

肺肠合治法治疗肺系疾病的研究进展

包晟川¹, 闫曙光^{1,2*}, 陈婷¹, 陈娟¹, 李京涛³, 惠毅¹

- (1. 陕西中医药大学基础医学院, 陕西 咸阳 712046;
2. 陕西省胃肠病证方药重点研究室, 陕西 咸阳 712046;
3. 陕西中医药大学附属医院, 陕西 咸阳 712000)

[摘要] “肺肠合治法”理论起源可追溯至《黄帝内经》,阐释了肺与大肠在生理和病理上的相互影响。近年来,研究者从多方面研究并探讨“肺肠轴”理论的科学实质,相关理论基础不断完善,并将其应用于新型冠状病毒肺炎、急性肺损伤等肺部疾病。肺与肠在多方面联系密切,体现了中医学的整体观念,阐释了脏器之间相互关联的整体论,在生理上相互联系,病理上也相互影响。肠道微生态失调可以影响肺的免疫功能引起呼吸道疾病,而呼吸道疾病也通常伴有胃肠道症状,通过调控肠道菌群可以防治肺部疾病。根据组织胚胎学,肺肠上皮组织均来源于原始前肠,在免疫学中,肺与肠均含有黏膜相关淋巴组织,呼吸道的病理变化亦与肠道微生物密切相关,这种肺与大肠的组织来源一体性、黏膜免疫相关性、生态变化同步性,为“肺肠合治法”提供了客观化的科学依据。故此文就“肺肠合治”理论渊源,现代研究机制及其临床运用的研究概况进行综述,以期“肺肠合治法”思想在临床和科研上的应用提供新的方向。

[关键词] 肺肠合治; 黏膜; 微生物; 肺肠轴; 免疫

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)08-0116-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220708

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220125.1749.004.html>

[网络出版日期] 2022-01-27 10:14

Combined Therapy of Lung and Intestine in Treatment of Lung Diseases: A Review

BAO Sheng-chuan¹, YAN Shu-guang^{1,2*}, CHEN Ting¹, CHEN Juan¹, LI Jing-tao³, HUI Yi¹

- (1. College of Basic Medicine, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China;
2. Key Laboratory of prescriptions and Medicines for Gastrointestinal Diseases in Shaanxi Province, Xianyang 712046, China;
3. Affiliated Hospital to Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, China)

[Abstract] The theoretical origin of the combined therapy of lung and intestine can be traced back to the *Inner Canon of Huangdi* (《黄帝内经》), which explains the physiological and pathological interaction between the lung and the large intestine. In recent years, researchers have investigated the scientific essence of the "lung-intestine axis" theory from many aspects, which enriches the relevant theoretical basis, and applied it to the treatment of COVID-19, acute lung injury, and other lung diseases. The close relation between lung and intestine in many aspects embodies the holistic conception of traditional Chinese medicine and explains the holistic theory of interrelation between organs, which correlate to each other physiologically and pathologically. Intestinal microecological disorders can affect lung immune function and cause respiratory diseases, and respiratory diseases are usually accompanied by gastrointestinal symptoms. Lung diseases can be prevented and

[收稿日期] 2021-12-03

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81703974);陕西省自然科学基金面上项目(2021JM-473);陕西中医药大学学科创新团队建设(2019-YL05)

[第一作者] 包晟川,硕士,从事中医药治疗溃疡性结肠炎的实验研究,E-mail:bsc00724213@163.com

[通信作者] * 闫曙光,博士,教授,硕士生导师,从事中医药治疗溃疡性结肠炎的基础与临床研究,E-mail:ysg2002.student@sina.com

treated by regulating intestinal flora. According to histoembryology, the epithelial tissue of the lung and intestine comes from primitive foregut. In immunology, both lung and intestine contain mucosa-associated lymphoid tissue, and the pathological changes of the respiratory tract are also closely related to intestinal microorganisms. The tissue origin of lung and large intestine, the correlation of mucosal immunity, and the synchronization of ecological changes provide a scientific basis for the combined therapy of lung and intestine. Therefore, this paper summarizes the theoretical origin, modern research mechanism, and clinical application of combined therapy of lung and intestine, in order to provide a new direction for its application in clinical and scientific research.

