

基于“肺与大肠相表里”讨论调节肠道菌群在儿童肺炎中的应用

李广, 翟文生

基金项目: 第七批全国老中医药专家学术经验继承项目(国中医药人教函[2022]76号)

作者单位: 450000 郑州, 河南中医药大学第一附属医院儿科, 河南中医药大学儿科医学院

作者简介: 李广(1988—), 男, 医学硕士, 主治医师。研究方向: 中医药防治儿童肾脏、肺系疾病

通信作者: 翟文生, E-mail: zhws65415@sina.com

【摘要】 肺炎是儿童常见疾病, 是导致 5 岁以下儿童死亡的主要原因之一, 而细菌是发展中国家儿童肺炎中最常见的病原体, 临床上治疗药物以抗生素为主, 但全球细菌耐药形势严峻, 已成为威胁人类健康的重要问题。中医认为, “肺与大肠相表里”, 强调“肺肠同治”, 现代医学提出“肺-肠轴”, 发现肠道菌群的变化影响肺系疾病的发生、发展及转归, 并提出通过干预菌群治疗肺系疾病。本文旨在讨论益生菌在儿童肺炎中肺肠同治作用, 为临床治疗儿童肺炎提供新思路。

【关键词】 肺炎; 益生菌; 肺肠同治; 儿童

doi:10.3969/j.issn.1674-3865.2024.02.005

【中图分类号】 R725.6 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3865(2024)02-0119-04

Discussion on the application of regulating intestinal microflora in children with pneumonia based on the relationship between lung and large intestine LI Guang, ZHAI Wensheng, Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, School of Pediatrics, Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

【Abstract】 Pneumonia is a common disease in children and one of the main causes of death in children under 5 years old. Bacteria are the most common pathogen in pneumonia among children in developing countries, and antibiotics are the main treatment drugs in clinical practice. However, the global situation of bacterial resistance is severe, which has become a great threat to human health. In traditional Chinese medicine it is believed that "the lungs and large intestine are related externally and internally," emphasizing the principle of "treating the lungs and intestines together." Modern medicine proposes the "lung gut axis," which reveals that changes in intestinal microbiota affect the occurrence, development, and prognosis of pulmonary diseases. It also proposes the method of treating pulmonary diseases by intervening in the microbiota. This article aims to demonstrate the role of probiotics in the treatment of lung and intestine simultaneously in children with pneumonia, providing new ideas for clinical treatment of pediatric pneumonia.

【Keywords】 Pneumonia; Probiotics; Simultaneous treatment of lung and intestine; Children

肺炎是儿童常见疾病, 是导致 5 岁以下儿童死亡的主要原因之一^[1]。据统计, 全国每年有 100 万儿童死于肺炎^[2]。虽然不同年龄段儿童之间常见主要病原体有所不同, 但细菌仍然是发展中国家儿童肺炎中最常见的病原体, 因此, 目前的治疗方案以抗生素治疗为主。随着大量广谱抗生素的应用, 致病菌的耐药性及致病菌株也不断发生改变, 使得条件致病菌及多重耐药菌感染率不断升高, 造成抗生素

治疗疗效降低, 抗生素也随之不断升级。近年来, 随着肠道菌群相关研究的不断深入, 抗生素应用导致的肠道菌群紊乱对儿童的潜在影响也逐渐被认识。短期内, 抗生素应用导致肠道菌群紊乱可致抗生素相关性腹泻, 且研究发现, 肠道菌群紊乱可增加抗生素相关性腹泻患儿炎症因子的释放, 而益生菌的减少是抗生素相关性腹泻发生的主要独立危险因素^[3]。从长远来看, 抗生素应用引起的肠道菌群紊

乱在人体免疫、物质代谢等方面的影响也不容忽视。研究发现,生命早期抗生素的应用导致的肠道菌群紊乱可引起小鼠部分神经化学物质的分泌异常,进而可能影响小鼠脑部功能的正常发育^[4]。因此,在儿童肺炎治疗过程中加用益生菌,其作用及影响是巨大的,且是必要的,但其作用机制值得进一步探讨。

