

· 学术探讨 ·

基于“肺与大肠相表里”探讨中医药调控肠道菌群治疗慢性阻塞性肺疾病的内涵

王晗笑¹, 栾哲宇¹, 封继宏^{2*}

(1. 天津中医药大学, 天津 301617; 2. 天津中医药大学第二附属医院, 天津 300250)

[摘要] 慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种异质性肺部状态,其特征是持续性、并通常是进行性的气流阻塞,包括支气管炎、细支气管炎在内的气道异常及呼吸困难、咳嗽、咳痰在内的慢性呼吸道症状等,是世界范围内的主要死亡原因之一。中医学提出“肺与大肠相表里”,认为肺脏和大肠在生理病理方面相互联系影响,可采用补益肺脾肾,以及祛痰、逐瘀等治法肺肠同治。肠道菌群在人体的免疫、神经和代谢等方面发挥着重要作用,并可能通过影响肺肠组织结构功能,调节肺部炎症和免疫等作用于COPD。中医药能够调控肠道菌群使其恢复平衡,从而有利于COPD的恢复,如以补益肺脾肾为主的治法能够调控肠道菌群,改善肺肠组织损伤,调节肺部免疫;以祛痰、逐瘀为主的治法能够调控肠道菌群,降低肺部炎症反应。该文基于“肺与大肠相表里”,以肠道菌群为关键点,阐述了中医药调控肠道菌群治疗COPD的内涵,旨在为临床通过肠道菌群治疗COPD提供新思路。

[关键词] 慢性阻塞性肺病; 肠道菌群; 中医药; 肺与大肠相表里

[中图分类号] R284; R285; R289; R287; R22; R2-031; R33; R24 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903 (2024)03-0169-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20231417

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20231101.1617.006>

[网络出版日期] 2023-11-02 10:03:47

Connotation of Traditional Chinese Medicine in Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease by Regulating Gut Microbiota Based on "Lung and Large Intestine Being Interior-exterior Related"

WANG Hanxiao¹, LUAN Zheyu¹, FENG Jihong^{2*}

(1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Tianjin 301617, China;

2. The Second Affiliated Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300250, China)

[Abstract] Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a heterogeneous lung condition characterized by persistent and often progressive airflow obstruction, including airway abnormalities (e.g., bronchitis and bronchiolitis) and chronic respiratory symptoms (e.g., dyspnea, cough, and expectoration). It is one of the leading causes of death worldwide. According to the theory of traditional Chinese medicine (TCM), the lung and large intestine are interior-exterior related. Therefore, COPD can be treated from both the lung and intestine by the methods of tonifying and invigorating lung, spleen, and kidney, dispelling phlegm, and expelling stasis. Gut microbiota plays a key role in human immunity, nerve, and metabolism and may act on COPD by affecting the structures and functions of lung and intestine tissue and regulating lung inflammation and immunity. TCM can restore the balance of gut microbiota, which is conducive to the recovery from COPD. For

[收稿日期] 2023-08-25

[基金项目] 青年岐黄学者培养项目(国中医药人教函[2022]256号)

[第一作者] 王晗笑,在读博士,从事中医肺病临床研究,E-mail:wanghanxiao67@163.com

[通信作者] *封继宏,博士,主任医师,博士生导师,从事中医肺病临床研究,E-mail:493507647@qq.com

example, the treatment method of tonifying lung and invigorating kidney can regulate gut microbiota, alleviate pulmonary and intestinal injuries, and improve lung immunity. The treatment methods of dispelling phlegm and expelling stasis can regulate gut microbiota and reduce pulmonary inflammation. According to the TCM theory of lung and large intestine being interior-exterior related, this review elaborates on the connotation of TCM in the treatment of COPD by regulating gut microbiota, aiming to provide new ideas for the clinical treatment of COPD via gut microbiota.

[Keywords] chronic obstructive pulmonary disease; gut microbiota; traditional Chinese medicine; lung and large intestine being exterior-interior related

慢性阻塞性肺疾病(COPD)作为一种异质性肺部状态,其特征是由包含支气管炎、细支气管炎在内的气道异常,和包含呼吸困难、咳嗽、咳痰在内的慢性呼吸道症状,和(或)包含肺气肿在内的肺泡异常所致的持续性、并通常是进行性的气流阻塞^[1]。我国不同省份COPD的患病率在1.20%~8.87%,位居我国3大死因之列^[2],亦是世界范围内的3大死亡原因之一^[3],严重威胁着我国的国民健康。目前稳定期COPD的常用西药有支气管扩张剂、抗生素、茶碱、磷酸二酯-4抑制剂、糖皮质激素、黏液溶解剂和镇咳剂等,能够缓解COPD的临床症状,然而并不能完全阻止COPD的进行性发展^[4]。因此,如何有效延缓COPD的进行性发展是需要攻克临床目标。

中医学认为肺脏与大肠联系密切,提出了“肺与大肠相表里”理论,认为肺脏与大肠一阴一阳,一脏一腑,在经络上表里相对相互属络,在生理病理方面相互联系相互影响,在治疗方面可共同诊治^[5-6]。肠道菌群是人体重要的组成部分,具有稳定性、动态性和多样性,在人体的代谢、免疫和神经等方面发挥着不可或缺的作用,能够影响人体的生理病理,通过调控肠道菌群在疾病的治疗方面有一定的临床获益^[7-9],已逐渐成为当前的研究热点。现代医学在一定程度上亦证实了“肺与大肠相表里”理论^[5-6],有学者发现肠道和肺部微生物群可能通过改变黏膜免疫而相互作用,对COPD的发生发展产生影响,调控肠道菌群可能是预防改善COPD的有效策略^[10]。因此,探究中医药调控肠道菌群治疗COPD的内涵能够为临床治疗COPD提供新的思路与方向。

