

· 学术探讨 ·

“肺-脾-肠”的中医模式探讨 COPD 微生态失调

张晓虹¹, 王培屹¹, 张诗晓¹, 陶旺¹, 孙杰^{2*}

(1. 广州中医药大学, 广州 510000;

2. 广州中医药大学第一附属医院, 广州 510000)

[摘要] 随着高通量微生物 16S 核糖体 RNA (16S rRNA) 基因测序技术的进步, 呼吸道、肠道菌群的研究成为近年来国内外的研究热点。目前研究已经发现肠道菌群与肺部囊性纤维化、慢性阻塞性肺疾病 (COPD)、哮喘、肺部感染等多种呼吸系统疾病密切相关, 其中 COPD 与肠道菌群的相关性研究仍处于探索阶段, 两者的因果关系尚未被阐明。临床上 COPD 发病过程通常伴随着厌食、腹胀、便秘等胃肠功能紊乱症状及营养不良的表现, 这与肠道菌群失衡密切相关。现代医学认为肠道微生态主要通过“共同黏膜免疫系统”参与宿主营养能量代谢、免疫防御机制等参与疾病的过程, 同时肠道菌群代谢产物也可通过远端器官的免疫调节, 介导肺部免疫受损, 引起肺肠微生态失调, 影响 COPD 的发生发展。COPD 在中医上属于“肺胀”范畴, COPD 微生态失调的病机与肺、脾、肠密切相关, 尤其在水谷精微物质的运化、抵御外邪方面与现代医学关于 COPD 肠道菌群紊乱的部分机制阐述颇有相通之处。深刻挖掘中医基础理论发现, 从肺与大肠相表里, 脾与小肠相通, 肺脾太阳同气相求这 3 个方面可以更好地诠释 COPD 微生态失调的中医内涵。该文借鉴现代医学关于肺肠道菌群的部分研究成果, 探讨其与 COPD 微生态失调的中医内涵的关联。笔者认为基于“肺-脾-肠”的中医模式可以为 COPD 微生态失调提供新的研究思路, 探索通过调控肺肠道菌群微生态失衡进一步防治 COPD。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病 (COPD); 肠道菌群; 微生态; 肺-脾-肠; 肺-肠轴

[中图分类号] R22; R242; R2-031; R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)03-0170-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20221821

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220629.1804.008.html>

[网络出版日期] 2022-06-30 16:04:13

Discussion on Microdysbiosis in COPD Based on "Lung-Spleen-Intestine" Mode of Traditional Chinese Medicine

ZHANG Xiaohong¹, WANG Peiyi¹, ZHANG Shixiao¹, TAO Wang¹, SUN Jie^{2*}

(1. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510000, China;

2. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510000, China)

[Abstract] Owing to the advancement of high-throughput microbial 16S ribosomal RNA (16S rRNA) gene sequencing, respiratory and intestinal flora has become a research hotspot in China and abroad in recent years. At the moment, it has been verified that intestinal flora is closely related to various respiratory diseases such as cystic fibrosis, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), asthma, and lung infection. The causal relationship between COPD and intestinal flora is still unclear. In clinical settings, COPD is characterized by gastrointestinal disorders such as anorexia, abdominal distension, and constipation, and malnutrition, which are closely related to the imbalance of intestinal flora. According to modern medicine, intestinal microbiota participates in the metabolism of energy and nutrients and immune defense in the host through the common

[收稿日期] 2022-03-23

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (81360539)

[第一作者] 张晓虹, 在读硕士, 从事中医药防治肺系疾病研究, E-mail: hxxxtxsdxh@163.com

[通信作者] * 孙杰, 博士, 主任医师, 从事中医药防治肺系疾病教学与研究, E-mail: 804917796@qq.com

mucosal immune system, thereby involving the progression of diseases. In addition, metabolites of intestinal flora mediate lung immune dysfunction through the immunoregulation of remote organs, causing pulmonary and intestinal microdysbiosis and affecting the occurrence and development of COPD. COPD belongs to the category of "lung distension" in traditional Chinese medicine (TCM). The pathogenesis of microdysbiosis in COPD is closely related to the lung, spleen, and intestine. Particularly the transportation and transformation of water and grains and the defense against external pathogens in TCM are consistent with the mechanisms of intestinal flora disturbance in COPD in modern medicine. The interior-exterior relationship between lung and large intestine, linkage between spleen and small intestine, and lung and spleen in the meridian of taiyin in TCM can well explain the microdysbiosis in COPD. Based on available research outcomes in modern medicine, this paper discusses the relationship between the flora in lung and intestine and microdysbiosis in COPD in TCM. The author believes that the "lung-spleen-intestine" mode in TCM is a new perspective for the research on microdysbiosis in COPD, which is conducive to the prevention and treatment of COPD.

