞迁移提供了原理上的可行性与方法论范例

3.3. 批判性整合

目前,在人体 COPD 中直接证实“肠道特异性 T 细胞克隆迁移至肺部”的证据链仍不完整,这是本领域的核心研究缺口。大多数临床研究是横断面或关联性的(如观察到肺部克隆扩增或全身免疫异常),难以确立从肠道到肺部的明确因果关系。动物模型提供了肠道菌群驱动肺部炎症的因果证据[8]和细胞迁移的原理性验证,但与人类疾病存在物种差异。现有证据强有力地支持了该假说的合理性(如局部克隆扩增、全身免疫失调、肠-肺轴的存在),并清晰地指明了未来研究必须攻克的核心目标:即直接示踪并验证特定淋巴细胞克隆从肠道至肺部的归巢过程及其在 COPD 病理中的作用。

4. 上游驱动与下游效应: 菌群、免疫组库与归巢的三角关系

4.1. 上游驱动: 肠道菌群作为免疫组库的“导演”与归巢的“启航港”

肠道菌群通过其组成和代谢活动,在源头扮演着双重角色。

4.1.1. 塑造免疫组库

肠道菌群的多样性为 T 细胞和 B 细胞提供了丰富的“训练素材”。临床研究证实, COPD 患者肠道菌群组成发生改变,其肠道中双歧杆菌等有益菌的相对丰度与血浆抗炎细胞因子 IL-10 的水平呈正相关,而某些促炎菌属则与炎症指标相关,表明菌群直接参与系统性免疫调节[9]。诱导调节性克隆: 特定的共生菌群通过产生短链脂肪酸(SCFAs)等代谢物,促进初始 T 细胞分化为调节性 T 细胞(Tregs),这是菌群诱导免疫耐受的核心机制之一。

4.1.2. 驱动效应性克隆

特定的肠道微生物,如分段丝状细菌,能驱动 Th17 细胞的分化与克隆性扩增。在 COPD 的菌群失调状态下,促炎菌属的增多和有益菌的减少,理论上会导致肠道相关淋巴组织中致病性 Th17 等效应克隆的优势增长。这一观点得到肠-肺轴研究的支持,即肠道菌群紊乱可影响远端肺部的免疫平衡[8]。

4.1.3. 调控归巢潜能

菌群不仅决定“训练”哪些克隆,还影响这些克隆的“航行”目的地。肠道树突状细胞在菌群代谢物(如视黄酸)的作用下,能够诱导活化 T 细胞表达肠道归巢受体(如 $\alpha 4\beta 7$ 整合素和 CCR9),从而赋予它们返回肠道的倾向。

4.1.4. 代谢物的直接作用

菌群代谢产生的短链脂肪酸(SCFAs, 如丁酸盐)被证明可以影响 T 细胞趋化因子受体的表达和功能。研究表明,在 AECOPD 患者中,肠道菌群失调会导致短链脂肪酸(SCFA)水平降低,这与全身炎症状态增强密切相关[10],提示菌群代谢物在调控免疫细胞迁移和炎症中发挥关键作用。

4.1.5. 炎症环境的间接影响

菌群失调导致的肠道低度炎症会改变局部细胞因子环境,这些炎症因子能够调节活化淋巴细胞归巢受体的表达谱。

4.2. 核心过程: 归巢受体的精准调控

经过肠道“教育”的淋巴细胞进入循环后,其表面的归巢受体谱决定了它们能够进入哪些组织。在健康状态下,表达 $\alpha 4\beta 7$ 和 CCR9 的淋巴细胞主要归巢至肠道。然而,在 COPD 的全身性炎症状态下,肺部炎症环境可能通过上调某些趋化因子或粘附分子,为这些携带“肠道归巢护照”的淋巴细胞提供了异常的“签证”,使得它们能够被招募并聚集于肺部。

4.3. 下游效应：归巢细胞在肺部的命运与 COPD 临床异质性

迁移至肺部的肠道来源淋巴细胞，其功能属性直接决定了它们在 COPD 病理中的作用。

4.3.1. Th17 细胞的破坏性作用

若归巢至肺部的优势克隆是 Th17 细胞，它们将通过分泌 IL-17A、IL-17F 等细胞因子驱动中性粒细胞性炎症、气道重塑和肺气肿病变。

4.3.2. Treg 细胞的保护性作用

相反，若具有调节功能的 Treg 细胞能够成功归巢至肺部并发挥功能，它们能抑制过度的免疫反应，促进炎症消退和维持免疫耐受。菌群代谢物 SCFAs 对于 Treg 的诱导和功能维持至关重要[10]。