中医认为“肺与大肠相表里”,“治肺兼治肠,治肠亦治肺”,肺肠同治在祖国医学具有深刻的理论渊源,且被不断地应用于临床。现代应用中医药或中西医结合治疗小儿肺炎的临床报道很多。本文基于“肺与大肠相表里”中医理论,结合现代医学治疗,在儿童肺炎治疗过程加用益生菌,进一步阐述中医肺肠同治理论,指导儿童肺炎临床治疗,治肺同时兼顾治肠。

1 “肺与大肠相表里”的中医理论渊源

1.1 肺与大肠经脉间相互联系

《灵枢·本输》提出,“肺合大肠,大肠者,传道之腑。”最早提出肺与大肠相表里理论。《灵枢·经脉》中“肺手太阴之脉,起于中焦,下络大肠,还循胃口”,“手太阴之别,名曰列缺……取之去腕寸半,别走阳明也”的经络学说,进一步阐述肺与大肠是通过经络相互络属的表里关系。

1.2 肺与大肠在生理功能上相互为用

《素灵微蕴·噎膈解》:“肺与大肠,表里同气……则肠滑而便易。”《医经精义·脏腑之官》说:“大肠之所以能传导者,以其为肺之腑。肺气下达,故能传导。”肺气具有宣发肃降功能,使津液布散全身各处,津液下传大肠、滋润大肠,肺气具有推动作用,促进大肠向下传导糟粕。大肠传导功能正常,腑气保持通畅,促进肺肃降功能,调节全身气机。

1.3 肺与大肠病理上相互影响

《素问·经脉别论》:“食气入胃,浊气归心,淫精于脉。脉气流经,经气归于肺,肺朝百脉。”《灵枢·营气》:“谷入于胃,乃传之肺,流溢于中,布散于外,精专者,行于经隧,常营无已,终而复始,是谓天地之纪。”提出脾胃为生气之源,肺为生气之主^[5]。大肠和肺两者在病理上相互影响又制约。肺病及肠,肠病及肺,研究发现,津液代谢与气机升降为肺与大肠病理联系的桥梁^[6]。肺失宣降,不能通调水道,从而导致大肠传导功能异常,排泌糟粕功能失用。肠病及肺,主要表现在大肠功能失用导致的肺气宣降失常,进而表现为呼吸功能异常,且肠病及肺造成的呼吸功能异常远大于因肠病所致肠道本身的功能异常(如排泌糟粕等),反映了肺和大肠病理之间的相互影响,为肺肠同治提供了理论依据。

2 肺与大肠相表里西医理论基础

2.1 胚胎组织形态学

刘声等^[7]通过研究及对比不同阶段人胚胎组织发育期肺和肠上皮细胞的形态特征,增殖与凋亡中的生物学特性,为肺与大肠组织形态学发生的同源性提供有利例证,从物质关系的角度为肺与大肠相表里的络属关系提供依据。表面蛋白 A 是一种非常保守的功能蛋白,大量表达于肺组织,对于降低肺泡表面张力,维持肺泡稳定及呼吸功能起到重要作用。研究发现,在结肠表面也有表面蛋白 A 基因存在和蛋白表达^[8]。从侧面反映了肺与大肠的组织同源性,为肺与大肠的物质相关性提供了依据。

2.2 生理功能

肠道菌群的组成和变化会通过共同黏膜免疫系统影响呼吸系统^[9-10],肺肠微生态体系、共同黏膜起源及反应、肠道微生物的代谢产物短链脂肪酸的作用、T 细胞和 B 细胞的归巢等机制将肺和大肠的功能联系起来,其中分泌型 IgA 被认为是肺肠组织中的特异相关性和黏膜淋巴细胞“归巢”的物质基础,也被认为是中医肺肠相关性的基础^[11]。王琳等^[12]从肺肠道菌群等方面论述了肺与大肠之间的密切联系,提供了“肺与大肠相表里”理论新的现代研究依据。