[Keywords] chronic obstructive pulmonary disease (COPD); intestinal flora; microecology; lung-spleen-intestine; lung-gut axis

慢性阻塞性肺疾病(COPD),简称慢阻肺,是与长期暴露于有害颗粒或气体相关的气道和(或)肺泡异常导致的以持续呼吸道症状和气流受限为特征表现的一种常见的可预防和治疗的疾病。最近的一项研究显示,我国20岁及以上人群COPD患病率达8.6%,COPD在我国或已成为仅次于高血压和糖尿病的第三大慢病^[1]。COPD作为一种全身系统性疾病,除了出现咳、痰、喘等明显的呼吸道症状外,还可引起肺外的系列表现。临床发现COPD患者常伴有厌食、腹胀、便秘等胃肠道症状,且COPD严重程度与胃肠道症状的严重程度具有高度一致性^[2]。近年来,随着对肠道菌群研究的不断深入,COPD与肠道菌群的关系逐渐被阐述开来,如提出了“肺-肠轴”^[3-4]“共同黏膜免疫系统”^[5]等学说用来解释COPD发生肠道微生态失调的机制。现代医学认为肠道菌群主要通过参与宿主的物质能量代谢、免疫屏障,贯穿人体的整个生命周期,对COPD的发生发展产生影响^[6-7]。从中医角度上看,整体观、阴阳学说、藏象学说(脾胃学说,肺合大肠)、正邪学说等博大精深的基础理论在阐释肠道微生态失调发挥着巨大潜力及优势^[8]。临床研究已显示基于“肺与大肠相表里”的脏腑同治思想在COPD论治上取得良好的临床疗效,开拓了COPD关于调节肠道菌群的治疗思路。结合COPD的中医病机,COPD微生态失调不止关乎肺肠,亦在于脾。COPD肺病日久及脾,脾为后天之本,脾虚则水谷精微乏源,营卫不充,肠腑作为御邪之藩篱失去卫气之充实,则易导致肠道菌群紊乱而诱发COPD胃肠道症状,因此中医学脾功能与COPD肠道菌群失调密切相关^[9-10]。

但是关于如何调控肠道菌群失衡来进一步防治COPD尚缺乏完善的中医研究体系。挖掘中医基础理论发现肺与大肠相表里、脾与小肠相通、肺脾太阴同气相求等中医特色理论与COPD微生态失衡的现代医学研究颇有相通之处,故本文基于肺与大肠相表里、脾与小肠相通、肺脾太阴同气相求的中医理论基础,探讨肺-脾-肠的中医模式阐述COPD微生态失调的病因机制,旨在探索COPD微生态失调的研究模式,以期治疗COPD及相关并发症提供新的治疗思路。

1 人体微生态的相关阐述

人体的肠道内拥有近100万亿个由1000多种不同细菌组成的微生物^[11],是人体最大的免疫器官,其蕴含的遗传信息被称为“人类第二节基因组”,人体微生态失调主要指的是肠道菌群失调。肠道菌群指寄居在人体消化道内巨大而复杂的微生物群落,可分为益生菌、条件致病菌、和病原菌3大类,其微生物群组成和结构受宿主年龄、饮食、分娩方式、环境空气暴露、抗生素的使用等一系列因素决定,同时肠道菌群及其代谢产物参与了宿主的营养、代谢、免疫、防御等生理过程^[12]。健康人体的肠道微生态总是维持着动态平衡,包括微生物与外界环境、微生物与宿主内环境、微生物与微生物之间的平衡,保持微生态环境的相对稳定有利于宿主维持正常的生理功能。

微生物学认为一切生物与环境相互统一,人(包括微生物群)会随着环境改变而发生变化,即微生物群是作为“非环境”的研究对象。而中医整体观的“天人相应”理论认为,人与天地相应除了指人

与宏观生态环境的相应,还包括人与体内微生态环境的相应,即微生物群主要是作为“环境”的研究对象。微生物群是人体不可或缺的一部分,故从某种意义上也属于“人”,微生物群不管是天或者人的部分,都处于人、微生态、环境这一统一体的动态平衡中,随着天地万般变化却始终不离于阴阳平衡。当外界环境改变试图打破这一平衡时,机体具有限制和抵抗外籍菌或环境菌在机体定植的能力,即定植抗力。既往研究将粪便双歧杆菌与肠杆菌的数量比(B/E)作为肠道微生物定植抗力的评价指标,并且可应用于临床研究^[13]。人体微生态维持自稳的这一过程与中医的正邪学说最为贴切,其中定植抗力是人体正气的内容,外籍菌或环境菌是邪气的内容,微生态平衡与失调是人体正邪交争的内涵。此外,中医微生态学也强调了正与邪是根据微生态的“当位”与“失位”及与人的“相应”与“不应”而定^[14]。人体微生态当位并且与人体相适应,微生态平衡为“正气”;反之微生态失位(菌群数量改变、比例失调、易位转移)并且与人体不相适应,微生态失调为“邪气”。中医“扶正祛邪”理论启示不可单纯杀菌和抑菌,而应着眼于恢复正常菌群的生物拮抗作用,所谓“正气存内,邪不可干”。探索微生态失调的中医内涵,对于微生态失调引起相关疾病的研究会更加深刻。

2 COPD与肺部、肠道微生态联系

COPD在中医上属“肺胀”范畴,肺居于上焦,作为五脏六腑之华盖,主气而司呼吸,《黄帝内经·素问·阴阳应象大论》曰:“天气通于肺”,肺系疾病的发生往往与外界环境的变化紧密相关。中医上的肺不仅仅是解剖学上单一的器官,而是整个肺功能为主的系统,包括肺开窍于鼻、在体合皮毛、肺合大肠等。一般地,鼻、皮毛和肠道是人体重要的微生态区,是人体发挥免疫防御的主要功能区。微生态群又是人与外界环境维持平衡的关键环节,故肺系疾病与微生态失调密切相关。COPD发病与气候或者外环境的骤然改变密切相关,其中呼吸道或肠道菌群失调很可能是发病的关键环节。COPD病位在肺,病机为本虚标实,肺气虚损为本,肺失宣肃,气化失司,体内酿生痰、热、瘀等病理产物,这些病理产物破坏了原籍菌的生存环境,增加外籍菌或者机会致病菌的感染风险,影响或加重COPD。此外,COPD日久易导致肺、脾、肾三脏虚损,机体免疫功能低下,免疫屏障受损,因此也容易导致微生态失调的发生。

