

中药复方调控肺-肠轴治疗呼吸系统疾病的研究进展

孙梦迪, 孙志运, 王克婧, 卢芳, 于栋华, 王宇, 陈平平, 刘树民*

黑龙江中医药大学 中医药研究院, 黑龙江 哈尔滨 150040

摘要: 近年来, 受生活微环境及复杂因素的影响, 呼吸系统疾病的发病率逐年上升, 例如慢性阻塞性肺病 (COPD)、支气管哮喘、肺炎、肺癌和急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 等。基于“肺与大肠相表里”中医理论, 提出了“肺-肠”轴理论, “肺-肠”轴是指肺部和肠道之间微生物和/或其代谢物和免疫调节信号的相互交换。基于此理论, “从肠治肺”“肺肠同调”被广泛运用于临床实践。对“肺-肠”轴理论、肺部和肠道微生物群如何调节免疫应答、“肺-肠”轴之间的免疫联系及中药复方通过调控“肺-肠”轴治疗呼吸系统疾病的作用研究进展进行综述, 为呼吸系统疾病治疗提供理论依据, 为新药研发开拓思路。

关键词: “肺-肠”轴; 肺与大肠相表里; 呼吸系统疾病; 中药复方; 共同黏膜免疫

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2025)09-2689-14

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.09.028

Research progress in treatment of respiratory diseases by regulating lung-intestinal axis of Chinese medicinal formulae

SUN Mengdi, SUN Zhiyun, WANG Kejing, LU Fang, YU Donghua, WANG Yu, CHEN Pingping, LIU Shumin

Institute of Traditional Chinese Medicine, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

Abstract: In recent years, due to the influence of living microenvironment and complex factors, the incidence of respiratory diseases has increased year by year, such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD), bronchial asthma, pneumonia, lung cancer and acute respiratory distress syndrome (ARDS), which undoubtedly increases the burden of medical care. The “lung-intestinal” axis refers to the mutual exchange of microbes and/or their metabolites and immunomodulatory signals between the lungs and the gut. Based on the traditional Chinese medicine theory of “the lung and large intestine being interior-exteriorly related,” the “lung-gut” axis theory has been proposed. The “lung-gut” axis refers to the mutual exchange of microorganisms and/or their metabolites and immune-regulatory signals between the lungs and the intestines. Based on this theory, “treating lung diseases from the intestine” and “simultaneously regulating the lung and intestine” have been widely applied in clinical practice. This review summarizes the “lung-gut” axis theory, how microbial communities in the lungs and intestines regulate immune responses, the immune connections between the “lung-intestinal” axis, and the research progress on the therapeutic effects of Chinese medicinal formulae in treating respiratory diseases by modulating the “lung-intestinal” axis. The aim is to provide a theoretical basis for the treatment of respiratory diseases and to explore new ideas for drug development.

Key words: “lung-intestinal” axis; lung and large intestine being interior-exteriorly related; respiratory diseases; Chinese medicinal formulae; co-mucosal immunity

随着环境污染和人口老龄化, 呼吸系统疾病患病率明显上升, 根据世界卫生组织统计, 呼吸系统疾病为全球主要死因之一^[1], 为社会带来了沉重的经济负担。早在《黄帝内经》中就阐释了肺与大肠相表里, 在生理功能上相互关联, 在病理改变上相

互影响。近年来, 越来越多的医家认识到“肺与大肠相表里”脏腑相关理论在呼吸系统疾病治疗中的重要性, 基于此提出了“肺-肠”轴理论。现有研究表明, 肺部疾病患者中肠道菌群失调现象较为普遍, 肠道致病菌的增多会提升肺部感染的风险^[2]。

收稿日期: 2025-02-06

基金项目: 黑龙江中医药大学优秀创新人才支持计划 (2018RCL13)

作者简介: 孙梦迪, 博士, 主要研究方向为中药药性理论及药效物质基础。E-mail: sunmengdi1209@outlook.com

*通信作者: 刘树民, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药药性理论及药效物质基础。E-mail: keji-liu0312@163.com

肠道菌群失衡会对肠道黏膜屏障功能及机体免疫反应产生负面影响,引起局部及全身炎症介质含量增加,是推动呼吸系统疾病进展的关键机制^[3]。通过用药来调整肠道菌群平衡,改善炎症反应,可能是呼吸系统疾病预防和治疗的一个新的发展方向。中医药对肺部疾病的预防和治疗具有明显优势,众多研究者通过对“肺-肠”轴理论的不断探索,进一步完善了其理论基础,并将其应用于呼吸系统疾病的临床治疗之中,并且取得了较好的临床疗效。本文对“肺-肠”轴理论、肺部和肠道微生物群如何调节免疫应答、“肺-肠”轴之间的免疫联系及中医药通过调控“肺-肠”轴治疗呼吸系统疾病的作用研究进展进行综述,为呼吸系统疾病治疗提供理论依据,为新药研发开拓研究思路。

1 中西医肺肠相关性的理论基础

1.1 肺与大肠相表里

《灵枢·本输》首次阐述了肺与大肠之间的表里关系,即“肺合大肠,大肠者,传道之腑”^[4]。在《灵枢·经脉》中描述了“肺手太阴之脉,起于中焦,下络大肠,还循胃口”的经络理论,进一步解释了肺和大肠之间的经络联系^[5]。除此之外,这两者在生理上是相辅相成的,如《素灵微蕴·噎膈解》所述“肺与大肠,表里同气……则肠滑而便易”。肺气不仅能够宣发肃降,还能让津液遍布身体各个部位,津液进一步下传大肠,为大肠提供滋润。同时,肺气也具有推动作用,促使大肠传导糟粕^[6]。大肠的传导功能正常,腑气通畅,同时也促进了肺的肃降功能,平衡了全身气机。在病理学上,大肠与肺之间相互影响又相互限制。肺失宣降,不能通调水道,从而导致大肠传导失司,排泌糟粕功能失用^[7]。肠病及肺,主要表现在大肠功能失用导致肺失宣降,进而表现为呼吸功能异常。这一传统的医学理论也已经经受了现代医学的严格检验和验证,其中“肺病治肠”“肠病治肺”以及“肺肠同治”的方法在临床实践中得到了广泛的应用^[8]。

1.2 “肺-肠”轴

1.2.1 胚胎组织形态学 现代研究表明肺与肠道均由内胚层演变而来,由柱状上皮细胞组成,纤毛或微绒毛突起,在黏膜屏障中发挥重要作用,呼吸道与肠道的树突状细胞可经由淋巴循环运送全身,调节全身免疫^[9-10]。表面活性蛋白-A (SP-A) 常见于肺组织,对于降低肺泡表面张力、维护肺泡上皮屏障和维持呼吸功能起到重要作用。研究发现,在

结肠表面也有 SP-A 基因存在和蛋白表达^[11],这为肺与大肠的组织同源性提供了依据。

1.2.2 生理功能 肺肠微生态、共同黏膜、肠道微生物代谢产物等机制将肺和大肠的功能联系起来^[12]。惠毅等^[13]研究发现 P 物质 (SP) 和血管活性肠肽 (VIP) 的功能与中医理论所描述的大肠传导功能相类似,SP 具有刺激肠黏膜组织分泌水和电解质,从而促进胃肠蠕动等功能,而 VIP 可以抑制胃酸和胃蛋白酶的分泌,同时刺激水和碳酸氢盐的分泌,这两种物质很可能构成了“肺-肠”轴的物质基础。韩俊阁等^[14]在高氧环境下对大鼠进行观察,发现肺和大肠灌洗液中的黏膜细胞因子白细胞介素 (IL) 1 β 、IL-2、IL-6 的含量同步变化,这些黏膜因子可能是“肺-肠”轴的关键生物学依据。

1.2.3 微生态环境 人体的呼吸道和肠道微生物是一个多样化的生态系统,参与人体生理和病理过程^[15]。肠道微生物菌群种类繁多,被称为“人类第二基因组”^[16-17]。其中包括 150 种不同的细菌物种,以厚壁菌门 (如乳酸菌、芽孢杆菌和梭菌)、拟杆菌门 (如拟杆菌门)、变形菌门 (如埃希菌门) 以及放线菌门 (如双歧杆菌) 为主^[18]。正常的肠道菌群具有增强免疫反应和维持肠道微环境稳定的作用。呼吸道中的微生物数量明显低于肠道中的数量,厚壁菌门和拟杆菌门是健康肺微生物组中的主要群体^[19]。肠道菌群紊乱与肺部炎症增加有关;反过来,肺部感染会加剧肠道菌群失调^[20-21]。肺与肠道菌群微环境变化具同步性,这为“肺-肠”轴提供了物质基础 [图 1, 该图运用 Figdraw 平台原创绘制 (ID: AYP0I8c2ff)]。