[Keywords] combined therapy of lung and intestine; mucous membrane; microorganism; lung-intestine axis; immunity

“肺肠合治法”基本理论源于《黄帝内经》，具有重要的医学应用价值，根据该理论，肺和肠通过经络系统相互构建联系并形成表里关系，除经脉直接联系外，还有络脉和经别加强联系。肺部疾病除鼻咽部症状外，还可影响大肠功能，而大肠功能紊乱亦可引起肺、支气管功能障碍，肺肠合治法体现了中医学的整体观念，阐释了脏器之间相互关联的整体论。传统医学亦认为“皮者，肺之合”，指出了皮毛与肺部的联系，而《黄帝内经·灵枢·本藏》言：“皮厚者，大肠厚，皮薄者，大肠薄”，又指出了皮与大肠的联系，皮肠联系与现代医学肠-皮肤轴理论不谋而合，足以证明肺肠之间的密切联系。在机体内部环境改变时，相关组织细胞基因亦出现表达差异并开始调控信号通路，基于信号通路的变化，器官组织也会发生病理改变，这些与器官组织密切联系的信号通路，可能是打开脏腑关系表里连接的“钥匙”，因此从多角度多层次对肺肠轴进行深度研究，可以创新性的发展中医脏腑理论并更好的指导临床治疗。

1 肺肠合治法的理论渊源及内涵

1.1 生理观-肺与大肠，互为表里 在生理上，肺肠相互为用。《黄帝内经·灵枢·本输》：“肺合大肠，大肠者，传导之府”；指出了肺肠以经络相联而构成表里关系，肺主宣发与肃降，居人体上部；大肠将小肠泌别之糟粕传导并排出体外，居人体下部。《中西汇通医经精义》：“大肠所以能传导者……肺气下达，故能传导。”《素灵微蕴》：“肺与大肠表里同气。”肺气的肃降与大肠的传导相互为用，从生理上体现了两者的密切关系。

1.2 病理观—肺病及肠，肠病及肺 在病理上，肺肠相互影响。《黄帝内经·灵枢集注》：“大肠为肺之腑而主大便……故上则为气喘争……故大肠之病……而反遗于肺。”体现了大肠传导失常，出现腑气不通时，则浊气上逆于肺，肺受邪扰则失宣肃，临

床表现为肺气不畅，则咳喘憋闷。《证因脉治·卷三》：“肺气不清，下遗大肠，则腹乃胀”。指由于肺失宣肃，影响大肠腑气，则传导失常，浊气滞于中焦，则出现便秘腹胀等症状，充分体现了肺肠病理相关性。

2 肺肠合治法的现代研究机制

2.1 肺肠组织来源一体性 根据组织学和胚胎学的基本理论，结肠上皮组织和呼吸道上皮组织均来源于原始前肠，两种上皮组织都包括柱状上皮、杯状细胞和黏膜下腺，他们在宿主黏膜防御中具有关键作用^[1-2]。从细胞与分子生物学分析，在胚胎发育早期，肺和肠上皮组织的细胞形态基本相同，细胞的增殖及凋亡没有明显差异^[3]。这种组织胚胎上的共同起源为肺肠轴的相互联系奠定了基础。

2.2 肺肠黏膜免疫相关性 在免疫学中，肺和肠均含有黏膜相关淋巴组织，这种典型的黏膜结构主要由上皮组织和固有层构成，他们是体内与外部进行相互作用的部位，对宿主黏膜防御起着重要作用，并且肺肠具有相似的黏液和分泌型免疫球蛋白A (SIgA)的结构，黏膜免疫是连接肺和肠道的桥梁，而SIgA是肺肠二者黏膜免疫相关性的主要依据，肺肠可通过黏膜淋巴细胞归巢来建立共同的黏膜防御机制^[4]。先天淋巴样细胞(ILCs)是一个先天免疫细胞家族，是天然免疫的重要效应者，他们虽然没有特定的抗原受体，但能产生广泛的效应细胞因子，并在屏障表面具有多种作用，可参与宿主防御、组织修复、代谢稳态和炎症性疾病，被认为是位于黏膜组织驻留的守门人^[5]。其中ILCs家族中的ILC2和ILC3与肺肠关系密切，ILC2可通过肠道淋巴系统进入血液循环转移至肺部参与相关免疫反应，其主要位于呼吸道及肠黏膜组织^[6]。ILC3分布在肺和肠的黏膜屏障中，通过产生细胞因子与适应性免疫系统相互作用，对肠道黏膜屏障稳定和感染至关重要，其分泌的白细胞介素(IL)-17、IL-22