现代医学研究发现COPD患者可能存在肺、肠道微生态紊乱,COPD的发生发展可能与呼吸道、肠道菌群紊乱失调密切相关^[15-16]。学术界关于肠道菌群与呼吸系统疾病已经做了较多的阐述,关注极少的肺部微生物群研究值得一提。下呼吸道在历史上被认为是“无菌的”,随着测序技术检测到个体肺部的微生物DNA,慢慢地揭示了呼吸道中宿主-微生物直接相互作用的重要性,并且影响着人体的代谢、免疫、防御环节。研究报道肺部和口腔之间的微生物群是共享的,尽管其丰度不同,肺部微生物群落部分是通过口腔微生物组的微呼吸而形成的^[17]。已有研究显示COPD患者及未受慢性呼吸道疾病影响的患者气道内的动态细菌群落差异,COPD患者的微生物群落组成与吸烟者和非吸烟者显著不同,这表明该疾病存在一个组成部分与微生物状态的变化相关^[18]。吸烟是一种环境因素,可调节人体肠道菌群的组成,引起肠道菌群代谢功能的系列改变^[19]。而戒烟后随访可观察到肠道微生物数量及多样性的短期性变化^[20]。相比肠道菌群环境,肺部有较丰富的氧供血流、纤毛的物理摆动清除以及黏膜免疫防御等,使得肺部微生物种类和数量与肠道存在差异。此外,组织胚胎学研究发现,肺发育的起始部位是胚胎内胚层的腹侧,肠道也是由内胚层发育而来。原肠的前肠发育为肺器官,原肠内胚层则发育为呼吸道上皮和腺体,故肺、气管和肠的结构具有同源性^[21]。结构与功能相统一,呼吸道和消化道的结构基础决定了其病理与生理的微生态内在联系,COPD肠道微生态失衡也可能关联着相似同源结构的肺部的同源性改变。肺部和肠道微生态维持着动态变化平衡,与COPD的发生发展有着密切关系。

3 肺-脾-肠的中医模式与COPD微生态失调的关联

《黄帝内经·灵枢·经脉》言:“肺手太阴之脉,起于中焦,下络大肠,还循胃口,上膈属肺。”简单几字,蕴藏着古代医者长期司外揣内而理解人体五脏六腑的大智慧,揭示了肺、中焦、肠三者之间的紧密联系及经络传变,中焦属脾胃,因此基于肺、脾、肠三者的密切联系亦或可以阐明COPD微生态失调的病机。现代医学研究表明COPD微生态失调与营养代谢和免疫防御功能受损相关。在营养代谢方面,COPD多以肺脾两虚证为主,《黄帝内经》曰:“人受气于谷,谷入于胃,以传于肺,五藏六府,皆以受气”,肺脾不足则水谷精微失于运化和布散,肠腑失

于濡养,微生物群无法正常发挥维持人体营养代谢功能,故肺脾肠功能受损,引起COPD微生态失调,在临床上则表现为系列胃肠道症状以及营养不良的表现。在免疫防御方面,COPD以肺气虚证为基本病机,肺气不足则肺卫不固,《黄帝内经·素问·痹论》言:“卫者,水谷之悍气也……故循皮肤之中,分肉之间,熏于肓膜,散于胸腹”,即卫气亦可分布于肠腑以抵御毒邪。《黄帝内经》亦有“脾为之卫”之说,张景岳在《类经·藏象类》中指出“脾主运化水谷以长肌肉,五脏六腑皆赖其养,故脾主为卫”,故脾旺则不受邪。因此,在抵御外邪上肺、脾、肠三者密切联系,COPD肺卫不固,肠卫不实,脾卫不充,则容易受邪引起微生态失调,在临床上可表现为疾病易感邪发作和易加重的趋势。结合上述COPD微生态失调的理论论述,运用肺-脾-肠的中医模式来阐述COPD微生态失调使得现代医学研究成果更加深刻。中医基础理论指导下,肺与大肠相表里,脾与小肠相通,肺脾太阴同气相求或许可以开拓COPD微生态研究的新思路。肺-脾-肠的中医模式与COPD微生态失调关系见图1。

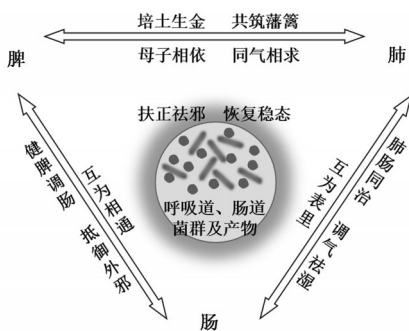


图1 “肺-脾-肠”中医模式的COPD微生态失调
Fig. 1 “Lung - spleen - intestine” model of traditional Chinese medicine about COPD microecological imbalance