2 “肺-肠”轴相关的呼吸系统疾病机制

2.1 肺和肠道微生物通过改变人体的免疫系统相互作用

肠道细菌构成组分可以通过血液循环来实现肠与肺之间的“信息交流”,而肠道内各种菌群的数量和位置的变动可能会引发肺部的免疫系统失调和呼吸系统的疾病^[19]。研究显示,生命早期肠道菌群的失调可能增加哮喘的患病风险^[22],哮喘患者肠道微生物群的构成与数量明显不同于健康人群,当肠道微生物群落失调时,可能导致免疫系统反应异常,从而加重哮喘^[23]。在肺部, Toll 样受体 (TLR) 识别微生物表面配体后,能够激活宿主 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK),从而促进炎症反应^[24];上皮细胞和抗原呈递细胞表面上的 TLR 也可以识别

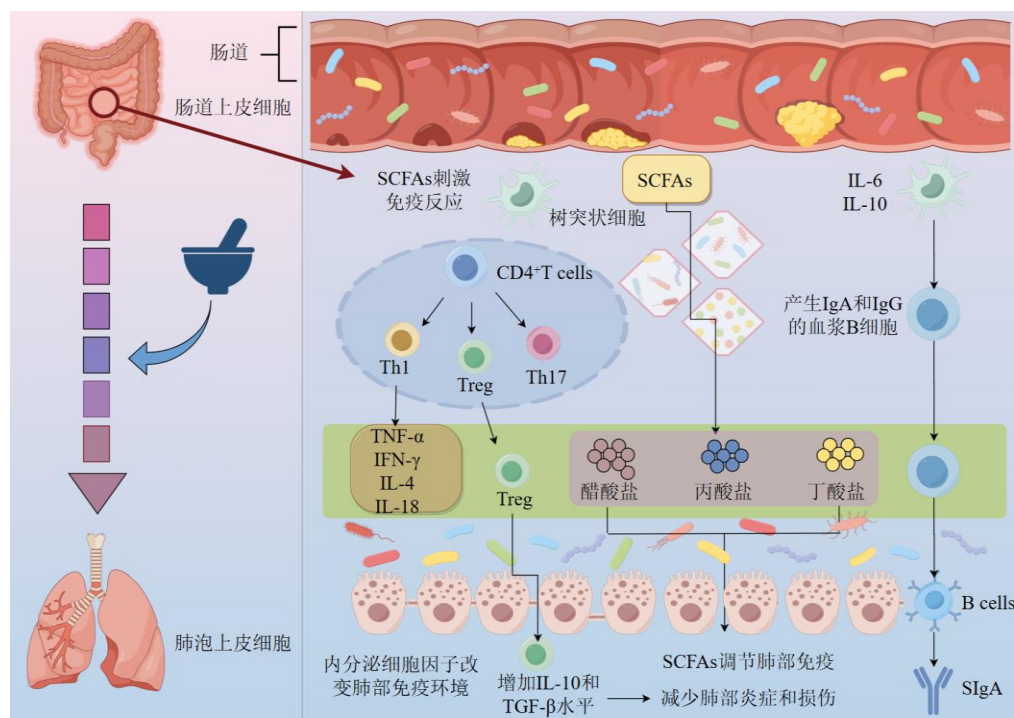


图 1 “肺-肠”轴内的主要影响途径

Fig. 1 Main pathways of influence in "lung-gut" axis

肠道微生物，激活核因子 κB (NF- κB)，导致炎症基因转录，并引起肠道炎症^[25]。免疫球蛋白浆细胞 (IgA) 是人类机体免疫系统中最常见的抗体类型，由黏膜上专门的细胞所分泌，机体所产生的 IgA 对于肠道菌群稳态至关重要^[26]。例如，在新生儿和无菌动物体内，IgA 阳性浆细胞的数量相对较少。通过肠道细菌的定植，可以增强免疫力和 IgA 的生成^[27]。由派尔集合淋巴结触发的 T 细胞和 B 细胞有能力进入循环系统，并有可能迁移到肠道以及肠道之外的其他区域，例如支气管上皮和淋巴组织^[28]。这类由 B 细胞生成的 IgA 能够被传输至黏膜表层，进而而在各个器官间传播免疫相关的信息^[29]。

2.2 通过共同黏膜免疫系统抵御病原体入侵

黏膜免疫是肺和肠之间的纽带。由于黏膜免疫系统能够对外界病原微生物进行防御反应，所以其对于呼吸系统疾病具有重要意义^[30]。在黏膜淋巴组织完成适应性免疫反应的过程中，微皱褶细胞 (M cells) 直接捕获呼吸道和消化道的抗原，然后迅速地将抗原提交给抗原呈递细胞^[31]。当黏膜免疫系统识别了外来抗原时，便启动自身免疫耐受过程以抵御外界入侵。树突状细胞是机体最主要的抗原呈递细胞，它能够迁移到黏膜相关淋巴组织，并将经过处理的抗原肽传递给 T、B 淋巴细胞^[32-34]。另外，

先天性淋巴细胞 (ILCs) 是一种先天免疫细胞，它们位于黏膜组织中，有助于增强免疫、维护黏膜的完整性以及保持组织的稳定性^[35]。Huang 等^[36]的研究揭示了 IL 或由蠕虫触发的炎症性 2 型固有淋巴细胞 (ILC2) 是通过 1-磷酸鞘氨醇 (S1P) 依赖的途径迁移到淋巴系统和血液循环中的，这些物质会在肺部累积，并在抵抗蠕虫感染和促进组织修复方面发挥作用。

2.3 肠道菌群的可溶性成分或代谢产物通过免疫调节影响呼吸系统疾病

肠道细菌构成组分和代谢物可通过血流循环运输的方式进行肠肺之间的交流，人体能通过识别微生物代谢物对肺部产生防御作用^[37]。其中短链脂肪酸 (SCFAs) 可以降低肠道 pH 值，阻止有害细菌的发展和黏附，影响免疫细胞的分化，增强上皮细胞的完整性，增强宿主免疫^[38-39]，还能够抑制组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 来增加 T 调节细胞 (Treg)、辅助性 T 细胞 (Th) 1 和 Th17 效应细胞的数量和功能，从而减少胃肠道、气道疾病中的过度炎症和免疫反应^[40]。有消化系统疾病的患者的 SCFAs 水平较低，更有可能患上肺部疾病^[25]。一项关于小鼠的研究发现，当小鼠摄入高纤维食物时，其血液中的 SCFAs 水平会上升，并对过敏性气道炎症产生保护

效果。然而,低纤维食物的效果则与此相反,口服丙酸盐能抑制由树突状细胞介导的 Th2 的免疫功能紊乱,从而达到治疗过敏性气道炎症的目的^[41]。SCFAs 的另一个重要生物学作用是 HDAC 抑制剂,特别是丁酸^[42]。HDAC 抑制剂反过来通过诱导型一氧化氮合酶(iNOS)抑制脂多糖(LPS)诱导的一氧化氮合成和 LPS 诱导的促炎细胞因子(IL-6、IL-12)的释放^[43]。

2.4 肺和肠通过神经内分泌网络影响呼吸系统疾病

肺和肠均具有神经内分泌功能,二者分泌的多肽、神经递质和细胞因子等可能发挥了联系肺与大肠的作用^[44]。降钙素基因相关肽(CGRP)是一种生物活性肽,可由肺内感觉神经末梢和神经内分泌细胞分泌。除了具有扩张血管、减轻肺水肿、抗炎等生物学效应,CGRP 还具有促进结肠蠕动的作用^[45]。VIP 是一种神经递质,可由肺和结肠分泌。它对肺和肠道具有双重作用,一方面能使气道平滑肌扩张,刺激呼吸;另一方面可使肠平滑肌舒张,抑制胃肠运动。此外,VIP 还具有重要的抗炎作用。例如,VIP 已被证明在 LPS 刺激后显著下调 IL-8 的分泌^[46],此外,iv 给予 VIP 可以缓解由 LPS 诱导的急性肺损伤^[47]。肝细胞生长因子(HGF)是一种调控细胞生长和形态发生的细胞因子,可由结肠和肺上皮细胞分泌。研究发现,结肠组织产生的 HGF 可循环至肺部,缓解博来霉素诱导的小鼠肺纤维化^[48]。另一项对动物肺肠病理模型的研究发现,在肠病以及肺肠合病情况下,大肠与肺在活性物质表达上存在特异性。便秘合并哮喘模型大鼠的肺组织中胆囊收缩素八肽(CCK8)和 VIP 水平明显降低,CGRP 和 SP 水平显著升高^[49]。

3 中药复方调控“肺-肠”轴治疗呼吸系统疾病

3.1 急性呼吸窘迫综合征(ARDS)