在肺肠免疫与组织动态平衡中也起到了关键作用^[7-8]。

2.3 肺肠生态变化同步性 微生物群在免疫系统发育和组织动态平衡中起着重要作用。近年来,越来越多的证据表明呼吸道的病理变化与肠道微生物密切相关,无论是在健康或病理状态下,人体不同部位的微生物区系都是相互关联、共同发展的,肠道菌群失调不仅影响胃肠道的免疫应答,还影响肺的免疫功能,导致肺部病理变化,引起呼吸系统疾病^[9]。而呼吸系统疾病,以及呼吸道病毒感染,通常伴有胃肠道疾病或症状^[10]。患有胃肠道疾病的患者,如炎症性肠病(IBD)和胃食管反流,亦容易发生肺功能障碍,呼吸系统疾病的发病率增加^[11-12]。用脂多糖(LPS)刺激小鼠肺部会导致肠道细菌数量显著增加,这表明肺肠轴的生态变化同步性^[13]。肠道微生物群已被证实可通过肺肠轴影响肺部免疫系统^[14]。这种肺肠生态的整体性阐释了一种脏器中至关重要的沟通方式。

3 肺肠合治法在肺系疾病的相关应用

3.1 肺肠合治法在新型冠状病毒肺炎(COVID-19)中的应用 COVID-19是由严重急性呼吸综合征冠状病毒2型(SARS-CoV-2)引起的传染病^[15]。该病毒主要危害呼吸系统,而胃肠也是感染的目标,在COVID-19期间典型的主要消化道症状是食欲不振、恶心、呕吐、腹泻和腹痛,COVID-19越严重,胃肠道症状越明显^[16]。由于越来越多的证据证实了肠道和肺之间的联系,目前临床研究认为使用益生菌可以影响肠上皮细胞产生细胞因子、刺激SigA分泌以改善黏膜免疫、增强巨噬细胞产生、调节细胞的水平和功能以及诱导树突细胞成熟,可能会影响全身炎症以达到控制肺部疾患,从而有利地改变胃肠道症状并保护呼吸系统,目前针对COVID-19的益生菌临床试验已经在进行中^[17-18]。

在此次应对COVID-19中,中医药作用优势明显,“肺肠同治”突出了脏腑功能的相互为用,是中医整体观念、以脏腑辨证防治COVID-19的特点与优势^[19-20]。COVID-19属于中医“疫病”范畴,清肺排毒汤等中药以肺肠论治COVID-19治则内涵与调节体内菌群微生态原理相吻合,健脾祛湿、通腑泻热的中药有效提高了消化道有益菌群的比例,清除了肠道有害菌并促使内毒素的排出,从而保护肠道屏障,恢复微生态平衡。利用肺肠轴来降低炎症损害增强免疫力,不但可以缓解胃肠道症状,同时对冠状病毒感染者或肺炎患者的疾病预后亦具有积

极的促进作用,这和现代医学调节消化道菌群,平衡微生态的原理是一致的^[21-23]。

3.2 肺肠合治法在急性肺损伤(ALI)中的应用

ALI是由各类致病因素引起的急性弥漫性炎症性肺损害,为临床上常见的高发病率及死亡率的急性呼吸系统疾病^[24]。目前ALI的发病机制尚未完全清楚,其发病机制和治疗方式一直是众多研究的焦点。随着对内脏微生物区系研究的深入,目前靶向肠道治疗ALI的临床研究已经取得一定成果,由于肠道菌群失调会破坏肠道屏障的完整性,从而增加细菌移位的风险,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^[25],证实肠道菌群可通过肺肠轴调节肺部疾病^[26]。研究发现Toll样受体4(TLR4)/核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路可能会诱导肺部炎症和氧化应激,而使用粪便微生物群移植可以抑制肺中TLR4/NF- κ B信号通路的活性,并通过恢复肠道微生态来降低氧化应激,缓解ALI^[27]。葛根芩连汤通过治疗肠道可减轻肺水肿和血管通透性,对LPS诱发的ALI具有保护功能,通过改变人体能量代谢失衡来控制ALI的炎症过程^[28]。青藤碱可通过芳烃受体/核转录因子E₂相关因子2(Nrf2)通路减轻小鼠的结肠病理损伤,调节肠道菌群并改善肠道屏障完整性,从而减少炎症反应治疗小鼠脓毒症ALI^[29]。在肺肠合治法的指导下,麻黄汤和大承气汤可通过肺肠同治,调控NF- κ B/NOD样受体蛋白3(NLRP3)信号通道,从而抑制巨噬细胞活化以减少炎症相关因子的激活和释放,控制炎症反应从而改善ALI^[30]。应用中药采用肺肠合治法能增强肺组织水液代谢,减轻ALI造成的肺组织水肿,减轻ALI大鼠的发热与炎症状态^[31-32],足以证明肺肠合治法可通过多途径、多靶点来达到治疗ALI的作用。