2.3 微生态环境

大量菌群存在于胃肠道和呼吸道中,构成肺肠系统的微生态环境,并参与人体生理和病理过程^[13]。肠道菌群作为肺和大肠互为表里的微观指征,对于现代研究“肺肠同治”理论具有重要意义^[14]。张良登等^[15]通过研究肺病组与非肺病组便球杆比值,发现肺病组患者出现明显的肠道菌群失调,运用现代研究方法,通过检测肠道菌的变化证明了肺病及肠的理论,体现了肺病及肠,肺和大肠相表里。益生菌对肠道的益处可能与细菌定植和肠上皮细胞间微生物相互作用有关,包括保持肠道黏膜屏障的完整性,促进肠道免疫防御功能的启动,调整细菌定植和抵抗肠道炎症等^[16]。

肺肠微生态环境对儿童肺炎的作用可能体现在两个方面:一方面通过调节肺肠微生态,增强肠道黏膜屏障功能,减少继发性细菌的感染;另一方面,通过菌体成分或者代谢产物如短链脂肪酸^[17]、色氨酸代谢产物等提高固有样淋巴细胞、单核-巨噬细胞、树突状细胞、自然杀伤细胞、粒细胞等固有免疫细胞的抗病毒免疫功能,调节 Th17/Treg 平衡,抑制过度的炎症反应。因此,补充益生菌或可通过提高肠道黏膜免疫,增强免疫力及减少继发性感染在儿童肺炎防治中发挥治疗作用。

3 临床研究

3.1 “肺肠同治”中医理论基础及现代研究

中医学中肺为娇脏,外合皮毛,在窍为鼻,与大肠互为表里,喜清肃,肺、鼻及皮毛为肺气与外界联系之通道。然而从临床观察中发现,多数呼吸系统疾病患者涕泪俱无而上窍闭,肺热不能随涕而宣泄;体表无汗液而毛窍闭,肺热不宣泄;热移大肠致下窍闭,痰热不得下出而内伏,终致肺气宣降失调,痰热壅肺。《灵枢·四时气》云:“腹中常鸣……邪在大肠。”即肺病久已,导致病邪循经下行至大肠,大肠传导功能失调,开合失司,肺病引起肠病;大肠之邪,上犯胸中,导致肺失宣发肃降,肠病引起肺脏病证。肠道中存在着的正常菌群之间互生互存,这种正常菌群密集地定植于肠黏膜表面,形成天然的微生物膜屏障。随着研究进展,我们发现正常肠道菌在肠道黏膜及肺部之间相互协调变化,并与宿主间相互依存和协调的关系对机体的生理功能产生重要影响。有研究发现,一部分肺肠菌群在肠病病理状态下规律地同步增加或减少,并得出“肠病及肺”可能是由于肠道菌群的变化所导致的^[13]。郑旭锐等^[18]研究发现,肺病可影响肠道细菌的定植,导致肠道的菌群发生变化,同样的,肠道的病变也可影响肺部的菌落,导致肺部菌群发生变化,肺肠同病则对肺部及肠道菌群均产生影响。叶建红等^[19]发现,肺肠微生物群落的规律性变化与大鼠便秘的发生密切相关。宣勤^[20]对 80 例新生儿肺炎继发腹泻患者应用益生菌的临床效果分析,得出益生菌对新生儿肺炎继发腹泻患者有一定的防治作用。单海军^[21]从“肺与大肠”中医理论上阐述小儿咳嗽、小儿呼吸道感染、小儿哮喘等肺系疾病治疗过程中兼顾肠道。

3.2 肠道菌群贯穿于治肺兼顾治肠的中医理论

中医认为,脾为肺之母,在治疗过程中依据“培土生金”等治疗原则通过调理脾胃影响中焦气机之升降,进而达到治疗肺部疾病的目的。脾胃与肠同属中焦,脾胃运化正常,中焦之枢纽正常运转,清浊升降有序,则肠腑传导正常。肠腑通畅则中焦气机升降有序。现代研究发现,胃肠道气体通过肠壁血液循环吸收,最终从肺部排出,而经肺排出的气体较经肛门排出的气体多 20 倍^[22];肠道菌群功能及结构分布失调,引起呼吸道和肠道免疫应答反应,导致肺病发生。现代研究发现,慢性肠病或慢性肺病恶化的重要发病机制是菌群微生态系统失衡与调控异常^[23-24]。在临床报道分析中提示,临床治疗中应用益生菌可减少呼吸道疾病发生的次数,缩短抗菌药物应用时间,减少发热、咳嗽、喘息等呼吸道症状持