1 “肺与大肠相表里”理论内涵

“肺与大肠相表里”理论隶属于中医学藏象学说范畴,源于《黄帝内经》的“脏腑相合”,后经秦汉、晋隋、唐宋金元明清等各个时期医家学者不断应用发展,其基本内涵是肺脏与大肠以气血津液、阴阳五行和经络学说为基础相互观察、相互表征及相互

配合^[11]。肺脏和大肠的表里关系一方面在于脏腑相表里,《黄帝内经·素问·五藏别论》曰“所谓五脏者,藏精气而不泻也,故满而不能实;六腑者,传化物而不藏,故实而不能满也”,脏主藏精以藏为主,属阴属里,腑主传导以通为用,属阳属表,脏腑之间存在固定的表里关系,与肺脏相表里的腑是大肠;另一方面在于经络相表里,《黄帝内经·灵枢·经脉》载“肺手太阴之经,起于中焦,下络大肠……其支者,从腕后直出次指内廉,出其端”,“大肠手阳明之脉,起于大指次指之端……络肺,下膈,属大肠”,描述了手太阴肺经属肺络大肠,手阳明大肠经属大肠络肺,两经分别走行于上肢相对应的内外两侧,交接于食指端处。二者经络互为表里,相互属络,并通过经别、别络加强彼此在体内、体表的联系。

肺脏和大肠生理病理相互联系影响,对二者相关疾病的临床诊治有着重要的指导意义。在生理方面,《医经精义·脏腑之官》曰:“肺气传输大肠,通调津液,而主制节,制节下行,则气顺而息安……大便调”,可知肺气充足,下达大肠,则大便调畅。反之,大便调畅则肺气充足,以降为顺。在病理方面,《疫疹一得·卷四》记载“肺气不能下达,则大肠不得传道之令,而大便亦结矣”,《石室秘录·大便闭结》提及“大便闭结者,人以为大肠燥甚,谁知是肺气燥乎?肺燥则肃肃之气不能下行于大肠”,可知肺气不降,肺燥等致使气机升降失调、津液输布不畅,可累及肠腑,出现大肠功能失调。反之,大肠功能的异常亦可上及于肺。在治疗方面,《温病条辨》载“喘促不宁,痰涎壅滞,右寸实大,肺气不降者,宣白承气汤主之”,肺气宣降失司,痰涎壅滞则喘促不宁,肺脏病及大肠则大便秘结,可用宣白承气汤肺肠同治。经络是联系机体五脏六腑与体表的通道,病邪从皮毛侵入机体影响经络,进而传入脏腑,反之,脏腑病变亦能通过经络反映于体表,机体经络四通八达,错综复杂,联系密切,手太阴肺经和手阳明大肠经作为表里经,能够在一定程度上对肺肠疾

病产生影响。

2 中医对COPD的认识

COPD属于西医病名,根据其稳定期的临床症状可将其归属于中医学“肺胀”“痰饮”“喘证”“咳嗽”等范畴。其中“肺胀”作为病名首载于《黄帝内经》,稳定期COPD的病因病机为本虚标实,素体外感风寒而内有郁结,久病则体虚,在体内形成痰、瘀、饮等病理因素阻塞气道,进而肺气胀满发为肺胀^[12]。有研究总结古代文献提出,稳定期COPD证型以虚为主,常见的单纯虚证有肺阴亏虚、肺气亏虚和肺气阴两虚,标实则主要为痰浊阻肺,而虚实夹杂则以阴虚火旺为主^[13]。在治疗方面,根据《金匱要略》《医学入门》《医宗必读》等记载,肺胀的治法主要在于补虚、敛肺、降气、化饮、散瘀、发汗等^[12]。另有研究总结当今COPD的医案提出,COPD主要的证候有肺脾气虚、痰瘀阻肺及痰热壅肺等,其基本治则在于扶正祛邪,应采用补益肺脾或肺肾,祛痰化瘀的治法^[14]。

3 肠道菌群

人体消化道微生物的数量和复杂度相较于其他部位是最高的,包含细菌、病毒等繁多种类,其中细菌是主要类别,包括超过1 800个细菌属和超过35 000种不同的细菌^[9]。正常肠道菌群有免疫调节、营养代谢、药物代谢及维持肠道屏障完整性等生理功能^[15],对人体正常的生命活动有着至关重要的作用。饮食方式、益生菌、抗生素及年龄等能够对肠道菌群产生影响^[8,15],肠道菌群的失调与多种疾病相关^[8-9],除了存在肠道菌群-肺COPD轴对COPD的发生发展产生影响^[10],还与肠易激综合征^[16]、炎症性肠病^[17]、肝脏疾病^[18]、代谢疾病^[19]、心血管疾病^[20]、免疫相关疾病^[21]、肿瘤疾病^[22]和抑郁症^[23]等疾病相关。在治疗方面,使用益生菌、粪便微生物群移植及噬菌体疗法等调控肠道菌群能够在临床上达到治疗疾病的目的^[8]。

4 肠道菌群作用于COPD的机制

4.1 肠道菌群介导呼吸道组织损伤作用于COPD

呼吸道和胃肠道黏膜均源自内胚层,二者在解剖结构和生理功能等方面具有一定的相似性,并可能通过微生物进行相互作用影响^[24]。气道上皮是一个将吸入物质与组织分开的紧密屏障,与炎症、免疫和组织重塑等存在广泛联系,其重要组成部分是由最顶端的紧密连接和黏附连接组成的管腔连接复合体,这种复合体会受到微生物、吸入性过敏原和污染物等吸入物质的干扰从而作用于COPD等疾