3.3 肺肠合治法在哮喘中的应用 哮喘是一种慢性炎症性疾患,哮喘患者多表现出反复发作的咳嗽、胸闷和气短等症状^[33],中医药治疗支气管哮喘常用肺肠合治法,而人类和小鼠的研究都反复证明了肺和肠道之间的联系。诱导型支气管相关淋巴组织和肠道相关淋巴组织是黏膜相关淋巴组织的一部分,在形态和功能上是密切相关的,其中包括对局部免疫反应的调节^[34]。肺肠连接的概念源于人们观测到不同的肺部病变会受到肠道微生态变化的影响,反之亦然^[35]。研究发现益生菌可防止气道功能恶化并促进小鼠哮喘模型中肠道微生物组的恢复^[36]。枸杞多糖通过改变肠道微生物群和抑

制小鼠炎症可以改善过敏性哮喘^[37]。加味升降散可增加 SIgA 合成,恢复肠黏膜免疫功能,促进淋巴细胞归巢从而使肺部黏膜免疫功能恢复以防治哮喘^[38]。丙氨酰谷氨酰胺通过对肠道微生物群及其衍生代谢物的调节可以减轻肺部和呼吸道的过敏性炎症,缓解哮喘症状^[39]。应用肺肠合治法使用中药可以减少炎症因子释放,抑制肺部炎症反应,从而治疗支气管哮喘^[40],进一步证明了肺肠轴的治疗作用。

3.4 肺肠合治法在慢性阻塞性肺疾病(COPD)中的应用 COPD是常见的气道疾病之一,其主要特征是由于气道炎症、小气道堵塞,以及肺泡损伤所引起的持续症状和肺功能损害^[41]。许多证据已经表明胃肠道和呼吸道之间存在密切关系,胃肠道微生物群以影响疾病发展的方式与宿主免疫系统相互作用,COPD经常与慢性胃肠道疾病,例如炎症性肠病或肠易激综合征(IBS)一起发生^[42-43]。许多IBD患者和IBS患者有肺部疾病症状,例如炎症或肺功能损害^[44]。此外,COPD病人的胃肠道黏膜功能与结构出现变化,肠道通透性亦上升改变^[45]。研究人员发现,增加膳食纤维摄入量,通过肠道微生物群对膳食纤维的代谢修复肠道生态失调可调控肺部炎症防治COPD^[46]。COPD患者除相关呼吸道症状外往往伴随着便秘、不欲饮食等临床症状,应用中医药肺肠合治法,如宣白承气汤、泻肺通腑颗粒,均可缓解临床症状,减轻炎症反应并改善预后,为中西医结合治疗COPD提供了方向与思路^[47-48]。

3.5 肺肠合治法在结核病(TB)中的应用 TB是一种由结核分枝杆菌(MTB)引起的传染性疾病,主要影响肺部,导致严重的咳嗽、发烧和胸痛,发病率和死亡率极高^[49]。大量的研究工作一直致力于确定对TB发病机制的理解,以改进诊断和治疗,新出现的科学证据表明,人类肠道微生物群可能在TB的生理病理学、临床治疗和预后中发挥重要作用^[50]。树突状细胞是高度特异化的先天细胞,参与对MTB感染的免疫反应,研究发现肠道生态失调可以降低肺小分子表达,同时增加MTB存活率,而平衡肠道菌群可以调节树突状细胞,调节宿主免疫以控制MTB感染^[51]。肠道微生物的生态失调显示肺中MTB显著增加且向脾脏和肝脏传播,而经粪便秘植重塑肠道生态后,MTB在肺中负荷显著降低,并增加释放Th1细胞的 γ 干扰素(IFN- γ)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)来防治TB发展^[52]。尽管人类对微生物群在TB中的作用的研究有限,但近年来发表的