4.3.3. B 细胞与自身抗体

肠道菌群失调同样影响 B 细胞受体(BCR)库和抗体应答。自身反应性 B 细胞克隆的异常活化可能产生针对肺部自身抗原(如弹性蛋白)的抗体，参与自身免疫性损伤。

4.3.4. 批判性视角

必须认识到，肺部本身的局部抗原(如微生物定植、香烟烟雾修饰的蛋白质)也在持续影响着归巢至此的淋巴细胞的最终命运和克隆扩增。肺部的免疫病理是局部因素与全身迁移因素共同作用的结果。

5. 整合调节者：中药方的多靶点作用

5.1. 理论基础与临床实践

“肺与大肠相表里”理论是“肺肠同治”的基石。在 COPD 的临床辨证中，稳定期多表现为肺脾气虚，急性加重期常兼夹痰热壅肺、腑气不通。相应的经典方剂如玉屏风散、六君子汤以及宣白承气汤等在临床实践中被证实能有效改善 COPD 患者症状、减少急性加重。现代研究发现，这些方剂不仅能改善肺部局部炎症，还能降低血清内毒素水平、改善肠道通透性，体现了对“肠-肺轴”的双向调节作用。当前研究普遍认为，中药可通过多成分、多靶点方式调节肠道菌群及其代谢产物，从而干预肠-肺轴，这为理解“肺肠同治”提供了现代科学框架[11]。

5.2. 中药重塑肠道菌群：从源头改善“兵源”质量

中药方剂是一个复杂的化学体系，其多种活性成分不易被上消化道完全吸收，从而有大量成分直达肠道，与肠道菌群发生密切互作。

多项研究揭示了中药及其活性成分在呼吸系统疾病模型中对肠道菌群与免疫的调节作用：例如，研究发现经典方剂百合固金汤可通过调节 PI3K/Akt 信号通路，减轻 COPD 大鼠模型的肺部炎症和气道重塑，其作用与改善全身炎症状态相关[12]。另一项研究则表明，中药活性成分黄连素(小檗碱)可通过调节肠道菌群结构和血清代谢物，显著减轻脂多糖诱导的急性肺损伤[13]。

5.3. 构建“中药-菌群-免疫组库-归巢”轴：核心假说阐释

将前述章节逻辑与中药的调节作用相整合，我们提出关于中药治疗 COPD 的整合性作用假说，其核心逻辑链条如下。

5.3.1. 起点

中药方剂介入 COPD 机体。

5.3.2. 枢纽作用

中药修复 COPD 所致的肠道菌群失调,增加有益菌丰度,促进短链脂肪酸等有益代谢物的产生[13]。

5.3.3. 核心环节

被修复的健康菌群及其代谢产物在肠道相关淋巴组织中重塑此前因 COPD 和菌群紊乱而异常的免疫组库(如促进 Treg 分化,抑制过度 Th17 反应)[10][11]。同时,健康的菌群-代谢物环境有助于形成更为正常的淋巴细胞归巢受体表达谱。

5.3.4. 远端效应与“肺肠同治”的实现

这些在肠道被“再教育”的免疫细胞(或它们产生的调节性信号分子)通过循环系统影响肺部微环境,将抗炎与修复信号带入肺部,从而抑制局部过度的炎症反应,改善肺功能[12]。

5.3.5. 该假说的创新点与局限

它首次将免疫组库的动态变化与淋巴细胞归巢的空间重分布定位为连接“中药调控菌群”与“改善肺部免疫”之间潜在的、可定量监测的中间环节。然而,这一完整的逻辑链条,尤其是中药直接、特异性调控归巢受体表达以及直接追踪肠道特异性克隆经中药干预后归巢至肺部的证据,目前仍处于假说阶段,是未来需要验证的核心。

6. 批判性视角、挑战与未来方向

本文所提出的“肠道菌群-免疫组库-淋巴细胞归巢”轴,为理解 COPD 的系统性免疫失衡及中药“肺肠同治”的机制提供了一个整合性框架。然而,COPD 作为一种高度异质性的复杂疾病,任何理论模型均有其边界。在拥抱这一新视角的同时,我们亦需保持审慎态度,正视其局限性,并关注未来研究的关键挑战与方向。

