

## · 论著 ·

DOI: 10.12464/j.issn.0253-9802.2024-0321

# 中医辨证治疗方案对老年 CAP 出院后患者肠道菌群及代谢组学的影响

刘晓鹏<sup>1,2</sup>, 周林琼<sup>3</sup>, 孟圆圆<sup>1,2</sup>, 鄢子涵<sup>1,2</sup>, 王明航<sup>1</sup>✉

(1. 河南中医药大学第一附属医院肺病科, 河南 郑州 450003; 2. 河南中医药大学第一临床医学院, 河南 郑州 450003; 3. 上海中医药大学, 上海 201203)

**【摘要】** 目的 评价中医辨证治疗方案对老年社区获得性肺炎 (CAP) 出院后患者肠道菌群及代谢组学的影响。方法 于 2022 年 12 月至 2023 年 11 月随机选取河南中医药大学第一附属医院出院后的 19 例老年 CAP 患者 (观察组 11 例, 对照组 8 例), 16 名健康志愿者, 收集血浆和粪便样本, 基于 16S rDNA 高通量测序技术分析肠道菌群变化, 采用超高液相色谱质谱联用技术进行血浆代谢组学研究。结果 肠道菌群分析, 在门水平, 治疗后弯曲杆菌门、脱铁杆菌门丰度升高 (均  $P < 0.05$ ); 在属水平, 纺锤链杆菌属、毛螺菌科 NK4A136 组属、脱硫弧菌未分类属、拟普雷沃菌属升高 (均  $P < 0.05$ )。非靶向代谢组学分析, 中医辨证治疗方案可改善 L-色氨酸、丙二酸、甘氨酸等代谢物水平, 主要涉及甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢、氨酰-tRNA 的生物合成、嘌呤代谢等通路。联合分析显示治疗后髌骨菌门与腺嘌呤呈负相关 ( $P = 0.006$ ); 纺锤链杆菌属与 4,6-二羟基喹啉呈负相关 ( $P = 0.003$ ); 乳杆菌属与腺苷磷酰硫酸呈正相关 ( $P = 0.004$ )。结论 中医辨证治疗老年 CAP 出院后患者, 可能通过改善肠道微生物物种结构, 调节肠道菌群相对丰度, 影响氨基酸、蛋白质和能量代谢等相关通路来发挥治疗作用。

**【关键词】** 老年; 社区获得性肺炎; 代谢组学; 肠道菌群; 中医辨证治疗

## Intestinal flora and metabolomics of post-discharge elderly CAP patients treated with syndrome differentiation in traditional Chinese medicine

LIU Xiaopeng<sup>1,2</sup>, ZHOU Linqiong<sup>3</sup>, MENG Yuanyuan<sup>1,2</sup>, YAN Zihan<sup>1,2</sup>, WANG Minghang<sup>1</sup>✉

(1. Department of Pulmonary Disease, the First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, China; 2. The First Clinical School of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, China; 3. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

Corresponding author: WANG Minghang, E-mail: wmh107hn@163.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the effect of syndrome differentiation in traditional Chinese medicine on intestinal flora and metabolomics in elderly patients with community-acquired pneumonia (CAP) after discharge from the hospital. **Methods** Nineteen elderly patients with CAP (11 in the experimental group and 8 in the control group) who were discharged from the First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine between December 2022 and November 2023 and 16 healthy volunteers were randomly selected. Plasma and fecal samples were collected. The changes in gut microbiota were analyzed using 16S rDNA high-throughput sequencing technology. Plasma metabolomics research was conducted using ultra-high-performance liquid chromatography-mass spectrometry technology. **Results** Based on the intestinal flora assay, at the phylum level, the abundance of *Campylobacter* species and *Desulfovibrio phylum* was increased after treatment (both  $P < 0.05$ ); at the genus level, the genera of *Fusiform streptococcus*, *Trichoderma sphaericornutum* group NK4A136, *Desulfovibrio* unclassified, and *Prevotella* anomalies were significantly elevated (all  $P < 0.05$ ). Based on untargeted metabolomics assay, the treatment improved patients' metabolite levels of L-tryptophan, malonate, and glycine, which are mainly involved in glycine, serine, and threonine metabolism, aminoacyl-tRNA biosynthesis, and purine metabolism pathways. In the joint analysis of intestinal flora and plasma differential metabolites, *Patella* species showed a significantly negative correlation with adenine after treatment ( $P = 0.006$ ); *Fusobacterium* spp. showed a significantly

收稿日期: 2024-08-12

基金项目: 国家重点研发计划 (2023YFC3502602); 河南省高校科技创新团队 (23IRTSTHN027)

作者简介: 刘晓鹏, 硕士研究生, 研究方向: 中医药防治呼吸系统疾病, E-mail: xiaopeng5364@163.com; 王明航, 通信作者, 主任医师, 博士生导师, 研究方向: 中医药防治呼吸系统疾病, E-mail: wmh107hn@163.com

negative correlation with 4, 6-dihydroxyquinoline ( $P = 0.003$ ); and *Lactobacillus spp.* showed a significantly positive correlation with adenosine phosphorothioate ( $P = 0.004$ ). **Conclusions** In post-discharge elderly CAP patients, syndrome differentiation in traditional Chinese medicine may exert therapeutic effects by improving the structure of intestinal microbial species, increasing the relative abundance of probiotics and decreasing the relative abundance of harmful bacteria, and influencing the pathways associated with the metabolism of amino acids, proteins and energy.

**【Key words】** Elderly; Community-acquired pneumonia; Metabolomics; Gut flora; Syndrome differentiation in traditional Chinese medicine

社区获得性肺炎 (community acquired pneumonia, CAP) 是指在医院外罹患的感染性肺实质炎症<sup>[1]</sup>, 为全球十大死亡原因之一<sup>[2]</sup>。年龄超过 65 岁的老年患者中, CAP 的发病率、住院率以及病死率均较高<sup>[3]</sup>。其中, 老年 CAP 发病率为 52.36/1 000, 高于青壮年人群<sup>[4]</sup>。老年人群存在对药物治疗反应性降低、炎症吸收较慢、病程较长、合并基础病、免疫力低下等问题, 出院后再住院的风险较高<sup>[5-6]</sup>。肺炎患者出院后 30 d 内再住院率达 23%<sup>[7]</sup>, 病死率达 22.5%<sup>[8]</sup>。抗感染药物是治疗肺炎的主要措施, 不规范使用会增加耐药性风险及不良反应<sup>[9]</sup>。中医药在改善 CAP 恢复期老年患者的症状及预后等方面具有一定的优势<sup>[10]</sup>, 但作用机制尚不明确。本团队的前期研究已证实中医药治疗可降低老年 CAP 出院后患者的肺炎再住院率、缓解咳嗽、乏力等症状, 提高其生活质量<sup>[10]</sup>。在此基础上, 本研究基于肠道菌群与代谢组学分析, 评价中医辨证治疗在老年 CAP 出院后患者改善肠道菌群、调节代谢通路中的相关机制, 为临床治疗提供依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选择 2022 年 12 月至 2023 年 11 月收治河南中医药大学第一附属医院的辨证分型为肺脾气虚、痰湿未尽和气阴两虚、痰热未清证的老年 CAP 出院后患者, 并于体检中心招募健康志愿者。本研究前期采取随机、双盲、安慰剂对照试验设计,

参考文献[11-12], 组学样本量最少为 5 例, 由于疫情原因, 留取样本较少, 对留取的所有样本均进行检测。本研究共收集老年出院后 CAP 患者 22 例 (CAP 组), 健康志愿者 16 名 (健康组)。CAP 组患者根据随机数表法分为观察组与对照组各 11 例, 其中对照组有 3 例样本污染未能及时补充留取, 后期患者脱落, 故最终纳入观察组 11 例, 对照组 8 例。本研究已通过河南中医药大学第一附属医院伦理委员会批准 (批件号: 2019HL-085-02), 并在美国临床试验注册平台 (ClinicalTrials.gov) 完成注册 (注册号: NCT04702074)。参与者均为自愿参与研究, 并签署知情同意书。

### 1.2 诊断标准

西医诊断标准参照《中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南 (2016 年版)》<sup>[1]</sup>。中医诊断标准参照《社区获得性肺炎中医证候诊断标准 (2011 版)》<sup>[13]</sup> 中的肺脾气虚证、气阴两虚证、痰浊阻肺证、痰热壅肺证, 自拟为气虚痰湿证、气阴虚痰热证。见表 1。