实验和临床研究数据表明,更好地了解肺肠轴的相互作用,可以阐明特定的结核分枝杆菌的发病机制并确定新的治疗靶点^[53]。

3.6 肺肠合治法在肺癌(LC)中的应用 LC是最致命的恶性肿瘤之一,由小细胞LC和非小细胞LC组成,其发病率和死亡率在全球范围内不断增加^[54]。大部分LC患者初期诊断时已达癌症后期,往往预后不良,因此,LC的早期诊断将极大地改善疾病管理和患者生存。值得注意的是,肺肠微生物群的变化与LC的进展有关,肺肠微生物通过调节代谢途径、抑制免疫细胞功能和产生促炎因子来促进LC的发生和发展,这些发现意味着肺肠微生物组是LC的潜在标志物和靶点^[55]。肠道微生物的变化与多种疾病有关,研究发现建立指定的肠道菌群及癌症患者的菌群图谱,可用于早期LC的潜在预测^[56]。通过对LC患者的肠道微生态进行研究,发现肠道菌群会影响患者对癌症免疫疗法的反应,对治疗敏感度较低的患者肠道优势菌群较少,而补充肠道菌群可以调节免疫机制,帮助患者对抗癌症^[57]。肠道生态还可影响LC化疗的疗效,例如,在LC小鼠模型中顺铂治疗期间口服嗜酸乳杆菌增加了顺铂的抗肿瘤功效,减小了肿瘤大小并提高了存活率,这些发现表明,益生菌的共同给药可改善顺铂的抗肿瘤和促凋亡作用^[58]。了解肺肠生态之间的相互影响,从肺肠入手制定防治疾病的策略,可以体现肺肠轴在有效调节抗癌治疗中的作用潜力。

肺肠合治法治疗肺系疾病的方式及机制总结见表1。

4 小结

肺肠合治法揭示了肺与肠之间生理病理的密切联系,随着近年对肺肠理论的深入研究,肺与大肠之间存在的相关生物学联系进一步被证实,为“肺肠合治法”提供了系统的科学理论依据。肠道菌群与肺部疾病的相互影响屡见不鲜,但目前其机制研究及临床数据观察仍有不足。第一,常规的治疗方法已经遇到瓶颈,利用中药、粪便移植、微生态制剂等治疗方式仍缺乏大量临床数据支撑;第二,肺部疾病中肠道菌群的特有指征仍不明确,明确不同肺部疾患中菌群的特点与关系有利于临床治疗;第三,目前实验研究造模与人体发病机制不同,多为静态证候,缺乏动态变化观察;第四,研究单一化,多以肠病为源研究,而以肺病为源研究较少,且多集中在肺肠生理关系,治法则涉及较少。在今后的研究中应运用多种不同的方法,全面科学的阐释

表 1 肺肠合治法治疗肺系疾病的方式及机制

Table 1 Way and mechanism of lung-intestine combination in treatment of lung diseases

疾病	治疗方式	作用机制	参考文献
COVID-19	益生菌及膳食纤维	影响肠上皮细胞产生细胞因子,刺激 SIgA 分泌以改善黏膜免疫,增强巨噬细胞产生、调节细胞的水平和功能及诱导树突细胞成熟来保护呼吸道	[17-18]
	清肺排毒汤	宣肺通腑,分消走泄,肺肠合治	[21-22]
ALI	粪便微生物群移植	抑制肺中 TLR4/NF-κB 信号通路的活性,并通过恢复肠道微生态来降低氧化应激	[27]
	葛根芩连汤	减轻肺水肿和血管通透性,改变人体能量代谢失衡	[28]
	青藤碱	通过芳烃受体/Nrf2 通路减轻小鼠的结肠病理损伤,调节肠道菌群并改善肠道屏障完整性,从而减少炎症反应	[29]
	麻黄汤合大承气汤	肺肠同治,调控 NF-κB/NLRP3 信号通道,从而抑制巨噬细胞活化以减少炎症相关因子的激活和释放,控制炎症反应	[30]
哮喘	益生菌	防止气道功能恶化并促进小鼠哮喘模型中肠道微生物组的恢复	[36]
	枸杞多糖	改变肠道微生物群和抑制炎症	[37]
	加味升降散	增加 SIgA 合成,恢复肠黏膜免疫功能,促进淋巴细胞归巢从而使肺部黏膜免疫功能恢复	[38]
	丙氨酰谷氨酰胺	调节微生物群及其衍生代谢物,减轻肺部和呼吸道的过敏性炎症	[39]
	三拗汤合小承气汤	增加内源性 VIP,抑制 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)信号通路的过度活化,减少炎症因子释放,抑制肺部炎症反应	[40]
COPD	膳食纤维	增加膳食纤维摄入量,通过肠道微生物群对膳食纤维的代谢来修复肠道生态失调	[46]
	泻肺通腑颗粒	抑制炎症反应,降低白细胞介素-6(IL-6)、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)及红细胞沉降率(ESR)水平	[47]
	宣白承气汤	通腑降气,肺肠合治	[48]
肺结核	粪便移植	降低结核杆菌在肺中负荷,并增加释放 Th1 细胞的 IFN-γ 和 TNF-α 来防治 TB 发展	[52]
LC	顺铂加益生菌	与益生菌联合给药可改善顺铂的抗肿瘤和促凋亡作用	[58]