ARDS 是一种呼吸衰竭,表现为低氧血症和呼吸窘迫的进行性加重。已有研究证明胃肠道菌群紊乱影响 ARDS 的发展和预后,这与中医“肺与大肠相表里”理论相呼应^[50]。加味千金苇茎汤由千金苇茎汤及大黄牡丹汤、小陷胸汤加减化裁而来^[51]。马赞颂等^[52]发现,加味千金苇茎汤联合高压氧能有效减轻 ARDS 大鼠的肺和肠组织病理损伤,并能降低模型大鼠支气管肺泡灌洗液(BALF)中的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1 β 和 IL-6 的浓度,同时也能降低血浆中 D-乳酸、内毒素和二胺氧化酶(DAO)的水平,这一机制很可能与增强肺肠黏膜的免疫反

应和恢复黏膜屏障功能有关。另有研究表明,早期合理给予中药清肺化痰通腑方治疗脓毒症相关 ARDS,可减少患者 28 d 全因病死率及机械通气天数,改善患者氧合指数,减轻炎症反应,其机制可能是促进肠道内毒素的排出,减轻脓毒症对肺部炎症的加重作用,形成一个良性循环^[53]。现代药理学研究发现,宣白承气汤能够减少炎症因子释放,对抗氧化应激损伤,调节肠道菌群,增加机体免疫^[54]。常盛^[55]临床观察发现,宣白承气汤可降低 TNF- α 、IL-1 β 水平,提高 IL-10 水平,减轻炎症反应,改善患者肺功能,提高 ARDS 的临床疗效,进一步体现了肺-肠轴的作用机制。

3.2 慢性阻塞性肺疾病(COPD)

COPD 是一种常见的肺部疾病,其发病机制复杂,与气道慢性炎症、氧化与抗氧化失衡、肠道功能障碍等机制密切相关,其中肠黏膜屏障受损、胃肠运动受阻是 COPD 加重的重要原因^[56]。张丛丛等^[57]发现补肺健脾方可以改善 COPD 模型大鼠肺肠组织病理损伤,显著降低肺组织 TNF- α 、SP 表达水平与结肠组织 SP、VIP 表达水平,增强局部黏膜免疫和黏膜屏障功能。薛佳茜^[58]研究表明清源化痰颗粒可以通过介导高迁移率族蛋白 B1-晚期糖基化终末产物受体 HMGB1-RAGE 信号通路,上调活化的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3(C-Caspase-3)的表达,诱导中性粒细胞为主的炎症细胞凋亡,减轻肺部炎症,同时调节肠道菌群的结构和丰度,纠正菌群和代谢产物的紊乱,体现了中医“肺肠合治”的特色。加味补中益气汤能补中益气、健脾,可降低拟杆菌门丰度,增加肠道厚壁菌门比例,改善菌群结构,提高肠道菌群多样性^[59]。朱国清等^[60]通过观察宣白承气汤治疗 COPD 的临床疗效,发现其可有效抑制氧化应激反应,保护肠上皮黏膜屏障,通过“承顺胃气”的通腑功能增强胃肠蠕动,促进排气、排便,降低腹压,增大胸肌运动幅度,继而改善患者肺通换气功能;并可通过肠-肺轴来调节患者肠道菌群,解除肠道功能对肺组织的损害,从而进一步提高临床疗效。秦凤霞等^[61]临床观察发现泻肺通腑颗粒能够显著降低 COPD 急性加重患者血清降钙素原(PCT)、IL-6、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)和红细胞沉降率(ESR)水平,抑制炎症反应。金津^[62]给予 COPD 小鼠固本止咳方干预后,发现治疗组小鼠支气管 BALF、肠黏液中的分泌型免疫球蛋白 A(SIgA)含量及肺、肠组织匀浆中多聚免疫球蛋白受

体 (pIgR) 含量均明显升高且接近正常。

3.3 肺炎

肺炎是由细菌、病毒、真菌等病原体引起的肺部感染。胃肠道症状是儿童肺炎的主要伴随症状之一,由肺炎引起的肠道菌群紊乱或许是并发腹泻的主要原因。李晓丹等^[63]给予婴幼儿肺炎患者麻杏石甘汤灌肠,结果显示,麻杏石甘汤能改善肠道菌群丰度、提高患儿的黏膜免疫功能,且效果优于单纯化学药对症治疗。既往研究表明,千金苇茎汤不仅有助于清肺化痰,还能保护血管内皮细胞,增强肺功能,与西医结合治疗重症肺炎既安全又有效^[64]。研究发现,使用千金苇茎汤与阿奇霉素联合治疗小儿肺炎后,CD4⁺和 CD25⁺ Treg 细胞活性和表达明显提升,有效控制了炎症反应^[65]。也有研究发现,千金苇茎汤能调节 Th17/Treg 细胞平衡,降低肺损伤评分、临床肺部感染评分^[66]。胡莉等^[67]通过使用银莱汤对肺炎大鼠进行治疗,观察到其能够缓解肺和结肠组织的炎症损害和病理性改变,并通过抑制 I κ B 激酶 β (IKK β)、IKK α 的磷酸化以及 p65 核易位来抑制 TNF- α 引发的 NF- κ B 的激活,进而调节宿主免疫炎症反应和气道上皮细胞的屏障功能,达到肺、肠同治的作用。在郝欧美等^[68]的研究中,使用清支止咳汤对感染肺炎支原体的小鼠进行干预,观察到该药物能显著增强肺组织中 SP-A 的表达,并且能抑制肺和肠组织中的可溶性 B7-H3 (sB7-H3) 以及肠组织中 SP-A 的过度表达,从而减轻肺和肠的组织损伤,并有助于修复由肺炎支原体引起的感染。

3.4 哮喘

哮喘的发作不仅与体内大量的炎症因素释放有关,还与免疫系统的失衡紧密相关,尤其是涉及到“鼻-肺-肠”黏膜免疫系统^[69],这在哮喘发病机制中扮演着共有黏膜免疫系统角色,而这正与中医学理论中“肺开窍于鼻”“肺与大肠为表里关系”相呼应。欧阳学认等^[70]研究发现,参苓白术散对于提高支气管哮喘患病小鼠肠道内微生物的种类和数量具有显著效果,特别是在优势菌群中,拟普雷沃菌属的相对比例有了明显的提升,从而保护肠道黏膜,改善哮喘气道炎症。李继红等^[71]发现大承气汤可以降低血清中 IL-6、IL-17 的水平,改善黏膜屏障功能,并通过调节肠道 Th17/Treg 平衡来减少淋巴细胞“归巢”,从而缓解哮喘症状。此外,研究人员对过敏性哮喘小鼠给予大承气汤,通过 16S rDNA

测序发现大承气汤能降低哮喘小鼠肠道中大肠杆菌和肠球菌的含量、增加乳酸杆菌水平,从而改善肠道菌群结构,并减轻肺部炎症^[72]。此外,有研究发现加味小青龙汤能够通过下调肺肠中 IL-6 的表达,增多 IL-10 的表达,进而影响 SIgA 的分泌及肺、肠免疫^[73]。惠毅等^[74]发现三拗汤合小承气汤能够减少炎症因子 TNF- α 及 IL-6 的表达,增加内源性 VIP 的合成和分泌,抑制 p38 MAPK 信号通路的过度激活和免疫细胞的过度活化,改善气道高反应性及气道重塑,起到治疗支气管哮喘的作用。另有研究发现,清肺口服液可以显著减少哮喘小鼠肺组织间的炎症细胞浸润,减轻气管肿胀,并通过调节肠道菌群、类固醇和 SCFAs 代谢提高黏膜免疫,改善慢性气道炎症^[75]。卢崇情等^[76]使用宣肺平喘方干预哮喘大鼠,发现该方能够调节肠道致病菌群,减轻肺部和肠组织的病理损伤,从而抑制哮喘发作。

3.5 急性肺损伤 (ALI)