### 1.3 纳排标准

老年 CAP 出院后患者纳入标准: ①老年 CAP 出院后 1 周内的患者, 出院标准参照《中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南 (2016 年版)》<sup>[1]</sup>, 且出院无需带药治疗; ②年龄 $\geq 65$  岁; ③符合肺脾气虚、痰湿未尽和气阴两虚、痰热未清证的患者; ④可以口服用药治疗。老年 CAP 出院后患者排除标准: ①痴呆、意识障碍等各种精神疾病患者; ②合并胸腔积液、肺脓肿、活动性肺结核、支气管

表 1 中医证候及诊断标准

Table 1 TCM syndromes and diagnostic criteria

中医证候	症状和体征	诊断标准
气虚痰湿证 (肺脾气虚、痰湿未尽)	①咳嗽或痰多、白黏或呈泡沫; ②气短, 或乏力, 动则加重; ③自汗; ④纳呆或食少; ⑤胃脘胀满或腹胀; ⑥舌质淡或苔薄白或苔白腻, 或舌体胖大、齿痕, 或脉沉细、沉缓、细弱	具备①、②、③中的 2 项, 加④、⑤、⑥中的 2 项
气阴虚痰热证 (气阴两虚、痰热未清)	①气短或乏力, 动则加重; ②干咳或少痰或咯痰不爽, 或痰黄或白干黏; ③口干甚至口渴; ④盗汗或自汗; ⑤手足心热; ⑥舌体瘦小、舌质淡或红, 或舌苔薄少或花剥或黄腻, 或脉沉细或细数	具备①、② 2 项, 加③、④、⑤、⑥中的 2 项

扩张、慢性阻塞性肺疾病Ⅳ级患者；③长期卧床存在误吸风险的患者；④合并肿瘤、严重心血管疾病及肝肾疾病患者；⑤近1个月或正在参与其他临床试验者；⑥已知对治疗药物过敏者。

健康志愿者纳入标准：①年龄为18~80岁；②无严重心脑血管病、肝病、肾病、肿瘤、代谢疾病等急慢性病史；③无支气管哮喘、慢性支气管炎、慢性阻塞性肺疾病、肺源性心脏病等呼吸系统疾病，肺功能正常。健康志愿者排除标准：①妊娠及哺乳期人群；②有药物滥用史，近2周内服用影响代谢的保健品或药物。

## 1.4 治疗方案

观察组给予中药颗粒进行治疗，对照组给予相应安慰剂治疗，一次3袋，一天2次，治疗2个月。观察组气虚痰湿证给予补肺健脾化痰方（人参6g，黄芪15g，茯苓15g，白术12g，山药20g等），气阴虚痰热证患者给予益气养阴清肺方（人参6g，生地15g，麦冬12g，五味子9g，瓜蒌12g等）。中药颗粒是将合格的药材根据相关工艺提取得到提取液，进行浓缩、喷雾干燥、过筛混合，最后将混合物制成颗粒，装入铝箔袋，每袋12g；安慰剂在糊精、苦味剂的基础上，加用药物的5%进行制备，其外观、质量、颜色、气味与观察组保持一致。中药颗粒和安慰剂均由江阴天江药业有限公司提供。

## 1.5 研究方法

### 1.5.1 肠道菌群分析

收集患者治疗前及治疗2个月后的健康志愿者的粪便于试管中，保存于-80℃冰箱中。取解冻后的待测样品进行实验前处理，然后采用16S rDNA高通量测序技术进行粪便微生物DNA提取与检测、PCR扩增、产物纯化、文库制备与质检，质检合格的样品在Illumina NovaSeq平台进行测序，下机后的原始数据采用fqtrim 0.94进行质量过滤，Vsearch 2.3.4筛选嵌合，获得高质量的Clean Data。通过DADA2 (Divisive Amplicon Denoising Algorithm)<sup>[12]</sup>，以“去重复”（以100%相似度聚类）等处理，进而获得单碱基精度的代表序列。采用Silva Release 138对相同序列进一步归一化处理，进行Alpha多样性分析，并采用BLAST进行序列比对，结合Silva数据库进行注释，扩增子序列变体（amplicon sequence variant, ASV）及肠道菌群分布的绘图用R3.5.2实现。组间差异分析采用Wilcoxon检验，筛选出差异标志物。

### 1.5.2 代谢组学分析

采集老年CAP患者治疗前及治疗2个月后和健康志愿者的清晨空腹肘静脉血5mL，室温静置40min，在4℃、3000转/分条件下离心10min分离血浆；于-80℃冰箱冻存。取室温解冻后的血浆100μL，加入300μL甲醇含内标的混合物提取液，混匀30s后，放置于冰水浴中进行超声10min，-40℃静置1h后，在4℃下12000转/分离心15min，取上清液检测。使用Vanquish超高效液相色谱仪，通过Waters ACQUITY UPLC BEH Amide (2.1mm×100mm, 1.8μm)液相色谱柱对目标化合物进行色谱分离。液相色谱中A相为水相（5mmol/L乙酸铵和5mmol/L乙酸），B相为乙腈，进行梯度脱洗。使用Orbitrap Exploris 120质谱仪控制软件进行质谱分析。通过主成分分析（principal component analysis, PCA）、正交偏最小二乘法判别分析（orthogonal partial least squares-discriminant analysis, OPLS-DA）等多元分析寻找差异代谢物，以变量投影重要度（variable importance in projection, VIP）>1且P<0.05为标准筛选潜在生物标志物，并进行京都基因与基因组百科（Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG）分析，筛选辨证治疗改善老年CAP出院后患者潜在的生物标志物及相关代谢通路。

### 1.6 统计学方法

采用SPSS 23.0构建数据库并分析。计数资料用n(%)表示，采用Fisher确切概率法。正态分布计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用独立样本t检验；非正态分布计量资料用M(IQR)表示，组间比较采用秩和检验；检验水准设为0.05（双侧）。通过R3.6.2，采用Spearman相关性分析对筛选的肠道微生物和宿主代谢物进行相关性分析。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

共收集19例老年CAP出院后患者（观察组11例、对照组8例），16名健康志愿者（健康组），收集参与者血浆样本和粪便样本各54份（观察组治疗前后各11份、对照组治疗前后各8份、健康组16份）进行检测。CAP组（即观察组和对照组）与健康组比较，在性别、民族、年龄、身高、体质量、体质量指数（body mass index, BMI）等方面比较差异均无统计学意义（均P>0.05），见表2；

观察组、对照组在性别、民族、年龄、身高、体质量、BMI 等方面比较差异无统计学意义 (均  $P > 0.05$ ), 见表 3。

## 2.2 肠道菌群分析

### 2.2.1 扩增子序列变体分布物种组成分析

观察组治疗前 (A\_V0)、对照组治疗前 (B\_V0) 合并为 CAP 组 (AB\_V0), 与健康组 (Control) 相比, 共有物种 746 种, CAP 组特有物种 2 071 种, 组间差异明显, 见图 1A。老年 CAP 出院后患者观

察组治疗后 (A\_V2)、对照组治疗后 (B\_V2) ASV 物种数目增多, 与健康组重叠物种数目增加, 见图 1B。

排名前 30 位的物种丰度组成见图 2。在门水平方面, 健康组、老年 CAP 出院后患者治疗前后厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门、放线菌门较多; 而疣微菌门在老年 CAP 出院后患者占比高于健康组, 见图 2A。与治疗前相比, 观察组治疗后变形菌门、放线菌门明显上升, 而疣微菌门有一定程

表 2 CAP 组和健康组的一般情况比较

Table 2 General information of CAP and health groups

组别	n	性别 (男/女)	民族 (汉族/其他)	年龄/岁	身高/cm	体质量/kg	BMI/(kg/m <sup>2</sup> )
CAP 组	19	9/10	18/1	68.00 (9.00)	163.32 ± 8.56	66.00 (15.00)	25.35 (6.16)
健康组	16	5/11	16/0	66.00 (5.00)	162.53 ± 6.95	62.00 (14.00)	23.90 (2.15)
Z/t 值				0.617	0.294	0.498	0.497
P 值		0.491 <sup>a</sup>	1.000 <sup>a</sup>	0.537	0.771	0.619	0.619