3.1 肺与大肠相表里 《黄帝内经·灵枢·经脉》最早阐述了肺与大肠的经络络属关系,肺手太阴之脉下络大肠,上膈属肺;大肠手阳明之脉络肺,下膈属大肠。《黄帝内经·灵枢·本输》篇载:“肺合大肠,大肠者,传导之府”,两经的络属关系促进了互为表里的脏与腑在生理机能的相互联系。肺与大肠的生理联系主要体现在气机升降、津液输布等方面。在气机升降方面,肺为娇脏,主气而司呼吸,主宣发肃降,司一身之气流不息;大肠为传导之腑,传化而不藏,肺气肃降有利于大肠传导化物而除肠中之矢气和糟粕。肺肠相司,清浊之气机升降有权,也有助于呼吸道、肠道的菌群生态维持平衡。同时由于肺

肠两经相络属,肺经或大肠经受邪也可相互影响。COPD患者以中老年群体居多,由于长期胸满如塞,咳喘气急、痰多不利等,常伴有腹胀、便秘或大便不畅等表现。《黄帝内经·素问·咳论》中有:“肺咳不已,则大肠受之”;《黄帝内经灵枢集注·卷五》曰:“大肠为肺之腑而主大便,邪痹于大肠,故上则为气喘争……故大肠之病,亦能上逆而反遗于肺”。肺气壅塞,气机升降失权,浊气和糟粕壅塞于肠,肠道菌群紊乱失衡,肠滞及肺,反而引起肺气上逆。在津液输布方面,肺主行水,大肠主津,共同维持人体水液代谢平衡。津液的输布离不开气机升降,《中西汇通医经精义·脏腑之官》云:“大肠之所以能传导者,以其为肺之腑,肺气下达,故能传导”,COPD肺肠气机失司,津液输布失衡,痰浊、湿热、瘀毒内生积聚成疾,容易导致体内有害微生物滋生,引起肺肠微生态失衡。

越来越多的证据表明胃肠道和呼吸道之间存在密切联系,“共同黏膜免疫学说”^[22]揭示肺-肠轴的存在,使得肺与大肠相表里这一中医理论更加充实而深刻,并且在免疫调节作用中表现出巨大潜力。相关研究用测序技术系统阐述了上、下呼吸道微生物群的分布特点及其多样性,慢性肺疾病患者的气道微生物群呈现疾病特异性表型,患有哮喘或COPD的人表现出过多的变形杆菌和厚壁菌门,而拟杆菌属的比例显著降低^[23]。在慢性支气管炎模型大鼠中,呼吸道和肠道微生态系统表现出了动态紊乱的同步性^[24-25]。因此肺肠生态系统的失衡很可能与COPD的发生和进展有关,但关于呼吸道菌群和肠道菌群之间的相互影响机制尚未明确。COPD发展过程的诸多因素如性别、体质、吸烟、抗生素的使用等会导致肠道菌群失调。研究显示COPD发生肠道菌群失调率为40.26%^[26],肠道菌群出现比例失调,菌群易位或者外籍菌入侵时,肠道屏障被破坏,病原体或内毒素很可能随淋巴循环或血液循环迁移到肺部,导致肺部的炎症反应^[27]。黏膜免疫是肺脏与肠道之间联系的重要桥梁,肠道菌群失调使得肠道黏膜免疫功能受损,分泌型免疫球蛋白A(sIgA)水平下降,机体免疫力下降,在某种程度上引起COPD肺部的共同黏膜免疫损伤。此外,肠道菌群及其代谢物通过调节远端器官的免疫功能影响COPD的发生发展。肠道微生物产生的短链脂肪酸(SCFAs)被认为是调节免疫系统的关键介质,可直接促进T细胞分化为产生白细胞介素-17(IL-17)、 γ 干扰素和(或)IL-10的T细胞,这种功能不依赖于

细胞 SCFAs 受体(GPR41 或 GPR43), SCFAs 作为组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂增强 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(mTOR)/S6K 通路,根据免疫环境促进免疫或免疫耐受,介导 COPD 肺部免疫损伤过程^[28]。综上, COPD 的肺肠微生物生态联系与“肺与大肠相表里”理论内涵相通,在 COPD 肺肠菌群同步失调、共同黏膜免疫中体现出来。

3.2 脾与小肠相通 明代李梴所著《医学入门》中曰:“心与胆相通,肝与大肠相通,脾与小肠相通,肺与膀胱相通,肾与三焦相通,肾与命门相通,此合一之妙也”^[29]。脾与小肠的关联是古人通过长期临床观察经验而得来,是有别于肺肠表里相合对脏腑关系的更深层次的总结。《黄帝内经·灵枢·经脉》曰:“小肠手太阳之脉……循咽下膈,抵胃,属小肠”,胃与小肠相互联系,脾胃相表里,间接阐明了脾与小肠相通。脾与小肠相通可体现于精微物质的吸收分布和抵御外邪的层面。脾与小肠相通,共主运化,即饮食入胃腐熟,下至小肠分清泌浊,所得精微物质则由脾气布散至全身,其中小肠重在于化,脾重在于运。COPD 患者日久肺脾两虚,由于机体长期缺氧状态,影响胃肠道消化吸收功能,脾肠运化不行,易出现诸如少气乏力、纳差、便溏、营养不良等脾虚证候。肠道菌群关乎人体的营养代谢,被认为是中医上脾主运化的物质内涵^[30],只有脾脏正常发挥运化功能,肠道微生物群才能维持稳态,参与宿主的消化吸收,将气血津液输送并濡养全身。此外,《黄帝内经·灵枢·五癯津液别》云:“五藏六府,心为之主……脾为之卫”,脾气充盛,卫气充实,肠道定植抗力增强,正气得以抗病御邪,如《金匱要略》中提出“脾旺不受邪”。COPD 日久脾气虚弱,卫气不充,肠道防御屏障受损,则外籍菌入侵,削弱原有菌群的定植抗力,引起肠道菌群紊乱而影响 COPD 的发生发展。