ALI 是一种肺实质弥漫性炎症和顽固性低血氧为特征的严重呼吸系统疾病,表现为毛细血管内皮和肺泡上皮损伤、血管通透性增加^[77]。寇育乐等^[78]选择以麻黄和大黄为君药的麻黄汤和大承气汤联合应用,结果表明其能够抑制 ALI 大鼠肺泡巨噬细胞的激活,减少 TNF- α 、IL-1 β 、IL-18 的释放,调控 NF- κ B/NLRP3 信号通路,减轻炎症。不仅如此,王文霸等^[79]也证实麻黄汤合大承气汤可以激活 VIP/cAMP/PKA 信号通路,进而促进水通道蛋白 1 (AQP1) 和 AQP5 的表达,增强肺组织的水液代谢,缓解肺组织水肿。因此在临床实践中,可选择具有宣肺和通肠效果的经方,上可宣降肺气,下可通利肠腑、以泻代清,肺肠合治,特别是在肺失宣降、肠腑通降失常的 ALI 初期。马鸣等^[80]研究发现通腑泻肺灌肠液能够明显降低 ALI 大鼠肺及结肠组织病理学评分、BALF 中乳酸脱氢酶 (LDH) 活性和总蛋白浓度,结肠组织磷酸化 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p-p38 MAPK) /p38、磷酸化肌球蛋白轻链 (p-MLC) /肌球蛋白轻链 2 (MLC2) 和 MLCK 蛋白表达也明显降低,此外,还能恢复肠道菌群的丰度和多样性,其作用机制可能与通过 p38 MAPK/MLCK 信号通路抑制炎症,改善肠黏膜通透性,维持肠道菌群稳态和屏障有关。既往研究表明,王氏连朴饮具有维持免疫稳态和细胞增殖、凋亡平衡从而保护胃肠道黏膜的作用^[81-82]。师为人等^[83]发现王氏连朴饮能够降低 ALI 大鼠肺肠组织中 TNF- α mRNA 的

表达,提高谷胱甘肽还原酶(*GR*) mRNA 的表达,从而发挥对肺、肠黏膜的保护作用。

3.6 肺癌

目前,肺癌是我国最常见的恶性肿瘤之一,发病率及死亡率均居各类恶性肿瘤之首,严重危害着人类的生命健康^[84]。祖国医学基于临床经验总结出肺癌等肿瘤“扶正祛邪”的治则。在肺癌的治疗过程中,以补肺气、肺阴为主,其中补气养阴的中药本身多种成分就具有调控肠道菌群的作用。研究表明,使用健脾固肠方对非小细胞肺癌患者进行治疗后,其优势肠道菌,如乳酸杆菌和双歧杆菌的数量明显增加,而致病菌如肠球菌的数量则显著减少,它不仅能帮助调整胃肠道菌群的平衡,而且能改善机体的免疫功能状态、缓解化疗引起的不良反应等^[85]。此外,蒋海燕等^[86]使用健脾固肠方联合化疗治疗肺

癌,能降低免疫指标叉头框蛋白 P3 (FOXP3)、视黄酸受体相关孤儿受体 γ t (ROR γ t) 表达,同时肿瘤抑瘤率和转移抑制率优于化疗组,增加菌群多样性,其机制是调控肠道菌群平衡、改善人体免疫功能以抑制肿瘤。王鹏等^[87]通过真武汤联合化疗治疗肺癌能降低血清 IL-18 和 TNF- α 水平,增加肠道菌群多样性,尤其是厚壁菌门、梭菌纲、梭菌目等优势菌群,并减少了有害菌的丰度和种类。王振宇等^[88]观察清肺合剂对于肺癌小鼠瘤体的干预作用,结果显示清肺合剂组瘤径均有一定程度减小,调节肠道菌群,降低肺癌关键菌另枝菌属的丰度以及提高了共生菌嗜黏蛋白阿克曼氏菌的丰度,起到提高机体免疫力及抑制肿瘤生长的作用。

主要的调控“肺-肠”轴治疗呼吸系统疾病的中药复方的组方及作用机制见表 1。

表 1 中药复方调控“肺-肠”轴治疗呼吸系统疾病的作用机制

Table 1 Mechanism of regulating "lung-intestinal" axis of TCM compound in treatment of respiratory diseases

疾病	中药复方	组成	功效	作用机制
ARDS	加味千金苇茎汤 ^[52]	苇茎 30 g、黄芩 10 g、冬瓜仁 30 g、薏苡仁 30 g、半夏 12 g、全瓜蒌 30 g、桃仁 10 g、牡丹皮 10 g、大黄 10 g	清肺化痰、活血祛瘀、减轻炎症、通腑泻热	增强肺肠黏膜免疫和黏膜屏障功能
	清肺化痰通腑方 ^[53]	酒黄芩 10 g、桑白皮 10 g、葶苈子 15 g、全瓜蒌 10 g、泻肺通肠、清热平喘酒地龙 10 g、桃仁 10 g、丹参 10 g、莪术 6 g、生大黄后下 3 g、枳实 10 g、厚朴 10 g、炙甘草 3 g	促进肠道内毒素的排出,减轻脓毒症对肺部炎症的加重作用,减轻炎症反应	
	宣白承气汤 ^[54]	生大黄 9 g、苦杏仁 15 g、生石膏、瓜蒌皮各 20 g	清肺化痰	调节肠道菌群,增加机体免疫,减少炎症因子释放,对抗氧化应激损伤
COPD	补肺健脾方 ^[57]	黄芪 15 g、黄精 15 g、党参 15 g、白术 12 g、茯苓 12 g、浙贝母 9 g、地龙 12 g、厚朴 9 g、陈皮 9 g、紫菀 9 g、赤芍 15 g、淫羊藿 6 g	止咳化痰、活血通络	减轻肺肠组织炎症反应,改善肺肠组织病理损伤,增强局部黏膜免疫和黏膜屏障功能
	清源化痰颗粒 ^[58]	党参、大黄、黄芩、白术、茯苓、半夏、橘红、沉香、清肺泻热、化痰平喘、麻黄、杏仁等中药	健脾通腑	调节 HMGB1-RAGE 通路,使炎症细胞凋亡,减轻肺组织炎症反应
	加味补中益气汤 ^[59]	黄芪 10 g、党参 20 g、白术 10 g、炙甘草 5 g、升麻 10 g、柴胡 10 g、当归 10 g、陈皮 6 g、加仙茅 10 g、淫羊藿 10 g、或锁阳 10 g、补骨脂 10 g	活血化瘀、益养脾肺、清肺祛痰、通经活络	增加肠道厚壁菌门丰度,降低拟杆菌门比例,改善肠道菌群结构,提高肠道菌群多样性
	宣白承气汤 ^[60]	厚朴 10 g、生石膏 20 g、茯苓 10 g、陈皮 10 g、甘草 6 g、莱菔子 10 g、瓜蒌皮 20 g、大黄 9 g、清半夏 10 g、炙麻黄 10 g、苦杏仁 15 g	通腑平喘、清热化痰	增强胃肠蠕动,促进排气、排便,降低腹压,增大胸肌运动幅度,继而改善患者肺通换气功能
泻肺通腑颗粒 ^[61]		黄芩颗粒 10 g、桑白皮颗粒 10 g、杏仁颗粒 10 g、大黄颗粒 9 g、瓜蒌仁颗粒 10 g、枳壳颗粒 6 g、麦冬颗粒 10 g	宣发肺气、清除痰热、清解大肠	抑制炎症反应
	固本止咳方 ^[62]	黄芪 30 g、熟地黄 10 g、枇杷叶 6 g、地龙 10 g、苦杏仁 10 g、麻黄 6 g、补骨脂 10 g、蝉蜕 6 g、白术 10 g	健脾益气、益肾固本、祛风宣肺、止咳平喘	降低 COPD 模型组小鼠 BALF、肠黏膜中的 SIgA 含量及肺、肠组织匀浆中 PlgR 含量