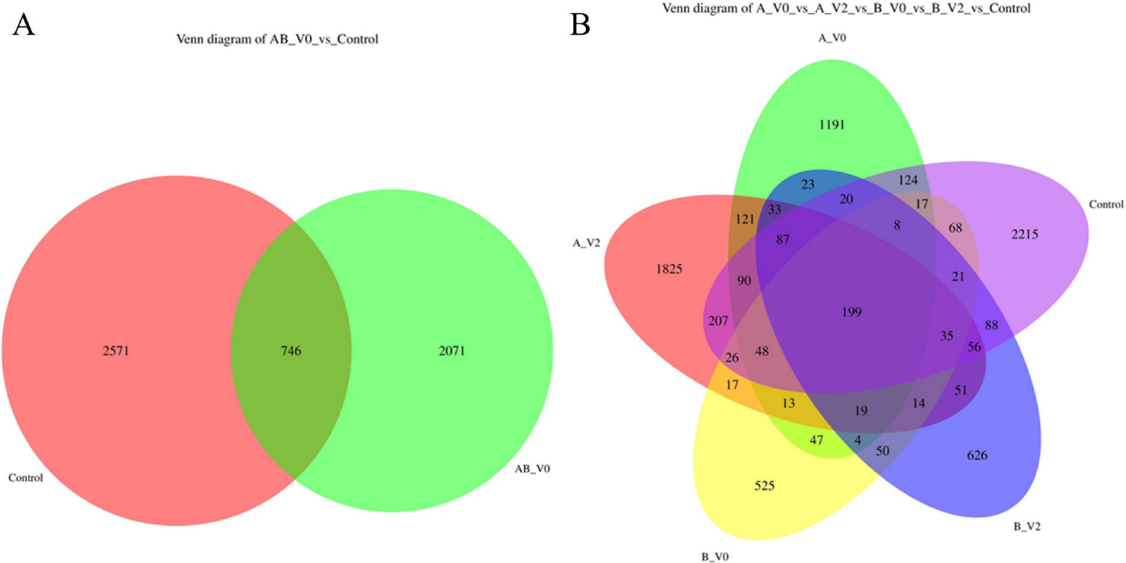
注: <sup>a</sup>Fisher 确切概率法。

表 3 观察组和对照组老年 CAP 患者一般情况比较

Table 3 General information of the elderly patients with CAP of the experimental group and control group before treatment

组别	n	性别 (男/女)	民族 (汉族/其他)	年龄/岁	身高/cm	体质量/kg	BMI/(kg/m <sup>2</sup> )
观察组	11	6/5	10/1	68.00 (10.00)	163.55 ± 8.90	65.45 ± 12.44	24.71 ± 3.53
对照组	8	3/5	8/0	68.00 (7.00)	163.00 ± 8.67	66.75 ± 9.04	24.31 ± 2.16
Z/t 值				0.209	0.133	0.250	0.459
P 值		0.650 <sup>a</sup>	1.000 <sup>a</sup>	0.835	0.896	0.806	0.652

注: <sup>a</sup>Fisher 确切概率法。



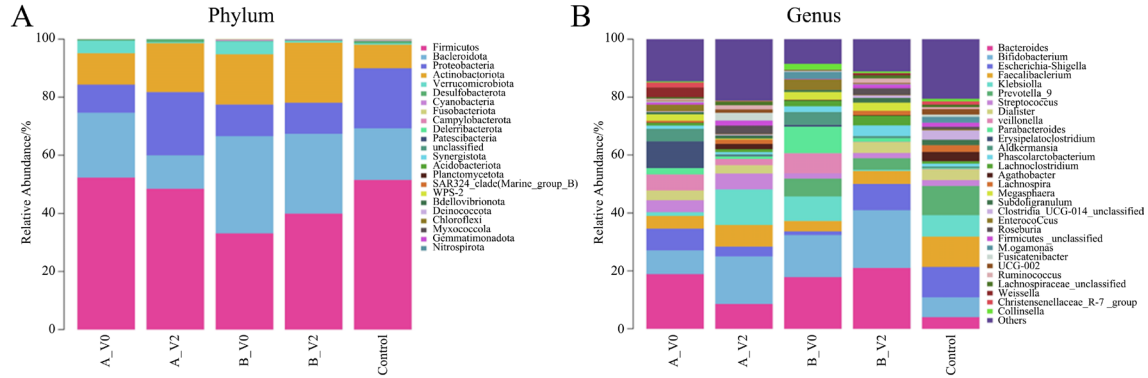
注: A 为观察组治疗前 (A\_V0) 和对照组治疗前 (B\_V0) 合并为 CAP 组治疗前 (AB\_V0) 与健康组 (Control) 的对比; B 为观察组、对照组治疗前后和健康组的对比, 其中观察组治疗后为 A\_V2, 对照组治疗后为 B\_V2。

图 1 ASV 物种分布韦恩图

Figure 1 Venn diagram of ASV species distribution

度降低；对照组治疗后，厚壁菌门、放线菌门占比有一定程度上升，疣微菌门下降。在属水平方面，老年 CAP 出院后患者肠道微生物群落结构发生改变，治疗后可改善部分紊乱微生物结构，见图 2B。与健康组相比，老年 CAP 出院后患者拟杆菌属、双歧杆菌、丹毒荚膜菌属占比升高，埃希

菌 - 志贺菌属、粪杆菌属、克雷伯菌属、普雷沃菌属\_9 占比降低。与治疗前相比，观察组治疗后双歧杆菌、粪杆菌属、克雷伯菌属占比升高，丹毒荚膜菌属占比降低。对照组治疗后双歧杆菌、埃希菌 - 志贺菌属占比升高，副拟杆菌属占比降低。



注：A 为样本肠道菌群门水平分布情况；B 为样本肠道菌群属水平分布情况。A\_V0 为观察组治疗前，A\_V2 为观察组治疗后，B\_V0 为对照组治疗前，B\_V2 为对照组治疗后，Control 为健康组。

图 2 样本肠道菌群门、属水平分布情况

Figure 2 Horizontal distribution of gut microbiota phyla and genera in the sample

### 2.2.2 Wilcoxon 检验方法分析组间肠道菌群差异

在门水平方面，与健康组对比，老年 CAP 出院后患者肠道菌群中变形菌门 (*Proteobacteria*)、脱硫菌门 (*Desulfobacterota*)、弯曲杆菌门 (*Campylobacterota*)、脱铁杆菌门 (*Deferribacterota*)、髌骨菌门 (*Patescibacteria*) 的丰度降低 (均  $P < 0.05$ )；浮霉菌门 (*Planctomycetota*) 丰度升高 ( $P < 0.05$ )。观察组治疗后，弯曲杆菌门、脱铁杆菌门的丰度提升 ( $P < 0.05$ )。对照组治疗后，脱铁杆菌门、弯曲杆菌门、髌骨菌门丰度提升 ( $P < 0.05$ )；浮霉菌门丰度降低 ( $P < 0.05$ )。与对照组治疗后相比，观察组治疗后拟杆菌门 (*Bacteroidota*)、脱铁杆菌门、髌骨菌门丰度低 ( $P < 0.05$ )。在属水平方面，与健康组相比，老年 CAP 出院后患者肠道菌群中纺锤链杆菌属 (*Fusicatenibacter*)、乳杆菌属 (*Lactobacillus*)、罗姆布茨菌属 (*Romboutsia*)、毛螺菌科 NK4A136 组属 (*Lachnospiraceae\_NK4A136\_group*)、脱硫弧菌未分类属 (*Desulfovibrionaceae\_unclassified*)、拟普雷沃菌属 (*Alloprevotella*) 丰度降低 ( $P < 0.05$ )。与治疗前相比，观察组和对照组治疗后毛螺菌科 NK4A136 组属、脱硫弧菌未分类属、拟普雷沃

菌属丰度均有回升；观察组纺锤链杆菌属丰度回升 ( $P < 0.05$ )；对照组罗姆布茨菌属回升 ( $P < 0.05$ )。观察组治疗后纺锤链杆菌属、毛螺菌科 NK4A136 组属、脱硫弧菌未分类属、拟普雷沃菌属丰度均高于对照组治疗后 (均  $P < 0.05$ )。见表 4~7。

