



地方项目推荐

DOI:10.13729/j.issn.1671-7813.Z20230203

基于“肺与大肠相表里”综述中药干预肺系疾病对肺、肠组织炎症因子及菌群变化

杨钦惠¹,郝欧美²,姜红³

(1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110847; 2. 辽宁中医药大学附属医院, 辽宁 沈阳 110032;

3. 中国医科大学附属第一医院, 辽宁 沈阳 110002)

摘要:肺是维系呼吸道健康的重要门户,各种原因如感染细菌或病毒、接触过敏原、吸烟、遗传因素等均可引起肺部疾病,引发不同程度的炎症反应。呼吸道感染可伴随不同程度的肠道症状,即“肺病及肠”,故“肺与大肠相表里”这一中医理论在临床对此类症状疾病的治疗中应用广泛,且疗效显著。文章通过对近年来相关文献的研究,试从肺、肠道组织炎症因子、菌群变化等角度出发,综述中医药治疗肺系疾病的作用机制及疗效,以期对日后的研究开展新方向。

关键词:肺与大肠相表里;炎症因子;肺部菌群;肠道菌群;中医药治疗

中图分类号:R256.1

文献标志码:A

文章编号:1671-7813(2024)03-0136-03

Based on the Review of "Lung And Large Intestine Are Both Exterior And Interior",
the Intervention of Traditional Chinese Medicine on the Changes of Inflammatory Factors and
Flora in Lung And Intestinal Tissues of Lung Diseases

YANG Qinhui¹, HAO Oumei², JIANG Hong³

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, Liaoning, China;

2. Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, Liaoning, China;

3. First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110002, Liaoning, China)

Abstract:The lung is an important portal to maintain respiratory health. Various causes, such as infection with bacteria or viruses, contact with allergens, smoking, genetic factors, can cause lung diseases and trigger inflammatory reactions to varying degrees. Respiratory tract infection can be accompanied by intestinal symptoms of different degrees, that is, "lung disease and intestine". Therefore, the traditional Chinese medicine theory of "lung and large intestine are exterior and interior" is widely used in clinical treatment of such symptoms and diseases, and the effect is significant. Based on the research of relevant literature in recent years, this paper tries to review the mechanism and efficacy of traditional Chinese medicine in treating lung diseases from the perspective of inflammatory factors and bacterial flora changes in lung and intestinal tissues, with a view to developing a new direction for future research.

Keywords:lung and large intestine; inflammatory factors; lung flora; intestinal flora; traditional Chinese medicine treatment

“肺与大肠相表里”理论源自于《黄帝内经·灵枢·本输》,其记载:“肺合大肠”^{[1]1133}。中医认为,肺为阴脏,属阴、主里证,大肠为阳腑,属阳、主表证,生理上,阴阳、脏腑相合,配合协调。肺主呼吸,大肠主传化糟粕,肺脏功能正常,主其清气肃降,能促进大肠传导下行,有利于排泄糟粕;大肠传导功能正常,推动糟粕下行,肠腑通畅,亦有利于肺气的肃降。病理上,二者相互影响,兼见同病。在临床诊疗过程中发现,肺系疾病患者除了表现有发热、咳嗽、打喷嚏、流鼻涕、咽痛等呼吸道症状外,部分患者还会伴随恶心、呕吐、腹痛、腹泻、便秘等肠道症

状。针对患者的不同证型表现,在治疗上采取肺肠同治法疗效显著,进一步证实了“肺与大肠相表里”理论的实用性,现代医学也因此衍生出“肺-肠”轴的概念,并一直沿用至今。

1 “肺与大肠相表里”理论溯源

“肺者,相傳之官,治節出焉”。肺在上焦,主气、司呼吸,主行水,通过宣发、肃降功能调节气的生成与升降出入,调节机体新陈代谢。“大肠者,传导之官,变化出焉”。大肠主津,在肺气肃降、肺主行水的基础上,推动糟粕传化,濡养肠道。