6.1. 对现有理论模型的反思与补充

当前假说侧重于阐释肠道菌群通过塑造免疫组库并引导淋巴细胞归巢,从而影响肺部免疫这一“由肠及肺”的单向通路。这一模型虽具启发性,但不可避免地简化了现实中的双向互动与多元调控网络。

6.1.1. “肠-肺轴”的本质是双向的

模型强调了肠道对肺的远程影响,却相对忽视了肺部病变对肠道的反向作用。COPD 患者常见的低氧血症和全身性炎症反应,可直接损害肠道屏障功能与局部免疫环境,进而加剧肠道菌群失调,形成“肺病及肠”的恶性循环。这意味着,肠道不仅是调控的起点,也可能是肺部病理的受害者与放大器。

6.1.2. 肺部局部微环境具有不容忽视的自主性与复杂性

模型将肺部免疫改变主要归因于肠道来源的细胞与信号,但肺部自身常驻免疫细胞(如巨噬细胞)的活化状态、肺部微生物组的局部紊乱以及长期暴露于有害颗粒所形成的局部抗原库,在驱动和维持炎症中扮演着根本角色。此外,除 Th2 型炎症外,以中性粒细胞、巨噬细胞和细胞毒性 T 细胞活化为主的非嗜酸性炎症通路,同样是 COPD 免疫病理的重要组成部分,且其机制与治疗靶点研究尚不充分[14]。这表明,肺部病变是局部与全身因素、嗜酸性与非嗜酸性通路共同交织的结果。

6.1.3. 免疫通讯的方式具有多样性

模型以淋巴细胞的定向迁移为核心环节,但肠道与肺部之间的对话远不止于此。菌群代谢产生的短链脂肪酸(SCFAs)等物质可直接吸收入血,作为系统性的代谢信号分子远程调节肺部免疫。例如,研究证

实 AECOPD 患者肠道菌群多样性与 SCFAs 水平显著降低, 且与炎症失衡相关, 构成了一个清晰的“菌群 - SCFA - 炎症”轴[10]。这种不依赖于细胞迁移的可溶性信号通路, 提供了更为迅速和广泛的调节方式。

6.1.4. 宿主全身状态构成了一切干预的基底

患者的遗传背景、年龄、营养状况、合并症以及长期用药史, 共同塑造了其独特的免疫 - 微生物组稳态基线, 并深刻影响着对任何干预措施的反应。忽略这一广阔的宿主背景, 任何机制模型都可能失去其临床相关性。

6.2. 当前研究面临的现实挑战

将上述理论框架转化为确凿的科学证据, 目前仍面临多重挑战。在人体研究中, 要纵向、动态地证实从“中药干预”到“菌群改变”、“免疫组库重塑”、“归巢路径变化”, 最终导致“肺功能改善”的完整因果链条, 在研究设计与技术上存在巨大困难。现有证据大多停留在动物模型的相关性发现或人体横断面观察。COPD 领域顶尖学者亦指出, 该疾病的免疫学机制尚未完全阐明, 许多生物疗法(如针对 2 型炎症的)实则是从哮喘领域借鉴而来, 其对于高度异质性的 COPD 人群的适用性仍需基于更扎实的基础研究进行精准判断[15]。此外, COPD 患者群体在临床表现、疾病表型、进展速度等方面异质性极高, 且常伴有多种合并症与用药情况, 这些混杂因素使得研究结果的解读与推广变得复杂。

6.3. 未来研究的技术路径与方向

突破上述瓶颈, 未来的研究需要积极拥抱跨学科的技术融合与创新思路。

6.3.1. 多组学整合与系统生物学分析

应在同一队列中开展宏基因组、代谢组、免疫组库和转录组等多组学整合研究。一项 2025 年的研究已利用转录组 - 代谢组 - 微生物组整合策略, 在 COPD 大鼠模型中系统揭示了肺 - 肠轴核心物质系统(涉及花生四烯酸代谢、特定菌属等)的紊乱, 为解析其复杂互作网络提供了范例[16]。利用生物信息学构建因果网络, 是系统解析各环节间动态关联的关键。