### 2.3 代谢组学分析

#### 2.3.1 组间差异代谢物的筛选

依据 OPLS-DA 模型得到第一主成分的 VIP，以  $VIP > 1$  且  $P < 0.05$  为标准，筛选组间差异代谢物。与健康组相比，老年 CAP 出院后患者血浆中的 L-丝氨酸、氢化可的松、马尿酸、异丁酰-L-肉碱等 37 个差异代谢物变化明显，其中 20 个上调，17 个下调 (均  $P < 0.05$ )；观察组治疗后较治疗前有吡啶-3-甲醛、吡咯烷、左旋肉碱、L-色氨酸等 34 个差异代谢物变化明显，其中 19 个下调、15 个上调 (均  $P < 0.05$ )；与治疗前相比，对照组治疗后有 L-丝氨酸、L-精氨酸、D-谷氨酰胺、吗啉等 20 个差异代谢物变化明显，其中 17 个下调，3 个上调 (均  $P < 0.05$ )；观察组治疗后与对照组治疗后相比，吡啶-3-甲醛、胆红素、L-色氨酸、5-羟色氨酸等 29 个代谢物变化明显，其中 19 个上调、10 个下调 (均  $P < 0.05$ )，见表 8。

表4 老年CAP出院后患者与健康人组间差异物种分析

Table 4 Species differences between elderly CAP patients and healthy individuals after discharge

差异物种	物种丰度		P 值	Log <sub>2</sub> FC 值
	健康组	CAP 组		
门水平				
<i>p__Proteobacteria</i>	12.85 (25.51)	1.99 (16.81)	0.043	-1.02
<i>p__Desulfobacterota</i>	12.85 (25.51)	0.04 (0.34)	0.010	-1.43
<i>p__Campylobacterota</i>	0.48 (0.73)	0 (0)	<0.001	-4.73
<i>p__Patescibacteria</i>	0.05 (0.08)	0 (0)	<0.001	-4.35
<i>p__Deferribacterota</i>	0.05 (0.02)	0 (0)	<0.001	-3.39
<i>p__Planctomycetota</i>	0.03 (0.05)	0 (0.01)	0.020	—
属水平				
<i>g__Fusicatenibacter</i>	0.34 (1.18)	0.04 (0.15)	0.001	-1.40
<i>g__Lactobacillus</i>	0.54 (0.30)	0.06 (0.06)	<0.001	-2.83
<i>g__Romboutsia</i>	0.11 (0.39)	0.03 (0.04)	<0.001	-2.88
<i>g__Lachnospiraceae_NK4A136_group</i>	0.21 (0.06)	0.04 (0.03)	<0.001	-1.42
<i>g__Desulfovibrionaceae_unclassified</i>	0.05 (0.03)	0 (0.01)	<0.001	-3.37
<i>g__Alloprevotella</i>	0.00 (0.01)	0 (0)	0.020	-3.32

注：—为未测出。

表5 观察组治疗前后组间差异物种分析

Table 5 Species differences before and after treatment in the experimental group

差异物种	物种丰度		P 值	Log <sub>2</sub> FC 值
	观察组治疗后	观察组治疗前		
门水平				
<i>p__Campylobacterota</i>	0.02 (0.02)	0 (0)	0.003	2.53
<i>p__Deferribacterota</i>	0.01 (0.01)	0 (0)	0.023	1.53
属水平				
<i>g__Fusicatenibacter</i>	0.95 (1.28)	0.04 (0.17)	0.020	2.87
<i>g__Lachnospiraceae_NK4A136_group</i>	0.21 (0.06)	0.03 (0.03)	0.010	1.35
<i>g__Desulfovibrionaceae_unclassified</i>	0.06 (0.07)	0.00 (0.01)	0.002	3.57
<i>g__Alloprevotella</i>	0.02 (0.03)	0 (0)	0.001	—

注：—为未测出。

表6 对照组治疗前后组间差异物种分析

Table 6 Species differences before and after treatment in the control group

差异物种	物种丰度		P 值	Log <sub>2</sub> FC 值
	对照组治疗后	对照组治疗前		
门水平				
<i>p__Deferribacterota</i>	0.08 (0.05)	0 (0)	0.001	—
<i>p__Campylobacterota</i>	0.01 (0.02)	0 (0.01)	0.004	3.15
<i>p__Patescibacteria</i>	0.02 (0.02)	0.01 (0.01)	0.030	1.83
<i>p__Planctomycetota</i>	0 (0)	0.01 (0.02)	0.011	—
属水平				
<i>g__Lachnospiraceae_NK4A136_group</i>	0.11 (0.07)	0.04 (0.03)	0.012	1.02
<i>g__Romboutsia</i>	0.03 (0.03)	0 (0.02)	0.021	2.07
<i>g__Desulfovibrionaceae_unclassified</i>	0.02 (0.02)	0.01 (0.02)	0.033	1.64
<i>g__Alloprevotella</i>	0.01 (0.01)	0 (0)	0.035	2.79

注：—为未测出。

表7 观察组治疗后和对照组治疗后组间差异物种分析

Table 7 Species differences between the experimental group and control group after treatment

差异物种	物种丰度		P 值	Log <sub>2</sub> FC 值
	观察组治疗后	对照组治疗后		
门水平				
<i>p__Bacteroidota</i>	9.47 ( 13.27 )	22.68 ( 26.38 )	0.026	-1.25
<i>p__Deferribacterota</i>	0.01 ( 0.01 )	0.08 ( 0.05 )	0.010	-2.12
<i>p__Patescibacteria</i>	0 ( 0 )	0.02 ( 0.02 )	0.002	-3.07
属水平				
<i>g__Fusicatenibacter</i>	0.95 ( 1.28 )	0.05 ( 0.20 )	0.023	4.16
<i>g__Lactobacillus</i>	0.34 ( 0.33 )	0.07 ( 0.08 )	0.039	3.02
<i>g__Romboutsia</i>	0.08 ( 0.12 )	0.03 ( 0.03 )	0.043	1.80
<i>g__Lachnospiraceae_NK4A136_group</i>	0.21 ( 0.06 )	0.11 ( 0.07 )	0.021	0.71
<i>g__Desulfovibrionaceae_unclassified</i>	0.06 ( 0.07 )	0.02 ( 0.02 )	0.043	1.68
<i>g__Alloprevotella</i>	0.02 ( 0.03 )	0.01 ( 0.01 )	0.046	1.22

表8 观察组治疗后与对照组治疗后血浆差异代谢物分析

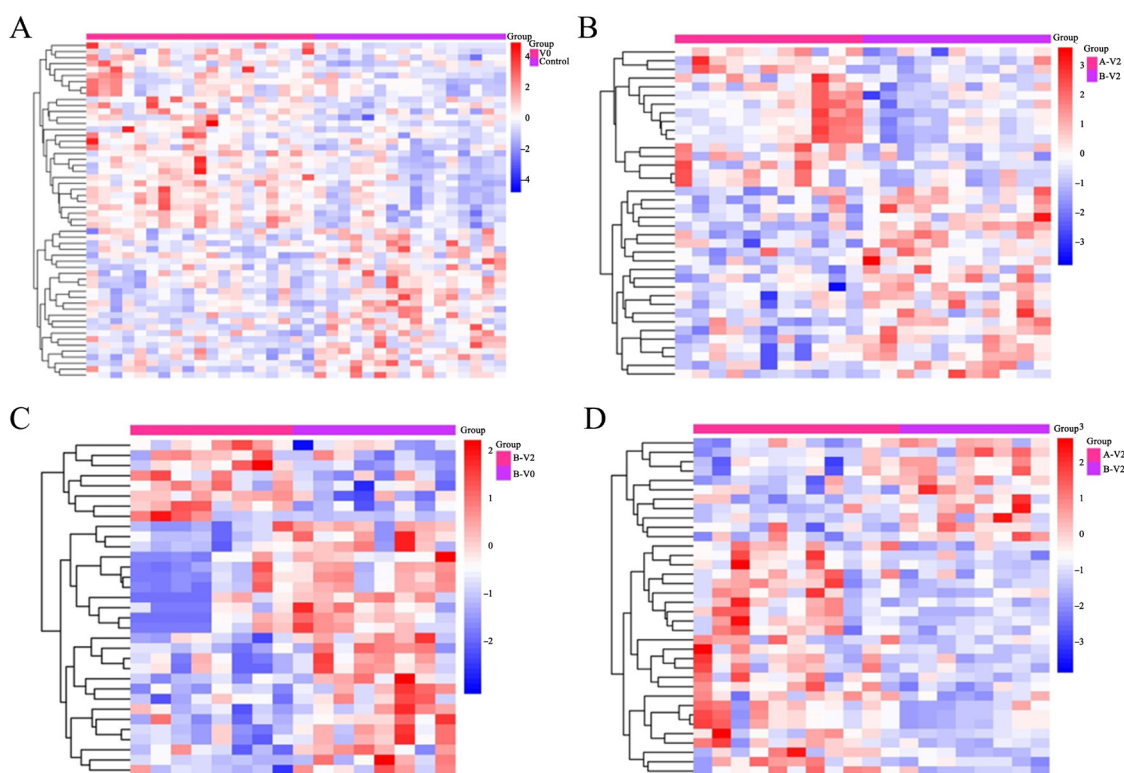
Table 8 Metabolites of plasma differences between the experimental group and control group after treatment