续时间及发生频率^[25]。小儿肺炎常继发性腹泻,儿童肠道菌群不稳定,免疫系统发育不完善,长期使用抗生素而导致其肠道菌群出现失调。

4 讨论

“肺与大肠相表里”理论为中医学重要基础理论,中医在诊治疾病的过程中运用该理论采用“治肺兼治肠”“治肠兼治肺”“肺肠同治”等治疗方法,在小儿呼吸道疾病及消化道疾病等的诊治中发挥重要作用。随着肠道微生态相关研究的逐步深入,肺肠同治理论在临床及科研方面均得到进一步的应用。郝京霞等^[26]从中西医、宏微观不同层面探讨关于“肺与大肠相表里”的理论基础和临床应用,得出“肺与大肠相表里”理论能够为“肺肠同治”提供更好的临床和科研指导,从而达到提高患者的临床疗效的目的。现代运用“肺肠同治”理论,使用益生菌或益生元防治儿童呼吸系统疾病如哮喘等已开展了多项随机对照试验研究。2020 年一项荟萃分析显示,应用益生菌可以显著降低特应性哮喘婴儿的喘息发生率^[27]。因此,基于“肺肠同治”理论在儿童肺炎的治疗中加入益生菌值得深入研究。

肠道菌群作为这几年研究热点,在人体健康中有重要的影响,和疾病产生息息相关。肺-肠轴系指肺和肠道之间在生理和病理上相互影响的体系,由变化的肠道菌群所影响的肺-肠轴功能被揭示^[28-29]。益生菌通过调节宿主的细胞及体液免疫,从而增强新生儿的免疫力^[30],目前益生菌作为药物在临床上的应用日益广泛,世界上许多组织和国家制定了益生菌循证评价和推荐指南^[31-33]。益生菌可以明显减少呼吸道感染发生次数、发热时间、咳嗽及喘息时间和抗生素使用时间。鞠春萍等^[34]论证了益生菌在新生儿坏死性小肠结肠炎和新生儿败血症中均有有益作用,同时益生菌对改善早产儿和新生儿黄疸也有显著的临床作用。国内常用的益生菌有双歧杆菌、醋酸梭状芽孢杆菌、枯草杆菌、罗伊乳杆菌等 20 余种肠道益生菌,可为宿主产生营养物质,防止肠道病原体所致感染,调节正常免疫反应。为了维持微生态系统平衡,改善宿主健康状态的必要条件是通过调节肠道菌群提高微生物活性^[35]。因此,治疗儿童肺炎可提倡加用益生菌增加肠道有益菌群,达到肺肠同治的效果。

5 结语

目前国内使用的益生菌临床研究大多数集中在急性腹泻病、新生儿及婴儿黄疸、新生儿坏死性小肠结肠炎等方面。在对肺炎儿童的健康促进方面研究不多,随着现代医学科水平的提高,更多的科研思