病^[25]。在气道疾病中,细菌、病毒和真菌等在内的微生物与宿主相互作用,致使气道疾病的发生进展,而包括肠道微生物在内的其他菌群在调节气道疾病中的作用也逐渐为人所知^[26],肠道菌群与呼吸道健康密切相关,能够通过改变肺黏膜进而影响呼吸道疾病^[24]。如呼吸道和胃肠道均能够产生分泌型免疫球蛋白A(sIgA),对维持呼吸道和肠道黏膜免疫平衡,抵御外界病原微生物的侵袭有重要作用^[27],是肺与大肠相联系的重要基础,而sIgA与厚壁菌门等肠道菌群存在相关性^[28]。另有研究证实,胃肠道微生物群可调节呼吸道黏膜的免疫反应,增加炎症细胞因子的产生,显著增加呼吸道感染引起的死亡率^[29]。此外,经抗生素处理的粪便微生物样本中能够分离出肠道共生金氏副杆菌(Pg)菌株MTS01,口服PgMTS01能够增加与呼吸道完整性相关的肺紧密连接蛋白-1(ZO-1)和闭合蛋白(Occludin)mRNA表达,增加肺的完整性,改善烟雾(CS)诱导的小鼠COPD^[30]。反之,COPD亦存在一定程度的肠道组织损伤,有研究发现COPD患者的肠道通透性增加,肠上皮细胞存在损伤^[31],COPD大鼠存在与肺部炎症相似的肠道炎症,增加的炎症反应可能破坏肠组织的紧密连接,导致肠黏膜屏障的结构损伤及功能障碍^[32]。

4.2 肠道菌群介导肺部炎症免疫作用于COPD 肠道菌群能够在一定程度上通过影响肺部的炎症和免疫对COPD等呼吸系统疾病产生影响^[24]。脂多糖(LPS)是革兰氏阴性细菌外膜的成分之一,能够通过激活在巨噬细胞等免疫细胞中表达的Toll样受体4(TLR4)诱导炎症,当肠道屏障功能遭到破坏,LPS能够穿过肠道屏障进入体循环^[33],并在肺部可能通过TLR4/核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路介导白细胞介素- 1β (IL- 1β)、IL-6、IL-17和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的产生,影响COPD的发生发展^[34],而一些肠道微生物能够减少LPS的产生,抑制促炎性的免疫反应^[35]。此外,Pg-LPS作为TLR4信号通路的拮抗剂,能够减少COPD小鼠肺和结肠组织中IL- 1β 和TNF- α 等促炎细胞因子表达,调节B细胞活性,调控COPD肺部炎症免疫,改善CS诱导的小鼠COPD^[30]。

短链脂肪酸(SCFA)包括乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐,主要由肠道微生物发酵膳食纤维等而产生,受肠道共生细菌的影响较大,不仅能够影响机体炎症反应,还是肠道微生物和免疫系统之间沟通的介质^[36]。肠道菌群能够通过调控SCFA的产生影响

COPD的肺部免疫,介导COPD的发生发展^[37],其机制可能包括:①SCFA的下降能够激活SCFAs/GPR43/NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)信号通路,该通路在肠道黏膜免疫过程中发挥着关键作用,从而可能促进COPD的发展^[28];②SCFAs能够通过调高T细胞分化和细胞因子表达所需的哺乳动物雷帕霉素靶蛋白-S6激酶活性,进而增强T细胞分化为效应T细胞,促进机体免疫或免疫耐受^[38];③由于丁酸盐减少所致使的积聚在肠道中的炎症性ILC2细胞参与了COPD的病程发展,而补充丁酸盐能够减少COPD肺肠组织中的炎症性ILC2细胞,减轻COPD的肺部炎症反应^[39]。④高迁移率族蛋白1(HMGB1)在COPD患者和CS暴露小鼠的肺组织和血清中高度表达,能够诱导巨噬细胞迁移和自噬,激活NF- κ B^[40],用丁酸钠预处理LPS诱导小鼠的急性肺损伤,则能够抑制HMGB1的释放和NF- κ B的激活,显著抑制包括TNF- α 和IL-6在内的促炎细胞因子产生^[41]。综上,肠道菌群能够通过影响LPS及SCFA的产生,调控促炎细胞因子产生,调节免疫细胞活性等影响COPD肺部的炎症免疫,从而作用于COPD。

4.3 肠道菌群丰度和多样性的改变影响 COPD

90%以上的结肠细菌门类为拟杆菌门和厚壁菌门,此外还有放线菌门和变形菌门等,包含的属有拟杆菌属、肠球菌属、链球菌属及双歧杆菌属等^[42]。肠道菌群丰度和多样性的改变能够影响COPD的发生发展,如有研究发现COPD急性加重患者粪便中的肠球菌属相对丰度增高,而与用力肺活量存在正相关的布劳特氏菌属、栖粪杆菌属、厌氧棒菌属相对丰度下降,提出COPD急性加重患者失衡的肠道微生物可能参与病情的发展^[43]。另有研究发现,CS诱导的COPD小鼠粪便中拟杆菌目、瘤胃球菌科和丹毒丝菌科的相对丰度降低,而与COPD严重程度呈正相关的毛螺菌科相对丰度增加,该研究将经抗生素、氨苄西林或万古霉素处理的供体小鼠粪便微生物群转移到CS诱导的受体小鼠中,发现药物对COPD的治疗效果可以随着肠道微生物群的移植而转移,提出肠道微生物群结构的改变可能对COPD的发展产生影响^[30]。近期的研究则提出肠道微生物组成和功能的改变或可作为非侵入性生物标志物识别轻度至中度乃至晚期的COPD个体^[44]。同样,有研究认为肠道微生物是COPD的重要危险因素,与COPD的发生发展相关,能够在一定程度上预测COPD的发生^[45],然而该研究提出的肠道微生物

是COPD重要危险因素的论点仍需要更多的论据对其进行证实。

综上,在COPD的发生发展过程中存在肺组织损伤,存在肺部炎症反应和免疫紊乱,存在肺功能的下降等,这些或与失调的肠道菌群存在不同程度的联系,而COPD亦可反向影响肠道组织。由此可得,肠道菌群能够对肺的组织、结构和功能均产生影响,从而作用于COPD,并且肠道菌群作为非侵入性生物标志物可能在一定程度上识别、预测COPD病程的发生进展。