中医认为“肺与大肠相表里”。《灵枢·经脉》曰:“肺手太阴之脉,起于中焦,下络大肠,还循胃口,上膈属肺”^{[1]877}。《素问·五脏生成篇》曰:“咳嗽上气,厥在胸中,过在手阳明、太阴”^{[1]107}。《素问·咳论篇》曰:“肺咳不已,则大肠受之。大肠咳状,咳而遗矢”^{[1]326}。肺气壅塞,失于肃降,津气下行不畅,可引起大肠腑气不通,传导功能失常,致肠燥便秘;大肠实热,传导不畅,腑气阻滞,亦可致肺气宣降失常,出现胸满咳嗽。汉代医家张仲景所著《金匮要略·肺痿肺病咳嗽上气病

基金项目:沈阳市科技计划项目(21-174-9-07)

作者简介:杨钦惠(1998-),女,吉林长春人,硕士在读,研究方向:中医药防治小儿呼吸系统疾病。

通讯作者:郝欧美(1982-),女,辽宁沈阳人,副主任医师,博士,研究方向:中医药防治小儿呼吸系统疾病。E-mail:24569573@qq.com。



脉证治第七》中云：“咳逆上气，时时吐浊……皂荚丸主之”。皂荚味辛，能通肺及大肠之气而通便，同时能祛除顽痰，在治疗痰浊壅肺的咳嗽实证时加入皂荚，使大便通而喘咳止。《金匱要略·痰饮咳嗽病脉证并治第十二》云：“支饮胸满者，厚朴大黄汤主之”。支饮咳逆，腹满便秘，方中厚朴、枳实、大黄共行消痰平喘、行气消积之功。清代医家吴鞠通在《温病条辨·中焦篇》中云：“喘促不宁，痰涎壅盛……肺气不降者，宣白承气汤主之”，宣白承气汤在麻杏石甘汤的基础上加入大黄、瓜蒌，宣肺化痰，泄热攻下，为肺肠合治代表方。

2 现代医学对肺系疾病肺、肠道组织的发育及功能研究

2.1 肺与肠道的发育特征

研究发现，在胚胎发育过程中，检测不同阶段肺与大肠在上皮细胞组分表达、生物过程和分子功能等方面的基因表达谱，二者相似程度均较高，因此认为肺与大肠有着共同的胚胎起源-原肠^[2]。在胚胎发育早期，肺和大肠在上皮组织、细胞形态、上皮细胞增殖及凋亡等方面的特征基本一致；胚胎发育中、晚期，肺和大肠的上皮组织、细胞形态不一致，二者的上皮细胞增殖、凋亡特征也各自发生变化^[3]。这些都证实着肺与大肠在组织与胚胎方面存在着某种联系，在疾病的发生发展过程中也可能相互影响。对鼠肺、肠道组织 HE 染色进行病理学观察，正常鼠的肺、肠道组织结构完整，周围无明显炎症细胞浸润，无异常表现。肺系疾病感染模型鼠的肺组织结构均遭到不同程度的破坏，支气管、毛细血管旁可见大量炎细胞，肺泡结构破坏；肠道组织也随之改变，组织内可见炎细胞浸润，或伴黏膜脱落、水肿等结构损伤^[4]。