“肺肠合治法”,第一,利用生物信息学及转录组,可以筛选出肺与大肠中的共同表达基因以及信号通路的共同差异,从而探究肺肠关系中的病理传变途径;第二,将肺肠用药归经与药代动力学结合;第三,利用生物学基础明确肺肠证候分型;第四,运用循证医学结合流行病学调查,总结肺肠合治法的用药规律。总而言之,肺肠合治法的理论应回归到以中医理论为树根,以证候学说为枝干,以现代医学技术手段为树叶,多学科,多角度,多层次的分析肺肠合治法,以期创新的发展中医脏腑理论,进一步阐明其内在科学实质,更好地指导临床治疗工作和充分发挥中医药治疗肺肠相关疾病的优势。

[参考文献]

[1] FAURE S, DE SANTA BARBARA P. Molecular embryology of the foregut[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr,2011,52(1):S2-S3.

[2] ZORN A M, WELLS J M. Vertebrate endoderm development and organ formation[J]. Annu Rev Cell Dev Biol,2009,25(1):221-251.

[3] 刘声,刘晓燕,李立华,等.“肺与大肠相表里”的组织细胞学基础研究[J]. 中华中医药杂志,2012,27(4):

1167-1170.

[4] 靳文学,杨宇. 从黏膜免疫系统看“肺与大肠相表里”[J]. 四川中医,2005,23(12):1-3.

[5] SPITS H, ARTIS D, COLONNA M, et al. Innate lymphoid cells—a proposal for uniform nomenclature [J]. Nat Rev Immunol,2013,13(2):145-149.

[6] HUANG Y, MAO K, CHEN X, et al. S1P-dependent interorgan trafficking of group 2 innate lymphoid cells supports host defense[J]. Science,2018,359(6371):114-119.

[7] ARDAIN A, PORTERFIELD J Z, KLØVERPRIS H N, et al. Type 3 ILCs in lung disease [J]. Front Immunol,2019,doi:10.3389/fimmu.2019.00092.

[8] 卢晨雨,汪浏. 三型固有淋巴细胞在肠道免疫中的作用[J]. 生命科学研究,2018,22(2):167-172.

[9] BUDDEN K F, GELLATLY S L, WOOD D L, et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis[J]. Nat Rev Microbiol,2017,15(1):55-63.

[10] VUTCOVICI M, BRASSARD P, BITTON A. Inflammatory bowel disease and airway diseases [J]. World J Gastroenterol,2016,22(34):7735-7741.

[11] MASSART A, HUNT D P. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease [J]. Am J Med,2020,