微生物学认为,肠道菌群及其代谢产物发挥着重要的免疫防御功能,脾与肠道菌群在机体防御和免疫方面密切联系。据报道,无菌小鼠的卵黄囊和骨髓来源的特定骨髓细胞祖细胞的比例和分化潜能都降低了,揭示了肠道细菌可能通过促进造血直接指导初级免疫组织细胞的发育^[31]。近年来也提出了肠-骨髓-肺轴,肠道微生物及代谢产物(如 SCFAs)可能通过调节造血系统,在免疫的核心位置积极地进化形成免疫。造血也可发生在骨髓外,即骨髓外造血过程也可发生在脾脏或肝脏,并被针对

病原体的免疫反应所诱导,从而启动抗原呈递细胞和吞噬细胞的产生。动物实验已表明,肠道微生物群可促进脾脏髓系祖细胞造血,调节造血和免疫系统的发育程序^[31-32]。无菌小鼠初级免疫部位髓样细胞群存在整体缺陷,表明肠道细菌在细胞发育早期塑造了免疫系统的结构,骨髓髓样细胞池的大小与肠道微生物群的复杂性密切相关。若肠道微生态紊乱,骨髓免疫造血功能受损,则可能间接影响脾脏免疫调节功能, COPD 微生态失调则可能与脾脏介导的免疫受损相关。脾虚患者外周血存在 T 淋巴细胞亚群明显低下^[33],免疫调节机制紊乱,研究显示与健康对照组比较,脾阳虚患者肠道菌群存在动态差异,且该证候群患者肠道的一些活性细菌与宿主黏膜完整性、胆汁酸代谢和多糖分解密切相关^[34]。综上表明“脾与小肠相通”的中医理论内涵在现代医学的免疫调节和营养代谢方面关联密切。

3.3 肺脾太阴,母子相依,同气相求 肺脾二经同属太阴之脉,主行人体胸腹阴位,同气相求,气血相贯。“肺为主气之枢,脾为生气之源”,肺纳入清气,与脾化生之谷气生成宗气,共主一身之气。肺金与脾土母子相生,水液代谢调节有常,《黄帝内经·素问·经脉别论》云:“饮入于胃,游溢精气,上输于脾,脾气散精,上归于肺,通调水道,下输膀胱,水精四布,五经并行”。脾主升清,肺主肃降,相互协调,水谷精微得以布散营养周身。COPD 肺病日久子病及母,肺脾失调,痰饮水湿积聚成邪,既是病理产物,又成为致病因素相互为患,耗伤正气,影响肺肠微生态平衡,使机体免疫力下降,诱发疾病的发生。COPD 肺脾气虚日久,精微物质匮乏,肠道菌群的生理机能受损,肠道免疫屏障对黏膜表面的各种抗原无法正确反映,肠道菌群可能失去对正常菌群的抗原耐受^[35],人体与微生态环境失衡,菌群易位,此时的正常菌群则由“正气”转变为“邪气”,进一步削弱肠道原本的定植抗力,从而表现出对致病邪气易感,易加重的趋势,这也可能与 COPD 患者每于环境变化则加重这一疾病特点密切相关。

COPD 大多以肺气虚-肺脾两虚-肺脾肾虚的中医模式传变^[36],肺脾同气相求,肺脾两虚证是疾病传变的关键一环。COPD 肺脾气虚患者大多表现为营养不良和免疫力低下,致病菌可能通过各种途径引起呼吸道慢性炎症,肺部微生态失衡,肺部天然保护屏障受到破坏,诱发加重疾病。儿童早期接触微生物可获得后期环境暴露的耐受,减少免疫介导疾病如炎症性肠病(IBD)和哮喘的发病率。此外,

在无茵(GF)小鼠中,恒定自然杀伤T(iNKT)细胞聚集在结肠固有层和肺中,与无特定病原体的小鼠相比,IBD和过敏性哮喘模型的发病率增加。这与趋化因子配体(CXCL)16的肠和肺表达增加有关,而CXCL16与黏膜iNKT细胞增加有关^[37-38],因此呼吸道菌群在介导肺的免疫屏障方面发挥着重要的作用,也可通过调节免疫细胞的发育并且发挥局部免疫功能,获得免疫保护。与肠道菌群类似,肺微生物群即使在低浓度下也通过启动免疫系统对宿主免疫产生重要影响,而肺中不平衡的生态系统可能会导致呼吸道疾病的发展^[22]。COPD后期肺脾两虚存在肺部菌群失调,其介导的炎症反应和免疫受损可能在疾病后期影响着COPD的远期及预后。