2.2 肺系疾病中肺、肠道组织炎症因子的变化

实验鼠感受不同病毒侵袭导致肺脏受损引起炎症改变时，肺中炎症因子表达水平均会发生变化。基于“肺与大肠相表里”的理论，肺病及肠，肠道内各炎症因子的含量也随之改变，引起肠道症状。研究发现，大鼠或小鼠感染肺系疾病后，肺、肠道组织可通过激活 NF- κ B 通路诱导炎症因子转录，进而促进炎症因子如白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、白细胞介素-12(IL-12)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、趋化因子等的表达^[5]，还可通过提高 AP-1 的转录活性使得受 AP-1 调控的多种炎症因子如 IL-6、IL-8、IL-1 β 、TNF- α 等的表达上升^[5]。作为人体的内分泌器官，肺、肠道内可合成一些相同的物质，如血管活性肠肽(VIP)等，经肺系疾病感染后发生炎症反应时，肺脏分泌的炎症因子可沿淋巴、血液、黏膜等组织传变到肠道，这些物质可能是肺、肠道之间相互传变的内分泌物质基础^[6]。呼吸道和肠道中广泛分布着黏膜免疫系统，其中分泌型 IgA(SIgA)在抵御病原体的侵袭和增殖等方面发挥着重要作用，大鼠或小鼠在感染肺系疾病后，对模型鼠的 BALF、肠黏膜中 SIgA 进行检测，发现 SIgA 含量均下降^[7]。

2.3 肺系疾病中肺、肠道菌群的变化

随着现代分子微生物检测技术的飞速发展，肺脏和肠道内存在着大量微生物，维持着内环境稳态。疾病状态下，肺部菌群和肠道菌群发生变化，与健康状态时的结构不尽相同，且菌群结构变化与很多疾病有一定的相关性。研究表明，病理状态下肺肠相互影响，肺部疾病可造成肺部菌群紊乱，同时也影响着肠道的菌群变化。苏燕婷等^[8]发现，当肠道菌群及免疫功能改变时，大量细菌通过肠黏膜进一步刺激 T 细胞，炎症反应向上侵袭呼吸道，引起肺部菌群失调及免疫紊乱。尽管大多数证据表明菌群串扰的主要方向是从肠道到肺部，但仍有可能在相反方向进行交流。当流感病毒感染小鼠呼吸道时，可间接改

变肠道菌群，大肠杆菌生长及乳杆菌、乳球菌减少，诱发肠道免疫损伤，促进炎症反应^[9]。在对肺炎链球菌感染模型小鼠的研究中发现，模型小鼠的肠道微生物缺乏，其肺泡巨噬细胞吞噬肺炎链球菌的能力降低，炎症反应更加严重^[10]。在对金黄色葡萄球菌感染肺炎模型小鼠的研究中发现，模型小鼠肠道共生菌中的分段丝状细菌缺乏，引起的肺部炎症反应更加严重^[11]。

3 中药对肺系疾病肺、肠道组织炎症因子及菌群的影响

3.1 中药对肺炎肺、肠道组织炎症因子的影响

胡莉等^[12]用银莱汤干预肺炎大鼠，检测各组小鼠肺和结肠组织中炎症因子 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 的含量、肺和结肠组织中 TNF- α /NF- κ B 信号通路上各目标蛋白的表达含量，结果显示肺炎模型组大鼠肺、结肠组织中炎症因子、目标蛋白的表达含量均明显升高，中药治疗组表达含量与模型组相比均明显降低。银莱汤组方中金银花、连翘、黄芩、鱼腥草清热解毒，莱菔子、前胡、瓜蒌清热降气化痰，瓜蒌又可润滑肠道，全方配伍可降低肺炎大鼠肺肠组织中炎症因子及目标蛋白的含量。郝欧美等^[13]用清支止咳汤干预肺炎支原体小鼠，比较各组小鼠肺、肠组织中 SP-A、sB7-H3 的蛋白及 mRNA 含量表达情况，结果显示肺炎模型组小鼠肺组织中 SP-A 蛋白及 mRNA 表达显著下降，肠组织中 SP-A 蛋白及 mRNA 表达显著升高，肺、肠组织中 sB7-H3 蛋白表达显著升高；中药治疗组小鼠肺组织中 SP-A 蛋白及 mRNA 表达显著升高，肠组织中 SP-A 蛋白及 mRNA 表达显著下降，肺、肠组织中 sB7-H3 蛋白表达显著下降。清支止咳汤组方中黄芩、栀子、紫苏泻火解毒，麦冬滋养肺阴，其余药味发挥化痰止咳平喘之功效，同时炒杏仁又可润肠通便，全方配伍可提高 SP-A 蛋白及 mRNA 的表达，并降低炎症因子及蛋白的含量。谢彬^[14]用敷胸巴布贴干预流感病毒肺炎小鼠，检测各组小鼠肺、肠组织中白细胞介素-10(IL-10)、TNF- α 的蛋白含量，结果显示流感肺炎模型组小鼠肺、肠组织中 TNF- α 含量均高于正常组，敷胸治疗组 TNF- α 含量均降低至接近正常组；肺炎模型组小鼠肺、肠组织中 IL-10 的含量较正常组高，敷胸治疗组 IL-10 含量均明显高于模型组。敷胸巴布贴成分中大黄、芒硝泻火通便，辅以大蒜解毒、刺激穴位，可以提高流感病毒肺炎小鼠肺、肠组织中 IL-10 的表达。