5 基于“肺与大肠相表里”从肠道菌群论治 COPD

“肺与大肠相表里”理论为从肠道论治肺部疾病提供了思路,现代医学使用鼠李糖乳杆菌能够改善哮喘COPD重叠综合征小鼠的肺部炎症和失调的肠道菌群^[46]。祖国医学治疗COPD可分为中医外治和中医内治,针灸属于中医外治的一种,有研究表明电针可能通过调控肠道菌群来修复慢性萎缩性胃炎大鼠的胃黏膜病理损伤^[47],抑制帕金森病小鼠黑质炎症来缓解行为缺陷^[48]。另有研究表明,电针能够调控肠道菌群,减少LPS的产生和循环,减少外周血中IL-6和IL-12的表达,减少心肌中TLR4和IL-6表达以减轻心肌缺血再灌注损伤^[49],而现有的证据表明针灸亦能下调COPD大鼠NF- κ B的表达,降低IL-6和TNF- α 等表达水平,减轻COPD大鼠肺部炎症反应,改善肺功能^[50]。综上,针灸通过经络调控肠道菌群治疗COPD具有潜在可能性。中医学认为本虚标实是稳定期COPD的基本病机,中医内治应以补益肺脾肾为主,并配合祛痰、逐瘀等治法,而“肺与大肠相表里”部分归因于肺脏与大肠通过气血、津液、经络相互联系,因此中医药通过补气行气行津、补血活血祛痰等治法调控肠道菌群使其恢复平衡,可以在一定程度上恢复肺肠组织损伤,调节肺部免疫,减轻肺部炎症反应等,从而干预COPD的发生发展。

COPD的肠道菌群处于失调状态,通过补益肺脾肾、化痰祛瘀等治法能够调控肠道菌群恢复平衡,中药提取物或中药复方、制剂,能够提高厚壁菌门、拟杆菌门、乳杆菌属、双歧杆菌等丰度,降低变形菌门等丰度,进而有助于COPD的整体恢复。COPD存在肺肠组织损伤,中医学认为素体亏虚、气血不足,不能正常濡养脏腑则会出现脏腑损伤,脏腑功能失调,由此产生的痰、瘀等病理产物会进一步影响脏腑功能,可使用以益肺健脾、补益气血为主的治法,配合使用清热、化痰、逐瘀等治法调控肠

道菌群,促进已受损组织的修复,如沙棘五味散^[51],补肺汤^[52],宣白承气汤^[53],清源化痰颗粒^[54]能够改善肺肠组织损伤。COPD存在免疫紊乱,中医学讲“正气存内,邪不可干”,正气需要处于“足、通、和”的状态才具有正常祛邪、抗病、调节、修复及适应外部环境等能力,在发病中有主导作用^[55],基于此,中医学的“正气”与现代医学的“免疫”有一定程度的相似性,可以运用以补法为主,并佐以驱邪的治法,调

控肠道菌群恢复机体免疫,如复方苍术方^[56],益气通腑方^[57],能够上调CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺等水平,改善机体免疫。此外,补肺健脾方^[28],虫草素与虫草多糖^[58],益气涤痰破瘀方^[59],宣白承气汤^[60],玉屏风颗粒^[61],芪白平肺胶囊^[62]在调节肠道菌群,修复肺肠组织损伤的同时,能够提高胸腺指数,改变免疫细胞等的表达调节机体免疫,从而作用于COPD。见表1。