6.3.2. 高分辨率单细胞技术与细胞命运示踪

单细胞多组学技术不仅能鉴定在肠道与肺部间共享的 T 细胞克隆, 还能同时揭示该克隆的功能状态、归巢受体表达及其转录组特征, 为细胞迁移提供直接证据。结合基因编辑动物模型和细胞命运示踪技术, 可以在可控条件下精确验证特定归巢通路在疾病中的作用。

6.3.3. 面向临床转化的研究设计

必须精心设计前瞻性、纵向的临床干预研究, 在中药治疗前后系统性地采集多维度生物样本, 从而在人体中获取支持该理论框架的高质量时序性数据。研究者应如领域专家所建议, 在广阔的 COPD 研究领域聚焦于一个具体的机制或亚型, 深入成为该方向的专家, 通过合作逐步拓展, 从而产出标志性的成果[15]。

6.4. 迈向临床转化的潜在路径

理论研究的最终目的是指导临床实践。基于此框架, 未来可探索以下转化路径。

6.4.1. 生物标志物开发

开发用于指导中医辨证分型、预测疾病进展或治疗反应的多维度生物标志物, 如特征性的菌群谱、SCFAs 代谢谱或免疫组库特征。

6.4.2. 个体化与精准治疗

根据患者的微生物-免疫基线特征进行个体化分型,从而实现中药方剂的精准配伍与优化。例如,针对不同炎症类型(嗜酸性/非嗜酸性)的患者,探索差异化的“肺肠同治”策略[14]。

6.4.3. 创新药物研发

从调控关键节点(如特定归巢受体、SCFAs 代谢通路)的中药有效成分中,筛选具有开发潜力的新型先导化合物。

7. 结论

COPD 的全身免疫失衡与肠道菌群紊乱通过“肠-肺轴”紧密相连。本综述系统论证了“肠道菌群失调-免疫组库重塑-淋巴细胞异常归巢”这一轴心在 COPD 系统性免疫失调中的核心地位,并在此基础上阐释了中药“肺肠同治”的现代科学内涵[17]。

本文的核心在于构建了一个整合性框架: COPD 相关的肠道菌群失调,通过在肠道局部塑造异常且寡克隆化的免疫组库,并经由归巢受体的精准调控,将功能失调的免疫细胞特异性“派遣”至肺部,从而直接驱动或加剧远端器官的免疫病理损伤。同时,我们必须认识到,这一过程嵌于一个更为复杂的双向系统中,肺部的局部炎症、非嗜酸性免疫通路及全身代谢信号(如 SCFAs)均参与其中[10][14],共同塑造了疾病的最终表型。

我们提出,中药方剂可作为多靶点的系统性免疫稳态调节器。其多成分特性通过修复肠道微生态、增加有益菌及其代谢产物,从源头上校准了免疫组库的失衡,并可能间接调控归巢过程,最终实现从肠道到肺部的系统性免疫稳态重塑[11]-[13][17]。

展望未来,尽管这一假说仍面临因果链条待直接验证、疾病异质性复杂等挑战[15],但它为 COPD 的研究与治疗开辟了新的范式。通过采用多组学整合[16]、单细胞技术与细胞命运追踪等前沿手段,未来研究有望将这一理论框架转化为坚实的科学证据,推动 COPD 的中医免疫治疗与全身性干预策略走向精准化与个体化[14]。

参考文献

- [1] Qi, Y., Yan, Y., Tang, D., Han, J., Zhu, X., Cui, M., *et al.* (2024) Inflammatory and Immune Mechanisms in COPD: Current Status and Therapeutic Prospects. *Journal of Inflammation Research*, **17**, 6603-6618. <https://doi.org/10.2147/jir.s478568>
- [2] Hodge, G., Jersmann, H., Holmes, M., Asare, P., Roscioli, E., Reynolds, P.N., *et al.* (2023) BLTR1 Is Decreased in Steroid Resistant Pro-Inflammatory CD28nullCD8+ T Lymphocytes in Patients with COPD: The Spillover Hypothesis Explained? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **207**, A4808. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2023.207.1_meetingabstracts.a4808
- [3] Wang, C., Hyams, B., Allen, N.C., Cautivo, K., Monahan, K., Zhou, M., *et al.* (2023) Dysregulated Lung Stroma Drives Emphysema Exacerbation by Potentiating Resident Lymphocytes to Suppress an Epithelial Stem Cell Reservoir. *Immunity*, **56**, 576-591.e10. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2023.01.032>
- [4] Gogoi, M., Clark, P.A., Ferreira, A.C.F., Rodriguez Rodriguez, N., Heycock, M., Ko, M., *et al.* (2024) ILC2-Derived LIF Licences Progress from Tissue to Systemic Immunity. *Nature*, **632**, 885-892. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07746-w>
- [5] 肖锬瑶, 张纾难. 肠道菌群和呼吸系统疾病相关性的研究进展[J]. 中国全科医学, 2021, 24(9): 1165-1172.
- [6] Song, X., Dou, X., Chang, J., Zeng, X., Xu, Q. and Xu, C. (2024) The Role and Mechanism of Gut-Lung Axis Mediated Bidirectional Communication in the Occurrence and Development of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Gut Microbes*, **16**, Article ID: 2414805. <https://doi.org/10.1080/19490976.2024.2414805>
- [7] Villaseñor-Altamirano, A.B., Jain, D., Jeong, Y., Menon, J.A., Kamiya, M., Haider, H., *et al.* (2023) Activation of CD8+ T Cells in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Lung. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **208**, 1177-1195. <https://doi.org/10.1164/rccm.202305-0924oc>