路及临床方案的逐渐完善,有待于大样本临床研究。

参考文献

- [1] 袁梅,胥冀,欧晓燕,等.肺炎链球菌血清型鉴定和分子鉴定方法研究进展[J].生命的化学,2021,41(5):1025-1031.
- [2] 孙磊,任国华.从中医体质学谈小儿肺炎的预防[J].内蒙古中医药,2012,31(23):138-139.
- [3] 郭苗苗,张佳慧.抗生素相关性腹泻患儿肠道菌群变化与血清细胞因子的关系[J].中国微生态学杂志,2020,32(9):1056-1059.
- [4] 张瑜杰,蒲芳芳,程如越,等.生命早期抗生素干预对小鼠肠道菌群及脑部功能基因表达的影响[J].中国抗生素杂志,2019,44(8):986-992.
- [5] 张光霁.论十二经脉气血运行始自手太阴肺经[J].中华中医药杂志,2006,21(12):717-718.
- [6] 孟庆岩,相光鑫,颜培正,等.基于“肺合大肠”古代文献数据库的肺与大肠病理研究[J].时珍国医国药,2016,27(12):3061-3062.
- [7] 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.
- [8] 于斌,陈孝银.肺与大肠相表里理论研究进展[J].济宁医学院学报,2015,38(6):389-393.
- [9] 陈硕,聂汉祥,刘琳琳,等.肠道菌群与支气管哮喘[J].国际呼吸杂志,2018,38(2):129-132.
- [10] 谢园园,朱立猛,李文军,等.肠道微生物对肺部疾病的影响[J].生物学杂志,2018,35(5):83-86.
- [11] 靳文学,杨宇.从粘膜免疫系统看“肺与大肠相表里”[J].四川中医,2005,23(12):1-3.
- [12] 王琳,许民栋,何燕玲,等.从免疫学角度论述“肺与大肠相表里”理论[J].辽宁中医杂志,2019,46(11):2309-2311.
- [13] 胥靖域,顾三元,王菊,等.从肺肠微生态角度探讨“肺与大肠相表里”[J].中医临床杂志,2014,26(9):881-885.
- [14] 蔡壮,王雪峰,杨建树.王雪峰教授基于脏病治腑理论从肺肠论治肺炎喘嗽[J].中国中西医结合儿科学,2023,15(6):500-503.
- [15] 张良登,冯兴中,姜敏,等.基于肺与大肠相表里的肺病患者肠道菌群特点研究[J].中国中医药信息杂志,2018,25(4):19-23.
- [16] 周正任.医学微生物学[M].北京:人民卫生出版社,2008:87.
- [17] 朱彤彤,叶进.肠道菌群与儿童肥胖发病机制的研究进展[J].中国中西医结合儿科学,2023,15(5):420-425.
- [18] 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.
- [19] 叶建红,杨宇,郑旭锐,等.肠病及肺的微生态学研究[J].云南中医中药杂志,2011,32(3):54-55.
- [20] 宣勤.新生儿肺炎继发腹泻防治中应用益生菌的临床效果分析[J].临床医药文献电子杂志,2017,4(A3):20243,20246.

- [21] 单海军.“肺与大肠相表里”在小儿肺系疾病中的应用[J].新中医,2011,43(6):144-145.
- [22] 匡调元.中医病理研究[M].上海:上海科学技术出版社,1980.
- [23] Tamburini S, Clemente JC. Gut microbiota: Neonatal gut microbiota induces lung immunity against pneumonia[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 14(5): 263-264.
- [24] Marsland BJ, Trompette A, Gollwitzer ES. The gut-lung axis in respiratory disease[J]. Ann Am Thorac Soc, 2015, 12 Suppl 2: S150-156.
- [25] 郑友法.益生菌对社区获得性肺炎症状发生率和持续时间的影响[J].中国基层医药,2011,18(18):2546-2547.
- [26] 郝京霞,张英谦,黄波,等.肺与大肠相表里应用到肺疾病治疗中的理论研究进展[J].中华中医药杂志,2017,32(4):1688-1690.
- [27] Wei X, Jiang P, Liu J, et al. Association between probiotic supplementation and asthma incidence in infants: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Asthma, 2020, 57(2):167-178.
- [28] He Y, Wen Q, Yao F, et al. Gut-lung axis: The microbial contributions and clinical implications[J]. Crit Rev Microbiol, 2017, 43(1): 81-95.
- [29] Budden KF, Gellatly SL, Wood DL, et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis[J]. Nat Rev Microbiol, 2017, 15(1): 55-63.
- [30] Tanaka M, Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life[J]. Allergol Int, 2017, 66(4): 515-522.
- [31] Thomas DW, Greer FR, American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition, et al. Probiotics and prebiotics in pediatrics[J]. Pediatrics, 2010, 126(6): 1217-1231.
- [32] Guarner F, Khan AG, Garisch J, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics October 2011[J]. J Clin Gastroenterol, 2012, 46(6): 468-481.
- [33] Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, et al. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2014, 58(4): 531-539.
- [34] 鞠春萍,薛辛东.益生菌在新生儿临床应用的进展[J].中华新生儿科杂志,2021,36(2):68-71.
- [35] Singer JR, Blosser EG, Zindl CL, et al. Preventing dysbiosis of the neonatal mouse intestinal microbiome protects against late-onset sepsis[J]. Nat Med, 2019, 25(11): 1772-1782.

(收稿日期:2023-09-04)

欢迎订阅

欢迎投稿