表1 中医药通过调控肠道菌群治疗COPD

Table1 Traditional Chinese medicine can treat COPD by regulating gut microbiota

类别	药物	对象	标本	表型变化	作用	参考文献
中药提取物	虫草素与虫草多糖	大鼠	肠道内容物、肺和结肠组织、血清	增加肠道菌群多样性,提高厚壁菌门等相对丰度,降低变形菌门等相对丰度;缓解肺泡间隔增宽、肺泡损伤,改善肠黏膜炎症细胞浸润,黏膜下层水肿,升高肺组织与结肠组织sIgA含量,提高结肠组织紧密连接蛋白Occludin、Claudin-1和ZO-1的相对表达水平;降低炎症因子TNF- α 、IL-6、IL-8与C反应蛋白(CRP)的含量;提高胸腺指数	调节肠道菌群,改善肺与结肠组织损伤,调节免疫功能,改善炎症反应	[58]
	补肺健脾方	大鼠	粪便、肺和结肠组织	增加厚壁菌门丰度,调低变形菌门、螺旋体门、梭菌科和密螺旋体等的丰度;降低肺部组织病理学损伤,减少结肠组织炎症细胞浸润,恢复肌肉层厚度,杯状细胞饱满圆润;提高肠黏膜sIgA表达;降低TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、NLRP3和胱天蛋白酶(Caspase)-1表达;提高SCFA水平(乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐)	调控肠道菌群,改善肺与结肠组织损伤,改善黏膜免疫功能,抑制炎症反应,调控代谢	[28]
	沙棘五味散	大鼠	粪便、肺和小肠组织、血清、肺泡灌洗液、盲肠内容物	增加瘤胃球菌科、气球菌科等丰度;上调小肠紧密连接蛋白ZO-1和Occludin-1的表达;降低了TNF- α 、IL-6、IL-8和IL-17的表达,减弱炎症细胞向肺的浸润;增加SCFA水平(乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐);改善0.3 s用力呼吸容积(FEV _{0.3})、用力肺活量(FVC)和FEV _{0.3} /FVC	调节肠道菌群,增加肠道屏障功能,抑制炎症反应,改善肺功能,调控代谢	[51]
	补肺汤	大鼠	粪便、肺和结肠组织	增高厚壁菌门、乳杆菌属等丰度;减少肺组织炎症细胞浸润,肺泡结构基本正常,结肠黏膜层上皮细胞排列紧密整齐;下调TNF- α 、IL-8含量;反向调节磷酸戊糖途径(非氧化分支)I及还原型戊糖磷酸循环	调整肠道菌群,改善肺和结肠组织损伤,减轻炎症,调控代谢	[52]
	宣白承气汤	大鼠	肺和结肠组织、粪便、血浆、支气管肺泡灌洗液	改善多种肺肠菌群相对丰度的紊乱;改善肺和结肠组织炎症细胞浸润肺,改善肺泡间隔增厚、肺泡上皮细胞水肿,改善结肠黏膜上皮及腺体结构破坏和黏膜层出血等不良改变;减少TNF- α 、IL-8表达;调控亚油酸、牛磺酸和花生四烯酸等代谢物;改善FEV _{0.3} /FVC	调控肠道菌群,改善肺和结肠组织损伤,减轻炎症反应,调控代谢,改善肺功能	[53]
		小鼠	粪便、肺和结肠组织	积累益生菌,抑制致病性链球菌的生长;改善支气管周围的炎症细胞浸润、黏膜上皮增厚、肺泡增大等不良改变;降低辅助性T细胞17(Th17)/调节性T细胞(Treg),减少IL-1 β 、TNF- α 和基质金属蛋白酶(MMP)-9表达;增加FEV _{0.2} /FVC	调控肠道菌群,改善肺组织损伤,调节免疫,减轻肺部炎症,改善肺功能	[60]
	复方苍术方	患者	粪便、血液、血清	增加拟杆菌、双歧杆菌、乳酸杆菌;上调CD3 ⁺ 、CD4 ⁺ 、CD4 ⁺ /CD8 ⁺ ,下调CD8 ⁺ ;下调IL-6、IL-8、TNF- α 和CRP水平;提高FEV ₁ /FVC;症状积分下降	调节肠道菌群,提高免疫功能,抑制炎症反应,改善肺功能,改善临床症状	[56]
	益气通腑方	患者	粪便、血液	降低粪便球杆菌比异常型的比例;上调CD4 ⁺ 、CD4 ⁺ /CD8 ⁺	调节肠道菌群,改善免疫功能	[57]
	益气涤痰破瘀方	大鼠	肠道内容物、肺和结肠组织	增加肠道菌群多样性,增加肠道厚壁菌门、拟杆菌门等含量,降低肠道变形菌门等含量,增加肠道菌群多样性;缓解肺和结肠组织炎症细胞浸润,支气管结构和肠黏膜相对完整;上调肺和结肠组织免疫分子sIgA水平,下调肺组织未成熟树突状细胞数量;下调IL-8、TNF- α 水平;改善胸腺、脾脏指数;上调乙酸、丙酸和正丁酸水平	调控肠道菌群,恢复肺和结肠组织损伤,减少炎症,提高免疫,调控代谢	[59]
	理肺汤	大鼠	粪便、血清	增加双歧杆菌含量,降低肠杆菌含量;降低IL-16、IL-17、CRP含量	调控肠道菌群,拮抗炎症反应	[64]

续表 1

类别	药物	对象	标本	表型变化	作用	参考文献
		患者	粪便、血清	增加肠道嗜酸乳杆菌、双歧杆菌、粪肠球菌数量,降低大肠埃希菌数量;下调 IL-6 和 IL-18 等水平;提高 FEV ₁ 、PEF、FEV _{1%} pred、PaO ₂ 指标;改善中医症状积分、综合症状评分	调节肠道菌群,减轻炎症反应,改善肺功能,减轻临床症状	[65]
	清金化痰汤	患者	粪便、血液	增加厚壁菌门、乳杆菌属丰度;降低 CRP 指标;改善 FEV1/FVC、FEV _{1%} pred、PaO ₂ 、PaCO ₂ 水平	调控肠道菌群,降低炎症水平,改善肺功能	[66]
中药制剂	清源化痰颗粒	小鼠	肺组织、肺泡灌洗液、粪便	调节肠道菌群的丰度和构成;缓解肺组织炎症细胞浸润,减轻肺泡结构破坏,降低肺平均内衬间隔;下调促炎因子 HMGB1 及其受体 RAGE 的 mRNA、蛋白表达,上调凋亡执行蛋白 C-Caspase-3 水平,诱导以中性粒细胞为主的炎症细胞凋亡,减轻中性粒细胞介导的肺部炎症;提高丁酸盐水平	调控肠道菌群,减轻肺组织损伤,减轻肺部炎症,纠正代谢	[54]
	玉屏风颗粒	大鼠	肺组织、粪便、血清	拟杆菌门、拟杆菌纲、拟杆菌目高丰度表达,降低芽孢杆菌纲等低丰度表达;改善肺泡腔扩大等不良改变;降低干扰素 (IFN)- γ 水平;提高 FVC 等水平	通过调控肠道菌群,改善肺组织损伤,调节免疫,改善肺功能	[61]
	芪白平肺胶囊	大鼠	肺组织、肠道内容物、血液、血清	抑制粪球菌_2、普雷沃氏菌_9 等相对丰度,积累雷沃氏菌科 UCG_003 相对丰度;缓解肺泡结构紊乱、肺泡弹性降低、肺泡腔扩大等不良改变;下调 IL-17A 水平,上调 IL-10 水平;增加 Treg 和叉头框蛋白 P3 (FoxP3) 表达,减少 Th17 和视黄酸受体相关孤儿受体 γ (ROR γ t) 表达;降低 Th17/Treg;改善 FEV _{0.3} 、FVC 和 FEV _{0.3} /FVC	调控肠道菌群,减轻肺组织损伤,抑制炎症因子,调节免疫因子,改善肺功能	[62]
	健脾化痰通腑颗粒	患者	粪便、血清	恢复紊乱的肠道菌群;降低 CRP、IL-6、IL-8、TNF- α 水平和中性粒细胞占比;升高 PaO ₂ 水平,降低 PaCO ₂ 水平;降低中医证候评分	调控肠道菌群,减轻炎症反应,改善肺功能	[67]
	车前子粗多糖胶囊	患者	粪便、血清	增加双歧杆菌、乳酸杆菌基因相对表达量,降低大肠埃希菌基因相对表达量;降低 CRP 水平;降低中医症状积分	通过调节肠道细菌,抑制炎症反应,减轻临床症状	[68]