表 1（续）				
疾病	中药复方	组成	功效	作用机制
肺炎	麻黄杏仁甘草石膏汤 ^[63]	麻黄 9 g、苦杏仁 9 g、炙甘草 6 g、石膏（绵裹）18 g	辛凉宣泄、清肺平喘	改善肠道菌群丰度、提高患儿的黏膜免疫功能
	千金苇茎汤 ^[64]	冬瓜仁 30 g、桃仁 15 g、杏仁 10 g、薏苡仁 30 g、金银花 20 g、法半夏 9 g、桑白皮 15 g、芦根 30 g、黄芩 15 g、炙甘草 6 g	止咳化痰、清热润肺	显著升高 CD4 ⁺ 、CD25 ⁺ Treg 细胞的活性及表达,控制炎症反应;调节 Th17/Treg 细胞平衡,增强免疫
	银莱汤 ^[67]	金银花 30 g、莱菔子 10 g、连翘 15 g、黄芩 10 g、鱼腥草 20 g、全瓜蒌 15 g、前胡 10 g	清热解毒、降气化痰、润肠通便	减轻肺组织和结肠组织的炎症损伤和病理变化,调节宿主免疫炎症反应和气道上皮细胞屏障功能
清支止咳汤 ^[62]		蜜桑白皮 10 g、炒杏仁 10 g、紫苏 10 g、栀子 8 g、黄芩 10 g、川贝母 2 g、麦冬 10 g、蜜枇杷叶 10 g、桔梗 6 g、甘草 3 g	化痰止咳平喘、润肠通便	减轻肺、肠组织损伤,修复肺炎支原体感染
哮喘	参苓白术散 ^[70]	人参、茯苓、麸炒白术、山药、炒白扁豆各 20 g、莲子肉、砂仁、麸炒薏苡仁、桔梗各 10 g、甘草 15 g	行补中气、渗湿浊、行气滞	增加支气管哮喘小鼠肠道菌群的丰富度和多样性,保护肠道黏膜,改善哮喘气道炎症
	大承气汤 ^[71-72]	芒硝 5 g、生大黄 10 g、厚朴 15 g、枳实 15 g	清热泻下、荡涤燥结	调节肠道 TH17/Treg 免疫,提高黏膜屏障功能,降低淋巴细胞的“归巢”作用,恢复肠道菌群结构,并减轻肺部炎症
	加味小青龙汤 ^[73]	麻黄 9 g、桂枝 6 g、细辛 3 g、五味子 3 g、干姜 6 g、半夏 9 g、甘草 6 g、白芍 9 g、黄芪 10 g、党参 10 g	健脾补肺,益气温表	影响 SIgA 的分泌及肺、肠免疫
	三拗汤合小承气汤 ^[74]	麻黄 9 g、杏仁 9 g、大黄 12 g、枳实 9 g、厚朴 6 g、炙甘草 6 g	宣肺利气、止咳平喘,轻下热结、通肠利腑	增加内源性 VIP 的合成和分泌,抑制免疫细胞的过度活化,减少炎症因子的表达,减轻肺部炎症
	清肺口服液 ^[75]	桑白皮 10 g、黄芩 6 g、麻黄 3 g、虎杖 12 g、前胡 10 g、南葶苈子 10 g、苦杏仁 10 g、生石膏 20 g	宣肺平喘、解毒化痰	减少肺组织间炎症细胞浸润,显著减轻气管肿胀,并且通过调控肠道菌群,影响 SCFAs 及类固醇代谢影响黏膜免疫
	宣肺平喘方 ^[76]	炙麻黄 6 g、黄芩 12 g、地龙 6 g、天竺子 10 g、葶苈子 10 g、胡颓叶 10 g、生甘草 6 g	宣肺平喘	调节肠道致病菌群,减轻哮喘大鼠肺、肠组织病理损伤
ALI	麻黄汤合大承气汤 ^[78]	麻黄 9 g、桂枝 6 g、杏仁 9 g、甘草 3 g、大黄 12 g、芒硝 9 g、枳实 12 g、厚朴 24 g	宣降肺气、通利肠腑	抑制急性肺损伤大鼠肺泡巨噬细胞活化,减少炎症因子的激活和释放,激活 VIP/cAMP/PKA 信号通路,促进水通道蛋白的表达,增强肺组织的水液代谢

表 1 (续)

疾病	中药复方	组成	功效	作用机制
ALI 通腑泻肺灌肠液 ^[80]		麻黄 6 g、生石膏 30 g、炒苦杏仁 10 g、瓜蒌 24 g、清宣肺气、通腑泄热 大黄 6 g、甘草 6 g	降低 ALI 大鼠肺及结肠组	组织病理学评分, 恢复肠道菌群的丰度和多样性, 改善肠黏膜通透性, 维持肠道菌群稳态和屏障
王氏连朴饮 ^[81-82]		川黄连 3 g、石菖蒲 3 g、制半夏 3 g、制厚朴 6 g、燥湿化痰、清腑泄 芦根 60 g、香豉 9 g、焦山栀 9 g	热, 理气调中	维持细胞增殖、凋亡平衡和免疫稳态从而保护肺肠道黏膜
肺癌 健脾固肠方 ^[86]		黄芪 30 g、党参 12 g、白茯苓 15 g、白术 30 g、益气健脾、化湿散结 土茯苓 15 g、八月札 9 g		调节胃肠道菌群平衡, 改善免疫功能状态, 减轻化疗所致毒副反应
真武汤 ^[87]		茯苓、芍药、生姜(切)、附子(炮, 去皮, 破八 片)各 15 g, 白术 25 g, 地龙 15 g	温阳利水	降低炎症水平, 显著增加肠道菌群多样性, 减少有害菌的丰度和种类
清肺合剂 ^[88]		浙贝母、防己各 41.1 g, 白花蛇舌草、龙葵、半枝 莲、白茅根各 109.6 g, 重楼 35.6 g, 仙鹤草、 夏枯草各 54.8 g, 天龙 3 条	清热解毒、软坚散 结、活血化痰	调节肠道菌群, 降低肺癌关键菌 <i>Alistipes</i> 的丰度以及提高 <i>Akkermansia</i> 的丰度, 提高机体免疫力及抑制肿瘤生长

4 结语与展望

由于环境污染、吸烟、人口老龄化等因素, 使国内外的呼吸系统疾病如 COPD、ALI、哮喘、肺部感染和肺癌的发病率、死亡率不断增加^[89]。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, 越来越多的实验和临床研究证实肺与肠在组织结构、免疫学、微生物菌群、信号通路等方面存在密切联系, 两者具有组织来源一体性、黏膜免疫相关性、生态变化同步性, 调节黏膜免疫、肺肠菌群可以改善肺肠疾病^[90-91]。这为“肺与大肠相表里”提供了科学依据, 推进了“肺肠同治”的发展应用。本文通过对中药复方通过“肺-肠”轴防治呼吸系统疾病的研究进行整理, 发现承气汤类方(大承气汤、宣白承气汤、小承气汤)、补肺健脾方、千金苇茎汤、参苓白术散、王氏连朴饮、真武汤、麻杏石甘汤、宣肺调肠方、小青龙汤等均能够通过“肺肠同治”的方式发挥作用。中药复方可通过调控 HMGB1-RAGE、p38 MAPK/MLCK、NF- κ B/NLRP3、VIP/cAMP/PKA 等有关信号通路上的分子靶点、抑制促炎因子表达、增加肠道菌群多样性、减少有害菌的丰度、调节 Th17/Treg 细胞平衡、提高黏膜屏障功能、降低淋巴细胞的“归巢”等方式, 有效改善肺部和肠道炎症, 调节黏膜免疫。故从总体来看, 肺

肠合治法上可宣降肺气, 下可通利肠腑、以泻代清, 是一种有效治疗呼吸系统疾病的思路, 具有较高的研究价值。

中医药具有多成分、多靶点的独特优势, 诊治疾病历史悠久, 安全有效, 在疾病的预防、治疗、康复等不同阶段均展现出良好作用。在“肺-肠”轴理论的指导下, 中医药防治呼吸系统疾病的作用机制获得了新的阐释, 但此领域的研究尚存在一定的局限性及挑战: (1) 中药成分的药理作用复杂, 作用条件存在一定差异, 配伍使用亦会产生不同效果, 目前尚缺乏统一的质量标准和使用规范, 严重影响其在临床应用中的推广和普及。(2) 研究分散孤立, 不成体系, 其中中药方剂方面的研究相对较为完善, 但所用组方较为局限。(3) 该类研究的效应指标多局限于对炎症因子、肠道菌群和代谢相关血清学指标的检测, 缺乏作用机制和完整证据链的梳理与整合。(4) 目前针对中药复方的研究主要集中于 COPD、支气管哮喘、肺炎、肺癌和 ARDS, 对于肺纤维化、肺结核等缺乏足够的研究, 有待后续进一步探索。因此, 在未来的研究需要进一步拓展研究的深度, 可通过结合现代医学技术手段, 如生物信息学、代谢组学、蛋白质组学等方法, 以多学科、全方位探析中医药调控“肺-肠”轴防治呼吸