序号	MS2 name	type	VIP	P	趋势
1	Indole-3-carboxaldehyde	+	2.13	0.026	↓
2	Bilirubin	+	1.97	0.049	↓
3	L-Tryptophan	-	2.03	0.038	↓
4	5-Hydroxytryptophan	+	2.06	0.036	↓
5	D-Glutamine	-	1.81	0.036	↑
6	Malonic acid	-	1.75	0.040	↑
7	5-Hydroxyhexanoic acid	-	2.15	0.026	↓
8	Norambreinolide	+	1.75	0.017	↑
9	Glycine	+	2.37	0.011	↑
10	PE ( 16 : 0/20 : 4 )	-	2.09	0.033	↓
11	o-Tyrosine	-	1.85	0.040	↑
12	Methylsuccinic acid	-	2.17	0.015	↑
13	2-Hydroxystearic acid	-	2.25	0.048	↓
14	9, 10-epoxyoctadecan-oic acid	-	2.52	0.006	↑
15	PI ( 16 : 0/18 : 1 )	-	2.19	0.023	↑
16	PI ( 16 : 0/18 : 2 )	-	2.32	0.019	↑
17	PI ( 18 : 1/18 : 2 )	-	2.08	0.035	↑
18	L-Threonine	-	2.15	0.030	↑
19	PC ( 20 : 5/22 : 6 )	+	2.12	0.025	↑
20	Cyromazine	+	1.74	0.023	↑
21	PG ( 18 : 0/18 : 2 )	-	2.16	0.037	↑
22	2-Piperidinone	+	1.47	0.045	↑
23	3-Oxocholic acid	-	1.86	0.042	↑
24	4-Hydroxy-3-methoxy-2, 10-bisaboladien-9-one	+	1.87	0.010	↑
25	Adenine	-	2.41	0.010	↑
26	2, 4-Pentadienal	+	2.20	0.025	↓
27	4, 6-Dihydroxyquinoline	+	2.41	0.019	↓
28	Coumesterol	+	2.38	0.019	↓
29	Adenosine phosphosulfate	-	1.55	0.047	↑

### 2.3.2 差异代谢物聚类分析

老年 CAP 出院后患者与健康组、观察组治疗

前后、对照组治疗前后、观察组治疗后和对照组治疗后的聚类分析，提示组间差异明显。见图 3。



注：蓝色表示代谢物表达水平下调；红色表示代谢物表达水平上调；A 为 CAP 组出院后与健康组分析；B 为观察组治疗前后分析；C 为对照组治疗前后分析；D 为观察组治疗后与对照组治疗后分析。A\_V0 为观察组治疗前，A\_V2 为观察组治疗后，B\_V0 为对照组治疗前，B\_V2 为对照组治疗后，Control 为健康组。

图 3 组间差异代谢物聚类分析

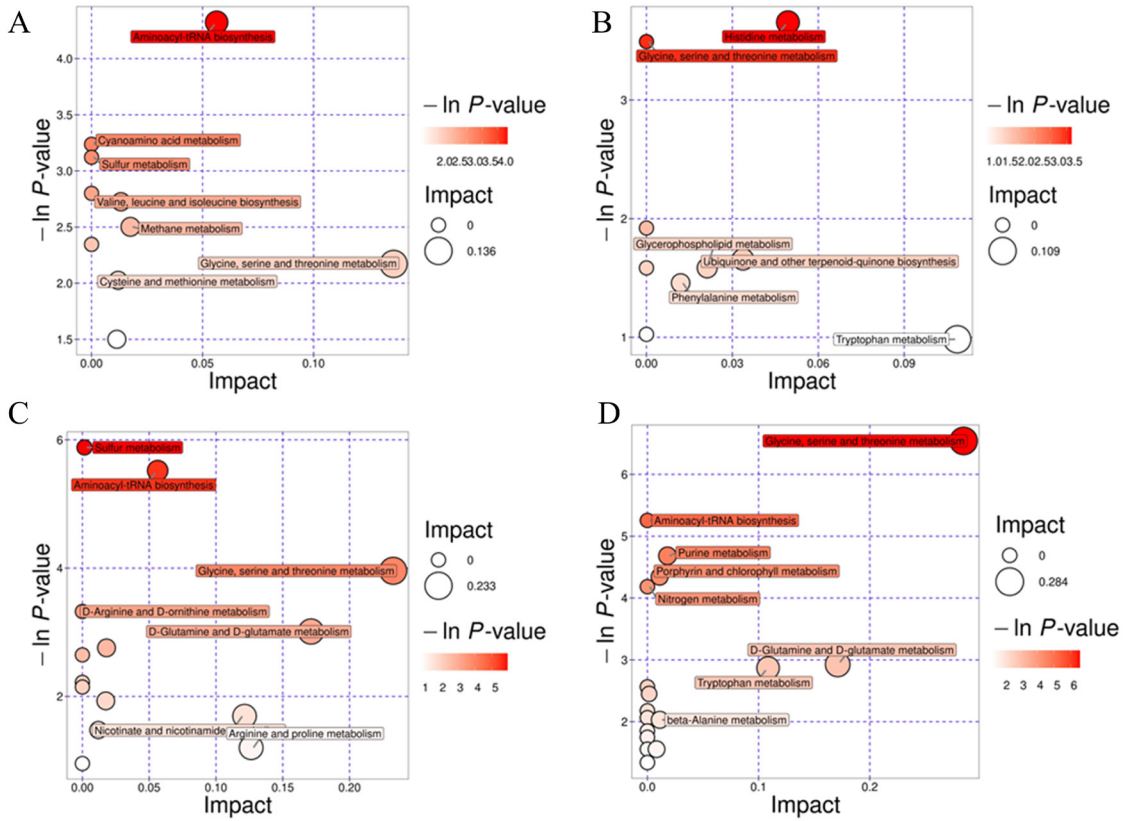
Figure 3 Cluster analysis of differential metabolites between groups

### 2.3.3 差异代谢物 KEGG 通路分析

采用 KEGG 通路分析差异代谢物在体内参与的主要信号传导及代谢过程，老年 CAP 出院后患者与健康人相比，差异代谢物主要富集于氨酰-tRNA 的生物合成、氨基氨基酸代谢、硫代谢等通路，见图 4A。与治疗前相比，观察组治疗后差异代谢物主要涉及组氨酸代谢、甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢等通路，见图 4B；对照组治疗后主要涉及硫代谢、氨酰-tRNA 的生物合成、甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢等通路，见图 4C。与对照组治疗后相比，观察组治疗后组间差异代谢物主要涉及甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢、氨酰-tRNA 的生物合成、嘌呤代谢等通路，见图 4D。

### 2.4 肠道菌群与差异代谢物相关性分析

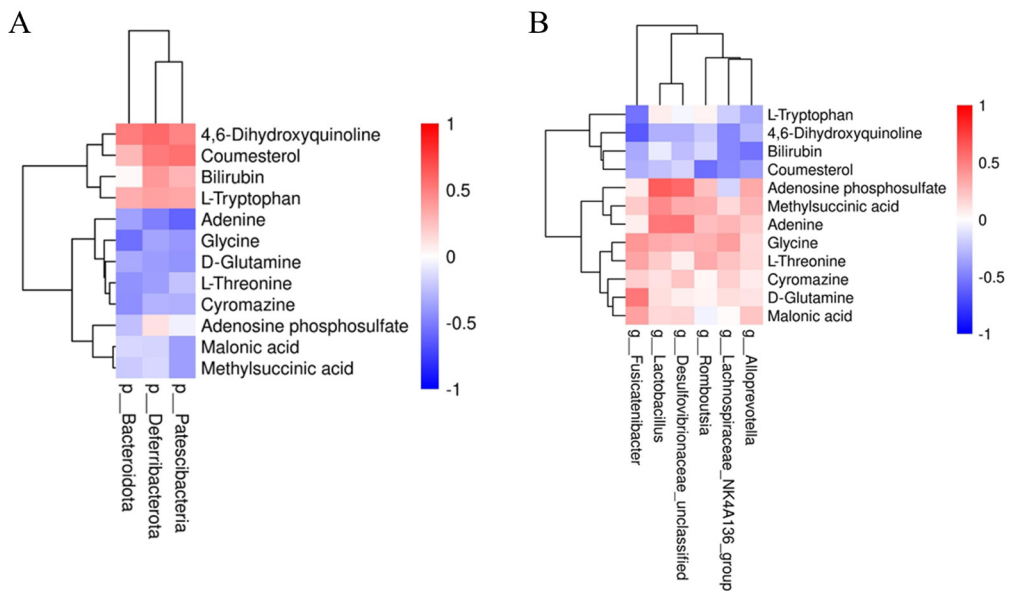
采用 Spearman 相关性分析对两者进行关联分析，进一步探讨辨证方案作用机制。与治疗前相比，治疗后在门水平方面，拟杆菌门、脱铁杆菌门、髌骨菌门与 4,6-二羟基喹啉呈正相关；拟杆菌门与甘氨酸呈负相关；脱铁杆菌门与香豆素呈正相关，与腺嘌呤呈负相关，见图 5A。在属水平方面，纺锤链杆菌属与 4,6-二羟基喹啉呈负相关，与 D-谷氨酰胺呈正相关；乳杆菌属、脱硫弧菌未分类属与腺苷磷酸硫酸、腺嘌呤呈正相关；罗姆布茨菌属与香豆素呈负相关；毛螺菌科 NK4A136 组属与 4,6-二羟基喹啉、胆红素呈负相关；拟普雷沃菌属与胆红素呈负相关（均  $P < 0.05$ ），见图 5B。