4 COPD 微生态失调的中医论治探析

中医药在调控COPD微生态失调有着巨大的潜力和优势,呼吸道、肠道微生态不仅介导人体的健康和疾病,同时也是中医药发挥疗效的关键介质。中药所含的苷类物质靠微生物作用转化为活性物质而发挥中药的疗效。综合上述,挖掘肺与大肠相表里,脾与小肠相通,肺脾太阴同气相求的中医原理,借鉴现代医学研究成果与其相通之处,可试从以下几点论治COPD微生态失调,①肺肠同治,调气祛湿。伤寒有是言“喘家作,桂枝汤,加厚朴、杏仁佳”,厚朴、杏仁配伍,通腑降肺,应和肺合大肠之说,共奏降气平喘之功。《温病条辨·中焦篇》云:“喘促不宁,痰涎壅滞,右寸实大,肺气不降者,宣白承气汤主之。”方中从表里疏泄邪热,体现了肺肠同治的思想^[39],从肠论治COPD能减轻肺组织损伤,肺肠同治思想存在形态学证据^[40]。临床研究显示,常规西药治疗基础上运用复方苍术方能改善COPD肠道菌群失调、抑制炎症反应、提高肺功能和免疫功能,从而改善COPD临床症状^[41]。②健脾调肠,抵御外邪。脾为之卫,旺则不受邪。吴秀等^[42]研究发现,四君子汤的多糖成分可升高脾虚模型小鼠白细胞数量和sIgA分泌水平,增强定植抗力(双歧杆菌/大肠埃希菌),在调节肠道菌群稳态的同时,恢复脾虚的免疫状态。此外,相关研究归纳总结发现,中医常用的健脾方剂如补中益气汤、参苓白术散、七味白术散、香砂六君子汤等在维持肠道菌群稳态平衡发挥了巨大优势^[43-44]。③培土生金,共筑藩篱。脾土生肺金,运用健脾益肺的方法亦可调节肺部微生态平衡,有助于增强肺部局部免疫,筑实微生态屏障之藩篱。临床研究表明,培土生金代表方参苓白术散对脾虚小鼠肠道菌群失调具有调整作用,

双歧杆菌、乳酸杆菌等数量恢复正常,肠壁肌层结构、肠黏膜微绒毛排列紊乱、线粒体肿胀显著改善^[45]。④扶正祛邪,恢复稳态。COPD微生态失衡关乎呼吸道、肠道,外邪侵袭、饮食、情志、长期烟雾刺激、抗生素治疗等多种因素都可能引起机体的微生态失调^[46],引起免疫失衡而诱发COPD的发生或加重。因此扶正祛邪前提需辨别何为真正的邪,祛邪并非单纯杀菌和抑菌,而应致力于恢复机体与微生态之间的稳态平衡。综上,关于COPD微生态失调的内涵值得进一步研究。

5 结语

肠道微生态一直是目前的研究热点,随着宏基因组测序技术的广泛应用,COPD微生态研究尚处于起步阶段且有关临床研究尚缺乏,但目前越来越多证据指向肺肠微生态的变化与呼吸系统疾病密切相关。中医微生态学的研究则发挥着巨大的潜力和优势,例如肺与大肠相表里理论是古人长期实践、司外揣内等总结而来,现代医学慢慢从微观的角度赋予其新的生命,肺与大肠相表里的理论对于COPD的研究及治疗具有深远的意义。但是COPD微生态的临床研究模式仍需突破,如何利用微生态研究打破传统研究模式的禁锢仍需进一步探索。著名院士仝小林提出态靶医学^[47],即宏观调态与微观打靶相结合才是打开中医研究的新道路,因此结合本文COPD肠道微生态的中医模式探讨,笔者认为可围绕肺-脾-肠的宏观调态下,以证候为纲,开展针对呼吸道、肠道菌群靶的靶方靶药研究,进一步研究COPD呼吸道、肠道微生态的关联,或许有助于未来克服抗生素的局限,开创COPD的新治疗。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] WANG C, XU J, YANG L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): A national cross-sectional study [J]. *Lancet*, 2018, 391(10131):1706-1717.
- [2] OJHA U C, SINGH D P, CHOUDHARI O K, et al. Correlation of severity of functional gastrointestinal disease symptoms with that of asthma and chronic obstructive pulmonary disease: A multicenter study [J]. *Int J Appl Basic Med Res*, 2018, 8(2):83-88.
- [3] WEDGWOOD S, GERARD K, HALLORAN K, et al. Intestinal dysbiosis and the developing lung: The role of Toll-like receptor 4 in the gut-lung axis [J]. *Front Immunol*, 2020, doi: 10.3389/