COPD 存在炎症反应,中医学提出“邪之所凑,其气必虚”,有学者认为炎症微环境与中医学范畴的“水、湿、瘀”等因素密切相关,并存在一定程度的正气亏虚^[63],以清肺热、祛痰逐瘀为主要治法,并配以补益药治疗 COPD 能够调控肠道菌群减轻炎症反应,如补肺健脾方^[28],沙棘五味散^[51],补肺汤^[52],宣白承气汤^[53,60],清源化痰颗粒^[54],复方苍术方^[56],虫草素与虫草多糖^[58],益气涤痰破瘀方^[59],芪白平肺胶囊^[62],理肺汤^[64-65],清金化痰汤^[66],健脾化痰通腑颗粒^[67],车前子粗多糖胶囊^[68],能够降低炎症因子 TNF- α 、IL-6、IL-8、IL-17 及 CRP 等水平,上调 IL-10 等水平抑制 COPD 炎症反应。COPD 存在一定程度的肺功能不足,中医药能够调控肠道菌群,改善患者肺功能,如沙棘五味散^[51],宣白承气汤^[53,60],复方苍术方^[56],玉屏风颗粒^[61],芪白平肺胶囊^[62],理肺汤^[65],清金化痰汤^[66],健脾化痰通腑颗粒^[67],能够提高 FEV_{0.3}、FVC、FEV_{0.3}/FVC 及 PaO₂ 等指标。

此外,COPD 还存在 SCFA 等代谢异常,中医药能够调控肠道菌群,促使 SCFA 等代谢恢复稳态,如补肺健脾方^[28],沙棘五味散^[51],益气涤痰破瘀方^[59]能够增加 SCFA(乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐)水平,补肺汤^[52]可以反向调节磷酸戊糖途径(非氧化分支) I 及还原型戊糖磷酸循环,宣白承气汤^[53]能够调控牛磺酸、亚油酸和花生四烯酸等代谢过程,清源化

痰颗粒^[54]可以提高丁酸盐水平,有利于 COPD 的恢复。

6 结语与展望

基于“肺与大肠相表里”理论,中医学采用补益肺脾肾,配合祛痰、逐瘀等治法,调控肠道菌群使其恢复平衡,有助于 COPD 的恢复好转,其中以补益肺脾肾为主的药物能够调控肠道菌群,修复肺肠组织损伤,改善肺部免疫;以祛痰、逐瘀为主的药物能够调控肠道菌,减轻炎症反应。然而到目前为止,关于肠道菌群-肺 COPD 轴的研究仍存在一定局限性:①关于 COPD 肠道菌群丰度和多样性变化的研究大部分是统一的,仍存在部分不一致的声音,可能是与不同的入组标本、实验检测手段及实验方法等方面相关;②缺乏更多高质量的证据明确证实肠道菌群直接影响呼吸道组织进而影响 COPD 的发生发展,目前的证据多表明失调的肠道菌群与 COPD 呼吸道组织损伤存在一定程度的相关性;③目前研究的肠道菌群种类尚不够全面,具体致使 COPD 发生发展的作用通路亦有待进一步补充完善;④中医药在临床上治疗 COPD 多使用方剂,遣方用药多变,有效靶点较多,作用通路复杂,仍需要更多研究挖掘中医药调控肠道菌群治疗 COPD 的机制。⑤已知针灸能够治疗 COPD,并能够通过调控肠道菌群治疗多种其他疾病,然而缺乏有效的实验以验证针灸通

过经络调控肠道菌群治疗COPD的潜在可能。在之后的研究中,可以致力于以下几点:①根据COPD的不同证型给予不同肠肺同治的方剂,探究不同功效的方剂调控肠道菌群治疗COPD的具体作用靶点和通路,逐步完善中医药调控肠道菌群治疗COPD的作用机制;②探究针灸通过经络调控肠道菌群治疗COPD的临床效果和潜在的作用机制;③深层次探究肠道菌群如何通过影响呼吸道组织、肺部炎症免疫等作用于COPD,为调控肠道菌群治疗COPD提供更直接有效的证据支持,并进一步探究肠道菌群对COPD病程发展的预测性。基于“肺与大肠相表里”探讨中医药调控肠道菌群治疗COPD,是以肠道菌群为主要切入点,总结完善COPD的发生发展机制及中医药治疗COPD的机制,能够为临床通过肠道菌群治疗COPD提供新思路,同时完善了“肺与大肠相表里”的理论内涵,拓展了“肺与大肠相表里”的临床应用。