注：A 为 CAP 组出院后与健康组分析；B 为观察组治疗前后分析；C 为对照组治疗前后分析；D 为观察组治疗后与对照组治疗后分析。气泡代表代谢通路，气泡大小代表影响因子，气泡越大，影响因子越大；颜色代表富集程度，颜色越深，富集程度越明显。

图 4 差异代谢物 KEGG 富集分析代谢通路图

Figure 4 Metabolic pathway diagram of differential metabolite KEGG enrichment analysis



注：A 为门水平分析；B 为属水平分析；红色代表正相关，蓝色代表负相关。

图 5 观察组治疗后和对照组治疗后肠道菌群和差异代谢物相关性热图

Figure 5 Heat maps of the correlation between gut microbiota and differential metabolites after treatment in the experimental group and control group

### 3 讨论

CAP是临床常见的感染性疾病,是老年人住院和死亡的常见原因。由于老年人营养不良、免疫功能低下、身体机能与修复能力较弱、合并基础疾病等原因,导致病程延长,预后较差<sup>[14]</sup>。中医药治疗可通过调节肠道菌群影响全身免疫,进而影响肺部炎症反应<sup>[15]</sup>。本课题组前期通过多中心、大样本、双盲随机对照研究已证实中医辨证治疗2个月可降低肺炎再住院率、改善咳嗽等症状<sup>[10]</sup>,为临床应用提供了高质量循证医学证据。在此基础上,本研究基于肠道菌群和代谢组学进一步探讨辨证方案治疗老年CAP出院后患者的作用机制。

为了探索辨证治疗老年CAP出院后患者肠道菌群的影响,本研究采用16S rDNA高通量测序技术进行肠道菌群分析。研究物种组成分析结果显示,在门水平方面,各组的优势菌群以厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门、放线菌门为主,与治疗前相比,治疗后厚壁菌门、放线菌门、变形菌门占比升高,疣微菌门占比下降。厚壁菌门中具有益菌属,拟杆菌门中含有革兰阴性菌等致病菌,两者均与炎症反应有关。既往研究显示,两者比值(F/B)可用于评估肠道菌群紊乱程度<sup>[16]</sup>。张儒奇等<sup>[17]</sup>用葛根苓连汤治疗腹泻型肠易激综合征大鼠,结果发现F/B比值升高,肠道菌群失调改善,炎症反应缓解。CAP患者肺泡灌洗液中放线菌门占比升高与改善临床症状呈正相关<sup>[18]</sup>。变形菌门中包括幽门螺杆菌等致病菌,有研究者发现其丰度增加与机体免疫炎症反应相关<sup>[19]</sup>。Diamond等<sup>[20]</sup>研究发现,使用抗生素可破坏小鼠肠道微生物,疣微菌门丰度升高。本研究中,老年CAP患者在辨证治疗后疣微菌门丰度下降,维持肠道微生物平衡。在属水平方面,观察组治疗后双歧杆菌属、粪杆菌属等有益菌属相对丰度有所增加,丹毒荚膜菌属等潜在致病菌属相对丰度有所下降。徐竞男等<sup>[21]</sup>研究显示,银莱汤治疗胃肠积热合并肺炎的大鼠可提高双歧杆菌等有益菌丰度。郭羽晨等<sup>[22]</sup>研究发现,虎杖清脉饮可降低丹毒荚膜菌属丰度。本研究显示,对老年CAP出院后患者进行辨证治疗,可改善其肠道菌群物种组成、丰富物种多样性,维持肠道菌群平衡,缓解炎症反应,减轻临床症状。

本研究进一步结合差异物种分析,探讨中药

辨证治疗后影响明显的物种。结果表明,在门水平方面,观察组治疗后,弯曲杆菌门、脱铁杆菌门的相对丰度提高;观察组、对照组治疗后浮霉菌门丰度均降低。相关研究显示,脱铁杆菌门、弯曲杆菌门与炎症呈正相关,易出现腹泻、发热等症状<sup>[23]</sup>,与本研究结果不符,其原因尚需进一步研究探索。浮霉菌门在人体内丰度相对较低,既往研究表明其在脾气虚、气阴两虚等患者中丰度升高,可能与老年CAP患者治疗后正气虚弱相关<sup>[24-25]</sup>。在属水平方面,观察组、对照组治疗后纺锤链杆属、毛螺菌科NK4A136组属、拟普雷沃菌属丰度均升高,观察组治疗后纺锤链杆属丰度回升;对照组罗姆布茨菌回升。罗姆布茨菌属、毛螺菌科NK4A136组属、拟普雷沃菌属丰度升高,可促进丁酸、丙酸等短链脂肪酸合成,通过与肠道上皮细胞和免疫细胞表面的受体结合,调节肠道免疫系统,增加免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)等免疫因子的产生,影响免疫炎症反应<sup>[26-27]</sup>。罗姆布茨菌属、纺锤链杆属的丰度升高,可调节IL-6等炎症因子的表达,减缓炎症程度<sup>[28]</sup>。脱硫弧菌未分类属是有害菌属,其丰度升高,可降低肠黏膜的通透性,增加炎症反应程度<sup>[15, 29]</sup>。本研究显示,辨证治疗老年CAP出院后患者,可调控纺锤链杆属、毛螺菌科NK4A136组属等肠道菌群相对丰度,调节炎症免疫反应,缓解患者临床症状。

为进一步研究辨证治疗老年CAP出院后患者内源性代谢物质的变化,本研究通过血浆代谢组学分析发现,与观察组治疗前相比,观察组治疗后苏氨酸、色氨酸、谷氨酸等代谢物变化明显,主要影响组氨酸代谢、甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢通路。组氨酸代谢过程中产生的组胺是主要炎症因子之一,常一川等<sup>[30]</sup>研究发现,宣白承气汤可能通过调节组氨酸代谢减少机体炎症反应。苏氨酸是甘氨酸和丝氨酸的前体,有助于维持体内蛋白质的平衡,通过作用于肠道微生物、肠道免疫功能以及肠道屏障来维持肠道稳态,与炎症因子相关,已被证实是预防炎症机制之一<sup>[31-32]</sup>。甘氨酸发挥调节免疫炎症作用的机制可能是通过抑制肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白介素-6(interleukin 6, IL-6)等炎症因子表达,增加IL-10等抗炎因子的表达<sup>[33]</sup>,这可能是通过抑制核因子- $\kappa$ B等通路,减少炎症细胞的浸润,降低炎症因子水平,从而发挥重要作用<sup>[34]</sup>。丝氨酸可被转化为甘氨酸,促

进巨噬细胞谷胱甘肽的生成,诱导 IL-1 $\beta$  mRNA 的表达,调控巨噬细胞炎症反应<sup>[35]</sup>。中药治疗可通过调节甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢通路减轻炎症反应、增强机体免疫力。本研究中,辨证治疗可能是通过调控组氨酸、甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢通路缓解老年 CAP 出院后患者的炎症反应。