- 133(1):39-43.
- [12] JOVÉ BLANCO A, GUTIÉRREZ VÉLEZ A, SOLÍS-GARCÍA G, et al. Comorbidities and course of lung function in patients with congenital esophageal atresia [J]. Arch Argent Pediatr, 2020, 118(1):25-30.
- [13] SZE M A, TSURUTA M, YANG S W, et al. Changes in the bacterial microbiota in gut, blood, and lungs following acute LPS instillation into mice lungs [J]. PLoS One, 2014, 9(10):e111228.
- [14] TAYLOR S L, WESSELINGH S, ROGERS G B. Host-microbiome interactions in acute and chronic respiratory infections [J]. Cell Microbiol, 2016, 18(5):652-662.
- [15] WANG C, HORBY P W, HAYDEN F G, et al. A novel coronavirus outbreak of global health concern [J]. Lancet, 2020, 395(10223):470-473.
- [16] PAN L, MU M, YANG P, et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: A descriptive, cross-sectional, multicenter study [J]. Am J Gastroenterol, 2020, 115(5):766-773.
- [17] CONTE L, TORALDO D M. Targeting the gut-lung microbiota axis by means of a high-fibre diet and probiotics may have anti-inflammatory effects in COVID-19 infection [J]. Ther Adv Respir Dis, 2020, 14(1):1-5.
- [18] SUNDARARAMAN A, RAY M, RAVINDRA P V, et al. Role of probiotics to combat viral infections with emphasis on COVID-19 [J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2020, 104(19):8089-8104.
- [19] 邹璐, 喻晓, 吴雨沁, 等. 中医药防治重症新型冠状病毒肺炎的分析和思考 [J]. 上海中医药大学学报, 2020, 34(2):11-16.
- [20] 苏燕婷, 文黛薇, 蔡棱祗. 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.
- [21] 王遥, 谢春光, 由凤鸣, 等. “肺肠合治”论治新冠肺炎 [J]. 中药药理与临床, 2020, 36(2):58-61.
- [22] 路迎冬, 尚唱, 辛来运, 等. 基于肠道微生态角度探讨从脾胃论治在新型冠状病毒肺炎中的应用 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(7):1-6.
- [23] 韩冰阁, 张志明, 雍文兴, 等. 从肠道微生态探讨“培土生金法”在治疗新型冠状病毒肺炎中的运用 [J]. 实用中医内科杂志, 2021, 35(7):105-108.
- [24] WU Z L, WANG J. Dioscin attenuates bleomycin-induced acute lung injury via inhibiting the inflammatory response in mice [J]. Exp Lung Res, 2019, 45(8):236-244.
- [25] TAN J Y, TANG Y C, HUANG J. Gut microbiota and lung injury [J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1238(1):55-72.
- [26] CHIAMVIMONVAT N, LAKSHMINRUSIMHA S, STEINHORN R H, et al. Intestinal dysbiosis and the developing lung: The role of Toll-like receptor 4 in the gut-lung axis [J]. Front Immunol, 2020, 11(357):1-7.
- [27] TANG J, XU L, ZENG Y, et al. Effect of gut microbiota on LPS-induced acute lung injury by regulating the TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. Int Immunopharmacol, 2021, doi: 10.1016/j.intimp.2020.107272.
- [28] DING Z, ZHONG R, YANG Y, et al. Systems pharmacology reveals the mechanism of activity of Ge-Gen-Qin-Lian decoction against LPS-induced acute lung injury: A novel strategy for exploring active components and effective mechanism of TCM formulae [J]. Pharmacol Res, 2020, doi: 10.1016/j.phrs.2020.104759.
- [29] SONG W, YANG X, WANG W, 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, doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174581.
- [30] 寇育乐, 王文霸, 闫曙光, 等. 基于 NF- κ B/NLRP3 信号通路和肺泡巨噬细胞活化研究肺肠合治法抑制炎症反应治疗急性肺损伤的作用机制 [J]. 中国中药杂志, 2022, doi:10.19540/j.cnki.cjcmm.20211027.401.
- [31] 王文霸, 闫曙光, 李京涛. 基于 VIP/cAMP/PKA/AQP₁(S) 信号通路研究肺肠合治法减轻肺水肿治疗急性肺损伤的作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, doi:10.13422/j.cnki.syfjx.20211902.
- [32] 王瑞哲, 寇育乐, 贺宏伟, 等. 肺肠合治法对 LPS 诱导急性肺损伤大鼠 NF- κ B 炎症通路和巨噬细胞极化的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, doi:10.13422/j.cnki.syfjx.20211804.
- [33] MIMS J W. Asthma: Definitions and pathophysiology [J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2015, 5(1):2-6.
- [34] ELMORE S A. Enhanced histopathology of mucosa-associated lymphoid tissue [J]. Toxicol Pathol, 2006, 34(5):687-696.
- [35] MARSLAND B J, TROMPETTE A, GOLLWITZER E S. The gut-lung Axis in respiratory disease [J]. Ann Am Thorac Soc, 2015, 12(2):150-156.
- [36] SPACOVA I, VAN BEECK W, SEYS S, et al. Lactobacillus rhamnosus probiotic prevents airway function deterioration and promotes gut microbiome resilience in a murine asthma model [J]. Gut Microbes,