【利益冲突】 本文不存在任何利益冲突。

【参考文献】

- [1] CELLI B, FABBRI L, CRINER G, et al. Definition and nomenclature of chronic obstructive pulmonary disease: Time for its revision[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022, 206(11): 1317-1325.
- [2] ZHU B, WANG Y, MING J, et al. Disease burden of COPD in China: A systematic review[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13: 1353-1364.
- [3] LOZANO R, NAGHAVI M, FOREMAN K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010[J]. *Lancet*, 2012, 380(9859): 2095-2128.
- [4] 李正欢, 张晓云, 陈杨, 等. 2020年慢性阻塞性肺疾病全球倡议《COPD诊断、治疗与预防全球策略》指南解读(一)——稳定期药物管理[J]. *中国全科医学*, 2021, 24(8): 923-929.
- [5] 赵元辰. 肺与大肠相表里的相关研究进展[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2022, 28(1): 142-144.
- [6] 张艳, 邵岩. “肺与大肠相表里”理论的研究进展[J]. *医学理论与实践*, 2022, 35(21): 3630-3632, 3636.
- [7] ADAK A, KHAN M R. An insight into gut microbiota and its functionalities[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(3): 473-493.
- [8] GOMAA E Z. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: A review [J]. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 2020, 113(12): 2019-2040.
- [9] PIEWNGAM P, DE METS F, OTTO M. Intestinal microbiota: The hidden gems in the gut?[J]. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2020, 38(4): 215-224.
- [10] QU L, CHENG Q, WANG Y, et al. COPD and gut-lung axis: How microbiota and host inflammasome influence COPD and related therapeutics [J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 868086.
- [11] 莫芳芳, 马师雷, 李鸿涛, 等. 基于中医古籍研究的“肺与大肠相表里”理论源流及其内涵探讨[J]. *环球中医药*, 2015, 8(2): 165-168.
- [12] 胡宗仁. 慢性阻塞性肺疾病稳定期的古代文献研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2017.
- [13] 柏正平, 黄仁, 胡学军, 等. 基于古代文献研究探讨慢性阻塞性肺疾病稳定期中医证型分布规律[J]. *湖南中医杂志*, 2017, 33(12): 124-125.
- [14] 彭思敏, 赵媚, 许光兰, 等. 基于现代医案挖掘中医药治疗慢性阻塞性肺疾病的证治规律[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(15): 173-182.
- [15] JANDHYALA S M, TALUKDAR R, SUBRAMANYAM C, et al. Role of the normal gut microbiota[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(29): 8787-8803.
- [16] XIAO L, LIU Q, LUO M, et al. Gut microbiota-derived metabolites in irritable bowel syndrome [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 729346.
- [17] NI J, WU G D, ALBENBERG L, et al. Gut microbiota and IBD: Causation or correlation? [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(10): 573-584.
- [18] ALBHAISI S, BAJAJ J S, SANYAL A J. Role of gut microbiota in liver disease [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2020, 318(1): G84-G98.
- [19] FAN Y, PEDERSEN O. Gut microbiota in human metabolic health and disease[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2021, 19(1): 55-71.
- [20] ZHANG Y, WANG Y, KE B, et al. TMAO: How gut microbiota contributes to heart failure[J]. *Transl Res*, 2021, 228: 109-125.
- [21] BELVONCIKOVA P, MARONEK M, GARDLIK R. Gut dysbiosis and fecal microbiota transplantation in autoimmune diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(18): 10729.
- [22] LU Y, YUAN X, WANG M, et al. Gut microbiota influence immunotherapy responses: Mechanisms and therapeutic strategies [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 47.
- [23] CHANG L, WEI Y, HASHIMOTO K. Brain-gut-microbiota axis in depression: A historical overview and future directions[J]. *Brain Res Bull*, 2022, 182:

- 44-56.
- [24] LI C X, LIU H Y, LIN X Y, et al. The gut microbiota and respiratory diseases: New evidence[J]. *J Immunol Res*, 2020, 2020: 2340670.
- [25] HIEMSTRA P S, MCCRAY P B JR, BALS R. The innate immune function of airway epithelial cells in inflammatory lung disease[J]. *Eur Respir J*, 2015, 45(4): 1150-1162.
- [26] MARTIN C, BURGEL P R, LEPAGE P, et al. Host-microbe interactions in distal airways: Relevance to chronic airway diseases[J]. *Eur Respir Rev*, 2015, 24(135): 78-91.
- [27] WANG X, ZHANG J, WU Y, et al. SIgA in various pulmonary diseases [J]. *Eur J Med Res*, 2023, 28(1): 299.
- [28] MAO J, LI Y, BIAN Q, et al. The Bufe Jianpi formula improves mucosal immune function by remodeling gut microbiota through the SCFAs/GPR43/NLRP3 pathway in chronic obstructive pulmonary disease rats [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2022, 17: 1285-1298.
- [29] GRAYSON M H, CAMARDA L E, HUSSAIN S A, et al. Intestinal microbiota disruption reduces regulatory T cells and increases respiratory viral infection mortality through increased IFN γ production[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1587.
- [30] LAI H C, LIN T L, CHEN T W, et al. Gut microbiota modulates COPD pathogenesis: Role of anti-inflammatory parabacteroides goldsteinii lipopolysaccharide[J]. *Gut*, 2022, 71(2): 309-321.
- [31] RUTTEN E, 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.
- [32] XIN X, DAI W, WU J, et al. Mechanism of intestinal mucosal barrier dysfunction in a rat model of chronic obstructive pulmonary disease: An observational study [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(3): 1331-1336.
- [33] SCHOELER M, CAESAR R. Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2019, 20(4): 461-472.
- [34] YANG L L, WEN M Y, LIU X H, et al. Feikang granules ameliorate pulmonary inflammation in the rat model of chronic obstructive pulmonary disease via TLR2/4-mediated NF- κ B pathway [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2020, 20(1): 170.
- [35] YOSHIDA N, EMOTO T, YAMASHITA T, et al. *Bacteroides vulgatus* and *bacteroides dorei* reduce gut microbial lipopolysaccharide production and inhibit atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2018, 138(22): 2486-2498.
- [36] RATAJCZAK W, RYŁ A, MIZERSKI A, et al. Immunomodulatory potential of gut microbiome-derived short-chain fatty acids (SCFAs) [J]. *Acta Biochim Pol*, 2019, 66(1): 1-12.
- [37] KOTLYAROV S. Role of short-chain fatty acids produced by gut microbiota in innate lung immunity and pathogenesis of the heterogeneous course of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9): 4768.
- [38] PARK J, KIM M, KANG S G, et al. Short-chain fatty acids induce both effector and regulatory T cells by suppression of histone deacetylases and regulation of the mTOR-S6K pathway[J]. *Mucosal Immunol*, 2015, 8(1): 80-93.
- [39] JIANG M, LI Z, ZHANG F, et al. Butyrate inhibits iILC2-mediated lung inflammation via lung-gut axis in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [J]. *BMC Pulm Med*, 2023, 23(1): 163.
- [40] LE Y Q, WANG Y H, ZHOU L, et al. Cigarette smoke-induced HMGB1 translocation and release contribute to migration and NF- κ B activation through inducing autophagy in lung macrophages [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(2): 1319-1331.
- [41] LI N, LIU X X, HONG M, et al. Sodium butyrate alleviates LPS-induced acute lung injury in mice via inhibiting HMGB1 release[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 56: 242-248.
- [42] KIM S, COVINGTON A, PAMER E G. The intestinal microbiota: Antibiotics, colonization resistance, and enteric pathogens [J]. *Immunol Rev*, 2017, 279(1): 90-105.
- [43] 邹静, 孙晓远, 陈云霞, 等. 基于宏基因组学的慢性阻塞性肺疾病急性加重患者肠道菌群结构与功能相关性研究 [J]. *同济大学学报: 医学版*, 2023, 44(1): 41-51.
- [44] LI N, YI X, CHEN C, et al. The gut microbiome as a potential source of non-invasive biomarkers of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Front Microbiol*, 2023, 14: 1173614.
- [45] LIU Y, TEO S M, MÉRIC G, et al. The gut microbiome is a significant risk factor for future chronic lung disease [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2023, 151(4): 943-952.
- [46] VASCONCELOS J A, MOTA A S, OLÍMPIO F, et al. *Lactobacillus rhamnosus* modulates lung inflammation