系统疾病的作用机制。此外,可进一步挖掘传统方药的潜力,研究各中药成分对“肺-肠”轴进行调控的具体和相互作用机制,加强对中药的成分鉴定,为中药潜在靶点预测和安全性评价提供理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Rana J S, Khan S S, Lloyd-Jones D M, et al. Changes in mortality in top 10 causes of death from 2011 to 2018 [J]. *J Gen Intern Med*, 2021, 36(8): 2517-2518.
- [2] Yang D P, Xing Y Y, Song X Y, et al. The impact of lung microbiota dysbiosis on inflammation [J]. *Immunology*, 2020, 159(2): 156-166.
- [3] Ni S L, Yuan X L, Cao Q H, et al. Gut microbiota regulate migration of lymphocytes from gut to lung [J]. *Microb Pathog*, 2023, 183: 106311.
- [4] 付琳. 《黄帝内经》肺与大肠相表里理论临床体会 [J]. *光明中医*, 2023, 38(3): 549-551.
Fu L. Discussion on the clinical application of the theory of lung being connected with large intestine in *huangdi neijing* [J]. *Guangming J Chin Med*, 2023, 38(3): 549-551.
- [5] 刘晓文, 吴月, 周秉舵, 等. “肺肠相关”的中医内涵与现代机理 [J]. *时珍国医国药*, 2022, 33(9): 2219-2221.
Liu X W, Wu Y, Zhou B D, et al. Traditional Chinese medicine connotation and modern mechanism of “lung-intestine correlation” [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2022, 33(9): 2219-2221.
- [6] 程静, 王平. 从津液角度探讨肺与大肠相表里的生物学基础 [J]. *中国中医药现代远程教育*, 2019, 17(10): 102-105.
Cheng J, Wang P. Research on the biological basis of lung and large intestine being exterior-interior related from the perspective of body fluid [J]. *Chin Med Mod Distance Educ China*, 2019, 17(10): 102-105.
- [7] 张丛丛, 李婉莹, 张梦瑶, 等. “肺与大肠相表里”物质相关性的研究进展 [J]. *世界中医药*, 2024, 19(1): 128-132.
Zhang C C, Li W Y, Zhang M Y, et al. Research progress on the material correlation of “interior-exterior relationship between lung and large intestine” [J]. *World Chin Med*, 2024, 19(1): 128-132.
- [8] 李亚可, 徐霄龙, 李博, 等. 近 20 年中医“肺肠同治”临床应用可视化分析 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2023, 18(11): 2130-2138.
Li Y K, Xu X L, Li B, et al. Clinical application of “simultaneous treatment of lung and intestine” in the past 20 years: A visual analysis [J]. *World J Integr Tradit West Med*, 2023, 18(11): 2130-2138.
- [9] Faure S, de Santa Barbara P. Molecular embryology of the foregut [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2011, 52(Suppl 1): S2-S3.
- [10] Zorn A M, Wells J M. Vertebrate endoderm development and organ formation [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2009, 25: 221-251.
- [11] 姚灵, 李南方, 姚晓光, 等. 肺泡表面活性物质相关蛋白 A 的研究进展 [J]. *医学研究杂志*, 2019, 48(12): 24-27.
Yao L, Li N F, Yao X G, et al. Research progress of pulmonary surfactant-related protein A [J]. *J Med Res*, 2019, 48(12): 24-27.
- [12] Lou Z H, Zhao H J, Lyu G Y. Mechanism and intervention of mucosal immune regulation based on “lung and large intestine being interior-exteriorly related” theory of traditional Chinese medicine [J]. *J Zhejiang Univ Med Sci*, 2020, 49(6): 665-678.
- [13] 惠毅, 杨宇, 唐洪屈, 等. 从肺病模型大鼠胃肠动力学角度探讨“肺病及肠”病理传变机制 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2013, 19(1): 50-51, 59.
Hui Y, Yang Y, Tang H Q, et al. Discussion on the pathological transmission mechanism of “lung disease and intestine” from the perspective of gastrointestinal dynamics in lung disease model rats [J]. *Chin J Basic Med Tradit Chin Med*, 2013, 19(1): 50-51, 59.
- [14] 韩俊阁, 刘晓燕, 张刘扛, 等. “肺与大肠相表里”机理的研究: 高氧刺激对肺肠黏膜免疫因子含量表达的影响 [J]. *世界中医药*, 2015, 10(1): 80-82, 85.
Han J G, Liu X Y, Zhang L K, et al. Mechanism research on “lung and large intestine being interior-exteriorly related”: Effect of hyperoxia on the expression of CK of lung and intestinal mucosa [J]. *World Chin Med*, 2015, 10(1): 80-82, 85.
- [15] Wang Y M, Xu S X, He Q R, et al. Crosstalk between microbial biofilms in the gastrointestinal tract and chronic mucosa diseases [J]. *Front Microbiol*, 2023, 14: 1151552.
- [16] Moutsoglou D M, Tatah J, Prisco S Z, et al. Pulmonary arterial hypertension patients have a proinflammatory gut microbiome and altered circulating microbial metabolites [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2023, 207(6): 740-756.
- [17] Bowerman K L, Rehman S F, Vaughan A, et al. Disease-associated gut microbiome and metabolome changes in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5886.
- [18] McCallum G, Tropini C. The gut microbiota and its biogeography [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2024, 22(2): 105-118.
- [19] Li Z J, Li Y H, Sun Q, et al. Targeting the pulmonary

- microbiota to fight against respiratory diseases [J]. *Cells*, 2022, 11(5): 916.
- [20] Xu F, Gan X Y, Tao Y, et al. Association between gut microbiota and influenza: A bidirectional two-sample mendelian randomization study [J]. *BMC Infect Dis*, 2023, 23(1): 692.
- [21] Ou G S, Xu H C, Wu J L, et al. The gut-lung axis in influenza A: The role of gut microbiota in immune balance [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1147724.
- [22] Ronan V, Yeasin R, Claud E C. Childhood development and the microbiome-the intestinal microbiota in maintenance of health and development of disease during childhood development [J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(2): 495-506.
- [23] Kozik A J, Huang Y J. The microbiome in asthma: Role in pathogenesis, phenotype, and response to treatment [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2019, 122(3): 270-275.
- [24] Dumas A, Bernard L, Poquet Y, et al. The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases [J]. *Cell Microbiol*, 2018, 20(12): e12966.
- [25] Dang A T, Marsland B J. Microbes, metabolites, and the gut-lung axis [J]. *Mucosal Immunol*, 2019, 12(4): 843-850.
- [26] He J W, Zhou X J, Lv J C, et al. Perspectives on how mucosal immune responses, infections and gut microbiome shape IgA nephropathy and future therapies [J]. *Theranostics*, 2020, 10(25): 11462-11478.
- [27] Guo J L, Ren C L, Han X, et al. Role of IgA in the early-life establishment of the gut microbiota and immunity: Implications for constructing a healthy start [J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1): 1-21.
- [28] Luvizotto M J, Menezes-Silva L, Woronik V, et al. Gut-kidney axis in IgA nephropathy: Role on mesangial cell metabolism and inflammation [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 993716.
- [29] Pröbstel A K, Zhou X Y, Baumann R, et al. Gut microbiota-specific IgA+ B cells traffic to the CNS in active multiple sclerosis [J]. *Sci Immunol*, 2020, 5(53): eabc7191.
- [30] Lin S S, Mukherjee S, Li J J, et al. Mucosal immunity-mediated modulation of the gut microbiome by oral delivery of probiotics into Peyer's patches [J]. *Sci Adv*, 2021, 7(20): eabf0677.
- [31] Li Y, Jin L, Chen T X. The effects of secretory IgA in the mucosal immune system [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 2032057.
- [32] Raftery A L, Tsantikos E, Harris N L, et al. Links between inflammatory bowel disease and chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 2144.
- [33] Russell M W, Mestecky J. Mucosal immunity: The missing link in comprehending SARS-CoV-2 infection and transmission [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 957107.
- [34] Gohy S, Moeremans A, Pilette C, et al. Immunoglobulin A mucosal immunity and altered respiratory epithelium in cystic fibrosis [J]. *Cells*, 2021, 10(12): 3603.
- [35] Velikova T, Snegarova V, Kukov A, et al. Gastrointestinal mucosal immunity and COVID-19 [J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(30): 5047-5059.
- [36] Huang Y F, Mao K R, Chen X, et al. S1P-dependent interorgan trafficking of group 2 innate lymphoid cells supports host defense [J]. *Science*, 2018, 359(6371): 114-119.
- [37] Nagata N, Takeuchi T, Masuoka H, et al. Human gut microbiota and its metabolites impact immune responses in COVID-19 and its complications [J]. *Gastroenterology*, 2023, 164(2): 272-288.
- [38] Fukuda S, Toh H, Hase K, et al. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate [J]. *Nature*, 2011, 469(7331): 543-547.
- [39] Ashique S, De Rubis G, Sirohi E, et al. Short Chain Fatty Acids: Fundamental mediators of the gut-lung axis and their involvement in pulmonary diseases [J]. *Chem Biol Interact*, 2022, 368: 110231.
- [40] Li M, van Esch B C A M, Wagenaar G T M, et al. Pro- and anti-inflammatory effects of short chain fatty acids on immune and endothelial cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 831: 52-59.
- [41] Trompette A, Gollwitzer E S, Yadava K, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis [J]. *Nat Med*, 2014, 20(2): 159-166.
- [42] Chang P V, Hao L M, Offermanns S, et al. The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(6): 2247-2252.
- [43] He J, Zhang P W, Shen L Y, et al. Short-chain fatty acids and their association with signalling pathways in inflammation, glucose and lipid metabolism [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 6356.
- [44] Sei Y, Feng J Y, Zhao X L, et al. Tissue- and cell-specific properties of enterochromaffin cells affect the fate of tumorigenesis toward nonendocrine adenocarcinoma of the small intestine [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2023, 324(3): G177-G189.
- [45] Polak J M, Bloom S R. Regulatory peptides of the gastrointestinal and respiratory tracts [J]. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 1986, 280(2 Suppl): 16-49.
- [46] Burian B, Storka A, Marzluf B A, et al. Vasoactive