- 2020,11(6):1729-1744.
- [37] CUI F, SHI C L, ZHOU X J, et al. *Lycium barbarum* polysaccharide extracted from *lycium barbarum* leaves ameliorates asthma in mice by reducing inflammation and modulating gut microbiota[J]. *J Med Food*, 2020, 23(7):699-710.
- [38] 刘兴隆,赵静,高永翔,等. “肺肠合法”升降相因治疗肠道菌群失调合并过敏性哮喘的免疫机制探讨与思考[J]. *辽宁中医杂志*, 2018, 45(1):17-20.
- [39] LIU S K, MA L B, YUAN Y, et al. Alanylglutamine relieved asthma symptoms by regulating gut microbiota and the derived metabolites in mice [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, doi: 10.1155/2020/7101407.
- [40] 惠毅,张新悦,郑旭锐,等. 肺肠合法对支气管哮喘小鼠血管活性肠肽和 p38 MAPK 信号通路的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.20211801.
- [41] VESTBO J, HURD S S, AGUSTÍ A G, et al. Rodriguez-Roisin R. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(4):347-365.
- [42] RODRIGUEZ-ROISIN R, BARTOLOME S D, HUCHON G, et al. Inflammatory bowel diseases, chronic liver diseases and the lung[J]. *Eur Respir J*, 2016, 47(2):638-650.
- [43] 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.
- [44] VUTCOVICI M, BRASSARD P, BITTON A. Inflammatory bowel disease and airway diseases[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(34):7735-7741.
- [45] 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.
- [46] VAUGHAN A, FRAZER Z A, HANSBRO P M, et al. COPD and the gut-lung axis: The therapeutic potential of fibre[J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(17):S2173-S2180.
- [47] 秦凤霞,倪海滨,黄小菲,等. 肺肠合法对慢性阻塞性肺疾病急性加重患者炎症水平的影响[J]. *中国医药指南*, 2019, 17(32):179-180.
- [48] 王永杰,魏丹丹,孔蕊,等. 肺肠同治理论辨治慢性阻塞性肺疾病临床研究[J]. *中医学报*, 2017, 32(5):733-736.
- [49] FOGEL N. Tuberculosis: A disease without boundaries [J]. *Tuberculosis:Edinb*, 2015, 95(5):527-531.
- [50] ZHOU A, LEI Y, TANG L, et al. Gut microbiota: The emerging link to lung homeostasis and disease [J]. *J Bacteriol*, 2021, 203(4):1-20.
- [51] NEGI S, PAHARI S, BASHIR H, et al. Gut microbiota regulates mincle mediated activation of lung dendritic cells to protect against *Mycobacterium tuberculosis* [J]. *Front Immunol*, 2019, doi: 10.3389/fimmu.2019.01142.
- [52] KHAN N, VIDYARTHI A, NADEEM S, et al. Alteration in the gut microbiota provokes susceptibility to tuberculosis[J]. *Front Immunol*, 2016, 7:529.
- [53] OSEI SEKYERE J, MANINGI N E, FOURIE P B. *Mycobacterium tuberculosis*, antimicrobials, immunity, and lung-gut microbiota crosstalk: Current updates and emerging advances [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2020, 1467(1):21-47.
- [54] NASIM F, SABATH B F, EAPEN G A. Lung cancer [J]. *Med Clin North Am*, 2019, 103(3):463-473.
- [55] GEORGIOU K, MARINOV B, FAROOQI A A, et al. Gut microbiota in lung cancer: Where do we stand? [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19):10429.
- [56] ZHENG Y, FANG Z, XUE Y, et al. Specific gut microbiome signature predicts the early-stage lung cancer[J]. *Gut Microbes*, 2020, 11(4):1030-1042.
- [57] ROUTY B, LE CHATELIER E, DEROSA L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors[J]. *Science*, 2018, 359(6371):91-97.
- [58] GUI Q F, LU H F, ZHANG C X, et al. Well-balanced commensal microbiota contributes to anti-cancer response in a lung cancer mouse model[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(2):5642-5651.

[责任编辑 周冰冰]