- and mitigates gut dysbiosis in a murine model of asthma-COPD overlap syndrome [J]. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2023
- [47] HUANG W, YAU Y, ZHU J, et al. Effect of electroacupuncture at Zusanli (ST36) on intestinal microbiota in rats with chronic atrophic gastritis [J]. *Front Genet*, 2022, 13: 824739.
- [48] HAN Q Q, FU Y, LE J M, et al. Electroacupuncture may alleviate behavioral defects via modulation of gut microbiota in a mouse model of Parkinson's disease [J]. *Acupunct Med*, 2021, 39(5): 501-511.
- [49] BAI H, GU R J, CHEN L Y, et al. Electroacupuncture interventions alleviates myocardial ischemia reperfusion injury through regulating gut microbiota in rats [J]. *Microvasc Res*, 2021, 138: 104235.
- [50] ZHANG X F, XIANG S Y, GENG W Y, et al. Electroacupuncture regulates the cholinergic anti-inflammatory pathway in a rat model of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Integr Med*, 2018, 16(6): 418-426.
- [51] WANG J, REN C, JIN L, et al. Seabuckthorn Wuwei Pulvis attenuates chronic obstructive pulmonary disease in rat through gut microbiota-short chain fatty acids axis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 314: 116591.
- [52] 沈俊希, 朱星, 陈云志, 等. 补肺汤对慢性阻塞性肺疾病肺气虚证大鼠肺-肠轴的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(7): 47-56.
- [53] JIAO J, TANG Q, WANG T J, et al. The therapeutic effect of Xuanbai Chengqi decoction on chronic obstructive pulmonary disease with excessive heat in the lung and fu-organs based on gut and lung microbiota as well as metabolic profiles [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2022, 1198: 123250.
- [54] 薛佳茜. 基于“肺与大肠相表里”研究清源化痰颗粒对慢阻肺急性加重期炎症反应及肠道菌群的影响 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2021.
- [55] 蔡华珠, 洪菲萍, 纪立金, 等. “正气存内, 邪不可干”的内涵及运用探析 [J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(4): 987-989.
- [56] 窦增娥, 姚惠青, 赵永祥, 等. 基于“肺与大肠相表里”复方苍术方治疗慢性阻塞性肺疾病 [J]. *世界中医药*, 2021, 16(1): 137-141.
- [57] 闫玉琴, 贾琦, 张山, 等. 基于肺-肠轴理论的益气通腑灌肠法治疗老年AECOPD临床观察 [J]. *北京中医药*, 2021, 40(12): 1375-1378.
- [58] 周罗川. 虫草素与虫草多糖调节肠道菌群缓解COPD炎症的实验研究 [D]. 昆明: 云南中医药大学, 2021.
- [59] 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.
- [60] WANG Y, LI N, LI Q, et al. Xuanbai Chengqi decoction ameliorates pulmonary inflammation via reshaping gut microbiota and rectifying Th17/Treg imbalance in a murine model of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2021, 16: 3317-3335.
- [61] 刘海叶, 贾智玲, 董文军, 等. 基于16S rDNA测序技术探讨慢性阻塞性肺疾病大鼠肠道菌群变化及玉屏风颗粒的防治作用机制 [J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(12): 7328-7333.
- [62] JIA Y, HE T, WU D, et al. The treatment of Qibai Pingfei capsule on chronic obstructive pulmonary disease may be mediated by Th17/Treg balance and gut-lung axis microbiota [J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 281.
- [63] 骆亚莉, 周啸天, 魏本君, 等. 中医学对炎性微环境与炎症恶性转化的认识 [J]. *时珍国医国药*, 2022, 33(8): 1966-1968.
- [64] 孔艳华, 史琦, 阎玥, 等. 理肺汤对慢性阻塞性肺疾病大鼠肠道菌群和炎症因子的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(1): 341-343.
- [65] 严明月, 杨震, 刘汶睿, 等. 理肺汤治疗慢性阻塞性肺疾病的临床疗效及对患者肠道菌群和炎症因子的影响 [J]. *吉林中医药*, 2023, 43(5): 551-555.
- [66] 陈小丽. 基于“肺与大肠相表里”通过研究肠道菌群变化分析清金化痰汤治疗AECOPD的疗效机制 [D]. 南宁: 广西中医药大学, 2021.
- [67] YONG W, ZHANG L, CHEN Y, et al. Jianpi Huatan Tongfu granule alleviates inflammation and improves intestinal flora in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(4): 300060520909235.
- [68] 张露. 基于“肺与大肠相表里”理论观察车前子粗多糖胶囊干预老年COPD稳定期的临床研究 [D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2020.

[责任编辑 顾雪竹]