- intestinal peptide (VIP) receptor expression in monocyte-derived macrophages from COPD patients [J]. *Peptides*, 2010, 31(4): 603-608.
- [47] Sun G Y, Yang H H, Guan X X, et al. Vasoactive intestinal peptide overexpression mediated by lentivirus attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice by inhibiting inflammation [J]. *Mol Immunol*, 2018, 97: 8-15.
- [48] Xia Y, Xia Y F, Lv Q, et al. Madecassoside ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice through promoting the generation of hepatocyte growth factor via PPAR- γ in colon [J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173(7): 1219-1235.
- [49] 郑旭锐, 杨宇, 叶建红, 等. 从肺肠病理模型 CCK8、CGRP、SP、VIP 表达探讨“肺与大肠相表里” [J]. *中成药*, 2012, 34(11): 2226-2229.
- Zheng X R, Yang Y, Ye J H, et al. Discussion on “lung and large intestine are exterior and interior” from the expression of CCK8, CGRP, SP and VIP in lung-intestine pathological model [J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2012, 34(11): 2226-2229.
- [50] Meyer N J, Gattinoni L, Calfee C S. Acute respiratory distress syndrome [J]. *Lancet*, 2021, 398(10300): 622-637.
- [51] 陈薇. 千金苇茎汤加减联合肺泡灌洗治疗重症肺炎的临床研究 [J]. *中外医学研究*, 2023, 21(5): 22-25.
- Chen W. Clinical study on the treatment of severe pneumonia with Qianjin Weijing decoction add and subtract combined with alveolar lavage [J]. *Chin Foreign Med Res*, 2023, 21(5): 22-25.
- [52] 马赞颂, 张蕾, 邵贵强, 等. 加味千金苇茎汤联合高压氧对急性呼吸窘迫综合征大鼠肺肠的保护作用及机制研究 [J]. *上海中医药杂志*, 2024, 58(3): 58-64, 71.
- Ma Z S, Zhang L, Shao G Q, et al. Efficacy and mechanism of modified Qianjin Weijing Decoction combined with hyperbaric oxygen therapy in protecting pulmonary and intestinal tissues in rat models of acute respiratory distress syndrome [J]. *Shanghai J Tradit Chin Med*, 2024, 58(3): 58-64, 71.
- [53] 王德祥, 原佳雯, 陆沁云, 等. 清肺化痰通腑方治疗时机对脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征治疗效果及预后的影响研究 [J]. *中国全科医学*, 2025, 28(12): 1500-1505.
- Wang D X, Yuan J W, Lu Q Y, et al. Effect of Qinglung Hua Yu Tong Fu Fang on the treatment effect and prognosis of sepsis-related acute respiratory distress syndrome [J]. *Chin Gener Pract*, 2025, 28(12): 1500-1505.
- [54] 钟相根, 李宇航. 宣白承气汤“承顺胃气”以“宣肺”的生物学机制 [J]. *世界中医药*, 2015, 10(1): 34-38.
- Zhong X G, Li Y H. Biological mechanism of Xuanbai Chengqi decoction which smooth Stoma qi to disperse lung qi [J]. *World Chin Med*, 2015, 10(1): 34-38.
- [55] 常盛. 宣白承气汤治疗急性呼吸窘迫综合征临床研究 [J]. *新中医*, 2021, 53(17): 55-58.
- Chang S. Clinical study on Xuanbai Chengqi Tang for acute respiratory distress syndrome [J]. *J New Chin Med*, 2021, 53(17): 55-58.
- [56] 滕俊, 柴欣楼, 王琦, 等. COPD 肠道功能障碍及中医治法 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(2): 196-202.
- Teng J, Chai X L, Wang Q, et al. Discussion on COPD intestinal dysfunction and treatment with traditional Chinese medicine [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2021, 27(2): 196-202.
- [57] 张丛丛, 李亚, 李素云, 等. 补肺健脾方对慢性阻塞性肺疾病模型大鼠黏膜屏障的保护作用研究 [J]. *中国全科医学*, 2022, 25(30): 3761-3767.
- Zhang C C, Li Y, Li S Y, et al. Protective effect of Bufei Jianpi formula on mucosal barrier in a rat model with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Chin Gen Pract*, 2022, 25(30): 3761-3767.
- [58] 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.
- Xue J Q. Study on the effect of Qingyuan Huaphlegm granules on inflammatory response and intestinal microbiota during acute exacerbation of COPD [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2021.
- [59] 冯兴忠, 张娅南, 姜欣, 等. 加味补中益气汤促进肠道益生菌生长的实验研究 [J]. *中国微生态学杂志*, 2008, 20(2): 159-160.
- Feng X Z, Zhang Y N, Jiang X, et al. Research of modified Bu zhongyiqitang on promote the growth of intestinal probiotics [J]. *Chin J Microecol*, 2008, 20(2): 159-160.
- [60] 朱国清, 周妍, 李仙珍, 等. 肺肠同治理论下宣白承气汤结合肠内营养支持在慢性阻塞性肺疾病急性加重期治疗中的应用价值 [J]. *广州中医药大学学报*, 2024, 41(9): 2312-2318.
- Zhu G Q, Zhou Y, Li X Z, et al. Application value of Xuanbai Chengqi Decoction combined with enteral nutrition support in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease guided by the theory of simultaneous treatment of lung and intestine [J]. *J Guangzhou Univ Tradit Chin Med*, 2024, 41(9): 2312-2318.
- [61] 秦凤霞, 倪海滨, 黄小菲, 等. 肺肠合治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.
- Qin F X, Ni H B, Huang X F, et al. Effect of lung-intestine

- therapy on inflammatory level of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Guide China Med, 2019, 17(32): 179-180.
- [62] 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. Jin J. Study on the effect of Guben Zhike recipe on immune molecules such as PIgR and SIgA in mice with chronic obstructive pulmonary disease [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2017.
- [63] 李晓丹, 崔子朋, 陈慧, 等. 麻杏石甘汤灌肠治疗婴幼儿肺炎喘嗽的临床疗效及肺-肠微环境干预机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(7): 127-133. Li X D, Cui Z P, Chen H, et al. Clinical efficacy of maxingshigantang Enema in treating infants with pneumonia and asthma and intervention mechanism of lung-intestine microenvironment [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2022, 28(7): 127-133.
- [64] 白雪. 观察麻杏石甘汤合千金苇茎汤加味治疗重症肺炎的临床疗效 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(21): 146. Bai X. To observe the clinical effect of Maxing Shigan decoction combined with Qianjin Weijing decoction on severe pneumonia [J]. World Latest Med Inf, 2018, 18(21): 146.
- [65] 柯胜忠, 张多, 张洪雷. 加味千金苇茎汤对小儿支原体肺炎患儿调节性 T 细胞及其相关蛋白 Foxp3 表达的影响 [J]. 中医学报, 2018, 33(8): 1388-1391. Ke S Z, Zhang D, Zhang H L. Effect of modified Qianjin Weijing decoction on expression of regulatory T cells and related proteins Foxp3 of children with Mycoplasma pneumonia [J]. Acta Chin Med, 2018, 33(8): 1388-1391.
- [66] 林桂仪, 张莹. 千金苇茎汤加味联合西医治疗对接受机械通气的重症肺炎患者呼吸力学、Th17 与 Treg 细胞因子失衡及动脉血气分析指标的影响 [J]. 河北中医, 2018, 40(4): 520-526. Lin G Y, Zhang Y. Effects of modified Qianjin-Weijing decoction combined with western medicine on respiratory mechanics, Th17 and Treg cytokine imbalance and arterial blood gas analysis in patients with severe pneumonia undergoing mechanical ventilation [J]. Hebei J Tradit Chin Med, 2018, 40(4): 520-526.
- [67] 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. Hu L, Bai C, Long C J, et al. The study of the intervention mechanism of Yinlai decoction on lung and intestinal tissues based on TNF- α /NF- κ B signaling pathway [J]. Glob Tradit Chin Med, 2022, 15(3): 363-369.
- [68] 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 sB7-H3 表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(4): 1907-1912. Hao O M, Wang X F, Yue Z J, et al. Effects of Qingzhi Zhike Decoction combined with azithromycin on the expression of SP-A and SB7-H3 in the lung and large intestine of mice infected with Mycoplasma pneumonia [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2021, 36(4): 1907-1912.
- [69] Georas S N, Khurana S. Update on asthma biology [J]. J Allergy Clin Immunol, 2024, 153(5): 1215-1228.
- [70] 欧阳学认, 梁燕妮, 林晓玲, 等. 参苓白术散对支气管哮喘小鼠气道炎症的抑制及肠道菌群的调节作用研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(11): 1282-1288. Ouyang X R, Liang Y N, Lin X L, et al. Effect of Shen Ling Baizhu Powder on airway inflammation and regulation of gut microbiota in asthmatic mice [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2020, 31(11): 1282-1288.
- [71] 李继红, 王小莉, 霍吉尔, 等. 大承气汤对支气管哮喘及肺肠合病 Treg/TH17 免疫机制的作用 [J]. 吉首大学学报(自然科学版), 2019, 40(4): 88-92. Li J H, Wang X L, Huo J E, et al. Effects of Dachengqi decoction on the immunologic mechanism of TH17/treg in bronchial asthma and lung-intestinal disease [J]. J Jishou Univ Nat Sci Ed, 2019, 40(4): 88-92.
- [72] 王永安, 李亚兰, 吴佳佳, 等. 基于 16S rDNA 分析大承气汤对过敏性哮喘小鼠肠道菌群的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(2): 76-80. Wang Y A, Li Y L, Wu J J, et al. Effects of Dachengqi decoction on intestinal flora in allergic asthmatic mice based on 16S rDNA sequencing [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2021, 28(2): 76-80.
- [73] 宋桂华, 赵慧颖, 于素平, 等. 加味小青龙汤对哮喘大鼠肺-肠黏膜免疫影响及相关作用机制研究 [J]. 时珍国医国药, 2023, 34(3): 542-545. Song G H, Zhao H Y, Yu S P, et al. Effect of Jiawei xiaoqinglong decoction on lung-intestinal mucosal immunity in asthmatic rats and its related mechanism [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2023, 34(3): 542-545.
- [74] 惠毅, 张新悦, 郑旭锐, 等. 肺肠合治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, 28(8): 108-115. Hui Y, Zhang X Y, Zheng X R, et al. Effect of combined therapy of lung and intestine on VIP and p38 MAPK signaling pathways in bronchial asthma mice [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2022, 28(8): 108-115.
- [75] 王梅芬, 邹亚, 郑君, 等. 清肺口服液对哮喘小鼠气道