- fimmu. 2020. 00357.
- [4] ZHANG D, LI S, WANG N, et al. The Cross-talk between gut microbiota and lungs in common lung diseases [J]. *Front Microbiol*, 2020, doi: 10.3389/fmicb. 2020. 00301.
- [5] 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.
- [6] 肖懿瑶, 张纾难. 肠道菌群和呼吸系统疾病相关性的研究进展[J]. *中国全科医学*, 2021, 24(9):1165-1172.
- [7] 金津, 敬岳, 李得民, 等. 肠道菌群与慢性阻塞性肺疾病关系的中西医研究进展[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(11):5316-5320.
- [8] 刘峰, 严晶, 卢冬雪. 肠道微生态研究与中医本质探索[J]. *中医学报*, 2019, 34(9):1859-1863.
- [9] 姜婷, 纪文岩, 陆为民. 从肠道菌群浅析“脾为之卫”的科学内涵与临床应用[J]. *中国中西医结合杂志*, 2020, 40(10):1268-1272.
- [10] 车轶文, 于宁, 翟双庆. 脾与肠道菌群相关性的理论探析[J]. *世界中医药*, 2015, 10(5):703-705, 709.
- [11] MCLOUGHLIN R M, MILLS K H. Influence of gastrointestinal commensal bacteria on the immune responses that mediate allergy and asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127(5):1097-1109.
- [12] LYNCH S V, PEDERSEN O. The human intestinal microbiome in health and disease[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(24):2369-2379.
- [13] 吴仲文, 李兰娟, 马伟杭, 等. 肠道微生物定植抗力的新指标——B/E值[J]. *浙江预防医学*, 2000, (7):4-5.
- [14] 祝世讷. 研究和建立中医微生态学[J]. *山东中医药大学学报*, 1997, (4):3-7, 80.
- [15] 滕俊, 唐卓然, 李渊, 等. 肠道菌群对慢性阻塞性肺疾病的影响研究[J]. *中国微生态学杂志*, 2021, 33(6):732-735.
- [16] BECK J M, YOUNG V B, HUFFNAGLE G B. The microbiome of the lung [J]. *Transl Res*, 2012, 160(4):258-266.
- [17] DANG A T, MARSLAND B J. Microbes, metabolites, and the gut-lung axis [J]. *Mucosal Immunol*, 2019, 12(4):843-850.
- [18] EINARSSON G G, COMER D M, MCILREAVEY L, et al. Community dynamics and the lower airway microbiota in stable chronic obstructive pulmonary disease, smokers and healthy non-smokers [J]. *Thorax*, 2016, 71(9):795-803.
- [19] ALLAIS L, KERCKHOF F M, VERSCHUERE S, et al. Chronic cigarette smoke exposure induces microbial and inflammatory shifts and mucin changes in the murine gut [J]. *Environ Microbiol*, 2016, 18(5):1352-1363.
- [20] BIEDERMANN L, ZEITZ J, MWINYI J, et al. Smoking cessation induces profound changes in the composition of the intestinal microbiota in humans [J]. *Plos One*, 2013, 8(3):e59260.
- [21] NAKAMURA Y, HARADA K, YAMAMOTO I, et al. Human pulmonary hypoplasia. Statistical, morphological, morphometric, and biochemical study [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 1992, 116(6):635-642.
- [22] 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.
- [23] SZE M A, DIMITRIU P A, HAYASHI S, et al. The lung tissue microbiome in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185(10):1073-1080.
- [24] ZHENG X L, YANG Y, WANG B J, et al. Synchronous dynamic research on respiratory and intestinal microflora of chronic bronchitis rat model [J]. *Chin J Integr Med*, 2017, 23(3):196-200.
- [25] 郑秀丽, 杨宇, 郑旭锐, 等. 从肺肠菌群变化的相关性探讨“肺与大肠相表里”[J]. *中华中医药杂志*, 2013, 28(8):2294-2296.
- [26] 田景绘, 张国际, 祁双宝. 肠道菌群失调临床分析与研究[J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2012, 15(9):1390-1391.
- [27] 刘天浩, 程羽, 戴晨, 等. 基于“肺与大肠相表里”探讨调节肠道菌群干预慢性阻塞性肺疾病[J]. *辽宁中医杂志*, 2017, 44(11):2441-2444.
- [28] 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.
- [29] 王根旺, 晁丹, 齐南. 五脏穿凿论浅析[J]. *中医文献杂志*, 2013, 31(4):28-30.
- [30] 姜婷, 纪文岩, 陆为民. 从肠道菌群浅析“脾为之卫”的科学内涵与临床应用[J]. *中国中西医结合杂志*, 2020, 40(10):1268-1272.
- [31] KHOSRAVI A, YANEZ A, PRICE J G, et al. Gut microbiota promote hematopoiesis to control bacterial infection [J]. *Cell Host Microbe*, 2014, 15(3):374-381.
- [32] BALMER M L, SCHURCH C M, SAITO Y, et al. Microbiota-derived compounds drive steady-state granulopoiesis via MyD88/TICAM signaling [J]. *J Immunol*, 2014, 193(10):5273-5283.
- [33] 郎笑梅, 王再谟. 脾虚泄泻患者T细胞亚群的测定[J]. *中医药研究*, 1998, (1):47-48.
- [34] LIN Z, YE W, ZU X, et al. Integrative metabolic and microbial profiling on patients with Spleen-yang-deficiency syndrome[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):6619.
- [35] 彭颖, 李晓波. 脾虚证与肠道微生态[J]. *世界华人*