3.2 中药对其他肺系疾病中肺、肠道组织炎症因子的影响

韩思思^[15]用益气涤痰破瘀方干预慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)模型大鼠，检测 COPD 模型大鼠肺组织中炎症因子 IL-8 和 TNF- α 的含量均升高，中药治疗组含量均有所下降；COPD 模型大鼠肺组织和结肠组织中 SIgA 含量均显著下降，中药治疗组 SIgA 含量呈上升趋势。方中浙贝母、白芥子、葶苈子、灯台叶化痰止咳平喘，同时浙贝母、白芥子、三七、莪术化痰散结，红景天活血，黄芪、白术益气，防风、马齿苋解表，全方合用，发挥益气涤痰破瘀之功效。金津^[16]用固本止咳方干预 COPD 小鼠，检测各组 BALF、肠黏液中 SIgA、肺、肠组织 PlgR 含量，结果显示 COPD 模型组小鼠 BALF、肠黏液中的 SIgA 含量及肺、肠组织匀浆中 PlgR 含量均明显降低，中药治疗组 BALF、SIgA、PlgR 含量均有所升高至接近正常。固本止咳方中蜜百部润肺止咳，黄芪、炒白术益脾气，淫羊藿补肾阳，辅以防风、黄芩、赤芍清热解毒，发挥固本培元之功用。和媛媛^[7]用哮宁口服液干预 COPD 小鼠，检测各组小鼠 BALF、肠黏膜中 SIgA 的含量，结果显示 COPD 模型组小鼠肺 BALF、肠黏膜中 SIgA 的含量均低于正常组，中药治疗组两种组织中 SIgA 含量均升高至接近正常。哮宁口服



液成分中紫苑、款冬花、射干、枳壳止咳化痰,麻黄、细辛、葶苈子、地龙平喘,桔梗祛痰,射干、黄芩清热解毒,对于 COPD 的治疗效果极佳。

3.3 中药对肺炎肺、肠道菌群的影响

WANG 等^[17]发现流感病毒侵袭小鼠呼吸道后,不仅会对小鼠的肺部造成损伤,还可导致肠道内有害细菌生长,肠杆菌科数量增加,乳酸菌减少。王平等^[18]用麻杏石甘汤干预 A 型流感病毒感染小鼠,对比感染前后的肺部菌群,流感感染模型小鼠的肺部菌群中厚壁菌门相对丰度降低,变形菌门相对丰度增加,拟杆菌属、埃希菌属、变形杆菌属相对丰度明显增高,粪球菌属相对丰度下降,肺部菌群结构发生明显改变,小鼠肺部厚壁菌门相对丰度明显增加,变形菌门相对丰度降低,拟杆菌属和埃希菌属相对丰度显著下降,乳杆菌属相对丰度增加,菌群结构恢复至接近正常组。麻杏石甘汤方中麻黄、石膏宣肺清热,佐以杏仁降肺气、甘草护胃气,为辛凉重剂代表方。DENG 等^[19]用葛根芩连汤干预 A 型流感病毒感染小鼠,结果表明葛根芩连汤可降低流感感染小鼠局部炎症反应和相关炎症细胞因子,改变肠道菌群,降低大肠杆菌的数量,恢复唾液乳杆菌等肠道益生菌的丰度,维持肠道稳态。葛根芩连汤方中黄芩、黄连清热燥湿止利,葛根解表,甘草调药和中,共奏清热升阳止利之功。HUO J 等^[20]用宣白承气汤干预 A 型流感病毒感染小鼠,宣白承气汤能够显著减轻小鼠肺和肠道的免疫损伤,肠道菌群中肠杆菌科和变形杆菌的相对丰度降低,而厚壁菌门和毛螺菌科的相对丰度增加。该方中石膏、大黄清泻肺火,杏仁、瓜蒌皮化痰止咳并能通便,其中大黄在药物配方中发挥着重要作用。