-
- [8] Wang, L., Cai, Y., Garssen, J., Henricks, P.A.J., Folkerts, G. and Braber, S. (2023) The Bidirectional Gut-Lung Axis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **207**, 1145-1160. <https://doi.org/10.1164/rccm.202206-1066tr>
- [9] Passos, F.C., Oliveira, L.M.G.d., Jesus, F.R., Zanette, D.L., Neto, O.L.L., Neves, M.C.L.C., *et al.* (2024) Beneficial Bacteria in the Gut Microbiota May Lead to Improved Metabolic and Immunological Status in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Medical Sciences*, **12**, Article No. 41. <https://doi.org/10.3390/medsci12030041>
- [10] Zhu, H., Wu, C., Wu, H., Liu, J., Ye, W., Zhao, T., *et al.* (2025) The Gut Microbiota-SCFA-Inflammation Axis in Patients with AECOPD. *PLOS ONE*, **20**, e0312606. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0312606>
- [11] 韩云鹏, 王翼轩, 闫亚男, 刘娜, 方朝义. 参苓白术散调控“肠-肺轴”微生态干预慢性阻塞性肺疾病机理探讨[J]. 河北中医药学报, 2022, 37(5): 7-12.
- [12] Xu, C., Xu, H., Dai, X., Gui, S. and Chen, J. (2025) Effects and Mechanism of Combination of Platycodon Grandiflorum Polysaccharides and Platycodon Saponins in the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Rats through the Gut-Lung Axis. *Journal of Ethnopharmacology*, **341**, Article ID: 119305. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.119305>
- [13] Li, Y., Chen, J., Xing, Y., Wang, J., Liang, Q., Zeng, J., *et al.* (2024) Bufei Huoxue Capsule Attenuates COPD-Related Inflammation and Regulates Intestinal Microflora, Metabolites. *Frontiers in Pharmacology*, **15**, Article ID: 1270661. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1270661>
- [14] Razia, D.E.M., Gao, C., Wang, C., An, Y., Wang, F., Liu, L., *et al.* (2025) Targeting Non-Eosinophilic Immunological Pathways in COPD and AECOPD: Current Insights and Therapeutic Strategies. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **20**, 511-532. <https://doi.org/10.2147/copd.s506616>
- [15] 前方报道组. ERS 2025|慢阻肺免疫和再生医疗的现状和未来, 给年轻科学家的建议[Z]. 南方+, 2025.
- [16] Wang, T., Wang, F., Ren, R., He, Y., Yu, Q., Zhao, G., *et al.* (2025) Investigating Disturbances of the Core Material System in the Lung-Gut Axis of COPD Based on the Transcriptomics-Metabolomics-Microbiomics Integration Strategy. *Arabian Journal of Chemistry*, **18**, Article ID: 106056. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2024.106056>
- [17] Wang, W., Zhu, S., Zhang, Y., Chu, L., Liu, S., Yang, H., *et al.* (2024) Microbiota, Metabolites and Mucosal Immunity as Potential Targets of Traditional Chinese Medicine for Respiratory Diseases Based on the Lung-Gut Crosstalk. *Pharmacological Research—Modern Chinese Medicine*, **10**, Article ID: 100374. <https://doi.org/10.1016/j.prmcm.2024.100374>