本研究通过联合分析,探讨辨证治疗老年 CAP 出院后患者通过调控肠道菌群组成进而影响其内源性代谢的机制,结果发现与治疗前相比,治疗后髌骨菌门与腺嘌呤呈负相关,纺锤链杆菌属与 4,6-二羟基喹啉呈负相关,乳杆菌属与腺苷磷酰硫酸呈正相关,脱硫弧菌未分类属与腺苷磷酰硫酸呈正相关。髌骨菌门的丰度与短链脂肪酸密切相关,而短链脂肪酸可调节肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、IL-2、IL-6 等炎症因子和趋化因子的产生,影响机体免疫功能<sup>[36-37]</sup>,腺嘌呤降低过氧化氢酶等抗氧化酶活性,诱导氧化应激及炎症反应<sup>[38]</sup>。纺锤链杆菌属中部分物种可能产生短链脂肪酸,抑制细胞黏附分子的表达以及细胞因子反应,调节巨噬细胞和中性粒细胞募集来发挥抗炎和免疫作用<sup>[39]</sup>,如 4,6-二羟基喹啉通过激活芳烃受体发挥调节肠道炎症和免疫的作用<sup>[40]</sup>。乳杆菌属是常见的共生菌,其丰度升高可改善临床症状、降低呼吸机相关性肺炎的发病率,调节其他菌群,抑制病原体增殖<sup>[41]</sup>;腺苷磷酰硫酸在人体内参与磷酸和硫酸盐/亚硫酸盐代谢,而二氧化硫可通过含硫氨基酸转化为硫酸盐/亚硫酸盐,内源性二氧化硫可通过丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路,抑制 IL-6、IL-1 $\beta$  等炎症因子的产生,促进 IL-10 的生成,减少炎症反应的发生<sup>[42]</sup>。髌骨菌门、纺锤链杆菌属、乳杆菌属、脱硫弧菌未分类属与腺嘌呤、4,6-二羟基喹啉、腺苷磷酰硫酸的相互作用可能是辨证治疗老年 CAP 出院后患者的作用机制。

综上所述,对于老年 CAP 出院后患者,辨证治疗可能通过调节毛螺菌科 NK4A136 组属、拟普雷沃菌属、纺锤链杆菌属、乳杆菌属等肠道菌群的相对丰度,改善肠道微生物物种结构,并影响氨基酸、蛋白质和能量代谢等相关通路发挥治疗作用。本研究存在样本量较少、未将肺脾气虚、痰湿未尽和气阴两虚、痰热未清证这两个证型分开比较的不足,后续研究将扩大样本量、进行辨证分型比较以及动物实验以验证研究结论。

**利益冲突声明:** 本研究未受到企业、公司等第三方资助,不存在潜在利益冲突。

## 参 考 文 献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(4): 253-279. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.04.005. Chinese Thoracic Society, Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of adult community-acquired pneumonia in China (2016 edition) [J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2016, 39(4): 253-279. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.04.005.
- [2] ALIBERTI S, DELA CRUZ C S, AMATI F, et al. Community-acquired pneumonia [J]. Lancet, 2021, 398(10303): 906-919. DOI: 10.1016/s0140-6736(21)00630-9.
- [3] SHI T, DENOUEL A, TIETJEN A K, et al. Global and regional burden of hospital admissions for pneumonia in older adults: a systematic review and meta-analysis [J]. J Infect Dis, 2020, 222(Suppl 7): S570-S576. DOI: 10.1093/infdis/jiz053.
- [4] SUN Y, LI H, PEI Z, et al. Incidence of community-acquired pneumonia in urban China: a national population-based study [J]. Vaccine, 2020, 38(52): 8362-8370. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.11.004.
- [5] 郑雨霖, 金雪文, 陈坤伦, 等. 炎症反应与 COPD 伴呼吸衰竭住院患者短期再入院的关系 [J]. 新医学, 2024, 55(8): 631-640. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2024.08.007. ZHENG Y L, JIN X E, CHEN K L, et al. Study of the relationship between inflammatory reaction and readmission of hospitalized patients with chronic obstructive pulmonary disease complicated with respiratory failure [J]. J New Med, 2024, 55(8): 631-640. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2024.08.007.
- [6] YU X H, LIAO Y W, RONG L, et al. Clinical characteristics and risk factors in patients with SARS-CoV-2 Omicron variant infection complicated with cardiovascular diseases [J]. Front Med, 2024, 11: 1383252. DOI: 10.3389/fmed.2024.1383252.
- [7] GRAVERSEN S B, PEDERSEN H S, SANDBAEK A, et al. Factors associated with 30-day rehospitalization and mortality in older patients after a pneumonia admission [J]. J Am Med Dir Assoc, 2020, 21(12): 1869-1878.e10. DOI: 10.1016/j.jamda.2020.08.025.
- [8] BROWN J D, HARNETT J, CHAMBERS R, et al. The relative burden of community-acquired pneumonia hospitalizations in older adults: a retrospective observational study in the United States [J]. BMC Geriatr, 2018, 18(1): 92. DOI: 10.1186/s12877-018-0787-2.
- [9] LANGE K, BUERGER M, STALLMACH A, et al. Effects of antibiotics on gut microbiota [J]. Dig Dis, 2016, 34(3): 260-268. DOI: 10.1159/000443360.
- [10] 李建生, 王明航, 毕雨婷, 等. 中医辨证治疗方案降低老年

- 社区获得性肺炎患者再住院率的疗效评价[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(2): 1171-1178.
- LI J S, WANG M H, BI L C, et al. Evaluation of the curative effect of TCM syndrome differentiation treatment scheme on reducing the readmission rate of elderly patients with community-acquired pneumonia[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2022, 37(2): 1171-1178.
- [11] 何浩强. 基于多组学的冠心病稳定型心绞痛痰瘀互结证生物学机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2021. DOI: 10.26973/d.cnki.gbjzu.2021.000017.
- HE H Q. A study on the biological mechanism of phlegm stasis syndrome in stable angina pectoris of coronary heart disease based on multi omics[D]. Beijing: Beijing University of Traditional Chinese Medicine, 2021. DOI: 10.26973/d.cnki.gbjzu.2021.000017.
- [12] 银龙, 包文山, 金花, 等. 基于蛋白质组学的支气管哮喘(巴达干赫依偏盛型)血清差异蛋白变化的机制研究[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(22): 6227-6234. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20220728.502.
- YIN L, BAO W S, JIN H, et al. Proteomics-based screening of differentially expressed protein in bronchial asthma (syndrome of excessive cold)[J]. Chin J Chin Mater Media, 2022, 47(22): 6227-6234. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20220728.502.
- [13] 李建生, 王至婉, 李素云. 社区获得性肺炎中医证候诊断标准(2011版)[J]. 中医杂志, 2011, 52(24): 2158-2159.
- LI J S, WANG Z W, LI S Y. Diagnostic criteria of TCM syndromes of community-acquired pneumonia (2011 edition)[J]. J Tradit Chin Med, 2011, 52(24): 2158-2159.
- [14] 杜侠, 王伟, 张延玲, 等. 老年重症肺炎诊疗进展[J]. 中国医刊, 2021, 56(9): 942-946. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2021.09.005.
- DU X, WANG W, ZHANG Y L, et al. Progress in diagnosis and treatment of senile severe pneumonia[J]. Chin J Med, 2021, 56(9): 942-946. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2021.09.005.
- [15] DENG L, SHI Y, LIU P, et al. *GeGen QinLian Decoction* alleviate influenza virus infectious pneumonia through intestinal flora[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 141: 111896. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111896.
- [16] 曹晖, 吴东升, 张彧, 等. 基于高通量测序技术研究芍药汤对溃疡性结肠炎大鼠肠道菌群的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(1): 61-66. DOI: 10.19879/j.cnki.1005-5304.202006249.
- CAO H, WU D S, ZHANG Y, et al. Effects of *Shaoyao Decoction* on intestinal flora of ulcerative colitis rats based on high-throughput sequencing technology[J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2021, 28(1): 61-66. DOI: 10.19879/j.cnki.1005-5304.202006249.
- [17] 张儒奇, 方志安, 韩文庆, 等. 葛根苓连汤对腹泻型肠易激综合征大鼠肠道菌群的影响[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(24): 6709-6719. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20220721.701.
- ZHANG R Q, FANG Z A, HAN W Q, et al. Effect of *Gegen Qinlian Decoction* on gut microbiota of irritable bowel syndrome with diarrhea rats[J]. Chin J Trad Chin Med, 2022, 47(24): 6709-6719. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20220721.701
- [18] DU S, WU X, LI B, et al. Clinical factors associated with composition of lung microbiota and important taxa predicting clinical prognosis in patients with severe community-acquired pneumonia[J]. Front Med, 2022, 16(3): 389-402. DOI: 10.1007/s11684-021-0856-3.
- [19] WANG J, XIANG Q, GU S, et al. Short- and long-term effects of different antibiotics on the gut microbiota and cytokines level in mice[J]. Infect Drug Resist, 2022, 15: 6785-6797. DOI: 10.2147/IDR.S388687.
- [20] DIAMOND E, HEWLETT K, PENUMUTCHU S, et al. Coffee consumption modulates amoxicillin-induced dysbiosis in the murine gut microbiome[J]. Front Microbiol, 2021, 12: 637282. DOI: 10.3389/fmicb.2021.637282.
- [21] 徐竞男. 基于肠道菌群-免疫网络的银莱汤治疗胃肠积热合并肺炎的机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- XU J N. Mechanism study of *Yinlai Decoction* in the treatment of gastrointestinal fever complicated with pneumonia based on gut microbiota immune network[D]. Beijing: Beijing University of Traditional Chinese Medicine, 2019.
- [22] 郭羽晨, 丁华敏, 邓珊珊, 等. 虎杖清脉饮对慢性脑缺血小鼠认知功能及肠道菌群的影响[J]. 药学实践与服务, 2023, 41(5): 302-309. DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202208106.
- GUO Y C, DING H M, DENG S S, et al. Effects of *Huzhang Qingmai Decoction* on cognitive function and intestinal flora in mice with chronic cerebral ischemia[J]. Pharm Pract Serv, 2023, 41(5): 302-309. DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202208106.
- [23] 程雪婷, 陈妍灵, 黄晓东. 空肠弯曲杆菌感染小鼠模型的研究进展[J]. 中国实验动物学报, 2021, 29(1): 122-127. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2021.01.018.
- CHENG X T, CHEN Y L, HUANG X D. Research progress on mouse models infected with *Campylobacter jejuni*[J]. Chin J Exp Ani, 2021, 29(1): 122-127. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2021.01.018.
- [24] 周志强. 原发性干燥综合征气阴两虚型患者肠道菌群特征的研究[D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2019.
- ZHOU Z Q. Study on the characteristics of gut microbiota in patients with primary Sjogren's syndrome of Qi Yin deficiency type[D]. Hangzhou: Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, 2019.
- [25] 李方彤. 基于肠道菌群和色谱质谱技术研究林下参免疫调节作用机制[D]. 吉林: 长春中医药大学, 2021.
- LI F T. Based on gut microbiota and chromatography-mass spectrometry technology, study the immune regulatory mechanism of *Panax ginseng* under the forest[D]. Jilin: Changchun University of Traditional Chinese Medicine, 2021.
- [26] 陈启军, 于岚, 赵文文, 等. 远志提取物对抑郁大鼠肠道菌群的作用研究[J]. 中草药, 2021, 52(8): 2313-2323. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.08.014.
- CHEN Q J, YU L, ZHAO W W, et al. Study on the effect of