3.4 中药对其他肺系疾病中肺、肠道菌群的影响

郑旭锐等^[21]发现,大鼠诱发 COPD 后,检测其致病前后肺部菌群变化,COPD 大鼠肺部需氧菌和真菌增加,厌氧菌减少;检测肠道菌群变化,肠道需氧菌、真菌和大肠杆菌增加,厌氧菌、类杆菌和双歧杆菌减少。卢崇情等^[22]用宣肺平喘方干预 COPD 大鼠,检测 COPD 模型大鼠肺、肠组织有大量炎细胞浸润,肠道菌群数量较正常组相比增加;中药治疗组大鼠肺、肠组织周围炎性细胞及肠道菌群较模型组相比均有所减少,方中麻黄、葶苈子、地龙清热平喘,甘草、胡颓叶、天竺子祛痰止咳,佐以黄芩清热解毒,在治疗哮喘的同时,也能治疗肠道炎性反应,改善肠道菌群接近至正常水平。孔艳华^[23]用理肺汤干预 COPD 大鼠,检测 COPD 模型组大鼠肠道,部分肠道共生菌如双歧杆菌和乳酸杆菌等含量降低,而一些条件致病菌如肠杆菌和球杆菌等含量升高,中药治疗组条件致病菌含量降低,肠道共生菌含量升高。理肺汤方中苏子、厚朴、甘草消痰止咳,苏子又能润肠通便,黄芪、白术健脾益气,五味子敛肺气,桂枝、干姜助阳,在治疗 COPD 大鼠的同时,也可以调整肠道微生态使其逐渐恢复正常。

4 结语

引发肺系疾病的病因各不相同,发病机制亦不同,有时也可影响其他脏腑,因此表现出的症状也有差异。随着对“肺与大肠相表里”这一理论的深入探索,在该理论的指导下临床应用治疗肺系疾病或伴肠道症状疗效颇佳。中医药治疗肺系疾病可使肺、肠道病变引起相关炎症因子、黏膜免疫、蛋白表达等的改变恢复至接近正常水平;病变引起的肺部菌群及肠道菌群改变,经中药治疗后也可逐渐恢复,在维持肺、肠道微生态平衡方面起着重要作用。但现有研究更多的是探讨中医药治疗肺系疾病过程中不同中药复方的干预通路、肺肠组织炎症因子及黏膜免疫的变化,以及肠道菌群在病变及治疗前后的变化,对