- 消化杂志, 2012, 20(34): 3287-3291.
- [36] 陈远彬, 吴蕾, 于旭华, 等. “培土生金”中医理论溯源及治疗慢性阻塞性肺疾病的古籍文献研究[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(6): 1193-1196.
- [37] OLSZAK T, AN D, ZEISSIG S, et al. Microbial exposure during early life has persistent effects on natural killer T cell function[J]. Science, 2012, 336(6080): 489-493.
- [38] BELKAID Y, HAND T W. Role of the microbiota in immunity and inflammation[J]. Cell, 2014, 157(1): 121-141.
- [39] 李鸿涛, 高思华, 王柳青, 等. 藏象学说中“肺与大肠相表里”内涵及其在温病辨治中的运用[J]. 中医杂志, 2011, 52(4): 271-273.
- [40] 贾旭, 钟相根, 李宇航, 等. “从肠论治”对慢性阻塞性肺疾病模型大鼠肺组织病理学影响[J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(7): 1439-1440.
- [41] 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.
- [42] 吴秀, 周联, 罗霞, 等. 四君子汤多糖对脾虚小鼠肠道菌群及免疫功能的影响[J]. 中药药理与临床, 2014, 30(2): 12-14.
- [43] 马祥雪, 王凤云, 符俊杰, 等. 基于肠道菌群的中医健脾方剂作用机制的研究现状与思考[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(5): 210-215.
- [44] 封慧, 朱欣轶, 王长松. 健脾中药对肠道微生态作用机制研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 25(10): 137-140.
- [45] 杨旭东, 张杰, 王崑. 参苓白术散对脾虚小鼠肠保护作用及其机制的研究[J]. 牡丹江医学院学报, 2009, 30(5): 9-11.
- [46] 孔凡华, 成泽东. 肠道菌群失调的中医病机探讨[J]. 江西中医药大学学报, 2016, 28(6): 6-7, 13.
- [47] 全小林. 态靶医学——中医未来发展之路[J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(1): 16-18.

[责任编辑 张丰丰]

· 书讯 ·

静脉用药调配中心护理人员实施细节管理的效果分析 ——评《实用静脉用药集中调配管理》

静脉用药调配中心护理管理是指在符合国家规范、依据药物特性设计的操作环境,可供直接输注的加药输液、维护患者用药安全的药学护理管理。静脉用药调配中心护理管理建立健全规章制度、人员岗位职责和相关技术规范、操作规程,加强静脉用药调配中心的建设与管理,规范临床静脉用药集中调配行为,保障用药安全,促进合理用药,并严格执行落实。

现主流护理管理推荐细节管理,意味着更完美的管理效果,为了进一步加强医院静配中心护理工作,为人们提供优质的护理服务,实施细节管理的模式,加强护理服务质量的环节管理,对护理服务中的瓶颈问题,运用科学细节的管理方法,促进了护理服务质量的全面提升。细节管理是指在一定的环境中,围绕管理战略的实施,将每一个管理环节的数据化、精确化,不忽略细节上的问题。细节护理服务是以细节为中心,提高工作质量,简化工作流程,为病人患者提供优质、高效、满意、放心的护理服务。

《实用静脉用药集中调配管理》陈婷,方晴霞主编,由浙江大学出版社2018年6月出版。该书系统阐述医院静脉用药集中调配的理论和操作规范。内容包括静脉用药集中调配中心的概念、建设及维护、无菌操作技术、静脉药物治疗知识和调配过程的各个环节,如静脉药物医嘱审核、调配操作规程、中心的规范化管理、问题处理及应急管理。该书适合于想要了解静配中心护理相关知识的医护人员,以下主要介绍静配中心的细节护理的实施及效果。静配中心以细节管理为主,始终秉承服务患者的理念,以护理管理解决问题,更好地方便临床工作,从而提高满意度,不断提升护理质量。静配中心的管理为临床提供了安全、有效的静脉药物治疗服务,确保了药物配伍的合理性、准确性和安全性,提高了静脉用药输液的质量,在提高输液安全性的基础上减少了静配中心护理人员的工作量。专业的配置与不仅保证了药物使用的安全性,也避免了部分危害性药物对外界环境的污染,保护了配液人员的身体健康。静配中心细节护理进行审核过程中,有问题及时与医生沟通并退回医嘱。在配置输液过程中发现如药品颜色变化、出现浑浊、漏液等问题时护士及时反映,药师及时解决。静配中心细节护理重点加强内部管理,强化质量、风险意识,把差错及内部损耗降至最低,保持零差错率,做到全心全意为临床服务。细节护理是从患者的核心利益出发的一种护理模式,其目的在于将静配中心的护理工作做精、做细、做好、做到位,规避护理风险,保质保量完成静脉中心护理工作。细节护理的实施需要护理人员具备扎实的理论基础和操作技能,严格执行静脉中心各项规章制度,将责任落实到位,保证服务质量,杜绝安全隐患,细心耐心做好静配中心工作。用管理让细节护理服务走向标准化,护理秉持认真的态度,形成良好的习惯,让细节的行为融入到每一项护理工作中。随着细节护理管理理念、工具的革新,细节护理的核心也被更细致地监控管理着。细节护理的健康教育和静配中心护理对患者用药病情掌握情况等专项质控的建立和监测使优质护理服务的核心内涵的评价和改进更加精准具体。为进一步深化细节护理服务工作内涵,以提升职业素质、细节护理服务,提升服务水平,持续改进细节护理,以严谨的态度抓好每项护理工作的全程质量管理。通过一系列改善护理服务措施,不断提升护理人员形象和服务质量内涵,细节护理服务以良好的习惯,真正把患者至上的理念落实到护理工作常态中。

《实用静脉用药集中调配管理》静脉用药调配中心科学的管理模式、标准化的静脉药物配置技术、细节护理的工作模式,保障了患者的静脉用药安全,体现了静配中心以病人为中心的护理服务理念。静配中心护理的细节护理的实施,提供给患者优质的护理体验。

(作者王宇贤,李晓晶,钱佳路,河北北方学院附属第一医院,河北张家口 075000)