- extract of *Polygala tenuifolia* on the gut microbiota of depressed rats [J]. *Chin Herb Med*, 2021, 52 (8): 2313-2323. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.08.014.
- [27] SCHLATTERER K, PESCHEL A, KRETSCHMER D. Short-chain fatty acid and FFAR2 activation: a new option for treating infections [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 785833. DOI: 10.3389/fcimb.2021.785833.
- [28] 吴永红, 陈军, 罗洲. 慢性阻塞性肺疾病肠道微生态与炎症因子及临床指标的相关性 [J]. *实用医学杂志*, 2020, 36 (5): 634-638, 644. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2020.05.018.
- WU Y H, CHEN J, LUO Z. Correlation of intestinal microecology with inflammatory factors and clinical indicators in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Pract Med*, 2020, 36 (5): 634-638, 644. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2020.05.018.
- [29] 刘日亮, 乔羽, 黄桂青, 等. 凝结芽孢杆菌-乳果糖合生元对DSS诱导的溃疡性结肠炎小鼠肠道健康的影响 [J]. *微生物学报*, 2022, 62 (3): 869-881. DOI: 10.13343/j.cnki.wsxb.20210671.
- LIU R L, QIAO Y, HUANG G Q, et al. The effect of *Bacillus coagulans* lactulose synbiotics on intestinal health in DSS induced ulcerative colitis mice [J]. *J Microbiol*, 2022, 62 (3): 869-881. DOI: 10.13343/j.cnki.wsxb.20210671.
- [30] 常一川, 史俊祖, 王雪峰. 基于UPLC-Q-Exactive MS技术的宣白承气汤加味治疗流感病毒与肺炎链球菌共感染小鼠肺炎代谢组学研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2024, 42 (7): 101-107. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2024.07.023.
- CHANG Y C, SHI J Z, WANG X F. Metabolomics study of modified *xuanbai Chengqi Decoction* in treatment of pneumonia in influenza virus/streptococcus pneumoniae co-infected mice based on UPLC-Q-exactive MS technology [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2024, 42 (7): 101-107. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2024.07.023.
- [31] MOREAU G B, RAMAKRISHNAN G, COOK H L, et al. Childhood growth and neurocognition are associated with distinct sets of metabolites [J]. *EBioMedicine*, 2019, 44: 597-606. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.05.043.
- [32] 沈睿. 胃复春有效治疗胃黏膜肠化生的微生态机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2021.
- SHEN R. A study on the microecological mechanism of effective treatment of gastric mucosal intestinal metaplasia by *Weifuchun* [D]. Nanjing: Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, 2021.
- [33] RAMOS-JIMÉNEZ A, HERNÁNDEZ-TORRES R P, HERNÁNDEZ-ONTIVEROS D A, et al. An update of the promise of glycine supplementation for enhancing physical performance and recovery [J]. *Sports*, 2024, 12 (10): 265. DOI: 10.3390/sports12100265.
- [34] AGUAYO-CERÓN K A, SÁNCHEZ-MUÑOZ F, GUTIERREZ-ROJAS R A, et al. Glycine: the smallest anti-inflammatory micronutrient [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (14): 11236. DOI: 10.3390/ijms241411236.
- [35] RODRIGUEZ A E, DUCKER G S, BILLINGHAM L K, et al. Serine metabolism supports macrophage IL-1 $\beta$  production [J]. *Cell Metab*, 2019, 29 (4): 1003-1011.e4. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.01.014.
- [36] KALKAN H, PAGANO E, PARIS D, et al. Targeting gut dysbiosis against inflammation and impaired autophagy in Duchenne muscular dystrophy [J]. *EMBO Mol Med*, 2023, 15 (3): e16225. DOI: 10.15252/emmm.202216225.
- [37] JIMINEZ V, YUSUF N. Bacterial metabolites and inflammatory skin diseases [J]. *Metabolites*, 2023, 13 (8): 952. DOI: 10.3390/metabo13080952.
- [38] LI H, FENG Y, SUN W, et al. Antioxidation, anti-inflammation and anti-fibrosis effect of phosphorylated polysaccharides from *Pleurotus djamor* mycelia on adenine-induced chronic renal failure mice [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 170: 652-663. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.12.159.
- [39] 程英, 安文在, 林丹婷, 等. 肠道菌群与眼部常见疾病关系的研究进展 [J]. *中华眼科医学杂志(电子版)*, 2022, 12 (5): 305-309. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-2007.2022.05.009.
- CHENG Y, AN W Z, LIN D T, et al. Research progress on the relationship between gut microbiota and common eye diseases [J/OL]. *Chin J Ophthalmol (Electronic Ed)*, 2022, 12 (5): 305-309. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-2007.2022.05.009.
- [40] PERNOMIAN L, DUARTE-SILVA M, DE BARROS CARDOSO C R. The aryl hydrocarbon receptor (AHR) as a potential target for the control of intestinal inflammation: insights from an immune and bacteria sensor receptor [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2020, 59 (3): 382-390. DOI: 10.1007/s12016-020-08789-3.
- [41] PARK J, LEE J J, HONG Y, et al. Metagenomic analysis of plasma microbial extracellular vesicles in patients receiving mechanical ventilation: a pilot study [J]. *J Pers Med*, 2022, 12 (4): 564. DOI: 10.3390/jpm12040564.
- [42] ZHAI Y, HUANG X L, MA H J, et al. Sulfur dioxide reduces lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats [J]. *Cent Eur J Immunol*, 2019, 44 (3): 226-236. DOI: 10.5114/ceji.2019.89593.

(责任编辑: 林燕薇)