- 炎症及肠道菌群的影响 [J]. 上海中医药杂志, 2022, 56(3): 56-63.
- Wang M F, Zou Y, Zheng J, et al. Effects of Qinfei Oral Liquid on airway inflammation and gut microbiota in asthmatic mice [J]. Shanghai J Tradit Chin Med, 2022, 56(3): 56-63.
- [76] 卢崇情, 赛力麦, 唐玥珥, 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.
- Lu C Q, Sai L M, Tang Y e, et al. Effects of Xuanfei Pingchuan Decoction (宣肺平喘方) on pathological changes of lung and intestine tissue and enteric microorganisms in asthmatic rats [J]. Chin J Tradit Med Sci Technol, 2020, 27(3): 349-352.
- [77] Long M E, Mallampalli R K, Horowitz J C. Pathogenesis of pneumonia and acute lung injury [J]. Clin Sci, 2022, 136(10): 747-769.
- [78] 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, 47(1): 151-158.
- Kou Y L, Wang W B, Yan S G, et al. Mechanism of lung and intestine combination therapy in treatment of acute lung injury by inhibiting inflammatory response based on NF- κ B/NLRP3 signaling pathway and alveolar macrophage activation [J]. China J Chin Mater Med, 2022, 47(1): 151-158.
- [79] 王文霸, 闫曙光, 李京涛, 等. 基于 VIP/cAMP/PKA/AQPs 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, 28(8): 101-107.
- Wang W B, Yan S G, Li J T, et al. Mechanism of combined therapy of lung and intestine in alleviating pulmonary edema in treatment of acute lung injury based on VIP/cAMP/PKA/AQPs signaling pathway [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2022, 28(8): 101-107.
- [80] 马鸣, 汪坤, 杨艳华, 等. 基于 p38 MAPK/MLCK 信号通路探讨通腑泻肺灌肠液对急性肺损伤大鼠肠道屏障及肠道菌群的影响 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49(21): 5919-5931.
- Ma M, Wang K, Yang Y H, et al. Influence of Tongfu Xiefei Guanchang Solution on intestinal barrier and intestinal flora of rats with acute lung injury based on p38 MAPK/MLCK signaling pathway [J]. China J Chin Mater Med, 2024, 49(21): 5919-5931.
- [81] 黄琴, 王晶, 王和生, 等. 王氏连朴饮对脾胃湿热证模型大鼠胃黏膜 P53、Bcl-2 和 COX-2 蛋白表达的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2014, 25(6): 694-696.
- Huang Q, Wang J, Wang H S, et al. Effect of Wang's Lian Pu Decoction on protein expression of P53, bcl-2 and COX-2 in gastric mucosa of rat model with splenogastric damp-heat syndrome [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2014, 25(6): 694-696.
- [82] 廖莹峰, 文小敏, 任玺, 等. 王氏连朴饮对脾胃湿热证大鼠胃黏膜细胞凋亡调控基因蛋白的影响 [J]. 新中医, 2012, 44(9): 122-124.
- Liao Y F, Wen X M, Ren X, et al. Effect of WANG Shi Lian Pu Yin on apoptosis-regulating gene protein of gastric mucosa cells in rats with spleen-stomach damp-heat syndrome [J]. J New Chin Med, 2012, 44(9): 122-124.
- [83] 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.
- Shi W R, Chu C C, Chen Y T, et al. Effect of Wangshi Lianpu drink on TNF- α mRNA and GRmRNA in lung and gut of rats with acute lung injury [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2020, 38(2): 11-14.
- [84] Li Y T, Yan B S, He S M. Advances and challenges in the treatment of lung cancer [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 169: 115891.
- [85] 赵华, 晋玮, 吴昊, 等. 基于肺与大肠相表里理论的健脾固肠方对非小细胞肺癌患者肠道菌群及免疫功能的影响 [J]. 实用药物与临床, 2022, 25(7): 592-595.
- Zhao H, Jin W, Wu H, et al. Effects of Jianpi-Guchang Decoction based on "the exterior-interior relationship between lung and large intestine" on intestinal microflora and immune function in patients with non-small cell lung cancer [J]. Pract Pharm Clin Remedies, 2022, 25(7): 592-595.
- [86] 蒋海燕, 张士强, 杨蕴, 等. 基于“肺与大肠相表里”研究健脾固肠方通过调节肠道免疫平衡抑制肺癌小鼠肿瘤转移的机制 [J]. 上海中医药杂志, 2020, 54(3): 91-96.
- Jiang H Y, Zhang S Q, Yang Y, et al. Mechanisms of Jianpi Guchang recipe in inhibiting metastasis of lung cancer in mice by regulating intestinal immune balance based on the theory of "the lung and the large intestine being interior-exteriorly related" [J]. Shanghai J Tradit Chin Med, 2020, 54(3): 91-96.
- [87] 王鹏, 李雨, 闫珺, 等. 真武汤加地龙治疗肺癌并发恶性胸腔积液的疗效及对血清 IL-18、TNF- α 和肠道菌群的影响 [J]. 吉林中医药, 2022, 42(8): 926-930.
- Wang P, Li Y, Yan J, et al. Effect of Zhenwu Decoction plus earthworm in the treatment of lung cancer complicated with malignant pleural effusion and its influence on the levels of serum IL-18, TNF- α and intestinal flora [J]. Jilin

- J Chin Med, 2022, 42(8): 926-930.
- [88] 王振宇, 钱祥, 张爱琴. 基于肺与大肠相表里理论探讨清肺合剂对于肺癌小鼠疗效及肠道菌群多样性研究[J]. 浙江中医杂志, 2019, 54(12): 878-880.
- Wang Z Y, Qian X, Zhang A Q. Study on the effect of Qingfei mixture on lung cancer mice and the diversity of intestinal flora based on the theory of exterior-interior phase of lung and large intestine [J]. Zhejiang J Tradit Chin Med, 2019, 54(12): 878-880.
- [89] Rochester C L, Alison J A, Carlin B, et al. Pulmonary rehabilitation for adults with chronic respiratory disease: An official American thoracic society clinical practice guideline [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2023, 208(4): e7-e26.
- [90] 李蓉蓉, 赵冰, 陈丹丹, 等. 中医药通过“肠-肺轴”治疗急性肺损伤的研究进展 [J]. 中草药, 2025, 56(9): 3305-3315.
- Li R R, Zhao B, Chen D D, et al. Research progress on traditional Chinese medicine in treatment of acute lung injury via gut-lung axis [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2025, 56(9): 3305-3315.
- [91] Du B X, Fu Y, Han Y X, et al. The lung-gut crosstalk in respiratory and inflammatory bowel disease [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2023, 13: 1218565.

[责任编辑 刘东博]