肺部菌群的变化及肺-肠菌群之间有无关联的研究相对较少,因此上述之处可作为日后的研究新方向。

参考文献

- [1] 姚春鹏. 黄帝内经[M]. 北京:中华书局,2010.
- [2] 刘声,杨国旺,王笑民. 从胚胎上皮细胞基因表达谱变化分析肺与大肠相表里内涵[J]. 中医学报,2016,31(3):390-393.
- [3] 刘声,刘晓燕,郭霞珍. 从肺肠上皮组织细胞变化分析肺与大肠相表里的内涵[J]. 世界中医药,2014,9(8):1051-1054.
- [4] 李红芬,汤由之,张智弘,等. 经肺炎衣原体感染的 SD 大鼠的病理学特征变化分析研究[J]. 现代生物医学进展,2020,20(22):4270-4273.
- [5] 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、GRmRNA 影响[J]. 中华中医药学刊,2020,38(2):11-14.
- [6] 杨春霞,白洁,臧东静,等. 基于肺肠微生态探讨健脾方剂治疗呼吸道感染的新思路[J]. 世界中医药,2021,16(20):3100-3104.
- [7] 和媛媛. 基于网络药理学的哮喘口服液对哮喘小鼠免疫调节作用机制的研究[D]. 成都:成都中医药大学,2021.
- [8] 苏燕婷,文黛薇,蔡棱棱. 初探“肺肠合治”在消化道为首发或伴消化道症状新冠肺炎的应用[J]. 辽宁中医药大学学报,2021,23(3):216-220.
- [9] DANG AT, MARSLAND BJ. Microbes, metabolites, and the gut-lung axis[J]. Mucosal Immunol, 2019, 12(4):843-850.
- [10] SCHUIJT TJ, LANKELMA JM, SCICLUNA BP, et al. The gut microbiota plays a protective role in the host defence against pneumococcal pneumonia[J]. Gut, 2015, 65(4):573-583.
- [11] PANDA S, KHADER IE, CASELLAS F, et al. Short-Term Effect of Antibiotics on Human Gut Microbiota[J]. PLoS One, 2014, 9(4):95476.
- [12] 胡莉,白辰,龙超君,等. 基于 TNF- α /NF- κ B 信号通路探讨银莱汤治疗肺炎的作用机制[J]. 环球中医药,2022,15(3):363-369.
- [13] 郝欧美,王雪峰,岳志军,等. 清支止咳汤联合阿奇霉素对肺炎支原体感染小鼠肺和大肠组织中 SP-A 及 s B7-H3 表达的影响[J]. 中华中医药杂志,2021,36(4):1907-1912.
- [14] 谢彬. 基于“肺合大肠”理论的敷胸巴布贴干预 IV 诱导小鼠肺炎免疫机制研究[D]. 沈阳:辽宁中医药大学,2011.
- [15] 韩思思. 益气涤痰破瘀方干预肺-肠微生态平衡防治 COPD 的实验研究[D]. 昆明:云南中医药大学,2020.
- [16] 金津. 固本止咳方对慢阻肺模型小鼠 PIgR、SIgA 等免疫分子影响的研究[D]. 北京:北京中医药大学,2017.
- [17] WANG J, LI F, WEI H, et al. Respiratory influenza virus infection induces intestinal immune injury via microbiota-mediated Th17 cell-dependent inflammation[J]. Exp Med, 2014, 211(13):2683-2683.
- [18] 王平,赵澄,卢芳国,等. A 型流感病毒对小鼠肺部菌群及趋化因子 CCL5 和 CXCL10 的影响及麻杏石甘汤干预作用研究[J]. 中草药,2020,51(21):5523-5537.
- [19] 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.
- [20] HUO J, WANG T, WEI B, et al. Integrated network pharmacology and intestinal flora analysis to determine the protective effect of Xuanbai-Chengqi decoction on lung and gut injuries in influenza virus-infected mice[J]. J Ethnopharmacol, 2022(298):115649.
- [21] 郑旭锐,杨宇,郑秀丽,等. 从肺肠微生态变化研究肺与大肠的相关性[J]. 中医杂志,2011,52(10):865-867.
- [22] 卢崇情,赛力麦,唐明珥,等. 宣肺平喘方干预对哮喘大鼠肺、肠组织病理变化及肠道微生物的影响[J]. 中国中医药科技, 2020, 27(3):349-352.
- [23] 孔艳华. 基于肠道菌群微生态失衡的理肺汤干预慢性阻塞性肺疾病的机制研究[D]. 北京:北京中医药大学,2016.